

در شماره قبل مروری گذرا بر داروهای مؤثر بر آسم داشتیم و کرومولین سدیم یکی از داروهای متوقف‌کننده آلرژی مورد بحث قرار گرفت. در این شماره به داروی کتوتیفن از این دسته می‌پردازیم. لازم به ذکر است که مطالب ارائه شده از مقالات علمی استخراج گردیده است.

### کتوتیفن (Ketotifen)

نام ژنریک	نام تجارتي	شکل داروئی	واحد	ملح مورد استفاده	قیمت هر عدد	**محل توزیع
*کتوتیفن	Zaditen Licoften	S.C.Tab Syrup	1mg 1mg/5cc	هیدروژن فومارات	۸۷۴ (ریال) ۳۲۴۳۰ (ریال)	داروخانه هلال احمر و چمران

\* FDA در سال ۱۹۹۹ قطره چشمی کتوتیفن را تحت نام Zaditor بعنوان یک آنتی‌هیستامین چشمی پذیرفته شده است ولی این شکل داروئی در حال حاضر جزء فهرست داروهای ایران نمی‌باشد.

\*\* در حال حاضر کتوتیفن در کلیه داروخانه‌ها توزیع گردیده است.

دسته داروئی: ضدحساسیت (پایدارکننده ماست سل)

فارماکودینامیک:

کتوتیفن یک داروی ضد آسم غیرگشادکننده برونش است که خواص آنتی‌آنافیلاکتیک و آنتی‌هیستامین بارزی دارد. مطالعات *invivo* و *invitro* خواصی از کتوتیفن نشان داده‌اند که ممکن است منجر به عملکرد ضد آسمی آن گردد. این خواص عبارتند از:

- مهار پاسخ برونکواسپاسم حاد ناشی از PAF (Platelet activating factor) (فاکتور فعال‌کننده پلاکتی) و نیز مهار افزایش پاسخ‌دهی راه‌های هوایی به PAF.
- مهار تجمع نوزینوفیلها در راه‌های هوایی (ناشی از PAF).
- مهار رهاسازی واسطه‌های مانند هیستامین و لکوترینها.
- آنتاگونیسم نمودن برونکواسپاسم حاد ناشی از لکوترینها.
- معکوس نمودن و یا پیشگیری از تاکیفیلاکسی تجربی ناشی از ایزوپرنالین.

خاصیت آنتی‌هیستامینی این دارو ناشی از بلوک گیرنده های H1 هیستامین بوده و از خاصیت آنافیلاکتیک آن متمایز است. تعدادی از منابع، خاصیت آنتی‌سروتونینی خفیف و نداشتن اثرات آنتی‌کلینرژیک را برای این دارو ذکر نموده‌اند.

فارماکوکینتیک:

جذب	زیست دست‌یابی	دفع	نیمه عمر	متابولیسم	دوام اثر (hr)	P.B	Tmax(hr)
سریع و تقریباً کامل	تقریباً ۶۰-۵۰٪ زیست دست‌یابی اشکال مختلف آن تحت تأثیر غذا قرار نمی‌گیرد	در عرض ۴۸ ساعت ۱٪ به شکل تغییرنیافته و ۷۰-۶۰٪ آن به شکل متابولیت اصلی کتوتیفن-ان گلوکوروئید (غیر فعال) دفع می‌گردد.	به صورت دو مرحله‌ای دفع می‌گردد یکی با نیمه‌عمر کوتاه ۳-۵ ساعت و با دیگر با نیمه‌عمر طولانی‌تر ۲۱ ساعت.	وسیع، الگوی متابولیسم آن در کودکان شبیه بزرگسالان است اما کلیرانس آن در کودکان سریعتر است. مطالعات نشان داده‌اند که کودکان بالای ۳ سال دوز معادل بزرگسالان را نیاز دارند در حالیکه کودکان ۶ ماه تا ۳ سال به نصف این دوز برای رسیدن به سطوح قابل مقایسه با بزرگسالان نیاز دارند.	۱۲	٪۷۵	۲-۴

موارد مصرف:

- پیشگیری طولانی مدت آسم برونشیا (تمام اشکال آسم و نیز فرم مخلوط)، برونشیت آلرژیک علائم آسماتیک همراه با آلرژی.
- پیشگیری و درمان آلرژیهای مولتی سیستم، رینیت و درماتوز آلرژیک.

دوزاژ:

**بالعین:** یک قرص دوبار در روز (همراه صبحانه و شام). در بیماران مستعد خواب‌آلودگی رژیم افزایشنده در طی هفته اول درمان توصیه می‌گردد که به صورت نصف قرص دوبار در روز و یا یک قرص موقع خواب شروع شده و طی هفته اول درمان به دوز کامل افزایش داده می‌شود. در صورت لزوم می‌توان دوزها را به دو قرص دوبار در روز افزایش داد که با این دوز تسریع شروع اثربخشی را می‌توان انتظار داشت.

کودکان ۶ ماه تا ۳ سال: نصف قرص یا ۲/۵ سی سی شربت دو بار در روز.

توجه: چندین هفته (معمولاً ۱۰ هفته) ممکن است طول بکشد تا اثرات کامل دارو ظاهر گردد.

#### موارد منع مصرف:

حساسیت به هر کدام از ترکیبات دارو خصوصاً بیماران حساس به ترکیبات بنزوات باید از مصرف شربت آن خودداری نمایند. کتوتیفن برای مصرف در کودکان زیر ۶ ماه توصیه نمی‌شود.

#### موارد احتیاط:

- بیماران مصرف‌کننده داروهای خوراکی پائین آورنده قندخون: در این بیماران موارد نادری از ترومبوسیتوپنی گذرا با مصرف کتوتیفن دیده شده است. بنابراین در آنان شمارش پلاکتی صورت گیرد.
- بیماران با سابقه تشنج: گزارشات نادری از بروز تشنج با این دارو وجود دارد. از آنجائیکه امکان دارد این دارو آستانه تشنج را کاهش دهد تجویز آن در بیماران با سابقه تشنج باید با احتیاط باشد.
- بیماران دیابتیک: در این بیماران محتوای کربوهیدرات شربت باید مدنظر قرار گیرد.
- داروهای ضدآسمی که قبلاً جهت کنترل بیماری آسم مصرف می‌شده‌اند نباید به‌طور ناگهانی با شروع درمان با کتوتیفن قطع گردند این به‌ویژه در مورد کورتیکواستروئیدها و ACTH مصداق دارد چون این داروها ممکن است باعث نارسائی آدرنال شوند و در این بیماران رسیدن به پاسخ نرمال هیپوفیز- فوق کلیه به استرس ممکن است تا یکسال به طول انجامد.
- بیماران تحت درمان با این دارو باید در رانندگی و کار با ماشین‌آلات احتیاط نمایند.

#### عوارض جانبی:

در شروع درمان خواب‌آلودگی و در مواردی خشکی دهان و سرگیجه خفیف ممکن است ایجاد گردند که سریع و به‌طور خودبخود برطرف می‌شوند. افزایش وزن گاهاً نیز گزارش شده است. وقوع خواب‌آلودگی در بزرگسالان ۱/۱۴٪ در طی سه ماه اول درمان و ۲/۲٪ پس از سال اول می‌باشد. خواب‌آلودگی به‌ندرت در کودکان رخ می‌دهد و شدت آن از بزرگسالان کمتر می‌باشد. هیجان و بی‌قراری تقریباً در ۲/۰٪ بیماران به‌ویژه کودکان گزارش شده است و بندرت سیستیت (التهاب مثانه)، افزایش آنزیم‌های کبدی، هپاتیت و واکنش‌های شدید پوستی مانند اریتم مولتی و سندرم استیونس جانسون با این دارو دیده شده است.

#### مسمومیت:

علائم اصلی مسمومیت عبارتند از: سبکی سر و گیجی تا خواب‌آلودگی شدید، منگی، عدم جهت‌یابی، تاکیکاردی، هیپوتانسیون، تشنج (به‌ویژه در کودکان)، تحریک‌پذیری (در کودکان) و کوما (برگشت‌پذیر). درمان علامتی بوده و اگر دارو مدت کوتاهی قبل از مراجعه مسموم مصرف شده باشد تخلیه معده باید انجام گیرد. تجویز ذغال‌فعال ممکن است مفید واقع گردد. در صورت نیاز پایش سیستم قلبی-عروقی توصیه می‌گردد. در صورت تحریک‌پذیری و یا تشنج باربیتوراتها و یا بنزودیازپینهای کوتاه اثر می‌تواند داده شود.

#### تداخلات دارویی:

کتوتیفن ممکن است اثرات هیپنوتیکها (خواب‌آورها)، آنتی‌هیستامینها و الکل را تشدید نماید.

در صورت مصرف همزمان کتوتیفن با داروهای خوراکی پائین‌آورنده قندخون ترومبوسیتوپنی گذرا گزارش شده است.

## توصیه‌ها:

- مصرف این دارو در کودکان زیر ۶ ماه توصیه نمی‌شود.
- تجویز کتوتیفن در دوران بارداری باید با سنجیدن سود و زیان آن برای جنین صورت گیرد.
- معلوم نیست که کتوتیفن وارد شیر می‌شود یا خیر. تجویز این دارو در دوران شیردهی باید با در نظر گرفتن سود و زیان آن برای شیرخوار صورت گیرد.
- قرص و شربت کتوتیفن باید در محل خشک و دور از نور و در دمای زیر ۲۵ درجه سانتیگراد نگهداری شوند.
- الگوی جذب و متابولیسم و دفع کتوتیفن در افراد مسن مشابه افراد جوان می‌باشد.
- برای دستیابی به حداکثر تأثیر دارو در پیشگیری از آسم ممکن است چندین هفته لازم باشد از این جهت درمان با کتوتیفن در بیمارانیکه به‌میزان کافی در عرض چند هفته به درمان پاسخ نمی‌دهند باید برای حداقل ۳-۲ ماه تداوم یابد.
- اگر قطع مصرف کتوتیفن ضروری باشد باید به‌صورت تدریجی و در عرض ۴-۲ هفته انجام گیرد. با این وجود علائم آسم ممکن است عود کند.
- قرص کتوتیفن شیاردار بوده و قابل نصف کردن می‌باشد و شربت آن در حجم ۱۰۰ سی‌سی با پیمانهٔ مدرج می‌باشد.
- کتوتیفن در قطع حملات آسم مؤثر نیست.
- هر پنج میلی‌لیتر شربت کتوتیفن حاوی ۴ گرم کربوهیدرات است.

## ارزیابی:

کتوتیفن آنتی‌هیستامینی است که با وسعت زیاد در اروپا در درمان آلرژیها و آسم برونشیاال مصرف می‌گردد. شواهدی مبنی بر تأثیر این دارو در درمان بیماریهای التهابی روده‌ای (کولیت)، کاهش سطح TNF $\alpha$  (فاکتور نکروزکنندهٔ تومور) و افزایش وزن در افراد مبتلا به ایدز، حفاظت سلولهای معده و رودهٔ باریک و شاید بقیهٔ دستگاه گوارش از بعضی توکسینها، درمان مشکلات پوستی مانند آکنه و کاهش ادم اطراف زخم وجود دارد. TNF $\alpha$  پروتئینی است که در بیماران مبتلا به ایدز به‌میزان زیادی افزایش یافته است و ممکن است جزء اصلی بیماری باشد. این فاکتور میتواند سبب شعله‌ور شدن ایدز نهفته، افزایش تولید ویروسهای جدید، التهاب ژنرالیزه و کاهش وزن وابسته به ایدز گردد. کتوتیفن علاوه بر کاهش TNF $\alpha$  ممکن است از طریق دیگر باعث افزایش وزن بیمار گردد.

مطالعات نشان داده‌اند که کتوتیفن سبب کاهش و یا پیشگیری از واکنشهای پوستی و یا برونشیاال ناشی از آنتی‌ژن گردیده که باعث مصرف دارو با هدف پیشگیری می‌گردد. در آسم برونشیاال این دارو در ابتدا نمی‌تواند باعث قطع کامل سایر داروهای مصرفی گردد ولی دفعات و فرکانس کاربرد این داروها را بدون بدتر کردن عملکرد ریه کاهش می‌دهد. کاهش داروهای مصرفی باید در صورت وجود اندیکاسیون و فقط پس از ۱۲-۶ هفته درمان با کتوتیفن صورت گیرد. تعدادی از بیماران با مصرف کتوتیفن قادر به کاهش دوز کورتیکواستروئیدها می‌باشند. این کاهش دوز باید به‌صورت مرحله‌ای و براساس روشهای توصیه‌شده باشد. کاهش تدریجی کورتیکواستروئید باید تا زمانیکه کاهش بیشتر در دوز مقدور نبوده و یا قطع کامل مصرف آن امکانپذیر باشد، ادامه یابد. در صورت تشدید علائم بیماری ناشی از کاهش دوز کورتیکواستروئید، تماس با آنتی‌ژن و عفونت یا استرس، افزایش دوز کورتیکواستروئید ممکن است ضروری باشد که با کنترل علائم، کاهش دوز مانند قبل صورت می‌گیرد. کتوتیفن ممکن است اثر ضدالتهابی در ریه داشته باشد و مدت زمان شروع اثربخشی آن می‌تواند انعکاسی از دورهٔ رفع التهاب ریه باشد.

در یک مطالعهٔ دوسوکور که بر روی ۱۲۰ کودک ۱۵- سال آسمی صورت گرفته است و بیماران به مدت ۶ ماه پیگیری شده‌اند مشاهده گردیده است که گروه کودکان دریافت‌کننده کتوتیفن با دوز یک میلی‌گرم دو بار در روز در مقایسه با گروه پلاسبو بطور قابل توجهی روزهای کمتری نیاز به داروهای ضدآسم مانند سالبوتامول، تتوفیلین و استروئیدهای استنشاقی و خوراکی داشته‌اند و نیز در گروه کتوتیفن میانگین روزهای بدون علامت و نیز در مقایسه با پلاسبو میزان مراجعه به بخش اورژانس بطور قابل توجهی در این کودکان کمتر بوده است.

## References:

- 1- Ann Allergy Asthma Immunol. 2000;85:46-52
- 2- <http://www.thebody.com/pwa/keto.html>
- 3- [http://www.skindex.com/trends/sumcom/sc\\_1053.html](http://www.skindex.com/trends/sumcom/sc_1053.html)
- 4- GMHC treatment issues , vol.9,N5- May 1995.
- 5- novartisNew Zealand Limited14 september 1999.

### کلیندامایسن موضعی در درمان آکنه

آنتی‌بیوتیک‌های موضعی مانند کلیندامایسن عمدتاً در درمان آکنه‌های التهابی خفیف تا متوسط بویژه آکنه‌های پاپولار خفیف دوران بلوغ و اوایل بزرگسالی و نیز آکنه‌های پاپولر پوسچولار زنان بالغ مؤثر می‌باشند. اما درمان آکنه‌های غیرالتهابی جایگاهی ندارند. مطالعات نشان داده‌اند که در صورت مقاومت به یک آنتی‌بیوتیک موضعی ضایعات معمولاً به آنتی‌بیوتیک موضعی دیگر پاسخ می‌دهند.

معمولاً در اکثر بیماران کاهش تعداد ضایعات التهابی پس از ۶-۲ هفته درمان موضعی با کلیندامایسن و حداکثر تأثیر پس از ۱۲ هفته درمان ظاهر میگردد.

در یک مطالعه مشاهده گردیده است که در درمان آکنه‌های التهابی متوسط تا شدید محلول هیدروالکلی ۱٪ کلیندامایسن فسفات با محلول هیدروالکلی ۱٪ کلیندامایسن هیدروکلراید اثر یکسانی داشته است ولی از آنجا که جذب سیستمیک ملح فسفات نسبت به هیدروکلراید کمتر است در تهیه اشکال موضعی کلیندامایسن ملح فسفات ترجیح داده می‌شود.

AHFS 1995 CHAPTER 84.  
[HTTP://WWW.MSN.COM.](http://www.msn.com)

## تب خونریزی دهنده کریمه کنگو

تب خونریزی دهنده یک بیماری ویروسی ناشی از عوامل **Marburg, lass, Ebola, CCHF (crimeh- congo hemoragic fever)** است. ویروس **CCHF** یک **RNA** ویروس تک رشته‌ای با ژنوم سه قسمتی است که در خانواده بونی ویریده طبقه‌بندی شده است.

بسیاری از حیوانات وحشی و اهلی مانند شتر، گاو، گوسفند، بز، پرندگان و غیره به‌عنوان منبع ذخیره ویروس عمل می‌کنند. کنه‌های سخت بویژه انواع هیالوما به‌عنوان منبع ذخیره و ناقل ویروس **CCHF** عمل می‌کنند و کلاً ۲۷ گونه کنه که می‌توانند ویروس **CCHF** را منتقل کنند شناخته شده است.

انسان از طریق گزش کنه یا له کردن کنه هنگام کار با حیوانات اهلی و یا از طریق خراش‌های پوستی در اثر تماس با حیوان در فاز ویرمیک بیماری و یا تماس با خون و یا ترشحات مختلف حیوان یا انسان آلوده که به‌شدت آلوده کننده هستند آلوده می‌شود در مواردی انتقال تنفسی ویروس نیز گزارش شده است.

این بیماری بویژه در مناطق آندمیک اغلب در بهار یا تابستان رخ می‌دهد.

دوره کمون بیماری ۹-۲ روز است. علائم اولیه بیماری غیراختصاصی و گاه ناگهانی است و شامل تب، سردرد، درد عضلانی، درد مفاصل، اسهال، درد شکم و استفراغ است. گلودرد، التهاب ملتحمه، زردی، فتوفوبی و تغییرات خلق و حواس نیز ممکن است ایجاد گردد. انانتم‌های خونریزی دهنده در کام نرم و حلق ایجاد شده و راش‌های پتشیال شایع است که از سینه شروع شده و سایر قسمتهای بدن را می‌گیرد و ممکن است مقدمه‌ای از یک وضعیت خونریزی دهنده باشد که با اکیموز وسیع، خونریزی از محل تزریق و سیستمهای مختلف بدن مثل لثه، ریه، بینی، رحم و دستگاه گوارش مشخص می‌گردد ولی خونریزیهای شدید و کشنده اغلب با هپاتیت همراه با زردی و اختلال شدید انعقادی، **DIC** و ترومبوسیتوپنی رخ می‌دهد. سایر موارد غیراختصاصی شامل نوتروپنی فزاینده، لنفوپنی و افزایش آنزیمهای کبدی است.

مرگ و میر این بیماری ۷۰-۱۵٪ تخمین زده می‌شود ولی موارد خفیف و پنهان این بیماری نیز وجود دارد که در یک تحقیق نسبت بیماری به عفونت یک به ۵ گزارش شده است.

تشخیص دقیق از طریق جداسازی ویروس از خون طی هفته اول بیماری و با افزایش تیتراژ آنتی‌بادی است که معمولاً در عرض ۱۴-۱۰ روز از شروع بیماری در خون ظاهر می‌شود (وجود **Igm** در خون که نشانگر فاز حاد بیماری است و با افزایش ۴ برابر **IgG** در سرم).

اجرای دقیق پروسه پرستاری جداسازی و دقت در جلوگیری از تماس با خون یا سایر مایعات بدن بیمار در مراقبت مؤثر از بیمار مشکوک به این بیماری و حفظ پرسنل درمانی بسیار اساسی و مهم است.

این ویروسها توسط مایعات ضد عفونی کننده‌ای مانند سدیم هایپوکلریت ۰/۵٪ (محلول ۱۰٪ سفیدکننده‌های خانگی در آب) و محلول تازه گلو تار آلدئید ۲٪ و نیز سفیدکننده‌های فنولیک (۳-۰/۵٪) و صابون غیرفعال می‌گردد.

بیماران به یک نظارت جدی و دقیق نیاز دارند و بعضی از آنها به امکانات **ICU** مدرن نیازمند هستند. بدلیل اینکه پاتوژن بیماری کاملاً شناخته شده نیست و درمان آنتی‌ویرال نیز محدود و غیرقطعی است، درمان تاحد زیادی حمایتی بوده و توجه به بالانس آب و الکترولیت بسیار ضروری است. در موارد شدید، شوک و خونریزی بیمار باید درمان گردد.

ریباویرین برای درمان و نیز به‌عنوان پیشگیری برای تماسهای خطرناک با بیماران با تب لاسا توصیه می‌گردد. اگرچه درمان با ریباویرین در بیماران **CCHF** کاملاً مطالعه و تأیید نشده ولی منطقی به نظر می‌رسد.

درمان با این دارو با دوز بارگیری **۳۰mg/kg** داخل وریدی شروع شده سپس با دوز **۱۶mg/kg** هر ۶ ساعت برای ۴ روز و بعد **۸mg/kg**

هر ۸ ساعت برای ۶ روز (مدت کل درمان ۱۰ روز) ادامه داده می‌شود. دوز پروپیل‌اکسی ۵۰۰ میلی‌گرم خوراکی هر ۶

ساعت برای ۱۰-۷ روز می‌باشد. تهیه و تنظیم: دکتر محسن میرزائی

## سئالات برگزیده:

- ۱- شایعترین عارضه جانبی کتوتیفن چیست؟
- ۲- حداکثر تأثیر کتوتیفن در پیشگیری از آسم طی چه مدت درمان با این دارو حاصل میگردد؟
- ۳- حداقل سن مجاز تجویز کتوتیفن چقدر است؟
- ۴- روش قطع مصرف کتوتیفن چگونه است؟