

## آنتی هیستامینهای نسل دوم

اولین آنتی هیستامینهایی که وارد بازار دارویی ایران گردیدند آنتی هیستامینهای نسل اول نام گرفتند. این آنتی هیستامینها از نظر ساختمانی در ۶ دسته قرار دارند که کارآرائی مشابه، لیکن عوارض جانبی متفاوتی دارند و عبارتند از: اتیلن دی آمینها (پیریلامین، آنتازولین)، اتانول آمینها (دیفن هیدرامین، کلماستین، دیمن هیدرینات)، آلکیل آمینها (دکس کلرفنیرامین، کلرفنیرامین) فنوتیازینها (پرومتازین) پی پرازینها (سیکلیزین، هیدروکسی زین، مکلزین، تی اتیل پرازین) و پی پیریدینها (سیپروهیتادین، آزاتادین). عوارض جانبی نسبتاً شایع این داروها شامل عوارض آنتی کلینرژیک (خشکی دهان، بینی و حلق) و با شیوع کمتر عوارض گوارشی (تهوع، استفراغ، سوزش سردل، اسهال) و به طور نادر اثرات شبه آتروپینی مانند تاری دید و احتباس ادرار می باشد. در کودکان و بعضی از بالغین حساس، هیجان، بی قراری، و تحریک پذیری می تواند رخ دهد. *اما شایعترین عارضه جانبی این داروها خواب آلودگی است. (۲۰-۱۰٪ بیماران دریافت کننده) که براساس سن، حساسیت فردی، نوع دارو و دوز مصرفی متغیر می باشد. علاوه بر خواب آلودگی سایر علائم دپرسیون CNS مانند عیب هماهنگی عضلات، سرگیجه، کاهش تمرکز حواس نیز ممکن است رخ دهد. عارضه خواب آلودگی ممکن است موقع رفتن به رختخواب مطلوب باشد اما در ساعات روز یک عارضه جدی بوده و این داروها در صورت رانندگی و یا کار با وسایلی که نیاز به هوشیاری و هماهنگی حرکتی دارند مصرف گردند. در واقع یک آنتی هیستامین مطلوب باید قدرت زیادی داشته باشد و اثرات بالینی خود را در مدت زمان کوتاهی پس از مصرف اعمال نماید همچنین باید طول اثر آن حداقل ۲۴ ساعت بوده و عاری از عوارض ناخواسته باشد. بدلیل دور بودن آنتی هیستامینهای نسل اول از این حالت ایده آل، آنتی هیستامینهای نسل جدیدتر (نسل دوم) وارد بازار دارویی گردیدند. از آنتی هیستامینهای نسل دوم می توان ترفنادین (Terfenadine)، استمیزول (Astemizol) با نام تجاری هیسمانال، لوراتادین (Loratadine) و ستیریزین (Cetirizine) را نام برد. این داروها نسبت به آنتی هیستامینهای نسل اول از نظر ساختمانی و فارماکودینامیک متفاوت می باشند و به شکل متفاوتی به گیرنده HI هیستامین متصل می شوند اتصال آنها به گیرنده HI اختصاصی بوده و پیچیده تر از اتصال رقابتی ساده آنتی هیستامینهای نسل اول می باشد. در واقع اتصال و جدا شدن آنها از گیرنده HI آهسته تر بوده و به راحتی از محل اتصال تغییر مکان نمی دهند. این نحوه عملکرد به کاهش یا رفع واکنشهای ناشی از هیستامین در فاصله بین دوزها، بهبود پذیرش بیمار و مهار بیشتر و بهتر گیرنده های HI حتی در موارد وجود غلظت های بالای هیستامین بافتی کمک می کند. برخلاف آنتی هیستامینهای نسل اول که توانائی ۳۰٪ در اتصال به گیرنده های HI محیطی را دارا هستند. نسل دوم توانائی ۱۰۰٪ اتصال به گیرنده های HI محیطی را دارا می باشند. علاوه بر اثر طولانی تر مهمترین مزیت نسل دوم کم بودن عوارض جانبی مخصوصاً خواب آلودگی است. هیچکدام از داروهای این نسل کاملاً فاقد اثر خواب آلودگی نیستند اما شواهد نشانگر عدم توانائی و یا توانی محدود این داروها در عبور از سد خون و مغز و اتصال به گیرنده های HI مغزی می باشند. ترفنادین (Seldane®) اولین آنتی هیستامین نسل دوم بود که جهت درمان رینیت آلرژیک فصلی به بازار عرضه شد. در پی تصویب این دارو توسط FDA در سال ۱۹۸۵ آریتمی های قلبی جدی و گاهاً کشنده شامل Torsade de pointes با این دارو گزارش شد. ریسک فاکتورهای چنین عوارض قلبی شامل اختلالات شدید کبدی، دوز بالا (دوز واحد به اندازه ۳۶۰ میلی گرم) و تجویز همزمان این دارو با مهارکننده سیستم آنزیمی CYP450 3A4 به ویژه اریترومايسين، کلاریترومایسین، ترولیندومايسين، کتوکونازول و ایتراکونازول شناخته شده اند.*

تداخلات مشابهی که منجر به چنین آریتمی های جدی گردد با استمیزول (هیسمانال) نیز گزارش شده است. بر این اساس اخیراً FDA مجوز تمامی فرآورده های حاوی ترفنادین را لغو کرده است و بجای آن داروی *Fexofenadine* متابولیت فعال ترفنادین و آنتاگونیست غیرسداتیو رسپتور HI را تصویب نموده است. تأثیر این دارو روی CNS حداقل بوده و فاقد اثرات جانبی آنتی کلینرژیک و آنتی سروتونرژیک و بلوک رسپتورهای آدرنژیک است که به طور شایع با آنتی هیستامینهای نسل اول دیده می شود. مطالعات کنترل شده با پلاسبو نشان داده اند که فکسوفنادین در بهبود علائم وابسته به رینیت آلرژیک فصلی مؤثر است و برخلاف ترفنادین و استمیزول متحمل کمترین متابولیسم کبدی می گردد. به علاوه هیچگونه تداخل دارویی بارز بالینی و عوارض پیچیده قلبی یا اختلالات الکتروکاردیوگرام

شامل طولانی شدن QTC حتی با دوزهای 480 mg/day با این دارو گزارش نشده است. ستیریزین (Cetirizine) متابولیتی از هیدروکسی‌زین بوده که حداقل متابولیسم کبدی را دارا است. این دارو عمدتاً به صورت تغییر نیافته در ادرار دفع می‌شود. همانند فکسوفنادین هیچگونه تداخل دارویی بارز ناشی از مهار سیستم آنزیمی CYP450 3A4 و طولانی شدن فاصله QTC یا آریتمی قلبی با دوزهای بیشتر از ۴ برابر دوزهای در نظر گرفته شده توسط سازندگان دارو گزارش نشده است. بیشترین عارضه جانبی گزارش شده با آن عبارت است از: خواب آلودگی خستگی و خشکی دهان.

لوراتادین توسط سیستم آنزیمی CYP450 2D6 و CYP450 3A4 متحمل متابولیسم کبدی می‌شود. و داروهای مهارکننده این سیستم باعث افزایش غلظت پلاسمائی لوراتادین می‌گردند اما در ارتباط با افزایش غلظت خونی لوراتادین اثرات مهمی روی فاصله QTC دیده نشده است. مطالعات مقایسه ای، اثربخشی درمانی آنتی‌هیستامینهای نسل دوم را در درمان اختلالات آلرژیک مختلف ارزیابی نموده‌اند. نتایج این تحقیقات نشان داده که معمولاً تمام آنتی‌هیستامینهای نسل دوم اثربخشی یکسانی دارند. بنابر این انتخاب یک آنتی‌هیستامین ایده آل باید بر پایه فقدان اثرات سمیت قلبی یا آنتی‌کلینرژیک، حداقل تداخلات دارویی، فقدان اثرات تجمعی روی CNS و سرعت شروع اثر باشد. هر دو داروی فکسوفنادین و ستیریزین به طور بارزی واجد مشخصات فوق مربوط به یک آنتی‌هیستامین ایده آل می‌باشند.

لوراتادین مانند ستیریزین تداخل دارویی بارزی نداشته و منجر به طولانی شدن QTC و آریتمی قلبی کشنده نمی‌شود. هر دو دارو در درمان رینیت آلرژیک فصلی و کهیر ایدیوپاتیک مزمن، ایمن و کارا می‌باشند. البته ستیریزین شروع اثر سریعتری از لوراتادین دارد. در بین آنتی‌هیستامینهای نسل دوم ستیریزین معمولاً اثر سداتیو بیشتری را بروز می‌دهد.

در درمان رینیت آلرژیک فصلی آنتی‌هیستامینهای نسل دوم اثربخشی بهتری نسبت به پلاسبو و قابل مقایسه با یکدیگر و آنتی‌هیستامینهای نسل اول دارند. در رینیت آلرژیک دائمی ستیریزین و ترفنادین در کنترل علائم شایع این بیماری (تحریک چشمی، احتقان بینی، عطسه، خارش بینی، گلو یا کام) اثربخشی یکسانی داشته اما ستیریزین در بهبود آبریزش بینی ناشی از آن به طور بارزی مؤثرتر از ترفنادین است. در یک مطالعه مقایسه‌ای ستیریزین و ترفنادین نشان داده شده است که ستیریزین در مقابل خارش و ادم همراه با خارش (Wheal) کمی بهتر از ترفنادین بوده و در درمان اریتم کاملاً مؤثرتر از ترفنادین می‌باشد. (شرح کامل فارماکوکنتیک و موارد مصرف آنتی‌هیستامینهای نسل دوم به ترتیب در جداول شماره ۲ و ۳ آورده شده است)

از نظر عوارض جانبی آنتی‌هیستامینهای نسل دوم نسبت به نسل اول بهتر تحمل شده و به علت عبور کمتر از سد خون و مغز اثرات CNS آنها (خواب آلودگی، کاهش هوشیاری و ادراک) به میزان قابل ملاحظه‌ای کمتر است. داروهای نسل اول از سد خون و مغز عبور کرده و روی رسپتورهای H1 نسبتاً غیرانتخابی عمل می‌کنند و عوارض آنتی‌کلینرژیک مانند خشکی دهان، تاری دید، احتباس ادرار، ناتوانی جنسی، یبوست، تکیکاردی و تهوع و عوارض آنتی‌سروتونرژیک مانند تحریک اشتها و افزایش وزن را سبب می‌گردند. البته آنتی‌هیستامینهای نسل دوم دارای تمایل اندک یا بدون تمایل به رسپتورهای موسکارتینی کلینرژیک بوده و عوارض فوق را ندارند. از بین داروهای نسل سوم ستیریزین تنها دارویی است که نسبت به پلاسبو خشکی دهان قابل ملاحظه‌ای ایجاد می‌کند. اکثر داروهای این نسل فاقد فعالیت آنتی‌سروتونینی هستند که منجر به تحریک اشتها یا افزایش وزن شوند اما این اثر با استمیزول اتفاق افتاده است.

بهر حال آنتی‌هیستامینهای نسل دوم بدلیل انتخابی بودن نسبی روی رسپتورهای H1 و حداقل نفوذ از سد خون و مغز واجد مزیت بزرگی در درمان اختلالات آلرژیک می‌باشند. برخلاف نسل اول، این داروها (بجز ستیریزین) غیرسداتیو بوده و عوارض آنتی‌سروتونینی و آنتی‌کلینرژیک قابل ملاحظه‌ای ندارند. در حال حاضر لوراتادین، ستیریزین و فکسوفنادین جانشینهای ایمن ترفنادین و استمیزول بوده و از نظر بالینی فاقد تداخلات دارویی مهم هستند. (رجوع به جدول شماره ۳)

جدول شماره ۱: مقایسه فارماکوکنتیک آنتی‌هیستامینهای نسل دوم

	Astemizole	Cetirizine	Fexofenadine	Loratadine	Terfenadine
Active metabolite	Yes	No	No	Yes	Yes

Absorption	Rapid	Rapid	Rapid	Rapid	Rapid
Protein binding	%97	%93	%60-70	%97	%97
t <sub>1/2</sub> (نیمه عمر)	7-9 days	8-11 hrs.	14.4 hrs.	8-14 hrs.	16-22 hrs.
Onset of Action	20-60 hrs.	15-30 min.	1 hr.	1-3hrs.	1-2 hrs.
Time to peak concentration	1-4 hrs.	1 hr.	1-3 hrs.	1-2 hrs.	1-2 hrs.
Time to peak Effect	4 days	2-3 hrs.	2-3 hrs.	8-12 hrs.	3-4 hrs.
Duration of Action	8 weeks	24 hrs.	12-24 hrs.	24 hrs.	12-24 hrs.
Elimination	Hepatic (CYP450 3A4)	Renal hepatic (minimal)	Renal hepatic (minimal)	Renal hepatic(3A4/2D6)	Hepatic (CYP450 3A4)

جدول شماره ۲: موارد مصرف پذیرفته شده آنتی هیستامینهای نسل دوم توسط FDA

	Astemizole	Cetirizine	Fexofenadine	Loratadine	Terfenadin
Seasonal allergic rhinitis	X	X	X	X	X
Chronic Idiopathic Urticaria	X	X		X	
Perennial Allergic Rhinitis		X			

جدول شماره ۳: داروهایی که با ترفنادین و استیمزول تداخل دارند

CYP3A4 Enzyme Inhibitors	QT Interval Prolongators
Cimetidine (Tagamet)	Ibutilide(Corvert)
Clarithromycin(Biaxin)	Sotolol (Betapace)
Delavirdine(Rescriptor)	Sparfloxacin(Zagam)
Erythromycin	Quinidine
Fluoxetine(prozac)	
Fluvoxamine(Luvox)	
Grapefruit juice	
Indinavir (Crixivan)	
Itraconazole (Sporanox)	
Ketoconazole (Nizoral)	
Nefazodone (Serzone)	
Nelfinavir (Viracept)	
Ritonavir (Norvir)	
Saquinavir (Invirase)	

جدول شماره ۴: دوزهای آنتی هیستامینهای نسل دوم

Dosage	Astemizole	Cetirizine	Fexofenadine	Loratadine	Terfenadine
<6 years	0.2 mg/kg/day	-	-	2-6 yrs:5 mg QD	3-6 yrs: 15mg BID
6-12 years	5 mg QD	5-10 mg QD	-	5 mg QD	30 mg BID
>12 years	10 mg QD	5-10 mg QD	60 mg BID	10 mg QD	60 mg BID
Dosage Adjustment					
Renal Impairment	تنظیم دوز لازم نیست	5 mg QD (CrCL<31)	60 mg QD کاهش عملکرد کلیه	10 mg QOD (CrCL<30)	تنظیم دوز لازم نیست
Hepatic Impairment	Avoid use	5 mg QD	تنظیم دوز لازم نیست	10 mg QOD (Failure)	Avoid use

از بین این داروها به بحث راجع به لوراتادین و ترفنادین می‌پردازیم که در بازار دارویی ایران موجود هستند. هرچند ترفنادین از لیست داروئی بسیاری از کشورها حذف گردیده است.

### لوراتادین (Loratadine)

نام ژنریک	نام تجارتي	*شکل و واحد داروئی	قیمت هر عدد	محل توزیع
لوراتادین	Claritin Lertamine Lowadina	S.C Tab. 10 mg	۶۵۰ ریال	کلیه داروخانه‌ها

\*شربت 1mg/ml و قرص سریعاً بازشونده Redi tab (Rapidly disintegrating tab) ۱۰ میلی‌گرم لوراتادین نیز وجود دارد که هنوز وارد بازار داروئی ایران نشده است این نوع قرص با قرارگرفتن روی زبان در عرض چند ثانیه باز شده و سبب می‌گردد که دارو با یا بدون آب بلعیده شود.

دسته داروئی: آنتی‌هیستامین نسل دوم (H1 بلوکر)

مکانیسم عمل: لوراتادین یک آنتی‌هیستامین سه حلقه ای طولانی‌اثر با خواص آنتاگونیستی اختصاصی گیرنده‌های H1 محیطی است مانند سایر آنتی‌هیستامینها. این داروها با اثر رقابتی از اتصال هیستامین به گیرنده‌های آن جلوگیری کرده و باعث ممانعت در بروز علائم هیستامین می‌گردد ولی اثرات هیستامین متصل شده به گیرنده را معکوس نمی‌کند.

فارماکوکینتیک: مصرف لوراتادین با غذا متابولیت فعال آن را تا ۴۰٪ افزایش می‌دهد و حداکثر سطح پلاسمائی دارو و متابولیت فعال آن با حدود ۱ ساعت تأخیر بدست می‌آید. با اینکه این تغییرات فارماکوکینتیکی ممکن است از نظر بالینی مهم نباشند اما توصیه شده که لوراتادین با معده خالی (یک ساعت قبل یا دو ساعت بعد از غذا) مصرف شود. (رجوع شود به جدول شماره ۱)

موارد مصرف و دوزاژ: لوراتادین در برطرف نمودن علائم بینی و غیربینی رینیت آلرژیک فصلی، کهیر ایدیوپاتیک مزمن و به‌عنوان درمان کمکی آسم تجویز گردیده است (رجوع شود به جدول شماره ۲ و ۴).

آنتی‌هیستامینها از جمله لوراتادین منجر به درمان قطعی رینیت آلرژیک فصلی نمی‌گردند و فقط باعث بهبود علامتی می‌شوند. از آنجا که رینیت آلرژیک فصلی ممکن است یک حساسیت مزمن و راجعه باشد از این جهت درمان موفق اغلب نیاز به یک دوره متناوب و درازمدت مصرف این داروها دارد.

موارد منع مصرف: حساسیت به دارو یا هریک از اجزاء فرآورده.

عوارض جانبی: شایعترین عوارض لوراتادین عبارتند از:

سردرد، خواب‌آلودگی، خستگی و خشکی دهان (با شیوع بیش از ۲۰٪). خواب‌آلودگی ناشی از لوراتادین وابسته به دوز است و ممکن است در افراد مسن، افراد با عیب کبدی، کلیوی و حتی در مصرف‌کنندگان داروهای کاهش‌دهنده کلیرانس لوراتادین در دوزهای معمول نیز بیشتر اتفاق بیفتد.

عوارض کمتر شایع عبارتند از: افت فشارخون، افزایش فشارخون، طپش قلب، تکیکاردی، اضطراب، افسردگی، درد پستان، هیپرکینزی، درد مفصل، خشکی بینی، فارنژیت، تنگی نفس و تعریق (با شیوع ۱۰-۱٪).

از دیگر عوارض لوراتادین می‌توان به تاری دید، تهوع، بی‌اشتهائی یا افزایش اشتها، درد عضلانی، تکیکاردی فوق بطنی، آژیتاسیون، کاهش میل جنسی، بی‌خوابی، واژنیت، منوراژی، سرفه و بندرت عیب عملکرد کبد (زردی، هپاتیت، نکروز کبدی)، آلپسی، آنافیلاکسی، بزرگی سینه، ادم محیطی، تشنج، کهیر و ویرینگ اشاره نمود.

شیوع و نوع عوارض ایجادشده در اطفال و سالخوردگان مشابه بالغین بوده و در کودکان میزان قطع زود هنگام دارو به‌علت عوارض جانبی با دوز ۱۰ میلی‌گرم در روز کمتر از ۱٪ بوده است. همچنین تغییر فاصله QT در الکتروکاردیوگرام افراد مصرف‌کننده این

دارو گزارش نشده است. عوارض شایع با دیگر آنتی‌هیستامینها شامل خواب‌آلودگی، غلیظ شدن ترشحات برونش، خشکی دهان، بینی و حلق با لوراتادین یا ترفنادین خیلی کمتر دیده می‌شود. از سوی دیگر چون آنتی‌هیستامینها تمایل به کاهش ترشحات بدن از جمله شیر دارند، هنوز معلوم نیست که لوراتادین و ترفنادین نیز چنین عارضه‌ای ایجاد کنند.

مسمومیت: علائم مسمومیت با لوراتادین شامل خواب‌آلودگی، تاکیکاردی و سردرد است.

این دارو آنتی‌دوت اختصاصی ندارد و درمان مسمومیت با آن توسط تخلیه معده و به صورت علامتی و حمایتی می‌باشد. در اطفال علائم اکستراپیرامیدال و طپش قلب گزارش شده است. این دارو توسط همودیالیز دفع نمی‌گردد و دفع آن از طریق دیالیز صفاقی نیز مشخص نیست.

تداخلات دارویی: لوراتادین توسط سیستم آنزیمی CYP450 2D6 و CY450 3A4 کبد متابولیزه می‌شود. اگرچه داروهای تضعیف‌کننده این سیستم مانند کتوکونازول، ایتراکونازول و اریتروماسین باعث افزایش غلظت پلاسمائی لوراتادین و متابولیت‌های آن می‌گردند ولی تغییری در میزان عوارض جانبی و فاصله QT در الکتروکاردیوگرام و نیز آریتمی قلبی در مصرف همزمان آنها دیده نشده است. مصرف داروهای تضعیف‌کننده CNS سبب تشدید اثرات تضعیفی CNS می‌گردد. بنابراین در مصرف همزمان آنها باید احتیاط صورت گیرد. برای رد نمودن عوارض ناشی از مصرف همزمان لوراتادین با داروهای آزول، ماکرولیدها، سایمتدین، رانیتیدین و تئوفیلین اطلاعات کافی در دسترس نیست.

توصیه‌ها:

- ۱- لوراتادین در حاملگی در گروه B طبقه‌بندی می‌شود.
- ۲- بی‌ضرری و سالم بودن دارو در کودکان زیر ۱۲ سال و براساس بعضی مراجع زیر ۶ سال ثابت نشده است.
- ۳- قرصهای دارو شیاردار بوده و باید در درجه حرارت زیر ۴۰ درجه سانتیگراد و ترجیحاً ۳۰-۱۵ درجه سانتیگراد در ظرف دربسته نگهداری شود.
- ۴- لوراتادین و متابولیت آن با غلظتی معادل غلظت پلاسمائی در شیر ترشح می‌گردند و تجویز آن در مادران شیرده باید با احتیاط صورت گیرد.
- ۵- جهت جلوگیری از جواب منفی کاذب در تستهای حساسیت پوستی توصیه می‌شود. آنتی‌هیستامینها ۷۲ ساعت قبل و در مورد لوراتادین به علت اثر طولانی آن حداقل یک هفته قبل از تست پوستی قطع گردد.
- ۶- در بعضی از بیماران به‌ویژه بیماران با نقص عملکرد کلیوی و کبدی، افراد مسن یا بیماران مصرف‌کننده داروهای که کلیرانس لوراتادین را کاهش می‌دهند میزان شیوع خواب‌آلودگی با مصرف لوراتادین بیشتر می‌باشد چون این عارضه وابسته به دوز است.

ارزیابی:

لوراتادین از نظر ساختمانی مشابه سیپروهپتادین و آزاتادین است با این تفاوت که در یک نیمه مولکول، گروه کربوکسی اتیل استر اضافه شده است و وجود این گروه باعث شده که توزیع دارو در CNS و اثرات CNS ناشی از آن نسبت به آنتی‌هیستامینهای دیگر کاهش یابد. لوراتادین به عنوان یک آنتاگونیست انتخابی رسپتور H1 محیطی معرفی گردیده است و به عنوان یک آنتی‌هیستامین نسبتاً غیرسداتیو یا نسل دوم شناخته می‌شود. این دارو در آوریل ۱۹۹۳ توسط FDA جهت موارد مصرف ذکر شده پذیرفته شده است.

مطالعات بالینی نشان داده که لوراتادین با دوز 10mg/day بهتر از پلاسبو و مشابه با کلماستین 1mg/BID یا ترفنادین 60mg/BID روی علائم بینی یا غیربینی رینیت آلرژیک مؤثر می‌باشد. در این مطالعات خواب‌آلودگی با لوراتادین کمتر از کلماستین و تقریباً مشابه به میزان آن در ترفنادین یا پلاسبو رخ داده است.

## ترفنادین (Terfenadine)

نام ژنریک	نام تجارتي	شکل و واحد داروئي	قيمت هر عدد	محل توزيع
ترفنادين	Seldane	Tab. 60mg	۱۲۹ ريال	کليه داروخانه ها

دسته داروئي: آنتی‌هیستامين نسل دوم (H1 بلوکر)

فارماکوکينتيك: اين دارو از مشتقات پيپريدن است (رجوع شود به جدول شماره ۱).

قابل ذکر است که ترفنادين دارای متابوليسم گذر اول کبدی و سيعی می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند که متابوليت فعال ترفنادين ۳۰٪ فعاليت H1 بلوکري داروی اصلی را داراست و بدليل اينکه غلظت پلاسمائی متابوليت فعال ترفنادين بسيار بالاتر از داروی اصلی است ممکن است اين متابوليت مسئول اکثر اثربخشی دارو باشد البته سهم نسبی اثرات فارماموديناميکی ترفنادين و متابوليت آن دقیقاً مشخص نشده است.

### موارد مصرف و دوزاژ:

دوز دارو در افراد مسن مشابه بزرگسالان است ولی اين بيماران ممکن است به اثرات دارو در دوزهای معمول نسبت به بالغين جوان حساستر باشند (رجوع به جدول شماره ۲ و ۴).

### موارد منع مصرف:

- حساسيت به دارو يا هريك از اجزای فرآورده.
- نارسائی شديد کبدی مانند سيروز الکلی، هپاتيت.
- مصرف همزمان با داروهائی که متابوليسم ترفنادين را دچار نقص می‌سازند مانند تريکيات آزول (کتوکونازول، ايتراکونازول) و ماکروليدها (کلاریتروميسين، اريتروميسين، تروليندوميسين) به جدول شماره ۳ مراجعه شود.
- بيماران در معرض عوارض جانبی قلبی - عروقی. اين دارو شامل مصرف کنندگان برخی داروها (برخی ضد آريتمی‌ها، Bepriidil برخی سایکوتروپيک‌ها، پروبکول، استمیزول) يا شرايطی که منجر به طولانی شدن QT می‌شوند مانند بيماران با اختلالات الکتروليتی (هيپوکالمی يا هيپومينيزمی)، يا مصرف ديورتیکها با خاصيت ايجاد اختلالات الکتروليتی و بيماران با سندرم مادرزادی QT طولانی.

### موارد احتیاط:

- افراد با سابقه بيماری قلبی زمينه‌ای (ارتباط بيماری قلبی زمينه‌ای با تاکی آريتمی‌های بطني در صورت مصرف ترفنادين مشخص نيست با اين وجود در اين موارد بايد ترفنادين با احتیاط زياد مصرف گردد).
- حاملگی (گروه C) و شيردهی.

### عوارض جانبی:

موارد نادرى از عوارض جانبی قلبی - عروقی دیده شده که شامل تاکی آريتمی‌های بطني (Torsade pointes يا تاکیکاردی بطني، پلی مورفيک، فيبريلاسيون بطني و ايست قلبی)، طولانی شدن QT، هيپوتانسيون، طپش قلب، سنکوپ و سرگیجه می‌باشد به علاوه مواردی از مرگ ناشی از تاکیکاردی بطني نیز دیده شده است. هيپوتانسيون، طپش قلب، سنکوپ و سرگیجه می‌تواند منعکس کننده آريتمی بطني نامحسوس باشد. بنابراین ايجاد سنکوپ در بيماران مصرف کننده ترفنادين بايد منجر به قطع دارو و ارزیابی کامل از نظر آريتمی گردد. البته موارد نادرى از عوارض قلبی - عروقی جدی شامل طولانی شدن QT و Torsade de pointes در افراد سالمی که ريسک فاکتور مشخصی نداشته‌اند دیده شده است اما شواهدی وجود ندارد که اين موارد قطعاً ناشی از ترفنادين باشد.

مطالعات بالینی نشان داده است که میزان بروز عوارض ناشی از مصرف 60mg ترفنادین دوبار در روز مشابه پلاسبو بوده است. دیگر عوارض مشاهده شده با این دارو که خیلی هم شایع نیستند شامل آلوپسی، آنافیلاکسی، آنژیوادم، برونکواسپاسم، گیجی، افسردگی، گلاکتوره، بی‌خوابی، اختلالات قاعدگی (دیسمنوره)، علائم عضلانی اسکلتی، پارستزی، حساسیت به نور، تشنج، فعال‌شدن سریع پسروربازیس، تاقیکاردی سینوسی، تعریق، ترومبوسیتوپنی، لرزش، تکرر ادرار و اختلالات بینایی.

با مصرف این دارو مواردی از زردی و هپاتیت کلستاتیک گزارش شده که در اکثر موارد اطلاعات ناکامل است.

تداخلات دارویی: (رجوع به جدول شماره ۳)

- داروهای ضدقارچ گروه آزول: کتوکونازول و ایتراکونازول باعث مهار قابل توجه متابولیسم ترفنادین و افزایش سطح سرمی آن و نهایتاً عوارض جانبی مهمی به ویژه عوارض قلبی - عروقی خطرناک و مرگ می‌گردند. وجود ترفنادین تغییر نیافته در خون از نظر آماری با طولانی‌شدن QT و QTC همراه بوده است. به‌خاطر شباهت شیمیایی داروهای ضدقارچ آزول تا زمانی که اطلاعات کافی بدست آید مصرف همزمان کلیه این داروها با ترفنادین توصیه نمی‌شود.
- اریترومایسین نیز اثراتی مشابه کتوکونازول روی ترفنادین دارد ولی وسعت این اثرات کمتر است. اگرچه اریترومایسین باعث کاهش کلیرانس متابولیت اسیدی ترفنادین می‌گردد ولی اثرات آن روی سطوح پلاسمائی ترفنادین تحت تحقیق است. مواردی از آریتمی‌های بطنی خطرناک و Torsade de pointes همراه با طولانی‌شدن QT در بیماران دریافت‌کننده اریترومایسین و ترولیندومایسین همزمان با ترفنادین مشاهده شده است. تا معلوم‌شدن کامل سایر تداخلات ترفنادین مصرف آن با سایر ماکرولیدها مثل آزیترومایسین نیز توصیه نمی‌شود.
- داروهای طولانی‌کننده QT: مانند ضدآریتمی‌های کلاس IA (کینیدین، پروکائین آمید، دیژوپیرامید) و کلاس III (آمیودارون، سوتالول)، فنوتیازین‌ها و ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای که در صورت نیاز باید مصرف آنها همزمان با احتیاط صورت گیرد.
- نیفیدپین: با مهار آنزیم CYP450 3A4 متابولیسم ترفنادین را دچار اختلال ساخته که در این موارد پایش دقیق لازم است.
- زفیرلوکاست: مصرف همزمان این دارو با ترفنادین سبب کاهش ۶۶٪ در حداکثر غلظت پلاسمائی و کاهش ۵۴٪ در سطح زیرمنحنی غلظت پلاسمائی - زمان زفیرلوکاست می‌گردد ولی روی غلظت پلاسمائی ترفنادین یا نوار قلب تأثیر ندارد.
- آب گریپ‌فورت: سبب افزایش غلظت خونی دارو و ریسک عوارض قلبی ترفنادین شده است.
- مهارکننده‌های بازجذب سروتونین (SRIS): مانند فلوکستین سبب افزایش سطح دارو و ریسک عوارض قلبی ترفنادین می‌گردند.

توصیه‌ها:

- قرص ترفنادین باید در دمای زیر ۴۰ درجه سانتیگراد بویژه در ۳۰-۱۵ درجه سانتیگراد و در ظرف دربسته و دور از حرارت و نور نگهداری شود.
- حداقل یک هفته قبل از انجام تست حساسیت پوستی مصرف ترفنادین باید قطع گردد.
- به بیماران توصیه شود که آنتی‌هیستامینها تنها جهت کاهش علائم آلرژیک و فقط در صورت نیاز و در محدوده دوزاژ توصیه شده مصرف گردند.
- قبل از تجویز ترفنادین باید از بیماران در مورد مصرف هرگونه داروی تجویزی و یا OTC سؤال شود و به آنها در مورد احتمال آریتمی‌های تهدیدکننده حیات و تداخلات دارویی آن اخطار داده شود. همچنین توصیه شود قبل از مصرف همزمان هر داروی دیگر با ترفنادین با پزشک مشورت نمایند.
- مصرف ترفنادین در دوران بارداری در گروه C طبقه بندی می‌شود و باید فقط در صورت سنجیدن عوارض و مزایای آن برای جنین مصرف گردد.

ارزیابی:

ترفنادین یک مهارکننده گیرنده HI است که به علت اثرات سداتیو قابل اغماض روی CNS به صورت گسترده مصرف گردیده است. خود ترفنادین فعالیت آنتی هیستامین ندارد ولی سریعاً در دیواره روده و کبد از طریق سیتوکروم P450 3A4 به یک متابولیت اسیدی فعال تبدیل میگردد. این تبدیل بسیار سریع و کارا است به طوری که در اکثریت بیماران ترفنادین دست نخورده در پلاسما قابل اندازه گیری نیست.

به هر حال تداخل با متابولیسم ترفنادین به علت بیماریهای کبدی و یا به علت مصرف داروهائی که CY450 3A4 را مهار می کنند می تواند منجر به تجمع دارو در پلاسما، طولانی شدن QT و در بعضی موارد Torsad de pointes (تاکیکاردی بطنی پلی مورفیک) گردد. اخیراً مشکلات مربوط به ایمنی ترفنادین و در دسترس بودن جایگزین های ایمن تر منجر به لغو مجوز فروش ترفنادین در آمریکا و بسیاری از کشورهای دیگر گردیده است.

#### References:

- 1)USPDI For health care professional-1999
- 2)UP DO DATE-1999
- 3)www.hairsite.com/medihair.html
- 4)www.yahhoo.com/drug
- 5)www.yahoo.com/drug/rxlist.

#### سیمواستاتین (Simvastatin)

اخیراً دارویی از دسته مهارکننده آنزیم HMG-COA ردوکتاز یا استاتینها تحت نام سیمواستاتین (ZOCOR) وارد بازار دارئی ایران شده است. FDA این دارو را جهت کاهش سطح کلسترول LDL تأیید کرده است. دوز شروع این دارو ۲۰ میلی گرم در هنگام شب است. اگرچه در بیمارانی که نیازمند به کاهش متوسط LDL هستند ممکن است دوز شروع ۱۰ میلی گرم نیز کافی باشد. تجویز سیمواستاتین جهت کاهش کلسترول خون باید پس از شکست رژیم غذایی و نیز همراه با رژیم غذایی صورت گیرد این دارو نباید در بیماران با حساسیت به هر کدام از اجزای قرص، وجود بیماری کبدی، خانمهای حامله و شیرده و یا در صورت احتمال حاملگی استفاده شود. ایجاد هرگونه درد عضلانی و یا ضعف در بیماران مصرف کننده می تواند نشانگر عوارض جانبی جدی دارو مانند میوپاتی باشد. بیماران در طی درمان مرتباً و در صورت مصرف دوز ۸۰ میلی گرم در سه ماه اول به دفعات بیشتری از نظر عملکرد کبدی مورد آزمایش قرار گیرند.

در حال حاضر داروی سیمواستاتین به صورت بلیسترهای ۱۰ عددی و با قیمت هر عدد ۲۰۰۰ ریال در تمام داروخانه ها توزیع می گردد (برای اطلاعات بیشتر پیرامون داروهای کاهنده چربی خون و نیز استاتینها به شماره ۲ نشریه INFORMATION رجوع شود. اطلاعات کامل راجع به این دارو در شماره های بعدی این نشریه منتشر خواهد شد.

#### Reference:

<http://www.docguide.com/>.

#### هایپریکوم پرفوراتوم (هایپیران) و تداخلات دارویی ناخواسته

هایپریکوم پرفوراتوم فرآورده ای گیاهی است که بطور عمده در درمان اختلالات رفتاری خفیف استفاده می شود. این فرآورده در بسیاری از کشورها به عنوان یک داروی سنتی یا فرآورده غذایی - دارویی مورد استفاده قرار می گیرد و به صورت OTC در دسترس می باشد. در کشور ما این فرآورده تحت نام هایپیران به شکل دارویی قطره موجود می باشد. مطالعات اخیر نشان دهنده تداخل میان هایپریکوم پرفوراتوم با تعدادی از فرآورده های دارویی است. این تداخلات مربوط به اثر القای آنزیم سیتوکروم P450 می باشد که منجر به کاهش غلظتهای پلاسمائی و در نتیجه کاهش اثرات درمانی این فرآورده دارویی می گردد.



از همکاران محترم تقاضا می‌شود هنگام تجویز این دارو به نکات زیر توجه فرمایند:

- ۱) بیماران مبتلا به ایدز تحت درمان با داروهای آنتی‌رتروویرال، به ویژه /یندیناویر، بایستی از مصرف همزمان هایپریکوم‌پرفوراتوم اجتناب نمایند. زیرا مصرف همزمان این دو فرآورده موجب کاهش اثربخشی درمان ایدز می‌گردد.
- ۲) بیماران تحت درمان با داروهای ضد/فسردگی بایستی از مصرف همزمان هایپریکوم‌پرفوراتوم اجتناب نمایند زیرا خطر بروز عوارض ناخواسته دارویی (بی‌قراری، تهوع و اختلالات گوارشی) را افزایش می‌دهد.
- ۳) مصرف همزمان هایپریکوم‌پرفوراتوم و کنتراستپوهای خوراکی موجب کاهش اثربخشی این داروها در جلوگیری از بارداری می‌گردد.

۴) از آنجائی که تداخلات مذکور به علت خاصیت القای آنزیمی صورت می‌گیرد، قطع مصرف ناگهانی فرآورده‌های گیاهی حاوی هایپریکوم‌پرفوراتوم ممکن است منجر به افزایش سطح خونی برخی داروها (به‌خصوص سیکلوسپورین، دیگوسین، تنوفیلین و وارفارین) و در نتیجه سمیت ناشی از آنها گردد. لذا به بیماران توصیه می‌شود در صورت مصرف همزمان این فرآورده با سایر داروها از قطع ناگهانی مصرف آن بدون مشورت با پزشک بپرهیزند.

**Reference:**

- 1) WHO Pharmaceuticals Newsletter, NO. 1, 2000
- 2) Micromedex 2000
- 3) FDA website
- 4) AHFS Drug information 1999

مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها- دفتر تحقیق و توسعه - معاونت غذا و دارو - وزارت بهداشت و درمان آموزش پزشکی

فرآورده هائی با نام تجاری دکونکس و Micro 10 از ترکیبات کاتیونی چهارظرفیتی مشابه بنزالکونیوم کلراید می‌باشند. که به‌عنوان ضد عفونی کننده سطوح و وسایل به کار می‌روند. در مورد این فرآورده‌ها خواص کشنده باکتری و قارچ و غیرفعال کننده ویروس ذکر گردیده است. اما بدلیل طیف اثر متغیر این دترجنت‌ها بر روی میکروارگانیسم‌های مختلف مخصوصاً برخی باکتریها و ویروس‌های خطرناک، این فرآورده‌ها را نمی‌توان برای ایجاد شرایط استریل و نیز بعنوان جایگزین گلو تار آلدئید بکار برد.

**سئالات برگزیده:**

- ۱- شایعترین عارضه جانبی آنتی‌هیستامینهای نسل اول چیست؟  
الف) عوارض گوارشی ب) عوارض آنتی‌کلینریژیک ج) خواب‌آلودگی د) هیجان، بی‌قراری و تحریک پذیری
- ۲- مهمترین مزیت آنتی‌هیستامینهای نسل دوم چیست؟ الف) کم بودن عوارض جانبی ب) قیمت ارزان ج) دوام اثر طولانی د) موارد ۳ و ۱
- ۳- ترفنادین در کدامیک از موارد زیر منع مصرف دارد؟ الف) هپاتیت ب) مصرف همزمان با اریترومايسين ج) هیپوکالمی د) همه موارد
- ۴- کدامیک از داروهای زیر در نارسائی کبدی نباید مصرف شود؟ الف) ترفنادین ب) لوراتادین ج) استمیزول د) موارد ۳ و ۱
- ۵- در بین آنتی‌هیستامینهای نسل دوم کدامیک اثر سداتیو بیشتری دارد؟ الف) ترفنادین ب) لوراتادین ج) ستیریزین د) استمیزول ه) فکسوفنادین
- ۶- کدامیک از داروهای زیر ایمن تر می‌باشند؟ الف) لوراتادین و ترفنادین ب) استمیزول و ترفنادین ج) استمیزول و ستیریزین د) لوراتادین و ستیریزین
- ۷- کدامیک از داروهای زیر با ترفنادین تداخل مهمی دارند؟ الف) اریترومايسين ب) کتوکونازول ج) کینیدین د) تمام موارد
- ۸- ریسک فاکتورهای ایجاد آریتمی‌های قلبی ناشی از مصرف ترفنادین چیست؟

الف) اختلالات شدید کبدی      ب) تجویز همزمان با داروهای مهارکننده CYP450 3A4      ج) دوز بالا      د) همه موارد