

بیس فسفوناتها Bisphosphonates

مقدمه:

بیس فسفوناتها آنالوگهای پیروفسفات هستند که اثرات مهاري قوی روی بازجذب استخوان دارند. آنها داروهای موثری در درمان اختلالات استخوانی همراه با افزایش بازجذب استخوان مانند بیماری پاژه، استئوپروز، هیپرکلسمی ناشی از سرطان، مولتیپل میلوما و متاستازهای استخوانی هستند. بیس فسفوناتها بسیار محکم به هیدروکسی آپاتیت (شکل کریستالی کلسیم و فسفات در استخوان) متصل میشوند و از رشد و انحلال آنها جلوگیری می کنند بعلاوه این خصوصیت باعث می شود که آنها یکی از مفیدترین ترکیبات اسکن کننده استخوان باشند. پیروفسفات توسط بسیاری از فرآیندهای آنابولیک بدن تولید شده و سریع به دو گروه فسفات تشکیل دهنده خود هیدرولیز می شود. اگر اتم اکسیژن وسط در ملکول پیروفسفات با اتم کربن جایگزین شود یک بیس فسفونات تشکیل می شود (شکل ۱). این آنالوگها کاملاً مقاوم به هیدرولیز بوده و از نظر شیمیائی بسیار پایدار هستند.

شکل (۱): ساختمان شیمیائی پیروفسفات و بیس فسفونات

در ساختمان شیمیائی تمام داروهای این دسته عامل $P - C - P$ مشترک وجود دارد و تنها در دو گروه R با یکدیگر متفاوتند. فعالیت بیولوژیکی بیس فسفوناتها می تواند با تغییر ساختمان دو گروه جانبی R1 و R2 روی اتم کربن تغییر کند. اتصال به بخش مینرال استخوان وابسته به ساختمان $P - C - P$ است و با وجود گروه هیدروکسیل یا آمین در گروه R1 افزایش می یابد. ساختمان و آرایش سه بعدی گروه جانبی R2 اثرات سلولی و تأثیر نسبی آنها را به عنوان مهار کننده های باز جذب استخوان تعیین می کند. علیرغم شباهتهای ساختمانی و مکانیسم عمل بیس فسفوناتها، تفاوت های مهمی در قدرت عمل و سمیت آنها وجود دارد (شکل ۲).

البته از دسته بیس فسفوناتها داروهای ایتیدرونات (Etidronate)، آلندرونات (Alendronate)، ریزدرونات (Risedronate)، تیلودرونات (Tiludronate) و پامیدرونات (Pamidronate) در کشورهای مختلف بیشترین استفاده را داشته اند بعد از استفاده بالینی اولیه از ایتیدرونات و کلودرونات بیس فسفوناتهای جدیدتری ساخته شدند که شامل اتم نیتروژن در زنجیره آلکیل بودند (پامیدرونات و آلندرونات). این تغییر ساختمانی قدرت ضد بازجذب استخوان را تا یک صد برابر افزایش داد. تغییرات بعدی گروه جانبی R2 برای تولید ترکیبات حاوی اتم نیتروژن با سه گروه مانند Ibadronate و Olpadronate قدرت ضد بازجذب استخوان را بیشتر افزایش داد. قویترین بیس فسفوناتها تا به امروز ریزدرونات و Zoledronate هستند که حاوی اتم نیتروژن در یک حلقه هتروسیکل می باشند. آنها گاهی تا ده هزار برابر قویتر از ایتیدرونات عمل می کنند. گرچه ساختمان گروه R2 مهمترین شاخص فعالیت ضد بازجذب استخوان است لیکن دو گروه فسفونات برای فعالیت فارماکولوژیک این داروها ضروری هستند. اتصال به استخوان و فعالیت ضد بازجذب استخوان دو خاصیت کاملاً مجزا هستند. اتصال به استخوان به منظور این است که دارو را در محل فعالیت استئوبلاستیک و استئوکلاستیک استخوان قرار دهد، اما اتصال به استخوان لازمه فعالیت ضد بازجذب دارو می باشد. دو ترکیب با میزان اتصال یکسان به استخوان می توانند خواص ضد بازجذب بسیار متفاوتی را نشان دهند. آلندرونات در مهار باز جذب استخوان ۱۰۰۰-۲۰۰ برابر از ایتیدرونات فاعلتر است و به نظر می رسد که توده استخوان را ۷-۴٪ افزایش دهد. در حالیکه پامیدرونات ۱۰ برابر ضعیفتر از آلندرونات عمل می کند. بطور کلی فعالیت ضد بازجذب استخوان بیس فسفوناتهای معمول نسبت به یکدیگر بصورت ذیل می باشد:

ریزدروانات < آلدروانات < پامیدروانات < کلودروانات < اتیدروانات

شکل (۲): ارتباط ساختمان و عمل بیس فسفوناتها

همچنین تفاوت‌هایی بین بیس فسفوناتها در اثر ثانویه‌شان روی استخوان وجود دارد که همان قدرت مهار مینرالیزاسیون و ایجاد استئومالاسی است. برای مثال اتیدروانات بازجذب و مینرالیزاسیون استخوان را در غلظت خونی یکسان مهار می‌کند که احتمالاً این اندکس درمانی نامطلوب (1:1) منجر شده است که اتیدروانات در درمان پوکی استخوان توسط FDA پذیرفته نشود. در مقایسه دوز آلدروانات برای مهار مینرالیزاسیون استخوان ۱۰۰۰ برابر دوزی است که بازجذب استخوان را مهار می‌کند. بنابراین بعید است که تجویز آلدروانات منجر به استئومالاسی شود.

مکانیسم عمل:

عمل اصلی بیس فسفوناتها مهار بازجذب طبیعی و غیرطبیعی استخوان است. بطور کلی خواص فارماکولوژیک ویژه این داروها جذب انتخابی به محل‌های فعال استخوان، سرکوب باز جذب استخوان با واسطه استئوبلاست و استئوکلاست، کاهش تعداد استئوکلاستها از طریق مهار تکثیر پیشسازهای استئوکلاست یا القاء آپوپتوز یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلول و ماندن طولانی مدت در استخوان است.

بیس فسفوناتها سرعت به بخش مینرال استخوان متصل شده و در محل‌های باز جذب استخوان قرار می‌گیرند. وقتی بازجذب استخوان صورت می‌گیرد آنها از محل آزاد شده و با استئوکلاستها که وظیفه بازجذب استخوان را به عهده دارند تداخل می‌کنند. ظاهراً این داروها از طریق تأثیر مستقیم روی عمل و بقا استئوکلاستها باز جذب استخوان را مهار می‌کنند اما اثرات مهار مستقیم یا غیرمستقیم روی تشکیل استئوکلاست نیز ممکن است نقش داشته باشد.

بنظر می‌رسد که بیس فسفوناتها می‌توانند به دو گروه با مکانیسم عمل مولکولی متفاوت تقسیم شوند. دسته اول که شامل نیتروژن در گروه جانبی R2 هستند (آمینوبیس فسفوناتها) مانند آلدروانات، پامیدروانات، زولندرونیک‌اسید و ریزدروانات و بیس فسفوناتهای ضعیفتر که گروه نیتروژن ندارند مانند اتیدروانات، کلودروانات و تیلودروانات. زولندرونیک‌اسید حاوی حلقه ایمیدازول در گروه جانبی R2 می‌باشد و قدرت آن ۲-۳ برابر پامیدروانات است. بیس فسفوناتهای بدون N در سلول‌های استئوکلاست به آنالوگ‌های غیر قابل هیدرولیز آدنوزین تری فسفات (ATP) متابولیزه می‌شوند که احتمالاً در غلظت‌های بالا تجمع یافته و آنزیم‌های وابسته به ATP را مهار می‌کنند بنابراین مانع از باز

جذب استخوانی شده و آپوتوز استئوکلاست را باعث می‌شوند. آمینوبیس فسفوناتها متابولیزه نمی‌شوند بلکه مسیر بیوستتز مولونات را مهار می‌نمایند که در ساخت پروتئین‌های مسئول مسیرهای سیگنال داخل سلولی برای تنظیم فرآیندهای اصلی استئوکلاست نقش دارد همچنین باعث مرگ سلولی استئوکلاستها یا آپوتوز می‌شوند.

همة بیس فسفوناتها در طول چند سال اول درمان شاخص‌های ترن آور استخوان را کاهش و دانسیته استخوانی (BMD) را افزایش می‌دهند.

نام ژنریک	نام تجارتي	اشکال داروئی	شکل داروئی موجود در ایران	قیمت هر عدد (ریال)	محل توزیع
آلندرونات	Osteofos Fosamax	Tab. 5,10,40mg	Tab. 10mg	۱۳۹۵	کلیه داروخانه‌ها
ایتیدرونات دی سدیم خوراکی	Didronel	Tab. 200,400mg	Tab. ۲۰۰mg	۵۹۰	کلیه داروخانه‌ها
ایتیدرونات دی سدیم تزریقی	Didronel IV	Inj. 300mg/6mg	-	-	-
پامیدرونات	Aredia	lyophilized Powder for injection 30 , 90 mg	lyophilized Powder for injection 30 , 90 mg	۱۸۱۱۹۳۰	داروخانه چمران
تیلودرونات سدیم	Skelid	Tab. 240mg (eq To 200mg tiludronic acid)	-----	-----	غیر موجود در ایران
ریزدرونات سدیم	Actonel	Tab. ۳۰mg	-----	-----	غیر موجود در ایران

فارماکوکینتیک:

جذب گوارشی این داروها متغیر و ضعیف است (۱۰-۱٪) و بهترین جذب وقتی صورت می‌گیرد که دارو با معده خالی مصرف شود. ۸۰-۲۰٪ دوز جذب شده دارو سرعت توسط استخوان برداشته می‌شود و باقیمانده خیلی سریع در ادرار دفع می‌شود که بیانگر نیمه عمر کوتاه (۲-۵ ساعت) این داروها در گردش خون است. توزیع کم این داروها در بافت‌های مختلف ناشی از برداشته شدن سریع آنها توسط استخوان، قطبیت و دفع سریع آنها می‌باشد البته این داروها به مدت چندین سال در استخوان باقی می‌مانند.

بیس فسفوناتها	نیمه عمر نهائی	دفع ادراری	باندشدن به پروتئین	متابولیسیم	تأثیر غذا روی جذب	زیست دست‌یابی
آلندرونات	۱۰ سال	۵۰٪	۷۸٪	ندارد	کاهش می‌دهد	۰/۷٪
ایتیدرونات	بیش از ۹۰ روز	۳۰-۵۰٪	"	"	"	۱-۶٪
پامیدرونات	بیش از ۳۰۰ روز	۵۱٪	"	"	"	"
ریزدرونات		۵۰٪	۲۴٪	"	کاهش می‌دهد	۰/۷٪
تیلودرونات				خیلی کم	"	۶٪

موارد مصرف:

استئوپروز یا نئوسگی: آلندرونات برای پیشگیری و درمان استئوپروز یا نئوسگی استفاده می‌شود.

بیماری پاژه (Paget's disease): بیماری پاژه استخوان (Osteitis deformans) بیماری ایدیوپاتیکی است که با تخریب مزمن و منطقه‌ای (focal) استخوان همراه با ترمیم همزمان و زیاد از حد استخوان در یک یا چند استخوان مشخص می‌شود. این تغییرات منجر به افزایش ضخامت اما ضعیف شدن استخوان می‌گردد و ممکن است باعث شکستگی یا تغییر شکل استخوان تحت فشار گردد. علائم و نشانه‌ها

ممکن است شامل درد استخوان، تغییر شکل، شکستگی، اختلالات عصبی ناشی از درگیری اعصاب نخاعی و مغزی و نیز تحت فشار قرار گرفتن نخاع و ساقه مغز، افزایش برون‌ده قلبی به استخوان گرفتار، افزایش سطوح آکالین فسفاتاز سرم (نشان‌دهنده افزایش ساخت استخوان) یا افزایش هیدروکسی‌پرولین ادرار (نشانگر افزایش بازجذب استخوان) باشند. آکالین فسفاتاز سرم شایعترین شاخص بیوشیمیایی جهت ارزیابی بیماری است که با آن میتوان شدت بیماری و پاسخ به درمان را ارزیابی نمود. در درمان بیماران پازه با الکلین فسفاتاز حداقل دو برابر حد بالائی نرمال، علامتدار یا بیمارانی که در خطر مشکلات بعدی بیماریشان هستند آلدروونات، ریزدروونات، تیلودروونات و اتیدروونات خوراکی و در درمان بیماری پازه متوسط تا شدید پامیدروونات استفاده می‌شود. استخوان سازی هتروتوپیک: اتیدروونات خوراکی در پیشگیری و درمان این بیماری بدنبال تعویض کامل هیپ یا جراحی نخاع استفاده می‌شود.

هیپرکلسمی بدخیمی (Hypercalcemia of malignancy): هیپرکلسمی بدخیمی معمولاً به افزایش بازجذب استخوان در اثر فعالیت بیش از اندازه استئوکلاستها ناشی از بافت سرطانی مرتبط می‌شود که در ۲۰-۸٪ بیماران با بدخیمی اتفاق می‌افتد. این اختلال اغلب در بیماران با تومورهای استخوانی متاستاتیک استئولیتیک، استئوبلاستیک و یا مخلوط آن دو دیده می‌شود. هیپرکلسمی بدخیمی سبب می‌شود که ظرفیت توبولهای کلیوی برای تغلیظ ادرار کاهش یابد در نتیجه پلی‌اورمی و شب‌ادراری حاصله حجم مایع خارج سلولی را کاهش می‌دهد. بنابراین توانائی کلیه در دفع کلسیم اضافی مختل می‌شود. نهایتاً اختلال کلیوی می‌تواند باعث احتباس نیتروژن، اسیدوز، نارسائی کلیوی و کاهش بیشتر در دفع کلسیم شود.

انفوزیون بیس فسفوناتها از طریق مهار بازجذب بیش از اندازه استخوان با این فرآیند تداخل می‌کند. تجویز مایعات کافی برای اصلاح کاهش حجم نیز ضروری است. افزایش نمک یا دیورتیکهای لوپ باعث افزایش دفع کلسیم می‌شود بخاطر اینکه میزان دفع کلیوی کلسیم مستقیماً وابسته به میزان دفع سدیم است.

در درمان هیپرکلسمی متوسط تا شدید مربوط به بدخیمی با یا بدون متاستاز استخوانی پامیدروونات به همراه هیدراسیون کافی استفاده می‌شود. وقتی بیماری با اصلاحات غذائی یا هیدراسیون خوراکی به اندازه کافی کنترل نشود به محض برقراری برون‌ده ادراری درمان با اتیدروونات تزریقی در نظر گرفته می‌شود.

سرطان پستان / مولتیپل میلوما: همراه با درمان ضد سرطان استاندارد برای متاستازهای استئولیتیک استخوان در سرطان پستان و ضایعات استئولیتیک مولتیپل میلوما پامیدروونات استفاده می‌شود.

موارد مصرف پذیرفته نشده:

اتیدروونات: برای درمان استئوپروز یائسگی و پیشگیری از کاهش استخوان در زنانی که در اوایل دوران یائسگی هستند (درمان دوره‌ای ۴۰۰ mg/day به مدت ۱۴ روز که با ۷۶ روز کلسیم ۵۰۰ mg/day دنبال می‌شود)، کاهش استخوان ناشی از گلوکوکورتیکوئید در زنان یائسه (۴۰۰ mg/day به مدت یک ماه سپس ۴۰۰ mg/day به مدت دو هفته هر سه ماه به اضافه کلسیم و ارگوکلسیترونل)

پامیدروونات: ممکن است در درمان شرایط ذیل موثر باشد: استئوپروز یائسگی، هیپر پاراتیروئیدیسم، پیشگیری از استئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئید، کاهش درد استخوانی ناشی از کارسینوما پروستات، هیپرکلسمی ناشی از بیحرکتی.

ریزدروونات: پیشگیری از کاهش استخوان در زنان یائسه (۵ mg/day بمدت ۲ سال سپس یک سال استراحت).

دوزاژ:

– آلدروونات سدیم:

استئوپروز زنان یائسه: جهت درمان ۱۰ میلی‌گرم یکبار در روز و برای پیشگیری ۵ میلی‌گرم یکبار در روز می‌باشد. ایمنی این درمان برای مدت بیش از ۴ سال مطالعه نشده است.

بیماری پاژة استخوان: ۴۰ میلی گرم یکبار در روز به مدت ۶ ماه. عود بیماری در طی ۱۲ ماه پس از درمان در ۹٪ بیمارانیکه به درمان پاسخ دادند اتفاق افتاد. درمان مجدد با آندروونات ممکن است بدنال یک دوره ارزیابی ۶ ماهه پس از درمان در بیمارانیکه براساس افزایش آکالن فسفاتاز سرمی عود داشتند همچنین در بیمارانیکه میزان آکالن فسفاتاز سرمی در آنها به حد نرمال باز نگشته است در نظر گرفته شود.

– اتیدروونات دی سدیم خوراکی:

بیماری پاژة: درمان اولیه با ۱۰-۵۰ mg/kg/day (حداکثر برای مدت ۶ ماه) یا ۲۰-۱۱ mg/kg/day (حداکثر برای مدت ۳ ماه) انجام می گیرد. دوزهای بیش از ۱۰ mg/kg/day وقتیکه دوزهای پائین تر مؤثر نباشند یا نیاز بیشتری به مهار ترن آور افزایش یافته استخوان وجود داشته باشد و یا زمانیکه کاهش فوری در برون ده قلبی افزایش یافته ضروری باشد استفاده می شود. دوزهای بالاتر از ۲۰ mg/kg/day توصیه نمی شود. درمان مجدد تنها پس از یک دوره ۹۰ روزه استراحت دارویی یا بیشتر وقتیکه شواهد بیوشیمیائی، علامتی و یا دیگر شواهد، بیانگر فعال شدن مجدد روند بیماری باشند شروع می گردد. پایش بیماران هر ۶-۳ ماه انجام می شود حتی اگر بیماران دوره های طولانی تر استراحت دارویی را بگذرانند. رژیمهای درمان مجدد همانند درمان اولیه هستند. در اکثر بیماران دوز اصلی برای درمان مجدد کافی است در غیر اینصورت می توان دوزهای بیشتر را طبق دستورالعمل توصیه شده در نظر گرفت.

استخوان سازی هتروتوپیک:

ناشی از جراحت نخاع: ۲۰ mg/kg/day به مدت ۲ هفته و پس از آن ۱۰ mg/kg/day به مدت ۱۰ هفته ادامه داده می شود. کل دوره درمان ۱۲ هفته است. درمان را باید هرچه زودتر به دنبال جراحت نخاع قبل از اینکه نشانه ای از استخوان سازی هتروتوپیک وجود داشته باشد شروع کرد.

تعویض کامل مفصل هیپ عارضه دار: ۲۰ mg/kg/day بمدت ۱ ماه قبل از عمل جراحی و سپس ۲۰ mg/kg/day بمدت ۳ ماه پس از عمل جراحی. کل دوره درمان ۴ ماه است.

– اتیدروونات دی سدیم تزریقی:

دوز توصیه شده: ۷/۵ mg/kg/day برای ۳ روز متوالی. این دوز روزانه باید در ۲۵۰ ml یا بیشتر از نرمال سالین استریل رقیق شود. زمان انفوزیون: دوز رقیق شده اتیدروونات طی مدت ۲ ساعت یا طولانی تر بصورت IV تجویز می گردد. انفوزیون برای راحتی می تواند به مایعات با حجم بیش از ۲۵۰ ml اضافه شود. بدون توجه به حجم محلولی که در آن انفوزیون وریدی اتیدروونات رقیق می شود، آهستگی انفوزیون اهمیت دارد. حداقل زمان انفوزیون در دوزهای توصیه شده ۲ ساعت است. دوره درمان معمول ۳ روز پیایی است اما تعدادی از بیماران تا ۷ روز درمان می شوند. دوره درمان بیش از ۳ روز احتمال هیپوکلسمی را افزایش می دهد. با بروز هیپوکلسمی، درمان مجدد ممکن است ضرورت یابد. بین دوره های درمان باید حداقل ۷ روز فاصله در نظر گرفته شود. دوز و نحوه درمان مجدد همانند درمان اولیه است. درمان مجدد برای بیش از سه روز به میزان کافی مطالعه نشده است. همچنین ایمنی و اثربخشی بیش از دو دوره درمان نیز مطالعه نشده است. در نارسائی کلیوی، کاهش دوز باید مدنظر قرار گیرد. اتیدروونات خوراکی ممکن است یک روز پس از آخرین انفوزیون شروع شود. دوز خوراکی توصیه شده برای بیمارانیکه هیپوکلسمی داشته اند ۲۰ mg/kg/day به مدت ۳۰ روز و حداکثر ۹۰ روز است.

– پامیدروونات دی سدیم:

هیپوکلسمی بدخیمی:

الف- هیپوکلسمی متوسط (Moderate): ۹۰-۶۰ میلی گرم.

۶۰ میلی گرم بصورت انفوزیون وریدی تک دوز اولیه در مدت ۴ ساعت یا بیشتر.

۹۰ میلی گرم بصورت انفوزیون وریدی تک دوز اولیه در مدت بیش از ۲۴ ساعت.

سب- هیپوکلسمی شدید: ۹۰ میلی گرم به صورت انفوزیون وریدی تک دوز اولیه در مدت بیش از ۲۴ ساعت.

در صورتی که کلسیم سرم به حد نرمال برگشت درمان مجدد ممکن است در نظر گرفته شود البته باید حداقل ۷ روز پس از درمان اولیه صبر کنیم تا پاسخ درمانی کامل به دوز اولیه را مشاهده کنیم. دوز و نحوه درمان مجدد مانند درمان اولیه است.

متاستازهای استخوانی استئولیتیک: ۹۰ میلی گرم در طول ۲ ساعت هر ۴-۳ هفته انفوزیون می شود.

بیماری پاژه: موارد متوسط تا شدید بیماری پاژه استخوان ۳۰ میلی گرم روزانه بصورت انفوزیون ۴ ساعته در سه روز متوالی تا دوز کلی ۹۰ میلی گرم داده می شود. در صورتیکه از نظر بالینی درمان مجدد لازم شد دوز آن مانند درمان اولیه است.

ضایعات استئولیتیک استخوانی مولتیپل میلوما: دوز توصیه شده ۹۰ میلی گرم است که در مدت ۴ ساعت و بصورت ماهیانه انفوزیون می شود. بیماران دهیدراته با پروتئین اوری بنز - جونز واضح باید هیدراتاسیون کافی دریافت کنند.

- تیلودرونات سدیم:

دوز خوراکی تیلودرونات ۴۰۰ میلی گرم در روز همراه با یک لیوان آب برای یک دوره ۳ ماهه است. سپس یک دوره ۳ ماهه برای ارزیابی پاسخ به درمان لازم است. اطلاعات راجع به درمان مجدد محدود است گرچه اصلاح شاخصهای بیوشیمیایی با درمان مجدد مانند درمان اولیه دیده شده است.

- ریزدرونات :

رژیم درمانی توصیه شده ۳۰ میلی گرم یک بار در روز برای مدت ۲ ماه است. درمان مجدد ممکن است در موارد عود بیماری یا عدم تصحیح آلکالین فسفاتاز سرمی در صورت درمان اولیه در نظر گرفته می شود. دوز و طول دوره درمان مانند درمان اولیه است. البته اطلاعاتی در مورد استفاده از بیش از یک دوره درمان در دسترس نیست.

موارد منع مصرف بیس فسفوناتها: حساسیت به دارو یا هر یک از اجزاء فرآورده، هیپوکلسمی (آلندرونات و ریزدرونات)، نارسائی کلیوی کلاس D_e و بالاتر.

هشدارهای مربوط به بیس فسفوناتها:

- پوکی استخوان (آلندرونات): چنانچه علل دیگر غیر از کاهش استروژن و پیری وجود دارد مورد توجه قرار گیرد.

- بیماری پاژه (اتیدرونات): پاسخ درمانی ممکن است آهسته بوده و برای ماهها پس از قطع درمان ادامه یابد بنابراین نباید دوز دارو را زودتر از موعد افزایش داد و یا درمان را قبل از اینکه مدرکی از فعال شدن مجدد فرآیند بیماری وجود داشته باشد از سرگرفت. قبل از شروع درمان مجدد حداقل یک دوره استراحت ۹۰ روزه باید در نظر گرفته شود.

- نارسائی کلیوی: تنظیم دوز آلندرونات در نارسائی ملایم تا متوسط کلیوی (کلیرانس کراتینین ۶۰-۳۵ ml/min) لازم نیست و تجویز آن در نارسائی شدیدتر توصیه نمی شود.

کاهش دوز اتیدرونات در نارسائی کلیوی کلاس Cc (کراتینین سرم ۹/۴-۲/۵) قابل توصیه است و در صورت نارسائی شدیدتر باید از مصرف اتیدرونات خودداری شود.

تجویز پامیدرونات در نارسائی کلیوی دسته Dc (کراتینین سرم بیش از ۵mg/dl) ارزیابی نشده و فوائد درمان نسبت به مضرات آن باید سنجیده شود.

تجویز ریزدرونات و تیلودرونات در نارسائی کلیوی شدید (Clcr < ۳۰ ml/min) توصیه نشده است.

- حاملگی: اتیدرونات خوراکی گروه B و آلندرونات، پامیدرونات، ریزدرونات، تیلودرونات و اتیدرونات تزریقی از گروه C هستند.

- شیردهی: ترشح بیس فسفوناتها در شیر مشخص نیست و باید در تجویز اتیدرونات، پامیدرونات، تیلودرونات و ریزدرونات به زن شیرده احتیاط شود. آلندرونات نباید در شیردهی مصرف شود.

- کودکان: ایمنی و کارائی بیس فسفوناتها در کودکان مشخص نیست.

موارد احتیاط بیس فسفوناتها:

– پایش درمان: پارامترهای متابولیک مربوط به هیپرکلسمی مثل سطوح سرمی کلسیم، فسفات، منیزیم و پتاسیم باید بدنبال شروع درمان با پامیدرونات دقیقاً پایش گردد چرا که هیپوفسفاتی بدن علامت (۰.۱۶٪)، هیپومنیزیمی (۰.۱۱-۰.۱۲٪)، هیپوکالمی (۰.۷-۰.۹٪) و هیپوکلسمی (۰.۵-۰.۱۲٪) اتفاق افتاده است. همچنین پایش دقیق الکترولیتها، کراتینین، CBC و هماتوکریت / هموگلوبولین ضروری است و نیز در دو هفته اول درمان پایش دقیق بیماران با سابقه آنمی، لکوپنی یا ترومبوسیتوپنی باید صورت گیرد.

– تغذیه: تغذیه کافی بویژه مصرف کلسیم و ویتامین D باید در نظر گرفته شود.

– اختلالات گوارشی: تجویز بیس فسفوناتها در بیماران با مشکلات فعال قسمت فوقانی دستگاه گوارش (مثل اختلال در بلع، بیماری مروی علامتدار، گاستریت، التهاب دئودنوم و زخمها) باید با احتیاط باشد. از تجویز اتیدرونات در بیماران مبتلا به آنتروکولیت باید اجتناب شود چون در تعدادی از بیماران بویژه در دوزهای بالاتر اسهال دیده شده است.

– استئوئید (Osteoid): اتیدرونات ترن‌آور استخوان را سرکوب می‌کند و ممکن است مینرالیزاسیون استئوئید را در طول فرآیند رشد استخوان به تأخیر اندازد. این اثرات وابسته به دوز و زمان هستند. استئوئید که ممکن است در دوزهای ۲۰-۱۰ mg/kg/day به میزان قابل توجهی تجمع یابد پس از درمان بطور نرمال مینرالیزه می‌شود. در بیماران با شکستگی خصوصاً شکستگی استخوانهای بلند توصیه می‌شود که درمان را تا ظاهر شدن کالوس استخوانی به تعویق اندازند و یا متوقف نمایند.

شکستگی: در بیماران مبتلا به پاژه، رژیمهای درمانی اتیدرونات با دوز روزانه بیش از حداکثر میزان توصیه شده (۲۰ mg/kg) و یا تجویز دائمی برای مدت بیش از ۶ ماه ممکن است با افزایش خطر شکستگی همراه باشد. استخوانهای دراز بیشتر توسط ضایعات لیتیک تحت تأثیر قرار می‌گیرند بویژه در بیمارانی که به درمان پاسخ نمی‌دهند. این بیماران ممکن است بیشتر مستعد شکستگی باشند. پایش رادیوگرافی و بیوشیمیایی در بیماران با ضایعات لیتیک باید صورت پذیرد و درمان با اتیدرونات در بیمارانی که به درمان پاسخ نمی‌دهند باید خاتمه یابد. درمان جایگزین با هورمون: استفاده همزمان با آلدرونات برای درمان پوکی استخوان زنان یائسه توصیه نمی‌شود.

هیپوکلسمی: در مطالعات حیوانی تجویز اتیدرونات در مقادیر یا نسبتهای بالاتر از مقادیر توصیه شده منجر به هیپوکلسمی موقتی یا آسیب توبول پروگزیمال کلیوی می‌گردد. در یک مطالعه ۱۸٪ بیماران درمان شده با دوزهای یک یا چند برابر دوز توصیه شده، مقادیر کلسیم سرمی کمتر از حد پائینی نرمال داشتند. زمانی که تنظیم برای کاهش سطح آلبومین سرمی صورت گرفت تخمین زده شد که کمتر از ۱٪ بیماران هیپوکلسمیک بودند و هیچگونه عوارض جانبی دیده نشد.

هیپرکلسمی ناشی از هیپرپاراتیروئیدیسم به اتیدرونات مقاوم است. ممکن است این بیماری بطور همزمان با بدخیمی وجود داشته باشد. هیپوکلسمی با پامیدرونات نیز اتفاق افتاده است (۰.۵-۰.۱۲٪)، و در موارد نادری هیپوکلسمی علامتدار (شامل تتانی) در طول درمان با پامیدرونات رخ داده است. در صورت بروز هیپوکلسمی درمان کوتاه مدت با کلسیم باید در نظر گرفته شود.

قبل از شروع درمان با آلدرونات و ریزدرونات باید هیپوکلسمی اصلاح گردد. اختلالات دیگر متابولیسم مینرال (مثل کمبود ویتامین D) نیز باید درمان شود. بدلیل اثرات آلدرونات و ریزدرونات روی افزایش مینرال استخوان احتمال دارد که کاهش بدون علامت در کلسیم و فسفات سرم اتفاق بیفتد مخصوصاً در بیماران با بیماری پاژه که میزان ترن‌آور استخوانی آنها قبل از درمان به میزان زیادی افزایش یافته است. بعلاوه آنها باید کلسیم و ویتامین D کافی برای برآورده نمودن نیازهای افزایش یافته خود مصرف کنند.

مسمومیت با بیس فسفوناتها:

– آلدرونات: هیپوکلسمی، هیپوفسفاتی و عوارض گوارشی فوقانی (سوزش سردل، ازوفاژیت، گاستریت یا زخم معده) ممکن است در اثر سمیت دارو ایجاد شود. تجویز شیر یا آنتی‌اسید برای باند شدن به آلدرونات می‌تواند مفید باشد. دیالیز در دفع آلدرونات از بدن تأثیری ندارد.

– اتیدروونات (خوراکی): تجارب کلینیکی در زمینه سمیت اتیدروونات بسیار محدود است. متعاقب مسمومیت با این دارو کاهش قابل توجه در کلسیم سرم قابل انتظار است و علائم هیپوکلسمی نیز ممکن است روی دهد. درمان شامل لاواژ معده و درمان هیپوکلسمی (تجویز کلسیم وریدی) است.

اتیدروونات تزریقی: مانند مسمومیت با اتیدروونات خوراکی، درمان آن با کلسیم داخل وریدی می باشد. تجویز اتیدروونات وریدی در دوز و احتمالاً سرعت بیش از میزان توصیه شده می تواند به نارسائی کلیوی منجر شود.

پامیدروونات: مسمومیت با آن می تواند به هیپوکلسمی منجر گردد که با کلسیم خوراکی یا وریدی قابل جبران است.

ریزدروونات: مسمومیت با آن می تواند به هیپوکلسمی و علائم آن منجر گردد. لاواژ معده می تواند داروی جذب نشده را بردارد همچنین تجویز شیر یا آنتی اسید ممکن است مفید باشد. هیپوکلسمی را می توان با تجویز کلسیم وریدی درمان نمود.

تیلودروونات: مسمومیت با آن می تواند به هیپوکلسمی و علائم آن منجر گردد. اطلاعات خاصی جهت درمان مسمومیت با تیلودروونات در دسترس نیست. دیالیز مفید نیست. درمانهای استاندارد برای هیپوکلسمی و نارسائی کلیوی ممکن است استفاده شود.

تداخلات غذا و دارو با بیس فسفوناتها:

یک مطالعه نشان داد که مصرف ۱۰ میلی گرم آلدروونات ۰/۵ ساعت قبل از صبحانه در مقایسه با مصرف آن ۲ ساعت قبل از صبحانه زیست دستیابی آن را تا ۰/۴٪ کاهش می دهد. مصرف آلدروونات همراه یا ۲ ساعت پس از صبحانه زیست دستیابی دارو را به حد قابل اغماض رساند. مصرف همزمان قهوه یا آب پرتقال زیست دستیابی آلدروونات را تا ۰/۶٪ کاهش می دهد. بنابراین آلدروونات را باید در هنگام صبح و ۳۰ دقیقه یا بیشتر قبل از اولین وعده غذایی، نوشیدنی و یا داروی دیگری مصرف نمود.

جذب اتیدروونات نیز ممکن است با غذا و یا دیگر فرآورده های حاوی یونهای دوظرفیتی کاهش یابد. بنابراین باید این دارو را با معده خالی و ۲ ساعت قبل از غذا مصرف نمود.

در یک مطالعه، تجویز ۴۰۰ میلیگرم تیلودروونات همراه و یا ۲ ساعت پس از صبحانه منجر به ۰/۹٪ کاهش در زیست دستیابی دارو در مقایسه با مصرف آن بعد از یک شب ناشتا و ۴ ساعت قبل از صبحانه گردید.

با تجویز ریزدروونات همراه با غذا میانگین زیست دستیابی خوراکی دارو کاهش می یابد. بنابراین باید این دارو نیز ۳۰ دقیقه یا بیشتر قبل از اولین غذا یا نوشیدنی غیر از آب مصرف نمود.

جدول تداخلات دارویی بیس فسفوناتها

داروی تداخل کننده	داروی هدف	اثر
رانیتیدین	آلدروونات	رانیتیدین IV زیست دستیابی آلدروونات را دو برابر می کند. اهمیت بالینی این تداخل نامعلوم است.
مکملهای کلسیم، آنتی اسیدها	آلدروونات، اتیدروونات، ریزدروونات و تیلودروونات	فرآورده های حاوی کلسیم و دیگر یونهای چندظرفیتی با جذب آلدروونات، ریزدروونات و اتیدروونات تداخل می کنند. زیست دستیابی تیلودروونات تا ۰/۶٪ توسط بعضی از آنتی اسیدهای حاوی آلومینیوم یا منیزیم وقتی که یکساعت قبل از تیلودروونات تجویز شوند کاهش می یابد.
آلدروونات	آسپرین	خطر عوارض گوارشی فوقانی مربوط به آسپرین با دوزهای بیشتر از ۱۰mg/day آلدروونات افزایش می یابد.
آسپرین	تیلودروونات	وقتی که آسپرین ۲ ساعت بعد از تیلودروونات داده شود ممکن است زیست دستیابی آن را تا ۰/۵٪ کاهش دهد.
ایندومتاسین	تیلودروونات	زیست دستیابی تیلودروونات توسط ایندومتاسین ۴-۲ برابر افزایش می یابد اما با تجویز همزمان دیکلوفناک بطور قابل توجهی تحت تأثیر قرار نمی گیرد.

عوارض جانبی بیس فسفوناتها:

آلدروونات:

در پوکی استخوان زنان یائسه: نفخ (۲/۶٪)، برگشت اسید معده (۲٪)، زخم مری (۱/۵٪)، اتساع شکمی (۱٪)، گاستریت (۰/۵٪)، سردرد (۲/۶٪)، درد عضلانی - اسکلتی (۴/۱٪)، اختلال بلع، راش و اریتم (نادر).

در بیماری پاژه: مطالعات بالینی انجام شده نشان داد که عوارض جانبی مصرف 40mg/day آلدروونات بمدت ۱۲-۳ هفته در بیماری پاژه مشابه 10mg/day برای پوکی استخوان است ولی افزایش وقوع عوارض قسمت فوقانی دستگاه گوارش در گروه 40mg/day بیشتر بود. درد عضلانی اسکلتی که با دیگر بیس فسفوناتها اتفاق می افتد در ۶٪ بیماران درمان شده با 40mg/day آلدروونات و ۱٪ گروه پلاسبو اتفاق افتاد که به ندرت منجر به قطع دارو می شود.

اختلالات تست آزمایشگاهی: در مطالعات، کاهش موقتی، ملایم و بدون علامت در کلسیم و فسفات سرم به ترتیب در ۱۸٪ و ۱۰٪ از بیماران دریافت کننده آلدروونات اتفاق افتاده (در مقایسه با ۱۲٪ و ۳٪ در پلاسبو)، اما وقوع کاهش کلسیم سرمی به کمتر از 8mg/dl و کاهش فسفات سرمی به کمتر یا مساوی 2mg/dl در هر دو گروه مشابه بوده است.

ایتیدروونات:

عوارض گوارشی ناشی از مصرف 5mg/kg/day ایتیدروونات مشابه پلاسبو است اما با مصرف 20mg/kg/day وقوع این عوارض به ۲۰ یا ۳۰ درصد می رسد که اغلب با منقسم کردن دوز روزانه کاهش می یابد. عوارض نادر آن شامل واکنشهای ازدیاد حساسیت مانند آنژیوادم، کهیر، راش و خارش می باشد.

در بیماری پاژه: درد استخوانی افزایش یافته یا راجعه در مناطق پاژه ای یا شروع درد در محلهایی که قبلاً علامت نداشته است با مصرف 5mg/kg/day ایتیدروونات در ۱۰٪ بیماران پاژه ای دیده شده و در دوزهای بالاتر وقوع آن به حدود ۲۰٪ افزایش می یابد. در تعدادی از بیماران با ادامه درمان درد برطرف شده و در دیگران ادامه می یابد. استئومالاسی موضعی نیز اتفاق افتاده است.

در هیپیرکلسیمی بدخیمی: هیپیرکلسیمی غالباً با افزایش غیرطبیعی کراتینین و BUN سرم همراه می باشد که در تعدادی از بیماران بهبود می یابد و در اکثریت بصورت تغییر نیافته باقی می ماند. اما گاهی در حدود ۱۰٪ بیماران اختلالات ملایم تا متوسط در عملکرد کلیه (افزایش کراتینین سرم به بیش از $0/5\text{mg/dl}$) در طول و یا فوراً پس از درمان مشاهده می شود که ممکن است ایتیدروونات در آن نقش داشته باشد. مزه فلزی، تغییر مزه و یا از دست رفتن مزه که معمولاً در عرض چندین ساعت ناپدید می شود درحین درمان با ایتیدروونات و یا مدت کوتاهی پس از شروع درمان با آن در ۵٪ بیماران اتفاق می افتد.

پامیدروونات:

در هیپیرکلسیمی بدخیمی: افزایش ملایم و موقتی درجه حرارت بدن تا حداقل ۱ درجه سانتیگراد، ۴۸-۲۴ ساعت پس از تجویز پامیدروونات در ۳۴٪ بیماران مشاهده شده است.

علائم موضعی بافت نرم در محل ورود کاتتر (قرمزی، تورم یا سفتی و درد با لمس) در ۱۸٪ بیماران درمان شده با 90mg دارو وجود دارد که درمان علامتی موجب بهبود سریع آن در همه بیماران می شود.

عوارض دیگری که در بیش از ۱۵٪ بیماران با مصرف این دارو بروز می کند عبارتند از: افزایش بار مایع بدن، درد عمومی / شکمی / استخوانی، هیپرتانسیون، بی اشتهائی، یبوست، تهوع، استفراغ، عفونت دستگاه ادراری، آنمی، هیپوکالمی، هیپومیزیمی و هیپوفسفاتی.

در بیماری پاژه: افزایش ملایم و موقتی درجه حرارت بدن (بیشتر از ۱ درجه سانتیگراد) در عرض ۴۸ ساعت بعد از تکمیل درمان در ۲۱٪ بیماران درمان شده با 90mg دارو مشاهده شده است. درد عضلانی - اسکلتی و علائم CNS (سرگیجه، سردرد، پارستزی، افزایش تعریق) وابسته به دارو در بیماری پاژه شایعتر از هیپیرکلسیمی بدخیمی با همان دوز 90mg پامیدروونات است.

عوارض دیگر پامیدرونات عبارتند از: هیپرتانسیون، آرتروز، درد استخوان، سردرد (۱۰٪)، تب، تهوع و درد پشت (۵٪).
در ضایعات استئولیتیک استخوانی مولتیپل میلوما: اکثر عوارض جانبی ممکن است مربوط به بیماری زمینه‌ای یا درمان آنتی‌میلوما باشد.
تیلودرونات:

عوارض مربوط به تیلودرونات معمولاً ملایم بوده و به قطع درمان نیاز ندارند.
در بیماری‌های پازه: ۱٪ یا بیشتر از بیماران دچار عوارض جانبی می‌شوند که عبارتند از:
CNS: سرگیجه، انقباضات غیرارادی عضلات، اضطراب و عصبانیت.
پوستی: خارش، تعریق زیاد، سندرم استیون جانسون (نادر).
گوارشی: خشکی دهان و گاستریت.
متفرقه: ضعف، شکستگی پاتولوژیک، برونشیت، عفونت دستگاه ادراری، گر گرفتگی.

توصیه‌های دارویی:

آلدرونات سدیم:

- افراد مسن: هیچگونه تنظیم دوز لازم نیست.

- جهت افزایش جذب آلدرونات باید بین مصرف این دارو و هر گونه غذا، نوشیدنی یا داروی دیگر ۳۰ دقیقه یا بیشتر فاصله باشد. دارو باید با یک لیوان پر از آب مصرف شود و پس از مصرف آن باید حداقل ۳۰ دقیقه از دراز کشیدن خودداری شود.
- بیماران مبتلا به استئوپروز یا بیماری پازه باید در صورت ناکافی بودن رژیم غذایی مکملهای کلسیم و ویتامین D دریافت کنند.
- علاوه بر اصلاح بعضی از رفتارها مانند سیگار کشیدن و مصرف الکل، انجام ورزشهای Weight bearing در طی درمان توصیه می‌شود.

تیدرونات دی‌سدیم خوراکی:

تیدرونات بصورت دوز منفرد (single dose) تجویز می‌گردد اما اگر عارضه گوارشی رخ داد، دوز دارو تقسیم می‌گردد.
برای رسیدن به حداکثر جذب باید بعد از مصرف دارو تا ۲ ساعت از مصرف غذا بویژه غذاهای غنی از کلسیم مانند شیر و لبنیات، ویتامینهای با مکملهای مینرال یا آنتی‌اسیدهای غنی از فلزاتی مانند کلسیم، آهن، منیزیم و آلومینیوم خودداری نمود.

تیلودرونات:

تیلودرونات باید با یک لیوان آب مصرف شود. نوشیدنیهای دیگر غیر از آب شامل آب معدنی، غذا و بعضی از داروها احتمالاً باعث کاهش جذب تیلودرونات می‌شوند و بین مصرف آنها و این دارو باید ۲ ساعت فاصله باشد. مکملهای کلسیم، آسپرین و ایندومتاسین باید ۲ ساعت قبل یا بعد از تیلودرونات مصرف شوند. آنتی‌اسیدهای حاوی آلومینیوم و منیزیم نیز باید ۲ ساعت یا بیشتر بعد از تیلودرونات مصرف شوند. بیمار تحت درمان با این دارو باید کلسیم و ویتامین D کافی مصرف کند.

ریزدرونات:

این دارو باید به مدت ۳۰ دقیقه یا بیشتر قبل از اولین غذا یا نوشیدنی به غیر از آب مصرف شود. برای کاهش عوارض گوارشی باید در حالت ایستاده و با یک لیوان آب مصرف شود و حداقل ۳۰ دقیقه پس از مصرف آن از دراز کشیدن اجتناب شود.
بیماران با بیماری پازه باید کلسیم و ویتامین D کافی مصرف کنند. مصرف داروها یا مواد حاوی یونهای کلسیم، آلومینیوم و منیزیم باید با ریزدرونات فاصله داشته باشد تا با جذب این دارو مداخله نکند.

References:

- 1-Drug facts & comparisons. St. Louis, Facts & comparisons. 2001
- 2-Up To Date 2000
- 3-USPDI 1999
- 4-http://www.australianprescriber.com/magazines/vol23no6/bisphosphonates.htm
- 5-ANZBMS:Bisphosphonates for the Treatment of osteoporosis

تداخلات مکملهای پتاسیم (نمک‌های طبی حاوی پتاسیم)

پتاسیم سرمی بیماران مصرف‌کننده داروهای افزایش دهنده دفع کلیوی پتاسیم مثل پلی‌میکسین B، پنی‌سیلینها (آزولوسیلین، کاربنی‌سیلین، مزلوسیلین، پیراسیلین، تیکارسیلین) جنتامایسین، ACTH، کورتیکواستروئیدها بویژه مینرالوکورتیکوئیدها و آمفوتریسین B باید بدقت پایش گردد.

مصرف همزمان مکمل‌های پتاسیم با داروهایی مثل ACEI، NSAID، بتابلوکرها، خون ذخیره شده در بانک خون (در هر بسته پلاسماي آن ممکن است ۳۰ meq/lit و نیز خون کامل ذخیره شده به مدت بیشتر از ۱۰ روز ممکن است ۶۵ meq/lit پتاسیم داشته باشد)، سیکلوسپورین، دیورتیکهای نگهدارنده پتاسیم، هپارین، شیرکم‌نمک، داروهای حاوی پتاسیم یا جایگزینهای نمک ممکن است باعث افزایش غلظت سرمی پتاسیم (هیپرکالمی شدید) و اختلالات قلبی گردد بویژه در بیمارانی که نارسائی کلیوی نیز دارند. شیر کم‌نمک ممکن است تا ۶۰ meq/lit پتاسیم داشته باشد و نیز اکثر جایگزینهای نمک حاوی مقادیر قابل توجهی پتاسیم هستند. بعلاوه مصرف NSAID با پتاسیم ممکن است باعث افزایش ریسک عوارض گوارشی گردد.

مصرف همزمان پتاسیم کلراید خوراکی بویژه فرم جامد آن با آنتی‌کولینرژیکها ممکن است باعث افزایش شدت ضایعات گوارشی ناشی از پتاسیم کلراید گردد و در صورت ایجاد علائم، بیمار باید بویژه از نظر شواهد وجود ضایعات گوارشی بدقت بررسی گردد. مصرف مکمل‌های پتاسیم در بیماران دریافت‌کننده فرم وریدی نمکهای کلسیم بعلت خطر ایجاد آریتمی‌های قلبی باید با احتیاط صورت پذیرد.

مکملهای پتاسیم برای مصرف در بیماران دیژیتالیزه با بلوک قلبی شدید یا کامل توصیه نمی‌شود ولی اگر مصرف آنها جهت پیشگیری یا اصلاح هیپوکالمی در بیماران دیژیتالیزه لازم باشد پایش دقیق پتاسیم سرم فوق‌العاده مهم است.

در صورت مصرف همزمان مکملهای پتاسیم با دیورتیکهای تیازیدی با قطع مصرف این دیورتیکها خطر وقوع هیپرکالمی وجود دارد. مصرف همزمان مکملهای پتاسیم با انسولین یا بیکربنات سدیم باعث کاهش غلظت پلاسمائی پتاسیم از طریق تحریک ورود یونهای پتاسیم به داخل سلول می‌گردد.

احتیاط و ممنوعیت:

مکملهای پتاسیم نباید در موارد هیپرکالمی مصرف شوند چون ممکن است باعث ایست قلبی گردند. پتاسیم استات (فقط همین شکل از پتاسیم) نباید در موارد آلکالوز (متابولیک یا تنفسی) مصرف گردد چون استات پیش‌ساز بیکربنات بوده و ممکن است وضعیت را تشدید نماید. تمام اشکال مکمل پتاسیم در اسهال طولانی یا شدید که باعث دهیدراسیون واضح گشته نباید استفاده شوند چون ترکیب از دست دادن مایع با مصرف مکمل پتاسیم ممکن است باعث سمیت کلیوی و در نتیجه افزایش ریسک هیپرکالمی گردد و در صورت استفاده از مکمل پتاسیم با وجود اسهال باید پتاسیم سرم پایش گردد.

در شرایط پیتیک اولسر، انسداد یا تنگی روده و یا تأخیر در تخلیه معده، تأخیر در عبور مکمل‌های پتاسیم از دستگاه گوارش ممکن است باعث ایجاد یا تشدید تحریک گوارشی بویژه با اشکال جامد داروئی گردد علیرغم اینکه بعضی بیماران با فلج فامیلی دوره‌ای ممکن است نیاز به پتاسیم داشته باشند.

شرایطی که مستعد کننده ایجاد هیپرکالمی هستند عبارتند از: اسیدوز متابولیک حاد، نارسائی فوق کلیه، دهیدراسیون حاد، دیابت کنترل‌نشده، نارسائی مزمن کلیه، تخریب و له‌شدگی وسیع بافتی. در این شرایط افزایش رهاسازی و غلظت خونی پتاسیم می‌تواند باعث ایست قلبی گردد.

پایش بیماران: بیماران مصرف‌کننده مکملهای پتاسیم باید بصورت دوره‌ای از نظر ECG، پتاسیم سرم، تست‌های عملکرد کلیوی بویژه

References: 1- USPDI 1999

2- Up To Date 2000

کراتینین سرم و برون‌ده اداری بررسی گردند.

Tramadol Hcl

پس از ممنوعیت تولید و توزیع آمپول دیکلوفناک و پیروکسیکام از فهرست داروئی ایران و متعاقب آن محدودیتهای توزیع آمپول ولتارن به دلیل عوارض جانبی مشاهده شده از این داروها، آمپول ترامادول هیدروکلراید بعنوان یک داروی ضد درد تزریقی وارد بازار داروئی ایران گردید که بدلیل عدم آشنائی اکثر پزشکان و داروسازان از خصوصیات این دارو در این بخش کلیاتی در رابطه با آن بیان می گردد.

نام ژنریک: ترامادول هیدروکلراید

نام تجارتي: Ultram®, tramal®

شکل و واحد داروئی موجود در ایران: Amp.100mg / 2ml

قیمت: ۶۹۴۱ ریال

«شایان ذکر است که ترامادول بصورتهای خوراکی، عضلانی، زیرجلدی، انفوزیون یا تزریق آهسته وریدی و شیاف تجویز می گردد»
 فارماکولوژی: ترامادول یک داروی آنالژزیک سنتتیک است که بصورت مرکزی عمل می کند و از نظر شیمیائی به مشتقات تریاک وابسته نمی باشد. مکانیسم عمل آن کاملاً شناخته شده نیست اما به رسپتورهای μ اپیوئید متصل می شود همچنین بازجذب نورونی نوراپی نفرین و سروتونین را مهار می کند. اثر آنالژزیک آن تا اندازه ای توسط نالوکسان خنثی می گردد. نسبت به مرفین کمتر دپرسیون تنفسی ایجاد می کند. برخلاف مرفین سبب آزادسازی هیستامین نمی گردد. تحمل به این دارو ایجاد می شود اما ملامیم است و شدت سندرم قطع مصرف آن به اندازه اپیوئیدهای دیگر نیست.

موارد مصرف و دوزاژ:

پذیرفته شده: کنترل درد متوسط تا نسبتاً شدید. در کنترل درد جراحیهای ارتوپدی و زنان مانند سزارین استفاده میشود.
 پذیرفته نشده: در کنترل دردهای مزمن از قبیل درد ناحیه تحتانی پشت، نوروپاتی، مشکلات ارتوپدی و مفصلی و دردهای سرطانی استفاده می شود. در بیمارانی که داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی را تحمل نمی کنند یا کاندیداهای نامناسبی برای این داروها هستند نیز بکار می رود. اما مطالعات بیشتری برای ارزیابی ایمنی و تأثیر استفاده طولانی مدت از آن مورد نیاز است.

دوز دارو بر اساس شدت درد و پاسخ بیمار تعیین می گردد. ترامادول نباید برای درمان دردهای خفیف استفاده شود. دوز معمول ۱۰۰-۵۰ میلی گرم هر ۶-۴ ساعت است که بصورت خوراکی، وریدی، عضلانی و زیرجلدی تجویز می شود. حداکثر دوز روزانه بصورت خوراکی نباید از ۴۰۰ میلی گرم و تزریقی از ۶۰۰ میلی گرم تجاوز کند. تزریق وریدی باید به آهستگی و در مدت ۳-۲ دقیقه انجام شود یا در محلول انفوزیون رقیق گردد. برای کنترل دردهای بعد از عمل جراحی دوز ۱۰۰ میلی گرم تزریق می شود. بعد از ۹۰ دقیقه دوزهای ۵۰ میلی گرم هر ۳۰ دقیقه ممکن است داده شود بطوریکه مجموع دوز مصرفی حداکثر ۲۵۰ میلی گرم می باشد.

فارماکوکینتیک: ترامادول بعد از تجویز خوراکی زیست دستیابی بالا (حدود ۷۵٪) و اتصال پروتئینی کمی (۲۰٪) دارد. جذب خوراکی دارو با غذا تحت تأثیر قرار نمی گیرد. این دارو به میزان زیاد توسط ایزوآنزیم CYP2D6 سیتوکروم P450 متابولیزه می شود و ۳۰٪ آن به شکل تغییر نیافته و ۶۰٪ بصورت متابولیت در ادرار دفع می شود. نیمه عمر آن ۷-۵ ساعت است.

موارد منع مصرف: حساسیت به دارو، سمیت حاد با الکل، خواب آورها، آنالژزیکهای مرکزی، اپیوئیدها و یا داروهای سایکوتروپیک. بیماران با سابقه آلرژی به کدئین یا اپیاتها، بیماران وابسته به اپیوئیدها یا با سابقه وابستگی، کودکان کمتر از ۱۶ سال.

عوارض جانبی: شایعترین عوارض در سیستم اعصاب مرکزی و گوارشی اتفاق می افتد. عوارض با وقوع ($> 5\%$) عبارتند از: انبساط عروق، سستی، اضطراب، اغتشاش شعور، اختلال تطابق، افوری، اختلال خواب، درد شکمی، بی اشتها، نفخ، هیپوتونی، راش، اختلال بینائی، احتباس و تکرر ادرار، علائم یائسگی. عوارض با وقوع کمتر از ۱٪ عبارتند از: سنکوپ، هیپوتانسیون وضعیتی، تاکی کاردی، تشنج، پاراستزی، اختلال درک و تمرکز، توهم، لرزش، افسردگی، راه رفتن غیرطبیعی، اختلال تنفسی، کهیر، تاول، سندرم استیون جانسون، اختلالات قاعدگی، اشکال در ادرار کردن. عوارض دیگری نیز از این دارو مشاهده شده است که ارتباط آنها با ترامادول مشخص نیست.

موارد احتیاط:

حاملگی و شیردهی: این دارو از جفت عبور می کند و در حاملگی در دسته C قرار دارد. در شیردهی و دردهای زایمان توصیه نمی شود.

دپرسیون تنفسی: تجویز ترامادول در بیماران در معرض دپرسیون تنفسی باید با احتیاط صورت گیرد. تجویز دوزهای بالای این دارو همزمان با داروهای بیهوشی و یا الکل ممکن است منجر به دپرسیون تنفسی شود.

افزایش فشار داخل جمجمه یا ضربه مغزی: تجویز ترامادول در موارد افزایش فشار داخل جمجمه یا ضربه مغزی باید با احتیاط صورت گیرد چرا که تغییرات مردمک ناشی از این دارو (میوز) ممکن است وجود، شدت یا دوره عارضه داخل جمجمه را بپوشاند.

حالات حاد شکمی: ترامادول ممکن است ارزیابی بالینی این بیماران را با مشکل مواجه کند.

بیماران وابسته به مواد مخدر: تجویز ترامادول در این بیماران توصیه نمی‌شود. این دارو در بیماران که اخیراً مقادیر زیادی مواد مخدر مصرف کرده‌اند ممکن است علائم ترک اعتیاد ایجاد کند بنابراین باید در این شرایط تجویز ترامادول با احتیاط صورت پذیرد.

قطع مصرف دارو: قطع مصرف ترامادول باید بصورت تدریجی باشد چون قطع ناگهانی آن با عوارضی مثل اضطراب، تعریق، بی‌خوابی، درد، تهوع، لرزش، اسهال، علائم دستگاه تنفس فوقانی و بندرت توهم همراه است.

نارسائی کلیه و کبد: در بیماران با کلیترانس کراتینین کمتر از ۳۰ ml/min و در بیماران سیروتیک کاهش دوز توصیه می‌شود.

افراد مسن: بعلاوه افزایش غلظت سرمی و نیمه عمر دفعی دارو همچنین وقوع بیشتر عوارض جانبی دوزهای بیشتر از ۳۰۰mg/day در بیماران مسن تر از ۷۵ سال توصیه نمی‌شود.

خطر تشنج: تشنج با مصرف ترامادول در محدوده دوزاژ توصیه شده گزارش شده است همچنین گزارشی مبنی بر افزایش خطر تشنج با افزایش دوز ترامادول وجود دارد. خطر بروز تشنج با ترامادول در موارد ذیل نیز افزایش می‌یابد:

بیماران تحت درمان با MAOIs، نورولپتیک‌ها، داروهای کاهنده آستانه تشنج، مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI)، ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای یا دیگر ترکیبات سه حلقه‌ای (مانند پرومتازین و غیره)، اپیوئیدها، بیماران مبتلا به صرع، بیماران با سابقه تشنج و بیمارانی که در آنها خطر تشنج وجود دارد (مانند ضربه مغزی، بیماریهای متابولیک، ترک الکل و دارو، عفونتهای CNS). بعلاوه تجویز نالوکسان در مسمومیت با ترامادول خطر تشنج را افزایش می‌دهد.

تجویز ترامادول همزمان با داروهای تضعف CNS (مانند الکل، اپیوئیدها، بیهوش کننده‌ها، فنوتیازینها، آرامبخشها یا خواب آورهای سداتیو باید با احتیاط و کاهش دوز صورت بگیرد.

رانندگی و کار با ماشین آلات: ترامادول ممکن است انجام این امور را مختل نماید .

مسمومیت:

علائم مسمومیت با این دارو تشدید عوارض جانبی مذکور بویژه دپرسیون تنفسی و تشنج است. درمان شامل برقراری تهویه تنفسی و درمانهای حمایتی دیگر است. نالوکسان بعضی از علائم نه همه آنها را رفع می‌کند اما خطر تشنج با نالوکسان افزایش می‌یابد. در صورت بروز تشنج بنزودیازینها یا باربیتوراتها ممکن است موثر باشند. همدیالیز در دفع ترامادول نقشی ندارد.

تداخلات دارویی:

داروهای تضعف CNS (مانند الکل، داروهای بیهوشی، فنوتیازینها، آرامبخشها یا خواب آورهای سداتیو) : استفاده همزمان این داروها با ترامادول اثر تضعیفی روی CNS را تشدید می‌کند. بنابراین تجویز ترامادول با این داروها باید با احتیاط و کاهش دوز صورت بگیرد.

کاربامازپین: مصرف همزمان آن با ترامادول متابولیسم ترامادول را افزایش می‌دهد. بیمارانی که دوزهای بیش از ۸۰۰ میلی‌گرم در روز کاربامازپین را به مدت طولانی مصرف می‌کنند ممکن است به افزایش دو برابر در دوز ترامادول نیاز داشته باشند.

کینیدین: کینیدین متابولیسم ترامادول را کاهش داده و غلظت آن را افزایش می‌دهد البته اهمیت بالینی این تداخل روشن نیست.

مهارکننده‌های CYP2D6: این داروها (مانند فلوکستین، پاروکستین، ضد افسردگیهای، سرتالین، فلووکسامین و غیره) متابولیسم ترامادول را تا اندازه‌ای کاهش می‌دهند.

سایمتدین: سایمتدین تغییر قابل توجهی در فارماکوکینتیک ترامادول ایجاد نمی‌کند.

دیگوکسین و وارفارین: گزارشی از مسمومیت با دیگوکسین و تغییر تأثیر وارفارین مانند افزایش PT با ترامادول وجود دارد.

References:

- 1-Drug facts & comparisons. St. Louis, Facts & comparisons. 2001
- 2-Up To Date 2000
- 3-Martindale Extra Pharmacopoeia
- 4-<http://www.australianprescriber.com/magazines/vol21no4/new-drugs.htm>

عوارض ناخواسته دارویی (Adverse drug reactions or ADRs):

هر دارویی ممکن است دارای اثرات ناخواسته یا غیرمنتظره باشد. شناسایی و ثبت این اثرات (عوارض ناخواسته دارویی) از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردار است. به این منظور مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها از واحدهای تابعه دفتر تحقیق و توسعه - معاونت غذا و دارو - وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به عنوان تنها مرکز ملی کشور به جمع‌آوری و ثبت گزارشهای عوارض دارویی مشاهده شده توسط جامعه محترم پزشکی می‌پردازد. این مرکز از سال ۱۳۷۷ بعنوان عضو کامل سازمان بهداشت جهانی (WHO) در برنامه بین‌المللی پایش فرآورده‌های دارویی پذیرفته شده است و از آن زمان تاکنون با سازمان مذکور و سایر کشورهای عضو به تبادل اطلاعات در زمینه عوارض دارویی می‌پردازد. به منظور جمع‌آوری گزارشهای عوارض دارویی، با توجه به استانداردهای بین‌المللی، فرم‌های زردرنگی توسط این مرکز تهیه شده است که در صورت تماس با این مرکز به تعداد لازم در اختیار کلیه حرف پزشکی قرار خواهد گرفت. آدرس مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها به شرح زیر می‌باشد:

تهران - صندوق پستی ۹۴۸-۱۴۱۸۵

تلفن: ۶۴۰۵۵۶۹ و ۶۴۰۴۲۲۳

نمابر: ۶۴۱۷۲۵۲

پست الکترونیکی: [iadrme @ Yahoo. com](mailto:iadrme@yahoo.com)

کلیه عوارض و تداخلات ناخواسته مشکوک به مصرف هر نوع فرآورده درمانی از جمله داروها (اعم از خود درمانی یا درمانهای تحت نسخه پزشک)، فرآورده‌های خونی، واکسن‌ها، مواد حاجب، مواد مورد استفاده در دندانپزشکی یا جراحی، فرآورده‌های گیاهی و محلولهای لنز، قابل گزارش به این مرکز می‌باشند.

جهت گزارش یک عارضه اطمینان از وجود ارتباط قطعی میان مصرف فرآورده و بروز عارضه ضروری نیست بلکه تردید به ایجاد عارضه نیز قابل گزارش می‌باشد. همچنین کلیه عوارض مشاهده شده اعم از خفیف یا شدید، گذرا یا پایدار توسط این مرکز پذیرفته می‌شود.

جمع‌آوری این گزارشها در یک مرکز ملی مسئولین را در مقایسه میان داروهای مختلف در یک دسته دارویی یاری خواهد رساند. علاوه بر آن در صورت گزارش دهی مستمر، افزایش ناگهانی در نوع یا میزان بروز عوارض ناشی از یک فرآورده به سرعت نمایان گشته، قابل پیگیری و کشف علت خواهد بود.

برخی نکات قابل توجه:

- اثرات ناخواسته تأخیری: برخی عوارض (نظیر سرطانها، رتینوپاتی ناشی از کلروکین و...) ممکن است ماهها یا سالها پس از قرار گرفتن در معرض فرآورده تظاهر نماید. هرگونه شک نسبت به وقوع چنین عوارضی در این قبیل موارد قابل گزارش می‌باشد.

- سالمندان: با توجه به اینکه سالمندان بیشتر از سایر گروههای سنی مستعد بروز عوارض می‌باشند، توجه ویژه جامعه پزشکی نسبت به این مسئله مورد درخواست است.

- ناهنجاریهای مادرزادی: هنگامی که نوزادی با نقص خلقت مادرزادی متولد می‌گردد یا سقط جنین نارس صورت می‌گیرد، از همکاران محترم درخواست می‌گردد تا احتمال دخالت یک عارضه دارویی را در نظر گرفته، کلیه داروهای مصرف شده در طول بارداری (از جمله موارد خود درمانی) را گزارش نمایند.

توجه مهم:

۱- هنگام گزارش یک عارضه حتی‌الامکان نام شرکت سازنده و شماره سری ساخت را جستجو نموده، گزارش نمائید.

۲- هرگز به دلیل نامعلوم بودن برخی اطلاعات درخواستی در فرم از گزارش نمودن عارضه اجتناب نفرمائید.

۳- هویت بیمار و گزارشگر محرمانه خواهد ماند.

سئالات برگزیده:

- ۱- کدامیک از داروهای ذیل در درمان استئوپروز یائسگی توسط FDA پذیرفته نشده است؟ الف) آلدروونات ب) اتیدروونات ج) استروژن کنژوگه د) رالوکسیفن
- ۲- مهمترین عیب اتیدروونات نسبت به بیس فسفوناتهای دیگر چیست؟ الف) نیمه عمر طولانی ب) جذب ضعیف و متغیر ج) اندکس درمانی نامطلوب د) قیمت بالا
- ۳- مکانیسم عمل اصلی بیس فسفوناتها چیست؟ الف) مهار بازجذب طبیعی و غیر طبیعی استخوان ب) افزایش بازجذب استخوان ج) افزایش ترشح هورمون پاراتورمون د) القاء آپوپتوز استئوبلاستها و کاهش تعداد استئوکلاستها
- ۴- مهمترین مشکل فارماکوکینتیک اکثر بیس فسفوناتها چیست؟ الف) نیمه عمر طولانی ب) نیمه عمر کوتاه ج) کاهش شدید جذب گوارشی با مصرف همزمان دارو با غذا د) گردش کبدی - روده‌ای بالا
- ۵- دوز آلدروونات در پیشگیری و درمان استئوپروز زنان یائسه به ترتیب چیست؟ الف) ۵mg یکبار در روز - ۱۰mg یکبار در روز ب) ۱۰mg یکبار در روز - ۵mg یکبار در روز ج) ۱۰ mg/kg یکبار در روز - ۵mg/kg یکبار در روز د) ۵mg/kg یکبار در روز - ۱۰mg/kg یکبار در روز
- ۶- در کدامیک از حالات ذیل بیس فسفوناتها منع مصرف دارند؟ الف) حساسیت به دارو ب) نارسائی کلیوی دسته DC ج) نارسائی کبدی د) الف و ب
- ۷- کدامیک از توصیه‌های ذیل در رابطه با تجویز بیس فسفوناتها صحیح است؟ الف) بین مصرف آلدروونات و هرگونه غذا، نوشیدنی یا داروی دیگر باید حداقل ۳۰ دقیقه فاصله باشد و دارو با یک لیوان آب مصرف گردد و پس از مصرف آن حداقل ۳۰ دقیقه از دراز کشیدن خودداری شود. ب) بعد از مصرف اتیدروونات باید تا ۲ ساعت از مصرف غذا، آنتی‌اسید و مکملهای مینرال خودداری نمود. ج) جهت کاهش عوارض گوارشی بیس فسفوناتها، این داروها باید همزمان با آنتی‌اسیدهای حاوی آلومینیوم و منیزیم مصرف شوند. د) الف و ب
- ۸- کدامیک از موارد مصرف ترامادول می‌باشد؟ الف) کودکان کمتر از ۱۶ سال ب) دردهای زایمان ج) درد جراحی‌های ارتوپدی و زنان مانند سزارین د) دردهای ملایم
- ۹- کدامیک در مورد ترامادول صحیح است؟ الف) در بیماران با کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ml/min و بیماران سیروتیک کاهش دوز توصیه نمی‌شود. ب) نالوکسان بعضی از علائم مسمومیت با ترامادول را رفع می‌کند اما خطر تشنج با آن افزایش می‌یابد. ج) حداکثر دوز روزانه تزریقی ترامادول ۶۰۰ میلی‌گرم می‌باشد. د) همه موارد
- ۱۰- مکملهای پتاسیم با کدامیک از موارد زیر تداخل می‌کنند؟ الف) اسهال شدید ب) دیابت کنترل نشده ج) ACEIs د) همه موارد