

## 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

- 1 سفتریاکسون و احتمال بروز نارسایی کلیوی در کودکان
- 2 نکات درمان با استاتین ها مطابق دستورالعمل AHA/ACC سال ۲۰۱۳
- 3 ویتامین D و اثرات متفاوت آن در بیماران مبتلا به آسم



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

با تشکر:  
دکتر ندا بهزادنیا  
دکتر فاطمه بساری  
دکتر مرتضی طاهری

گرافیک و صفحه آرایی:  
امین جهرمی

## مابنامہ 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







## سفترياکسون و احتمال بروز نارسايي کليوي در کودکان

سفترياکسون، آنتی بیوتیکی که بطور معمول جهت درمان عفونت های دوران کودکی مورد استفاده قرار می گیرد، می تواند منجر به بروز عوارضی نظیر سودولیتیزیس صفراوی، نفرولیتیزیس و ایجاد رسوب در مثانه شود. تشکیل کریستال های ادراری با قابلیت اتصال به سلول های توبولار کلیوی که با پتانسیل ایجاد نارسایی کلیوی همراه است، در طی درمان با سفترياکسون مشاهده شده است. همچنین شواهدی مبنی بر نارسایی حاد کلیوی با علت پس کلیوی (PARF) مرتبط با سفترياکسون، هر چند نادر، وجود دارد. هدف از این مطالعه گذشته نگر، ارزیابی تظاهرات بالینی، درمان و پیامدهای PARF مرتبط با سفترياکسون در کودکان بوده است. در این مطالعه ۳۱ مورد PARF به دنبال درمان با سفترياکسون، بدون سابقه بیماری کلیوی یا سنگ های مجاری ادراری که در بین سال های ۲۰۱۲-۲۰۰۳ در بیمارستان Tongji چین پذیرش شده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. تاریخچه درمان با سفترياکسون در ۹ مورد از بیماران در پرونده بیمار و در ۲۲ مورد دیگر بر اساس گزارش والدین کودکان مشخص گردید. دوز دریافتی سفترياکسون در ۱۳ بیمار مورد مطالعه مشخص شد و با محدوده ۷۰-۱۰۰ mg/kg روزانه و متوسط ۸۶/۷ mg/kg روزانه بدست آمد.

از ۳۱ بیمار مورد مطالعه، ۲۳ مورد پسر و ۸ مورد دختر و با متوسط سنی ۵/۱ سال (محدوده سنی ۱-۱۲ سال) بودند. مدت درمان با سفترياکسون، قبل از بروز PARF، به طور متوسط ۵/۲ روز (محدوده زمانی ۷-۳ روز) گزارش شده است. در تمامی ۳۱ کودک مورد مطالعه بروز ناگهانی آنوریا برای حداقل ۲۴ ساعت گزارش شد. سایر علائم بالینی در این کودکان، درد پهلو (یک یا دو طرفه) در کودکان با حداقل سن ۳ سال، بی قراری در کودکان با سن کمتر از ۳ سال و تهوع و استفراغ بوده است. نتایج بدست آمده از بررسی اولتراسوند حاکی از وجود هیدرونفروز خفیف در ۲۵ مورد از کودکان و سنگ های حالب در ۱۱ مورد از ۳۱ مورد بود. تشخیص PARF بر مبنای علائم بالینی (آنوریای ناگهانی، درد پهلو در معاینات فیزیکی) و نتایج آزمایشگاهی (سرم کراتینین و یا اوره نیتروژن) صورت گرفت. دارو درمانی بیماران شامل درمان با انیسودامین (اسپاسمولیتیک)، سدیم بی کربنات، آنتی بیوتیک، آلبومین و دگزامتازون با دوز پایین بود. پس از گذشت ۴-۱ روز از شروع دارو درمانی، ۹ مورد بهبود یافته و ۲۱ مورد که به درمان دارویی پاسخ ندادند، تحت کاتتریزاسیون حالب قرار گرفتند. تنها در یک مورد که به کاتتریزاسیون نیز پاسخ نداد، پس از انجام ۳ جلسه همودیالیز، جریان طبیعی ادرار مجدداً برقرار شد و در نهایت همه ی کودکان بهبود پیدا کردند.

آنالیز tandem mass spectrometry سنگ های ادراری در ۴ نفر از کودکان مورد مطالعه، حاکی از وجود سفترياکسون به عنوان جزء اصلی آنها بود. نتایج بدست آمده از این مطالعه نشان دادند که مصرف سفترياکسون می تواند یکی از عوامل ایجاد PARF در کودکان باشد و تشخیص زود هنگام و شروع سریع دارو درمانی، نکات بسیار مهم در درمان این بیماران می باشند. همچنین کاتتریزاسیون برگشتی حالب در موارد عدم پاسخ به درمان دارویی مؤثر خواهد بود. توصیه می شود، چنانچه کودک دریافت کننده سفترياکسون با تظاهرات آنوریا یا درد پهلو مشاهده شد، دارو سریعاً قطع و تست های خونی تشخیصی و سونوگرافی کلیه انجام شود. به علاوه چنانچه بروز PARF در مورد بیماری تأیید شد، مصرف سفترياکسون قطع و به صورت مادام العمر از مصرف آن باید اجتناب شود و درمان مناسب PARF هرچه سریعتر آغاز گردد.

منبع:

Antibiotic could cause pediatric renal failure. Available at: <http://www.medscape.org/viewarticle/823180> [Accessed June 2014].

<sup>1</sup>PARF: Postrenal acute renal failure



## نکات درمان با استاتین ها مطابق دستورالعمل AHA/ACC سال ۲۰۱۳



بر حسب شواهد بدست آمده از کارآزمایی های بالینی متنوع، ۴ دسته از بیماران هستند که از دارو درمانی با استاتین ها نفع می برند:

۱- بیماران با شواهد بالینی ASCVD<sup>۱</sup>

شواهد بالینی ASCVD شامل موارد زیر می باشد:

سندرم های کرونری حاد، سابقه MI، آنژین پایدار یا ناپایدار، Stroke، TIA، بیماریهای عروق محیطی با منشأ آترواسکلروتیک و revascularization عروق کرونر یا سایر شریانها

۲- افرادی که  $LDL-C \geq 190$  (mg/dl) بصورت اولیه دارند.

۳- افراد دیابتی با سن ۷۵-۴۰ سال که  $LDL-C < 189$  دارند ولی علائم بالینی ASCVD را ندارند.

۴- افرادی که  $LDL-C < 189$  دارند و دارای دیابت و یا ASCVD نیستند ولی ریسک ۱۰ ساله ASCVD تخمینی آنها بیشتر و یا مساوی ۷/۵٪ می باشد.

برای محاسبه ریسک ۱۰ ساله ASCVD می توان به آدرس زیر مراجعه کرد:

<http://my.americanheart.org/CVriskcalculator>

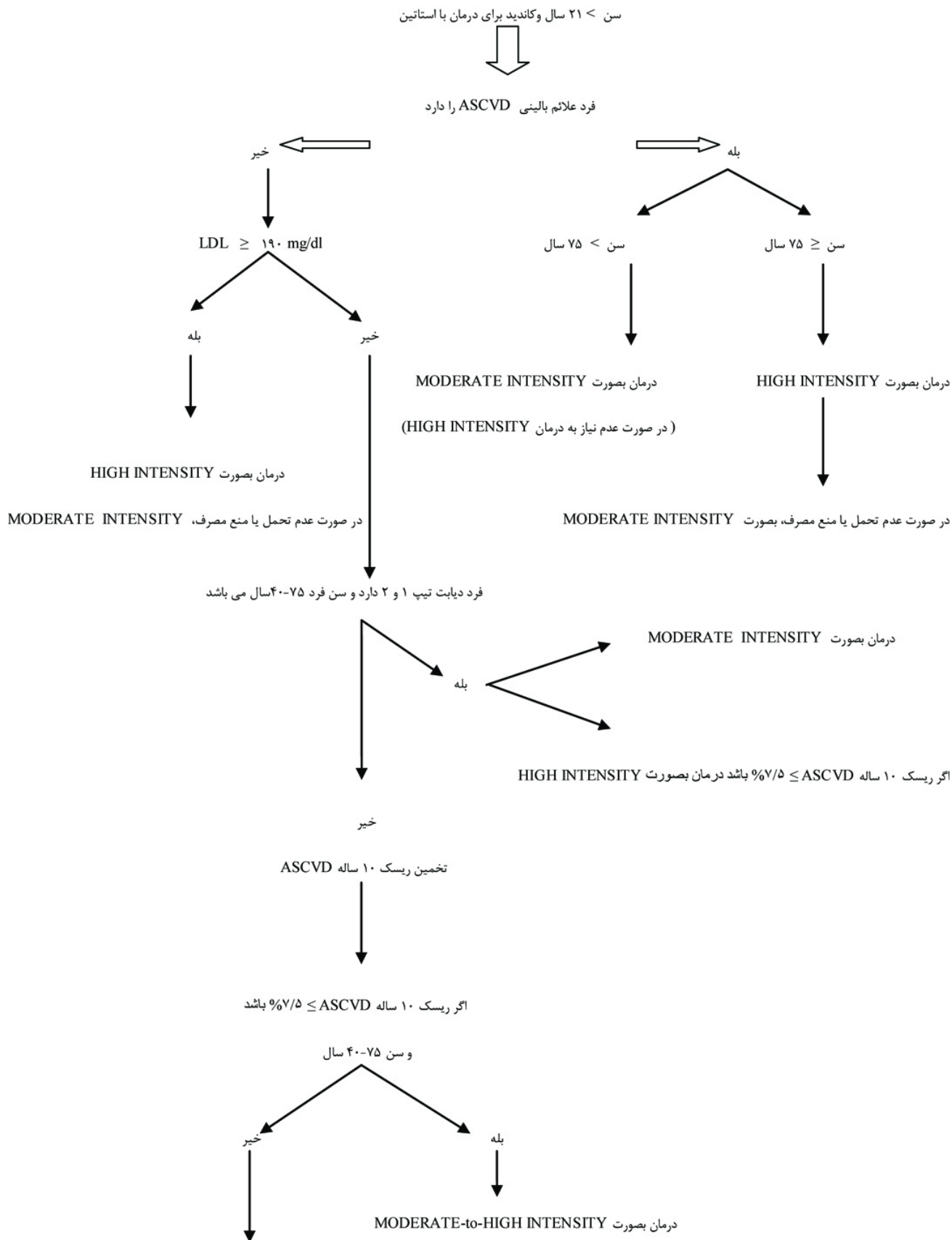
در این دستورالعمل، دسته بندی برای دوز استاتین ها، بر حسب LDL-C هدف بصورت زیر ذکر شده است :

High-intensity	Moderate-intensity	Low-intensity	شدت درمان
کاهش LDL-C پایه به میزان $\leq 50\%$	کاهش LDL-C پایه به میزان ۳۰-۵۰٪	کاهش LDL-C پایه به میزان کمتر از ۳۰٪	میزان LDL-C هدف
Atorvastatin 40-80mg Rosavastatin 20-40mg	Atorvastatin 10-20mg Rosuvastatin 5-10mg Simvastatin 20-40mg Pravastatin 40-80mg Lovastatin 40mg Fluvastatin XL 80mg Fluvastatin 40mg bid Pitavastatin 2-4mg	Simvastatin 10mg Pravastatin 10-20mg Lovastatin 20mg Fluvastatin 20-40mg Pitavastatin 1mg	دوز داروها

• اگرچه simvastatin با دوز ۸۰ mg/day در کارآزمایی های مختلف مورد استفاده قرار گرفته است، ولی FDA استفاده از این دوز را به علت افزایش ریسک میوپاتی توصیه نمی کند.



### توصیه برای درمان با استاتین ها جهت پیشگیری از ASCVD



مزیت استفاده از استاتین ها در پیشگیری از ASCVD در سایر گروهها مشخص نیست. سایر فاکتورها در نظر گرفته شود.



- برای شروع درمان با استاتین ها در افرادی که قبلاً استاتین دریافت نکرده اند، ابتدا پروفایل لیپید فرد (ترجیحاً بصورت ناشتا)، ALT, CK و علل ثانویه دیس لیپیدمی (مانند رژیم غذایی، داروهای مانند دیورتیکها، سیکلوسپورین و استروئیدها که می توانند LDL-C را افزایش دهند و یا استروژن، استروئید، اسیدهای صفراوی، مهارکننده های پروتئاز و یا رتینوئیک اسید که TG را افزایش می دهند و بیماریهای همراه فرد و شرایطی مانند دیابت و چاقی) بررسی می شوند.
  - در افراد بالای ۲۱ سال هرگاه  $LDL-C \geq 190$  (mg/dl) یا  $TG \geq 500$  (mg/dl) باشد، باید از نظر هیپرلیپیدمی ثانویه بررسی شوند.
  - در افراد بالای ۲۱ سال با  $LDL-C \geq 190$  (mg/dl) اولیه، اگر با استفاده از رژیم استاتین به LDL-C هدف نرسیم می توان برای کاهش LDL-C از داروهای دیگر علاوه بر استاتین استفاده نمود.
  - طبق نظر متخصصین در افراد دچار نارسایی قلبی با کلاس NYHA<sup>1</sup> II-IV و یا آنهایی که بصورت نگهدارنده همودیالیز می شوند، توصیه ای در مورد شروع و یا قطع درمان با استاتین ها بصورت مشخص وجود ندارد.
  - در افرادی که در گروههای مذکور در الگوریتم بالا قرار نمی گیرند (مانند افراد زیر ۴۰ سال یا بالای ۷۵ سال یا در افراد با  $LDL-C < 189$  که علائم ASCVD یا دیابت ندارند) توصیه می شود که مزایای شروع، ادامه یا افزایش دوز استاتین ها، عوارض جانبی، تداخلات دارویی و ترجیح بیمار بررسی شوند و بر اساس آن تصمیم گیری شود.
- شرایطی که می تواند فرد را مستعد عوارض ناشی از درمان با استاتین ها نماید عبارتند از :
- ۱- وجود بیماریهای همراه مانند نارسایی کلیوی و کبدی
  - ۲- سابقه قبلی عدم تحمل گلوکز و یا بیماریهای عضلانی
  - ۳- بالا بودن ALT به میزان بیشتر از ۳ برابر نرمال بدون علت خاص
  - ۴- استفاده از داروهای که متابولیسم استاتین ها را تحت تاثیر قرار می دهند.
  - ۵- سن بالای ۷۵ سال



<sup>1</sup>New York Heart Association

• در طی درمان با استاتین‌ها، در صورت بروز عوارضی مانند درد عضلانی، سفتی یا کرامپ عضلانی و ضعف عمومی منطقی است تا سطح CK اندازه گرفته شود و اگر علائم فرد خفیف تا متوسط بود، میتوان مصرف استاتین را قطع کرد تا شرایط را بررسی نمود :

۱- شرایطی مانند هیپوتیروئیدی، اختلال عملکرد کبد و کلیه، بیماریهای روماتولوژیک، کمبود ویتامین D و یا بیماریهای اولیه عضلانی را بررسی می کنیم.

۲- اگر علائم فرد بهبود یافت و منع مصرفی برای استاتین‌ها وجود نداشت، می توان دارو را با دوز اولیه و یا کمتر برای بیمار آغاز کرد و دوباره علائم و شرایط فرد را تحت نظر گرفت، اگر علائم عضلانی دوباره پدیدار شدند، استاتین دریافتی را قطع کرده و در صورت بهبود علائم می توان استاتین دیگری را با دوز کم برای بیمار آغاز نمود و هرگاه این دوز کم تحمل شد، میتوان آنرا بصورت آهسته افزایش داد.

۳- اگر ۲ ماه بعد از قطع استاتین، علائم عضلانی و یا CK افزایش یافته و به حالت اولیه باز نگشتند، علل دیگری را به غیر از استاتین باید در فرد بررسی کرد.

۱۲-۴ هفته بعد از درمان با استاتین‌ها پاسخ فرد به درمان با بررسی پروفایل لیپید فرد (ترجیحاً بصورت ناشتا) انجام می شود :

• اگر به پاسخ درمانی مطلوب رسیده بودیم، پایش درمان هر ۱۲-۳ ماه ادامه می یابد.

• در صورت نرسیدن به پاسخ مطلوب، میزان همکاری فرد با رژیم دارویی و شرایطی مانند افزایش دوز داروها و اصلاح سبک زندگی فرد را در نظر گرفته، و پایش درمان را ۱۲-۴ هفته بعد انجام می دهیم.

• متخصصین، ممکن است در افراد با خطر بالا ( افرادی که دیابت دارند و یا  $LDL-C > 190$  (mg/dl) و یا ASCVD دارند) و به پاسخ درمانی مطلوب نرسیده اند، داروهای دیگری علاوه بر استاتین که سطح کلسترول را پایین می آورند همانند نیاسین، مهار کننده های جذب کلسترول، فیبرات ها و یا  $\omega$ -3 را به رژیم درمانی اضافه نمایند.

منبع:



## ویتامین D و اثرات متفاوت آن در بیماران مبتلا به آسم

در کنفرانس بین المللی انجمن توراسیک آمریکا در سال ۲۰۱۴ نتایج بررسی های انجام شده در مورد تأثیر ویتامین D در کاهش میزان شکست درمان اولیه و همچنین کاهش حملات تنگی نفس در مبتلایان به بیماری آسم، اعلام گردید. مطالعات گذشته نگر انجام شده در ۹ مرکز پزشکی وابسته به مرکز آسم، مرکز ملی قلب و ریه و شبکه انستیتوی خونی آمریکا، نشان دادند که سطوح سرمی پایین ۲۵- هیدروکسی ویتامین D (کمتر از ۳۰ ng/ml) در مبتلایان به بیماری آسم با پاسخ دهی بیش از حد راه های هوایی، نقص عملکرد ریه، افزایش حملات تنگی نفس و کاهش پاسخ دهی به درمان با کورتیکواستروئیدها، در ارتباط می باشد.

در مطالعه حاضر، ۴۰۸ بیمار مبتلا به آسم علامت دار، با سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D کمتر از ۳۰ ng/ml به دو دسته دریافت کننده مکمل ویتامین D (n=۲۰۱) و دریافت کننده پلاسبو (n=۲۰۷) تقسیم شدند. تمامی بیماران در هر دو دسته، داروی سیکلزوناید استنشاقی با دوز ۳۲۰ µg روزانه دریافت می کردند. در صورتیکه پس از ۱۲ هفته، کنترل آسم با موفقیت همراه بود، دوز سیکلزوناید به ۱۶۰ µg روزانه برای مدت ۸ هفته کاهش داده شد و چنانچه علائم بیمار همچنان تحت کنترل بود، دوز دارو مجدداً به ۸۰ µg روزانه برای مدت ۸ هفته دیگر کاهش یافت.

نتیجه این بررسی نشان داد که در زمان بروز شکست درمان اولیه (که با کاهش عملکرد ریه و افزایش استفاده از بتا آگونیستها، کورتیکواستروئیدهای سیستمیک و مراقبت های درمانی تعریف می شود) تفاوت مشخصی بین دو گروه دریافت کننده ویتامین D و پلاسبو، وجود ندارد. همچنین در تعداد عود حملات نیز تفاوت قابل ذکری بین دو گروه، گزارش نشد. این در حالی است که پس از گذشت ۲۸ هفته از شروع درمان، تفاوت واضح و معنی داری در مجموع دوز سیکلزوناید تجویزی بین دو گروه دریافت کننده ویتامین D و پلاسبو مشاهده شد (۱۱۱/۳ µg/day در مقابل ۱۲۶/۲ µg/day) [P= ۰/۰۲].

علاوه بر این، شکست کلی درمان آسم و همچنین میزان عود حملات آسم نیز در بیماران گروه دریافت کننده ویتامین D که به سطح سرمی نرمال ویتامین D رسیده بودند، به شکل معناداری کاهش یافت.

به عبارتی تجویز مکمل ویتامین D در میزان کلی شکست درمان اولیه یا عود حملات در بیماران مبتلا به آسم و با سطح سرمی پایین ویتامین D تأثیر معناداری ندارد اما در بیمارانی که به سطح نرمال ویتامین D رسیدند، کاهش مشخصی در میزان عود حملات و شکست درمان اولیه ایجاد شد. از نظر مقایسه معایب و مزایای استفاده از مکمل ویتامین D در این بیماران، مزایای کافی و معایب کمی وجود دارد اما برای نتیجه گیری قطعی باید کارآزمایی ها و مطالعات بیشتری صورت پذیرد.

منبع:

Vitamin D gets mixed results in prospective asthma trial. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/825444> [Accessed May 2014].





بخش مراقبت‌های دارویی  
بیمارستان مسیح دانشوری، خیابان شهید باهنر، انتهای دارآباد  
تلفن: ۲۰۱۰۵۰۵۰ - داخلی: ۲۱۷۰، ۲۰۶۶  
خط مستقیم: ۲۰۱۰۹۵۰۳