

آنتاگونیستهای رسپتور آنژیوتانسین II (Angiotensin II Receptor Antagonists)

این داروها (AIIRAs) گیرنده‌های آنژیوتانسین II نوع AT₁ را بطور اختصاصی بلوک می‌کنند. عملکرد شناخته شده آنژیوتانسین II به واسطه این رسپتورها صورت می‌گیرد و این داروها از نظر بلوک‌کنندگی سیستم رنین آنژیوتانسین، مؤثرتر از مهارکننده‌های ACE هستند. هنوز روی فارماکولوژی و خواص این دسته نسبتاً جدید دارویی کاملاً کار نشده است و این مسئله که آیا گیرنده‌های نوع AT₂ که توسط این داروها بلوک نمی‌شوند در اثر تحریک ناشی از آنژیوتانسین II موجب اثرات مفید می‌شوند یا خیر مورد بحث است. تابحال مشخص شده است که این داروها اثرات ضد فشارخون و خواص همودینامیک مشابه مهارکننده‌های ACE دارند ولی باعث ایجاد سرفه نمی‌شوند و الگوی عوارض جانبی آنها مشابه دارونما است. اثر بخشی AIIRAs مانند مهارکننده‌های ACE در صورت مصرف همزمان با دیورتیکها و احتمالاً بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم افزایش می‌یابد.

بر خلاف مهارکننده‌های ACE که تبدیل آنژیوتانسین I به II را مهار می‌کنند این داروها به گیرنده‌های آنژیوتانسین II در عضلات صاف عروق، غدد آدرنال و سایر بافتها متصل می‌شوند و مانع از دسترسی آنژیوتانسین II به گیرنده‌هایش می‌گردند. این خواص انتخابی AIIRAs روی آنژیوتانسین II می‌تواند بدون تأثیر روی متابولیسم برادی‌کینین، ماده P یا نوراپی‌نفرین ایجاد شود. مهار انقباض عروقی با واسطه آنژیوتانسین II و پیشگیری از رهاسازی آلدوسترون توسط این داروها باعث کاهش فشارخون می‌شود. با این داروها سرفه و احتمالاً آنژیوادم ناشی از دارو به میزان کمتری ایجاد می‌شود چون هر دو این عوارض جانبی با واسطه موادی غیر از آنژیوتانسین ایجاد می‌شوند.

اثرات مثبت AIIRAs در جلوگیری از پیشرفت نفروپاتی دیابتی و آلبومینوری هنوز بطور کامل در مطالعات کنترل شده معلوم نشده است. AIIRAs بطور مؤثری فشارخون را کاهش می‌دهند ولی شواهدی وجود دارد که مهارکننده‌های ACE در مقایسه با AIIRAs از طریق افزایش نیمه عمر برادی‌کینین، فشار خون را به میزان بیشتری کاهش می‌دهند از این جهت سودمندی و اثر بخشی AIIRAs نسبت به مهارکننده‌های ACE مورد بحث است. از داروهای این گروه می‌توان از لوسارتان (Losartan)، والسارتان (Valsartan)، کاندسارتان (Candesartan)، ایربسارتان (Irbesartan) و تلمی‌سارتان (Telmisartan) نام برد که تنها لوسارتان با نام تجاری cozaar به شکل قرص ۵۰ میلی‌گرم در بازار دارویی ایران موجود می‌باشد و از طریق مراکز تک نسخه‌ای توزیع می‌گردد. بنابراین در این شماره به بحث پیرامون این دارو می‌پردازیم.

مکانیسم عمل: آنژیوتانسین II که توسط آنزیم مبدل آنژیوتانسین از آنژیوتانسین I ایجاد می‌شود یک متقبض‌کننده عروقی قوی و هورمون وازواکتیو اصلی سیستم رنین - آنژیوتانسین و یک جزء مهم در پاتوفیزیولوژی فشارخون است. اثرات آن شامل انقباض عروقی، تحریک ساخت و رهاسازی آلدوسترون، تحریک قلبی و بازجذب کلیوی سدیم می‌باشد. این داروها با بلوک اتصال آنژیوتانسین II به رسپتور AT₁ در بسیاری از بافتها مثل عضلات صاف عروق و غده آدرنال اثرات انقباض عروقی آن و نیز آزادسازی آلدوسترون را مهار می‌کنند. اگرچه در بسیاری از بافتها رسپتور AT₂ نیز وجود دارد ولی ارتباط آن با هموستاز قلبی عروقی شناخته نشده است.

AIIRAs تمایل بیشتری جهت اتصال به گیرنده‌های AT₁ نسبت به AT₂ داشته (تقریباً هزار مرتبه در لوسارتان، بیشتر از ۱۰۰۰۰ مرتبه در کاندسارتان، تقریباً ۲۰۰۰۰ مرتبه در والسارتان، بیشتر از ۸۵۰۰ مرتبه در ایربسارتان و بیشتر از ۳۰۰۰ مرتبه در تلمی‌سارتان) و هیچگونه اثر آگونیستی نشان نمی‌دهند. مطالعات invitro (خارج از بدن) نشان داده که لوسارتان یک آنتاگونیست رقابتی و برگشت پذیر گیرنده AT₁ است. متابولیت فعال آن از نظر وزنی ۴۰-۱۰ مرتبه قوی‌تر از لوسارتان بوده و به نظر می‌رسد که یک آنتاگونیست غیر رقابتی و برگشت پذیر گیرنده AT₁ باشد.

AIIIRAs باعث مهار ACE (آنزیمی که آنژیوتانسین I را به II تبدیل کرده و برادی کینین را تخریب می کند) نشده و نیز گیرنده های هورمونی دیگر یا کانالهای یونی که در تنظیم قلبی عروقی مهم شناخته شده اند را بلوک نمی کنند.

AIIIRAs اثرات پرسور انفوزیون آنژیوتانسین II را مهار می کنند. حذف فیدبک منفی آنژیوتانسین II باعث افزایش ۲-۳ برابر فعالیت رنین پلاسما و به دنبال آن افزایش در غلظت پلاسمائی آنژیوتانسین II در بیماران فشارخونی می شود. افزایش فعالیت رنین پلاسما و سطوح پلاسمائی آنژیوتانسین II در این موارد برای تغییر اثرات AIIIRAs روی فشارخون کافی نیست. AIIIRAs روی پاسخ برادی کینین اثر نمی کنند در حالیکه ACE ها باعث افزایش پاسخ آن می شوند. علیرغم کاهش آزادسازی آلدوسترون، AIIIRAs اثر بسیار کمی روی پتاسیم سرم دارند. اثر اوریکوزوریک کمی با لوسارتان وجود دارد که منجر به حداقل کاهش در اسید اوریک سرم در طی تجویز خوراکی مزمن می شود (متوسط کاهش 0.4 mg/dl).

فارماکوکینتیک: لوسارتان بدنال تجویز خوراکی به آسانی جذب می شود و زیست دستیابی آن تقریباً ۳۳٪ است. لوسارتان متحمل متابولیسم گذر اول کبدی قابل توجه شده و به یک متابولیت اسید کربوکسیلیک فعال (۱۴٪ از دوز) تبدیل می شود که مسئول اکثریت خاصیت آنتاگونیسم گیرنده آنژیوتانسین II است. آنزیم های سیتوکروم P450-2C9 و 3A4 در تبدیل و تغییر لوسارتان دخیل هستند. لوسارتان و متابولیتش بیش از ۹۸٪ به پروتئینهای پلاسما متصل می شوند. این دارو بصورت تغییر نیافته و متابولیت در ادرار و مدفوع (از طریق صفرا) دفع می شود. حدود ۳۵٪ از دوز در ادرار و ۶۰٪ آن در مدفوع دفع می گردد. نیمه عمر نهائی دارو و متابولیتش بترتیب ۲/۵ - ۱/۵ و ۳ - ۹ ساعت است.

موارد مصرف: درمان فشارخون به تنهایی یا همراه با سایر داروهای ضد فشارخون. از جمله موارد مصرف تأیید نشده این داروها ممکن است درمان نارسائی قلبی باشد اما مطالعات بیشتری نیاز است. مطالعات بالینی در دست انجام است که اثر Irbesartan را در کاهش میزان پیشرفت بیماری کلیوی و عواقب بالینی آن در بیماران فشارخونی با نروپاتی دیابتی ناشی از دیابت تیپ II ارزیابی نماید.

دوز و نحوه مصرف: دوز شروع لوسارتان ۵۰ میلیگرم یکبار در روز بدون توجه به غذا می باشد. در بیمارانی که حجم خونشان کاهش یافته (مانند بیماران تحت درمان با دیورتیکها) و بیماران با سابقه نارسائی کبدی دوز شروع ۲۵ میلیگرم است. لوسارتان را می توان یک یا دو بار در روز تجویز نمود بطوریکه دوز کلی ۱۰۰ - ۲۵ میلیگرم در روز باشد. اگر اثر ضد فشار خون با رژیم یکبار در روز ناکافی است رژیم دو بار در روز با همان دوز روزانه یا افزایش دوز می تواند پاسخ رضایتبخش تری ایجاد کند.

لوسارتان ممکن است با دیگر داروهای ضد فشارخون تجویز گردد. اگر فشار خون به تنهایی کنترل نمی گردد دوز پائین دیورتیک ممکن است اضافه شود. هیدروکلروتیازید با لوسارتان اثر جمعی دارد.

منع مصرف: حساسیت به هر یک از اجزای فرآورده.

هشدارها:

هیپوتانسیون / بیماران با کاهش حجم خون و یا نمک: در بیمارانیکه حجم داخل عروقی خود را از دست داده اند (بیماران درمان شده با دیورتیک) ممکن است هیپوتانسیون علامت دار رخ دهد و باید این وضعیت پیش از شروع درمان اصلاح گردد. از این جهت درمان با AIIIRAs را باید در این بیماران با دوز پائین تر شروع نموده و بیمار را دقیقاً پایش نمود.

در صورت ایجاد هیپوتانسیون باید بیمار را در وضعیت خوابیده قرار داده و در صورت لزوم نرمال سالین وریدی تزریق کرد.

نژاد: پاسخ فشار خون با تلمی سارتان در بیماران سیاه پوست (جمعیت با رنین معمولاً کم) به میزان قابل توجهی کمتر از بیماران سفید پوست است. در مطالعات کنترل شده لوسارتان بطور قابل توجهی اثر کمتری روی فشار خون در بیماران سیاه پوست نسبت به غیر سیاه پوست داشته که یک یافته مشابه با مهار کننده های ACE است. Irbesartan و Candesartan بدون ارتباط با نژاد در کاهش فشارخون مؤثر بوده اند اگر چه گاهاً اثر آنها نیز در سیاه پوستان کمتر بوده است.

سرفه: در مطالعاتی که والسارتان با یک مهار کننده ACE با یا بدون پلاسبو مقایسه گردیده بود شیوع سرفه خشک بطور قابل توجهی در گروه مهار کننده ACE (9/7٪) نسبت به گروههای دریافت کننده والسارتان (2/6٪) یا پلاسبو (1/5٪) بیشتر بود. در بیمارانیکه با مصرف قبلی مهار کنندههای ACE سرفه خشک داشتند شیوع سرفه پس از مصرف AIIIRAs تقریباً 22/5٪ و با هیدروکلروتیازید تقریباً 18٪ و با لیزینوپریل 69٪ بود. در شیوع سرفه بین لوسارتان یا ایربساتان تفاوت مهمی وجود نداشت.

نقص در عملکرد کلیه: یکی از پیامدهای مهار سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون تغییرات عملکرد کلیوی در بیماران مستعد است. در بیمارانیکه عملکرد کلیوی آنها ممکن است وابسته به فعالیت سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون باشد (مثل بیماران با CHF شدید) درمان با مهارکنندههای ACE و AIIIRAs با الیگوری یا ازوتمی پیشرونده و به ندرت با نارسائی حاد کلیوی یا مرگ همراه بوده است. مطالعات انجام شده با مهارکنندههای ACE در بیماران با تنگی یک طرفه یا دو طرفه شریان کلیوی افزایش در کراتینین سرم یا BUN را گزارش نموده است. باید انتظار داشت که AIIIRAs نیز به طریق مشابهی رفتار کنند. در بعضی از بیماران این اثرات با قطع درمان برگشت پذیر است. تعدیل دوز برای بیماران با نارسائی کلیوی لازم نیست مگر اینکه دچار کاهش حجم داخل عروقی باشند.

غلظت پلاسمائی لوسارتان در بیماران با کلیرانس کراتینین بیشتر از 30 cc/min تغییر نمی کند. در بیماران با کلیرانس کراتینین پائین تر میزان AUC تقریباً 50٪ بیشتر است و در بیماران همودیالیزی 2 برابر می گردد. در بیماران با نارسائی کلیوی و یا همودیالیز غلظتهای پلاسمائی متابولیت فعال لوسارتان تغییر چشمگیری نمی کند.

نقص عملکرد کبدی: متعاقب تجویز لوسارتان در بیماران با سیروز الکلی خفیف تا متوسط، غلظتهای پلاسمائی این دارو و متابولیت فعال آن به ترتیب 5 و تقریباً 1/7 برابر نسبت به داوطلبان مرد جوان بوده و در مقایسه با افراد سالم کلیرانس کلی پلاسمائی در بیماران با نارسائی کبدی تقریباً 50٪ پائین تر و زیست دست یابی خوراکی آن تقریباً دو برابر بالاتر بوده است و از این جهت در بیماران با سابقه نارسائی کبدی دوزهای شروع کننده پائین تر توصیه می گردد.

افراد مسن: تعدیل دوز در زمان شروع AIIIRAs در سالخوردگان لازم نیست. در اثربخشی و بی ضرری لوسارتان، کاندسارتان، تلمی سارتان یا ایربساتان بین بیماران مسن و بیماران جوانتر تفاوت کلی مشاهده نشده است اما حساسیت بیشتر در بعضی از افراد مسن را نمی توان رد کرد.

حاملگی: گروه C (سه ماهه اول) گروه D (سه ماهه دوم و سوم).

تجویز داروهائی که مستقیماً روی سیستم رنین - آنژیوتانسین اثر می کنند به زنان حامله می تواند باعث بیماری جنین و نوزاد و نیز مرگ جنین شود. این موارد با مهارکنندههای ACE گزارش شده است از این جهت زمانیکه حاملگی مشخص شد مصرف AIIIRAs در اولین فرصت ممکن باید قطع شود.

مصرف داروهائی که مستقیماً روی سیستم رنین - آنژیوتانسین عمل می کنند در طی سه ماهه دوم و سوم حاملگی همراه با آسیب جنینی و نوزاد شامل هیپوتانسیون، هیپوپلازی جمجمه نوزاد، آنوری، نارسائی برگشت پذیر و یا غیر قابل برگشت کلیوی و مرگ بوده است. اولیگوهایدرآمیوس نیز گزارش شده است که احتمالاً ناشی از کاهش عملکرد کلیوی جنین بوده است و با کوتاه شدن اندام جنینی، بدشکلی کرانیوفاسیال و هیپوپلازی ریه همراه بوده است.

نارس بودن، تأخیر رشد داخل رحمی و باز بودن مجرای شریانی نیز رخ داده است اگر چه واضح نیست که آیا این رخدادها در اثر تماس با دارو ایجاد شده است یا نه. به نظر نمی رسد که این عوارض از برخورد جنین در داخل رحم با دارو در طی سه ماهه اول حاملگی حاصل شده باشند. به ندرت (1/1000 حاملگی ها) داروی جایگزین برای AIIIRAs پیدا نمی شود در این موارد باید مادر را از احتمال آسیب به جنین مطلع ساخته و معاینات سونوگرافی پی در پی جهت ارزیابی محیط داخل آمنیوتیک انجام شود.

در صورتیکه الیگوهیدرآمینوس مشاهده گردید مصرف دارو باید قطع گردد مگر اینکه نجات مادر مد نظر باشد آزمایشات دقیقی برای بررسی وضعیت جنین وجود دارند اما بیماران و پزشکان باید آگاه باشند که اولیگوهیدرآمینوس ممکن است تا پس از اینکه آسیب غیر قابل برگشت به جنین وارد شود ظاهر نگردد.

شیرخوارانی که سابقه تماس داخل رحمی با یک AIIRAS داشته‌اند را باید از نظر هیپوتانسیون، اولیگوری و هیپرکالمی بدقت تحت نظر قرار داد. اگر اولیگوری اتفاق افتاد توجه مستقیم به نگهداری فشارخون و خونرسانی کلیوی ضروری است. تعویض خون یا دیالیز ممکن است بعنوان وسیله‌ای برای برطرف نمودن هیپوتانسیون یا جایگزین نمودن اختلال در عملکرد کلیه به کار رود.

شیردهی: AIIRAS در شیر رات دیده می‌شوند ولی مشخص نشده که آیا این داروها در شیر انسان ترشح می‌شوند یا نه. به علت احتمال اثرات جانبی در شیرخوار بر اساس اهمیت دارو برای مادر، شیردهی و یا دارو باید قطع شود.

کودکان: بی‌ضرری و اثر بخشی در کودکان زیر ۱۸ سال ثابت نشده است.

احتیاطات:

اختلال در تست‌های آزمایشگاهی: در مطالعات صورت گرفته افزایش خفیف در BUN یا کراتینین سرم در کمتر از ۰/۱٪ بیماران مبتلا به فشار خون اولیه تحت درمان با لوسارتان مشاهده شده است. معمولاً کاهش کوچکی در هموگلوبین و هماتوکریت در بیماران تحت درمان با لوسارتان رخ می‌دهد ولی به ندرت از نظر بالینی اهمیت دارد.

تداخلات دارویی: مطالعات خارج از بدن مهار قابل توجه تولید متابولیت فعال لوسارتان را از طریق مهار کننده‌های سیتوکروم P450-3A4 (مثل کتوکونازول، ترولیندومایسین) یا P450-2C9 (سولفانازول) نشان می‌دهند. پیامدهای فارماکودینامیک مصرف همزمان لوسارتان و این مهار کننده‌ها مطالعه نشده است. تجویز همزمان لوسارتان و سایمتدین منجر به افزایش تقریباً ۱۸٪ در AUC لوسارتان شده ولی باعث جابجائی متابولیت فعال آن نمی‌شود. تجویز همزمان لوسارتان و فنوباریتال منجر به کاهش تقریباً ۲۰٪ در AUC لوسارتان و متابولیت فعال آن می‌شود.

تداخل دارو و غذا: غذا جذب AIIRAS را کند کرده و C_{max} را کاهش می‌دهد اما فقط اثر کمی روی AUC لوسارتان و متابولیت آن دارد (تقریباً ۱۰٪ کاهش).

عوارض جانبی: در مجموع درمان با AIIRAS خوب تحمل می‌شود. در مطالعات بالینی کنترل شده قطع درمان به علت عوارض جانبی در ۲/۳٪ بیماران تحت درمان با لوسارتان یا والسارتان و ۲/۸٪ با تلمی سارتان، ۳/۳٪ با ایربساتان و ۲/۴٪ با کاندسارتان لازم بوده است در حالیکه این مورد در مقایسه با پلاسبو به ترتیب ۳/۷٪، ۲٪، ۶/۱٪، ۴/۵٪ و ۳/۴٪ بوده است.

عوارض جانبی ناشی از لوسارتان خفیف و گذرا بوده و شامل سرگیجه و هیپوتانسیون ارتوستاتیک وابسته به دوز می‌باشد. هیپوتانسیون بویژه در بیماران با کاهش حجم خون (برای مثال بیمارانی که با دوز بالای دیورتیک درمان شده‌اند) ممکن است اتفاق بیفتد. نارسائی کلیوی و بندرت بثورات پوستی، آنژیوادم و افزایش آنزیمهای کبدی ممکن است رخ دهد. بطور کلی عوارض دیگری که با داروهای این دسته گزارش شده عبارتند از اختلالات دستگاه تنفسی، درد پشت، اختلالات گوارشی، خستگی و نوتروپنی می‌باشد.

مسمومیت: در مورد مسمومیت با این داروها اطلاعات کمی در دسترس است. محتمل‌ترین تظاهرات مسمومیت با AIIRAS هیپوتانسیون، سرگیجه و تاکی‌کاردی است. برادیکاردی می‌تواند در اثر تحریک پاراسمپاتیک (واگ) رخ دهد. در صورتیکه هیپوتانسیون علامت‌دار ایجاد شد درمان حمایتی را باید شروع نمود. دفع AIIRAS از طریق همودیالیز مقدور نیست.

Reference: Drug Facts & Comparisons. 2001

اطلاعیه شماره ۲۳

تاریخ: ۸۱/۱۰/۱۴

هشدار مهم در ارتباط با داروی (Zoloft) Sertraline

شرکت دارویی Pfizer اطلاعات جدیدی را به بخش موارد منع مصرف و احتیاطات در بروشور داروی (Zoloft) Sertraline اضافه نموده است. طبق اطلاعیه جدید سازمان غذا و دارو در آمریکا (FDA) مصرف همزمان Sertraline و داروی Pimozide ممنوع اعلام شده است. اگر چه مکانیسم این تداخل نامعلوم است، احتمالاً مصرف همزمان این دو فرآورده سبب افزایش عوارض قلبی Pimozide می‌گردد.

از دیگر موارد منع مصرف Sertraline، مصرف همزمان با مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز (MAOIs) می‌باشد. از همکاران محترم درخواست می‌گردد که ضمن توجه به تداخلات دارویی مذکور، در صورت مشاهده هر نوع عارضه دارویی با شماره تلفن ۶۴۰۴۲۲۳ یا ۶۴۰۵۵۶۹ تماس حاصل فرمایند.

Reference: <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/zoloft.htm>

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

اطلاعیه شماره ۲۴

تاریخ: ۱۳۸۱/۱۰/۱۴

تغییر در Labeling ایزوترتینوئین (Accutane) اعلام شده توسط FDA

به اطلاع کلیه همکاران محترم می‌رساند که سازمان غذا و دارو در آمریکا (FDA) و شرکت دارویی روشه (Roche) اخیراً تغییراتی را در مطالب مندرج در Labeling داروی ایزوترتینوئین (Accutane) اعمال نموده‌اند. این تغییرات شامل موارد زیر می‌باشد:

- ۱- رفتارهای تند و پرخاشگرانه به فهرست عوارض ناشی از مصرف این فرآورده اضافه شده است. مکانیسم ایجاد این عوارض شناسایی نشده است و این اطلاعات بر مبنای گزارشات ارسال شده پس از ورود دارو به بازار (Post - marketing) به بروشور فرآورده افزوده شده است.
 - ۲- مصرف در کودکان جزو موارد احتیاط مصرف این فرآورده ذکر شده است. براساس نتایج حاصل از یک مطالعه ۲۹٪ از کودکان تحت درمان با ایزوترتینوئین دچار درد پشت و ۲۲٪ دچار درد مفاصل شده‌اند که این مسئله لزوم توجه به BMD (Bone Mineral Density) هنگام تجویز این فرآورده مطرح می‌نماید.
 - ۳- داروی ایزوترتینوئین در بیماران با زمینه ژنتیکی ابتلا به پوکی استخوان مرتبط با سن، بایستی با احتیاط مصرف شود. این فرآورده در افرادی که سابقه پوکی استخوان، نرمی استخوان (استئومالاسی) یا سایر اختلالات متابولیسم استخوان در دوران کودکی را داشته باشند بایستی با احتیاط مصرف شود.
 - ۴- این فرآورده در بیمارانیکه در ورزشهای دارای حرکات تکراری همراه با فشار و ضربه شرکت می‌نمایند، باید با احتیاط مصرف شود.
 - ۵- مصرف همزمان ایزوترتینوئین با کورتیکواستروئیدهای سیستمیک دارای تداخل می‌باشد و از تجویز توأم این دو فرآورده تا حد امکان بایستی اجتناب شود.
 - ۶- مصرف همزمان ایزوترتینوئین با فنی‌توئین دارای تداخل می‌باشد و از تجویز توأم این دو فرآورده تا حد امکان بایستی اجتناب شود.
 - ۷- مصرف ایزوترتینوئین باید در حدود مقادیر پیشنهاد شده در بروشور فرآورده باشد و دوره درمان با این فرآورده نباید طولانی‌تر از زمان قید شده در Labeling دارو باشد.
- با توجه به مصرف بالای این فرآورده در کشور ما از همکاران محترم درخواست می‌گردد هنگام تجویز این فرآورده موارد فوق را مدنظر داشته باشند و در صورت مشاهده هرگونه عارضه متعاقب مصرف این دارو با شماره تلفن ۶۴۰۴۲۲۳ یا ۶۴۰۵۵۶۹ تماس حاصل فرمایند.

Reference: <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/safetv02.htm>

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

ایمنی فرآورده‌های موضعی Lindane در درمان جرب و شپش

سازمان غذا و داروی آمریکا در مارس سال ۲۰۰۳ میلادی، طی اطلاعیه‌ای نسبت به عوارض ناشی از مصرف موضعی لوسسیون و شامپوی Lindane در درمان جرب و شپش هشدار داده است. در این اطلاعیه تأکید شده است که Lindane یک درمان خط دوم بوده، در صورت تداوم خارش پس از یک دوره درمانی، مصرف مجدد آن درمان مناسبی نمی‌باشد.

Lindane (۷-هگزا کلرو سیکلو هگزان) یک داروی موضعی برای درمان جرب و شپش می‌باشد که به اشکال لوسسیون و شامپوی ۱٪ از سال ۱۹۵۱ در بازار دارویی آمریکا موجود است اما از سال ۱۹۹۵ بعلت وجود داروهای دیگری که ایمنی بیشتری دارند، بعنوان یک داروی خط دوم درمان مورد استفاده قرار می‌گیرد و موارد مصرف آن محدود به بیمارانی است که به دوزهای معمول از داروهای دیگر پاسخ ندهاند و یا نسبت به آنها عدم تحمل داشته‌اند.

عوارض مورد نظر FDA در این اطلاعیه، عوارض سیستمیک ناشی از جذب نسبتاً بالای لیندان از پوست می‌باشد. اگر چه اکثر عوارض جدی ناشی از این دارو که به FDA گزارش شده‌اند، در اثر مصرف اشتباه این فرآورده می‌باشد، موارد نادری از عوارض جدی در اثر مصرف صحیح آن نیز به FDA گزارش شده است. اغلب عوارض در افرادی دیده می‌شود که در آنها منع مصرف این فرآورده وجود داشته است و یا بیمارانی که مقدار بیش از حد معمول از دارو را مصرف نموده‌اند و یا اشتباهاً از آن استفاده کرده‌اند. تا بحال ۱۷ مورد مرگ نیز بدنبال مصرف این فرآورده به FDA گزارش شده است که تنها در ۳ مورد از آنها رابطه بین مصرف Lindane و مرگ تأیید شده است. در ۲ مورد از این موارد دارو با مقداری بیش از حد توصیه شده مصرف شده و در یک مورد بصورت خوراکی استفاده شده است. در میان گزارشهای رسیده به FDA، ۷۰٪ موارد عوارض عصبی این دارو شامل تشنج، سرگیجه، سردرد و پارستزی می‌باشد. نکات قابل توجه در مصرف این دارو طبق ملاحظات FDA به این ترتیب می‌باشد:

- ۱- Lindane باید در حجمهای اندک (۲ اونس) که تنها برای یک بار استفاده موضعی کافی هستند بسته‌بندی گردد.
- ۲- دستورالعمل مصرف صحیح Lindane باید در برچسب دارو موجود باشد و توسط داروساز برای بیمار بازگو گردد.
- ۳- باید توجه داشت که فرآورده‌های ایمن‌تری جهت درمان موجود می‌باشند و تنها در صورت عدم پاسخ به آنها باید از این دارو استفاده شود.
- ۴- این دارو در نوزادان منع مصرف دارد.
- ۵- مصرف این فرآورده در کودکان، سالخوردگان، بیمارانی که وزن آنها کمتر از ۵۰ کیلوگرم است، بیمارانی مبتلا به عفونت HIV و بیمارانی که بطور همزمان از داروهایی که آستانه تشنج را کاهش می‌دهند استفاده می‌کنند، باید با احتیاط فراوان صورت گیرد. ایمنی مصرف این فرآورده در خانمهای شیرده تأیید نشده است.
- ۶- باید توجه داشت که ادامه یافتن خارش پس از درمان با دارو طبیعی است و مصرف مجدد این فرآورده پس از کامل شدن یک دوره درمانی مورد تأیید قرار نگرفته است.
- ۷- میزان مصرف دارو در هر بار استفاده از ۲ اونس نباید بیشتر باشد، استفاده بیشتر از آن منجر به بروز عوارض جانبی می‌گردد.

Reference:

www.fda.gov/cder/drug/infopage/lindane

مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها

دفتر تحقیق و توسعه - معاونت غذا و دارو

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

مرگ متعاقب مصرف سولفات منیزیم

به اطلاع کلیه همکاران محترم می‌رساند که یک مورد گزارش مرگ به دنبال مصرف سولفات منیزیم به مرکز ADR ایران ارسال شده است. خانمی ۲۲ ساله که جهت زایمان بستری بوده است، جهت کنترل پره اکلامپسی سولفات منیزیم ۲۰٪ بصورت انفوزیون وریدی در دکستروز ۵٪ با دوز اولیه ۴ گرم دریافت نموده است. متعاقب تزریق، فشار خون بیمار از ۱۴۰/۸۰ میلی‌متر جیوه به تدریج افت نموده و به ۵۰/۲۰ میلی‌متر جیوه رسیده است. علیرغم تلاشهای پرسنل پزشکی فشار خون بیمار تغییر نکرده و بیمار فوت نموده است. با توجه به اینکه علت قطعی مرگ بیمار نامشخص می‌باشد، توجه همکاران محترم را به موارد زیر جلب می‌نمائیم:

- ۱- حداکثر غلظت این فرآورده برای تجویز وریدی ۲۰٪ می‌باشد و برای تزریق عضلانی، به جز در کودکان و نوزادان، اغلب از غلظتهای بالاتر (۲۵٪ و ۵۰٪) استفاده می‌گردد. (برای کودکان و نوزادان حداکثر غلظت این فرآورده برای تجویز عضلانی ۲۰٪ می‌باشد.)
 - ۲- حداکثر سرعت تزریق ۱۵۰ میلی‌گرم در دقیقه (مثلاً ۱/۵ میلی‌متر در دقیقه از سولفات منیزیم ۱۰٪) می‌باشد، این سرعت می‌تواند در بیماران با اکلامپسی شدید تغییر یابد.
 - ۳- عوارض سولفات منیزیم تزریقی به علت مسمومیت با منیزیم می‌باشد و لذا غلظت‌های سرمی منیزیم باید مونیتر شود. از جمله علائم شروع سمیت، از بین رفتن رفلکس پاتلار (patellar reflex) می‌باشد.
 - ۴- مصرف این دارو با خطر ادم ریوی در مادر همراه می‌باشد، اگرچه این عارضه در ۲۴ ساعت اول درمان شایع نیست.
 - ۵- ریسک فاکتورهای ادم ریوی ناشی از این دارو شامل هیدراسیون بیش از حد، Multiple Gestation، Occult Sepsis و بیماری زمینه‌ای قلبی می‌باشد و خطر بروز آن با محدودیت مصرف مایع به ۲/۵-۳ لیتر روزانه، محدودیت مصرف نمک و نگاهداشتن نبض مادر زیر ۱۳۰ بار در دقیقه کاهش می‌یابد.
 - ۶- تجویز سولفات منیزیم در بیماران مبتلا به کاهش عملکرد کلیوی باید با احتیاط صورت گیرد.
 - ۷- تزریق این دارو در بیماران با بلوک قلبی یا آسیب میوکارد ممنوع می‌باشد.
 - ۸- در صورتی که تعداد تنفس بیمار کمتر از ۱۶ بار در دقیقه باشد، شروع مصرف این فرآورده باید اجتناب گردد.
 - ۹- در صورتی که برون‌ده ادراری در عرض ۴ ساعت متعاقب هر دوز به کمتر از ۱۰۰ میلی‌لیتر برسد، از ادامه مصرف فرآورده باید خودداری گردد.
 - ۱۰- در صورت مسمومیت با دارو، تنفس مصنوعی تا شروع تجویز نمک‌های کلسیم به شکل I۷ بایستی انجام گیرد.
- از همکاران محترم تقاضا می‌گردد در صورت مشاهده هر گونه عارضه متعاقب مصرف این دارو با مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها (شماره تلفن ۶۴۰۴۲۲۳) تماس حاصل فرمایند.

References: American Hospital Formulary Service (AHFS) Drug Information, 2001

مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها

دفتر تحقیق و توسعه - معاونت غذا و دارو

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

دانشگاههای علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی

معاون / مدیر محترم غذا و دارو

سلام علیکم

احتراماً، با توجه به شباهت آمپولهای اپی نفرین و کلرفنیرامین ساخت شرکت کارخانجات داروپخش و احتمال اشتباه در تحویل و تزریق، مقتضی است به مسئولین و شاغلین در بخشهای تابعه، تذکرات لازم در مورد دقت روی برچسب آمپول، هنگام تحویل و تزریق داده شود.

دکتر عباس کبریائی‌زاده

مدیر کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر

ترامادول و عوارض آن

به اطلاع کلیه همکاران محترم می‌رساند به دنبال ورود داروی ترامادول به بازار دارویی ایران، تعداد ۶۷ مورد گزارش عارضه دارویی (۲۴ مورد مرد و ۴۳ مورد زن) در فاصله تیر ماه ۱۳۸۱ الی تیر ماه ۱۳۸۲ به مرکز ADR ایران ارسال شده است. در میان عوارض گزارش شده، تهوع و استفراغ شدید (۴۳ مورد)، سرگیجه (۱۷ مورد) و کاهش فشار خون (۱۱ مورد) بیشترین موارد را به خود اختصاص می‌دهد. از سایر عوارض می‌توان به مواردی نظیر اختلالات تنفسی (۱۱ مورد)، تشنج (۲ مورد) و آنافیلاکسی (۲ مورد) اشاره نمود. روش مصرف دارو در ۸۲٪ موارد به صورت تزریق عضلانی و در ۴٪ موارد به صورت تزریق وریدی بوده است.

ترامادول یک داروی ضد درد صناعی است که اختصاصاً بر روی رسپتور اپیوئیدی II اثر آگونیستی دارد و علاوه بر این از بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین جلوگیری می‌کند. این دارو به صورت خوراکی یا تزریقی در دردهای نسبتاً شدید حاد یا مزمن از قبیل دردهای بعد از عمل جراحی و دردهای سرطانی استفاده می‌شود. شایعترین عوارض ناشی از این دارو شامل عوارض سیستم عصبی (سر درد و سرگیجه، تحریک CNS، افسردگی و تشنج خصوصاً در انواع تزریق وریدی) و عوارض گوارشی از جمله تهوع و استفراغ و یبوست می‌باشد. از عوارض دیگر این دارو می‌توان به دپرسیون تنفسی، واکنش‌های حساسیتی، کاهش یا افزایش فشار خون، اختلالات ادراری و اختلال در قاعدگی اشاره نمود.

با توجه به افزایش مصرف این فرآورده در کشور ما، از همکاران محترم درخواست می‌شود به نکات زیر توجه فرمایند:

- ۱- از جمله مهمترین و شایعترین عوارض جانبی ترامادول، تهوع و استفراغ می‌باشد که غالباً می‌توان با تزریق آهسته دارو از آن جلوگیری کرد.
 - ۲- از تزریق وریدی سریع این فرآورده جداً خودداری نمائید. تزریق وریدی این دارو باید حداقل طی ۲-۳ دقیقه صورت پذیرد و یا به صورت انفوزیون به مقدار ۱۰۰-۵۰ میلی‌گرم طی ۶-۴ ساعت انجام گیرد.
 - ۳- بطور کلی دپرسیون تنفسی ایجاد شده توسط ترامادول کمتر از مرفین است ولی در بیمارانی که این دارو را به طور تزریقی دریافت می‌کنند، احتمال بروز دپرسیون تنفسی وجود دارد.
 - ۴- خطر بروز تشنج در اثر مصرف همزمان ترامادول با مهارکننده‌های بازجذب سروتونین (SSRI_s)، ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای (TCA_s)، مهارکننده‌های مونو آمینو اکسیداز (MAOI_s) و سایر اپیوئیدها افزایش می‌یابد. توصیه می‌شود تا ۲ هفته بعد از قطع مصرف MAOI_s مصرف نگردد.
 - ۵- در بیمارانی با سابقه صرع و تشنج و بیمارانی که خطر بروز تشنج در آنها بالاست (مواردی مانند ترومای سر یا سندرم قطع دارو والکل) احتمال بروز تشنج با ترامادول افزایش می‌یابد.
 - ۶- نالوکسان می‌تواند در شرایط overdose ترامادول تشنج ایجاد نماید.
 - ۷- واکنش‌های آنافیلاکتیک کشنده و سایر واکنش‌های ازدیاد حساسیت مانند خارش، کهیر، برونکواسپاسم و آنژیوادم بطور نادر گزارش شده است. در بیمارانی با سابقه حساسیت به کدئین و سایر اپیوئیدها خطر بروز حساسیت افزایش می‌یابد.
 - ۸- سندرم سروتونینی و تحریک یا تضعیف CNS (کاهش یا افزایش فشار خون ناشی از آن) متعاقب مصرف همزمان ترامادول و MAOI_s و SSRI_s مشاهده شده است. (ترامادول از بازجذب سروتونین و نور اپی نفرین جلوگیری می‌کند).
 - ۹- از آنجائیکه ترامادول اثرات تضعیف کننده تنفسی الکل، داروهای بیهوشی، خواب آورها و فنوتیازین‌ها را تقویت می‌کند، استفاده همزمان ترامادول و این داروها باید با احتیاط صورت گیرد و یا دوز ترامادول تقلیل یابد.
 - ۱۰- سرگیجه ناشی از ترامادول وابسته به دوز می‌باشد.
 - ۱۱- در موارد نقص عملکرد کلیه (کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ min/ml) و مشکلات کبدی دوز دارو باید کاهش یابد.
 - ۱۲- درمان با ترامادول در بیمارانی که تمایل به سوء مصرف اپیوئیدها یا سابقه اعتیاد دارند توصیه نمی‌شود. زیرا این دارو می‌تواند وابستگی به دارو (Drug dependence) ایجاد کند.
 - ۱۳- ایمنی و اثر بخشی مصرف ترامادول در کودکان زیر ۱۶ سال ثابت نشده است و مصرف آن در این گروه سنی توصیه نمی‌گردد.
 - ۱۴- در سنین بالاتر از ۷۵ سال دوز ترامادول نباید از ۳۰۰ mg/day تجاوز کند. زیرا در سالمندان خطر بروز عوارض ناخواسته داروها بیشتر است.
 - ۱۵- در بیمارانی با افزایش فشار داخل جمجمه با احتیاط مصرف شود زیرا میوز حاصل از ترامادول ممکن است علائم پاتولوژی داخل جمجمه را بپوشاند.
- از همکاران محترم تقاضا می‌گردد در صورت مشاهده هر گونه عارضه متعاقب مصرف این دارو با مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها (شماره تلفن: ۶۴۰۴۲۲۳) تماس حاصل فرمایند.

References: 1.American Hospital Service (AHFS) Drug Information.2001

2.British National Formulary (BNF). 1999

مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها

دفتر تحقیق و توسعه - معاونت غذا و دارو

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

اطلاعیه

**معاونت غذا و دارو از ساختمان شماره ۲ دانشگاه به ساختمان جدید
(ساختمان شماره ۴) واقع در بلوار نواب صفوی، بعد از اداره تجزیه مبادلات
پست انتقال یافت. تلفن: ۶۲۱۵۳۹۳ و ۶۲۱۶۳۵۰ - فاکس: ۶۲۱۲۴۸۷**

سئوالات برگزیده:

- ۱- AIIIRAS چه رسپتورهائی را بلوک می‌کنند؟ الف) رسپتورهای آنژیوتانسین II نوع AT₁ را به طور اختصاصی بلوک می‌کنند. ب) رسپتورهای آنژیوتانسین II نوع AT₂ را بطور اختصاصی بلوک می‌کنند. ج) رسپتورهای آنژیوتانسین II نوع AT₁ و AT₂ را به یک اندازه بلوک می‌کنند. د) رسپتورهای آنژیوتانسین II نوع AT₂ را بیشتر از AT₁ را بلوک می‌کنند.
- ۲- کدامیک صحیح است؟ الف) لوسارتان آنزیم مبدل آنژیوتانسین را مهار می‌کند. ب) لوسارتان آنتاگونیست رقابتی و برگشت پذیر گیرنده AT₁ است. ج) متابولیت فعال لوسارتان آنتاگونیست غیر رقابتی و برگشت پذیر گیرنده AT₁ می‌باشد. د) ب و ج
- ۳- کدامیک صحیح نیست؟ الف) دوز شروع لوسارتان ۵۰ میلی گرم یکبار در روز می‌باشد. ب) در بیماران با کاهش حجم خون و یا سابقه نارسائی کبدی دوز شروع ۲۵ میلی گرم توصیه می‌شود. ج) اگر فشار خون بیمار با رژیم یکبار در روز لوسارتان کنترل نشد رژیم دو بار در روز با همان دوز روزانه یا افزایش دوز می‌تواند مؤثر واقع شود. د) اگر فشار خون بیمار با لوسارتان به تنهایی کنترل نشود افزودن دیورتیک به رژیم درمانی نیز مؤثر واقع نمی‌شود.
- ۴- کدامیک صحیح نیست؟ الف) شیوع سرفه خشک با AIIIRAS نسبت به مهارکننده‌های ACE کمتر است. ب) در نارسائی کلیوی تعدیل دوز AIIIRAS لازم نیست مگر اینکه بیمار دچار کاهش حجم داخل عروقی باشد. ج) در نارسائی کبدی لوسارتان با دوز شروع پائین تر توصیه می‌شود. د) در سالخوردهگان حتماً باید دوز AIIIRAS تعدیل گردد.
- ۵- کدامیک صحیح است؟ الف) زمانیکه حاملگی مشخص شد مصرف AIIIRAS در اولین فرصت ممکن باید قطع گردد. ب) در دوران شیردهی می‌توان مصرف AIIIRAS را ادامه داد. ج) بی‌ضرری و اثر بخشی AIIIRAS در کودکان زیر ۱۸ سال ثابت نشده است. د) الف و ج
- ۶- عوارض جانبی لوسارتان الف) معمولاً منجر به قطع درمان می‌گردد. ب) خفیف و گذرا بوده و معمولاً منجر به قطع درمان نمی‌گردد. ج) شامل سرگیجه، هیپوتانسیون ارتواستاتیک و نارسائی کلیوی و غیره می‌باشد. اما سرفه خشک شایعترین عارضه است. د) هیپوتانسیون ارتواستاتیک بویژه در بیماران با کاهش حجم خون اتفاق می‌افتد که با تعدیل دوز کنترل نمی‌شود.
- ۷- موارد مصرف تأیید شده AIIIRAS الف) درمان فشارخون ب) درمان نارسائی قلبی ج) جلوگیری از پیشرفت نفروپاتی دیابتی د) ب و ج
- ۸- مکانیسم AIIIRAS الف) با بلوک اتصال آنژیوتانسین II به رسپتور AT₁ اثرات انقباضی عروقی و آزادسازی آلدوسترون را مهار می‌کنند. ب) آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین I به II را مهار می‌کنند. ج) روی متابولیسم برادی کینین، ماده P یا نوراپی نفرین تأثیر می‌گذارند. د) با افزایش نیمه عمر برادی کینین فشار خون را کاهش می‌دهند.
- ۹- کدامیک صحیح است؟ الف) مصرف AIIIRAS باعث کاهش فعالیت رنین پلازما و نیز کاهش غلظت پلاسمائی آنژیوتانسین II در بیماران فشار خونی می‌شود. ب) AIIIRAS حداقل اثر را روی پتاسیم دارند و لوسارتان باعث اثر اوریکوزوریک اندکی می‌شود. ج) اکثریت خاصیت آنتاگونیستی گیرنده آنژیوتانسین II در اثر متابولیت لوسارتان است نه خود دارو د) ب و ج
- ۱۰- کدامیک صحیح نیست؟ الف) هیدروکلروتیازید اثر ضد فشار خون لوسارتان را کاهش می‌دهد. ب) تعدیل دوز لوسارتان در نارسائی کلیوی ضروری ولی در نارسائی کبدی لازم نیست. ج) اگر چه تعدیل دوز لوسارتان در بیماران مسن لازم نیست ولی بعضی از سالخوردهگان ممکن است حساسیت بیشتری به اثرات دارو داشته باشند. د) الف و ب