

## داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) Non Steroidal Anti Inflammatory Agents

**مکانیسم عمل:** NSAIDs اثرات ضد تب، ضد درد و ضد التهاب دارند. مکانیسم عمل اصلی آنها سنتز پروستاگلندین‌ها از طریق مهار آنزیم سیکلواکسیژناز (COX) می‌باشد. پروستاگلندین‌ها در مخاط معده سنتز اسید معده را کاهش داده، تولید گلوکوتائون را تحریک کرده (گلوکوتائون سوپراکسیدها را جمع می‌کند)، تولید سد محافظ مخاط و بیکربنات را افزایش داده و باعث رسیدن جریان خون کافی به سلولهای مخاط معده می‌شوند. پروستاگلندین‌ها در کلیه‌ها جریان پلاسمای داخل کلیوی و تعادل الکترولیتها را تنظیم می‌کنند.

دو ایزوآنزیم COX شناخته شده است: COX<sub>1</sub> و COX<sub>2</sub>. ایزوآنزیم COX<sub>1</sub> بطور مداوم ساخته می‌شود و در همه بافتها و انواع سلولهای بدن بخصوص پلاکتها، سلولهای اندوتلیال، دستگاه گوارش، عروق ریز کلیه، گلوپروفون و مجاری جمع‌کننده ادرار وجود دارد. این ایزوآنزیم برای هموستاز بدن مانند تجمع پلاکتی، تنظیم جریان خون در کلیه و معده و تنظیم ترشح اسید معده مهم است و مهار آن عامل مهمی در سمیت گوارشی NSAIDs است. COX<sub>2</sub> یک ایزوآنزیم قابل القاء است و با وجود اینکه در کلیه، مغز، استخوان، دستگاه تولیدمثل زنان، دستگاه گوارش و بافت سرطانی وجود دارد اما فعالیت آن در طول درد و التهاب تحریک می‌شود.

بسیاری از NSAIDs هر دو ایزوآنزیم COX را مهار می‌کنند. داروهایی مانند آسپرین، کتوپروفون، ایندومتاسین، پیروکسیکام و سولینداک عمدتاً مهارکننده انتخابی COX<sub>1</sub> هستند. داروهایی مانند ایبوپروفون، ناپروکسن و دیکلوفناک برای COX<sub>1</sub> کمی انتخابی هستند و داروهایی مانند اتودولاک، نابومتون و ملوکسیکام ممکن است برای COX<sub>2</sub> کمی انتخابی باشند. سلوکوسیپ و روفکوسیپ عمدتاً مهارکننده انتخابی COX<sub>2</sub> هستند. این دو دارو در غلظت‌های درمانی COX<sub>1</sub> را مهار نمی‌کنند بنابراین این سمیت گوارشی آنها ممکن است کمتر باشد. مکانیسمهای دیگری که ممکن است در اثر ضدالتهابی NSAIDs نقش داشته باشند شامل کاهش رادیکالهای سوپراکسید، القاء آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی)، کاهش سنتز نیتریک اکساید، کاهش سطح سیتوکینهای پیش التهابی (IL-1 و TNF- $\alpha$ )، تعدیل فعالیت لنفوسیت و تغییر عملکرد غشاء سلولی می‌باشند.

فعالیت ضد درد مرکزی NSAIDs با بعضی از داروهای این دسته از قبیل دیکلوفناک، ایبوپروفون، ایندومتاسین و کتوپروفون در مدل‌های حیوانی ثابت شده است. این اثر ممکن است به خاطر تداخل تشکیل پروستاگلندین با ترانس‌میترا یا تنظیم‌کننده‌های سیستم درد باشد. پیشنهادها دیگر شامل اعمال اثر مرکزی این داروها از طریق پپتیدهای اویپوئید، مهار آزادسازی سروتونین یا مهار آمینواسیدهای تحریکی یا رسپتورهای آن - متیل - دی - آسپارات می‌باشد. فعالیت ضد تب NSAIDs بخاطر مهار سنتز پروستاگلندین E<sub>2</sub> در ساختمانهای دور بطنی واقع یا نزدیک به ناحیه پره اپتیک هیپوتالاموس می‌باشد. عفونتها، آسیب بافتی، التهاب، دفع پیوند، بدخیمی‌ها و بیماریهای دیگر موجب تشکیل سیتوکینهای می‌شوند که تولید پروستاگلندین E<sub>2</sub> را افزایش می‌دهند. پروستاگلندین E<sub>2</sub> از طریق تحریک هیپوتالاموس تولید حرارت را افزایش داده و از دست رفتن گرما را کاهش می‌دهد.

**فارماکوکینتیک:** NSAIDs به سرعت و تقریباً کامل جذب می‌شوند. ناپروکسن سدیم نسبت به ناپروکسن سرعت جذب بیشتری داشته و جهت بهبود سریعتر استفاده می‌شود. دیکلوفناک پتاسیم، دیکلوفناک را در معده آزاد می‌کند در حالیکه دیکلوفناک سدیم ( فرمولاسیون دیکلوفناک موجود در ایران ) در PH پائین مایع معده نامحلول باقی می‌ماند اما در PH بالاتر دئودنوم بسرعت آزاد می‌شود. بطور کلی غذا جذب NSAIDs را به تأخیر می‌اندازد اما تأثیر قابل توجهی روی مقدار کلی جذب ندارد. اصولاً NSAIDs با غذا تجویز می‌شوند تا عوارض گوارشی آنها به حداقل برسد. بعضی از NSAIDs می‌توانند همراه با یک آنتی‌اسید حاوی آلومینیوم و منیزیم هیدروکساید مصرف شوند که روی جذب آنها تأثیری ندارد. همه NSAIDs اتصال پروتئینی بالائی (بیشتر از ۹۰٪) دارند.

از آنجائیکه دیکلوفناک با پوشش روده‌ای ( Enteric Coated ) فرموله می‌شود زمان رسیدن به حداکثر غلظت خونی آن با وجود نیمه عمر نسبتاً کوتاهش تأخیری است.

**متابولیسم و دفع:** اکثر NSAIDs متابولیسم کبدی قابل توجهی دارند. دفع از طریق کلیه و اصولاً بصورت متابولیت است. سولینداک و نابومتون پیش داروهای غیرفعال هستند که توسط کبد به متابولیت‌های فعال تبدیل می‌شوند.

**موارد مصرف:** از نظر بالینی دستورالعملهای واضحی برای کمک به انتخاب مناسب‌ترین دارو از دسته NSAIDs وجود ندارد. انتخاب بر اساس تجربه بالینی، همکاری بیمار، عوارض جانبی و قیمت است. موارد مصرف این داروها در جدول ذیل آمده است.

جدول شماره (۱). موارد مصرف NSAIDs

| Tolmetin | Sulindac | Rofecoxib | Piroxicam | Oxaprozin | Naproxen | Nabumetone | Meloxicam | Mefenamic acid | Meclofenamate | Ketorolac | Ketoprofen SR | Ketoprofen | Indomethacin SR | Indomethacin | Ibuprofen | Flurbiprofen | Fenoprofen | Etodolac | Diclofenac NA/XR | Diclofenac NA | Diclofenac k | Celecoxib | موارد مصرف              |                |
|----------|----------|-----------|-----------|-----------|----------|------------|-----------|----------------|---------------|-----------|---------------|------------|-----------------|--------------|-----------|--------------|------------|----------|------------------|---------------|--------------|-----------|-------------------------|----------------|
|          |          |           |           |           |          |            |           |                |               |           |               |            |                 |              |           |              |            |          |                  |               |              |           | ✓ پذیرفته شده           | X پذیرفته نشده |
| ✓        | ✓        |           | ✓         | ✓         | ✓        | ✓          |           |                | ✓             |           | ✓             | ✓          | ✓               | ✓            | ✓         | ✓            | ✓          | ✓        | ✓                | ✓             | ✓            | ✓         | «آرتریت روماتوئید (RA)  |                |
| ✓        | ✓        | ✓         | ✓         | ✓         | ✓        | ✓          | ✓         |                | ✓             |           | ✓             | ✓          | ✓               | ✓            | ✓         | ✓            | ✓          | ✓        | ✓                | ✓             | ✓            | ✓         | «استئو آرتریت (OA)      |                |
|          | ✓        |           |           |           | ✓        |            |           |                |               |           |               | ✓          | ✓               |              | X         |              | X          | ✓        | ✓                |               |              |           | اسپوندیلیت آنکیلوزان    |                |
|          |          | ✓         |           |           | ✓        |            |           | ✓              | ✓             |           |               | ✓          |                 |              | ✓         |              | ✓          | ✓        |                  |               |              |           | «درد ملایم تا متوسط     |                |
|          |          |           |           |           |          |            |           |                |               | ✓         |               |            |                 |              |           |              |            |          |                  |               |              |           | درد حاد نسبتاً شدید     |                |
|          |          | ✓         | X         |           | ✓        |            |           | ✓              | ✓             |           |               | ✓          |                 | ✓            | X         |              |            |          |                  |               |              | ✓         | دیسمنوره اولیه          |                |
| ✓        | X        |           | X         |           | ✓        |            |           |                |               |           |               | X          |                 |              | ✓         |              | X          |          | X                | X             |              |           | آرتریت روماتوئید جوانان |                |
|          | ✓        |           |           |           | ✓        |            |           |                |               |           |               | ✓          | ✓               |              |           |              |            | X        |                  |               |              |           | تندینیت                 |                |
|          | ✓        |           |           |           | ✓        |            |           |                |               |           |               | ✓          | ✓               |              |           |              |            | X        |                  |               |              |           | بورسیت                  |                |
|          | ✓        |           |           |           |          |            |           |                |               |           |               | ✓          | ✓               |              |           |              |            | X        | X                |               |              |           | شانه درد حاد            |                |
|          | ✓        |           |           |           | ✓        |            |           |                |               |           |               |            | ✓               |              | X         |              | X          |          |                  |               |              |           | نقرس حاد                |                |
|          |          |           |           |           |          |            |           |                |               |           |               |            |                 | ✓            |           |              |            |          |                  |               |              |           | تب                      |                |
|          |          |           |           |           |          |            |           |                |               |           |               |            |                 | ✓            |           |              |            |          |                  |               |              |           | آفتاب سوختگی            |                |
| میگرن    |          |           |           |           |          |            |           |                |               |           |               |            |                 |              |           |              |            |          |                  |               |              |           |                         |                |
|          |          |           |           |           | X        |            |           | X              | X             | X         |               |            |                 |              | X         | X            |            |          |                  |               |              |           | Abortive (acute attack) |                |
|          |          |           |           |           | X        |            |           |                | X             |           |               | X          | X               |              | X         | X            |            | X        |                  |               |              |           | پیشگیری                 |                |
|          |          |           |           |           | X        |            |           | X              | X             |           | X             | X          |                 | X            |           |              | X          |          |                  |               |              |           | قاعدگی                  |                |
|          |          |           |           |           |          |            |           |                |               |           |               |            | X               |              |           |              |            |          |                  |               |              |           | سر درد کلاستر           |                |
|          |          |           |           |           |          |            |           |                |               |           |               |            | X               |              |           |              |            |          |                  |               |              |           | پلی هیدرامینوس          |                |
|          |          |           |           |           |          |            |           |                |               |           |               |            |                 | X            |           |              |            |          |                  |               |              |           | آکنه و لگاریس مقاوم     |                |
|          |          |           |           |           |          |            |           |                | X             |           |               |            |                 |              |           |              |            |          |                  |               |              |           | خونریزی قاعدگی          |                |
|          |          |           |           |           | X        |            |           | X              |               |           |               |            |                 |              |           |              |            |          |                  |               |              |           | سندرم پیش از قاعدگی     |                |
|          |          |           |           |           |          |            |           |                |               |           |               |            |                 | ✓            |           |              |            |          |                  |               |              |           | ادم ماکولار سیستوئید    |                |
|          |          |           |           |           |          |            |           |                |               |           |               |            |                 | ✓            |           |              |            |          |                  |               |              |           | بستن مجرای شریانی باز   |                |

۱- فقط سدیم، نه سدیم XR

۲- تنها در بچه‌ها

۳- فرمولاسیون موضعی

۴- فقط فرمولاسیون IV

۵- درمان نباید بیش از ۵ روز طول بکشد

۶- درمان نباید بیش از ۱ هفته طول بکشد

«داروهای مذکور در آرتریت روماتوئید و استئوآرتریت در رفع علائم، درمان دوره‌های حاد عود و کنترل طولانی‌مدت این بیماریها به کار می‌روند. درمان همزمان با داروهای خط دوم درمان مانند نمکهای طلا موثرتر است اما فایده استفاده همزمان NSAIDs با دوزهای نسبتاً مؤثر کورتیکواستروئیدها به منظور اثر نگهدارنده استروئید و بهبودی بیشتر ثابت نشده است. استفاده همزمان NSAIDs با سالیسیلاتها توصیه نمی‌شود چون نه تنها فایده بیشتری نداشته بلکه خطر عوارض جانبی را افزایش می‌دهد. استفاده همزمان آسپرین با NSAIDs ممکن است سطح خونی NSAIDs را کاهش دهد.

«NSAIDs در درمان دردهای ملایم تا متوسط از قبیل درد پس از کشیدن دندان، درد ناشی از اپیزیوتومی (episiotomy) و آسیبهای بافت نرم ورزشکاران مؤثر هستند.

آرتریت روماتوئید (RA): هیچکدام از NSAIDs مزیت واضحی برای درمان RA ندارند. اما پاسخ بیماران به انواع NSAIDs متغیر است. فعالیت ضدالتهابی این داروها با کاهش تورم مفصل، درد، مدت سفتی صبحگاهی و فعالیت بیماری همچنین افزایش حرکت و بهبود ظرفیت عملکردی نمایان می‌شود.

استئوآرتريت (OA): بهبود با افزایش محدوده حرکت و کاهش حساسیت با فشار، درد در حین حرکت و یا استراحت، درد شبانه، سفتی و تورم و بطور کلی بهبود روند بیماری ثابت می‌شود. اطلاعاتی که ارجحیت یک NSAIDs به دیگران را در درمان استئوآرتريت براساس کارآرائی و سمیت پیشنهاد کند وجود ندارد. در درمان استئوآرتريت برای کاهش عوارض کلیوی و گوارشی NSAIDs باید در صورت امکان بطور متناوب در طول حمله‌های دردناک و با حداقل دوز مؤثر استفاده شوند. ایندومتاسین به علت عوارض بیشتر و پتانسیل آن برای تسهیل پیشرفت OA نباید به مدت طولانی استفاده شود.

آرتريت نقرسی حاد، اسپوندیلیت آنکیلوزان: رفع درد، کاهش تب، تورم، قرمزی و سفتی و افزایش محدوده حرکت با مصرف NSAIDs اتفاق افتاده است.

دیسمنوره: افزایش پروستاگلندین‌ها ممکن است منجر به افزایش فعالیت رحمی گردد. NSAIDs سطوح افزایش یافته پروستاگلندین‌ها در مایع menstrual، فشار داخل رحمی در حالت استراحت و فعالیت و تکرر انقباضات رحمی را کاهش می‌دهند. اثر آنها احتمالاً بیشتر به علت مهار سنتز پروستاگلندین‌ها است تا اینکه مربوط به اثر ضد دردی آنها باشد.

در این شماره به بحث پیرامون داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی موجود در بازار دارویی ایران می‌پردازیم.

### جدول شماره (۲). داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی موجود در ایران

| نام ژنریک                    | نام تجارتي          | اشکال داروئی موجود در ایران   | قیمت هر عدد (ریال)                       | محل توزیع   |
|------------------------------|---------------------|---|--|---|
| ایبوپروفن                    | Advil<br>Brufen     | Coated.tab ۲۰۰mg<br>Coated.tab ۴۰۰mg<br>Syrup ۱۰۰mg/۵ml   | ۷۰<br>۱۰۰<br>۲۶۰۰                        | کلیه داروخانه‌ها  |
| ایندومتاسین                  | Indocid<br>Indocin  | Cap ۲۵mg<br>Retard.tab ۷۵mg<br>Supp. ۵۰mg<br>Supp. ۱۰۰mg  | ۶۵<br>۱۲۰<br>۲۲۰<br>۳۵۰                  | کلیه داروخانه‌ها  |
| پیروکسیکام                   | Feldene             | Cap ۱۰mg<br>Amp (۱ml) ۲۰ml/mg<br>Topical gel %۰/۵w/w  | ۸۰<br>۷۵۰<br>۳۰۰۰                        | کلیه داروخانه‌ها  |
| تولمتین (به صورت ملح سدیم)   | Tolectim            | S.tab ۲۰۰mg   | ۵۰۰                                      | کلیه داروخانه‌ها  |
| دیکلوفناک (به صورت ملح سدیم) | Voltaren            | E.C.tab ۲۵mg<br>inj ۷۵mg/۳ml<br>Supp. ۵۰mg<br>Supp. ۱۰۰mg<br>topical.gel %۱<br>eye drop %۰/۱ (غیربیمه ای) | ۴۵<br>۷۵۰<br>۲۸۰<br>۴۴۰<br>۲۶۰۰<br>۳۴۵۰۰ | کلیه داروخانه‌ها<br>" "<br>" "<br>" "<br>داروخانه هلال احمر |
| مفنامیک اسید                 | Ponstan             | Cap ۲۵۰mg   | ۱۲۰                                      | کلیه داروخانه‌ها  |
| ناپروکسن                     | Anaprox<br>Naprosyn | Tab ۲۵۰mg<br>E.C.tab ۵۰۰mg  | ۳۵۰<br>۶۰۰                               | کلیه داروخانه‌ها  |
| سلوکسیب                      | Celebrex            | Cap ۱۰۰mg (غیربیمه ای)<br>Cap ۲۰۰mg (غیربیمه ای)  | ۳۹۶۰<br>۵۸۰۰                             | کلیه داروخانه‌ها<br>داروخانه هلال احمر                      |

ناپروکسن تنها با تجویز پزشک متخصص مورد قبول سازمانهای بیمه گر می باشد.

کپسول سلوکسیب ۱۰۰ میلی گرم از طریق مراکز تک نسخه ای در کلیه داروخانه‌ها در دسترس می باشد.

بدنبال مشاهده عوارض جانبی جدی با آمپولهای دیکلوفناک و پیروکسیکام تولید داخلی و توزیع این داروها ممنوع گردید و تنها استفاده از آمپول دیکلوفناک با نام تجارتي ولتارن در بیمارستانها مجاز است. بخشنامه مربوطه در شماره ۱۷ این نشریه آمده است.

دوز:

دیکلوفناک:

استئوآرتريت: دوز در رفع علائم ۱۵۰-۱۰۰ mg/day در دوزهای منقسم و در درمان نگهدارنده ۱۰۰ mg/day میباشد.

آرتریت روماتوئید: دوز در رفع علائم  $200-150\text{ mg/day}$  در دوزهای منقسم میباشد. دوز بیش از  $225\text{ mg/day}$  از فرآورده‌های آهسته رهش دیکلوفناک سدیم و دوز بیش از  $200\text{ mg/day}$  از فرآورده‌های سریع رهش دیکلوفناک پتاسیم توصیه نمی‌شود. در درمان نگهدارنده  $100\text{ mg/day}$  بکار می‌رود و در صورتیکه این دوز کافی نباشد ممکن است به  $100\text{ mg/bid/day}$  افزایش داده شود.

اسپوندیلیت آنکیلوزان:  $100-125\text{ mg/day}$

آنالژیک و دیسمنوره اولیه: دوز شروع  $50\text{ mg/tid/day}$  است. در تعدادی از بیماران دوز اولیه  $100\text{ mg}$  که با دوزهای  $50\text{ mg}$  دنبال می‌شود تأثیر بیشتری ایجاد می‌کند. ماکزیمم دوز توصیه شده برای روز اول  $200\text{ mg}$  و برای بقیه روزها  $150\text{ mg}$  می‌باشد. قطره چشمی: در درمان التهاب پس از جراحی آب مروارید با دوز  $1$  قطره  $4$  بار در روز به کار می‌رود که  $24$  ساعت پس از جراحی شروع شده و تا  $2$  هفته ادامه می‌یابد.

ایبوپروفن:

بزرگسالان: ( حداکثر دوز روزانه  $3/2\text{g}$  می‌باشد)

آرتریت:  $1/2-3/2\text{g/day}$  در دوزهای منقسم. در شرایط مزمن اغلب پاسخ درمانی در عرض  $2$  هفته ایجاد می‌شود اما گاهی در عرض چند روز تا یک هفته اتفاق می‌افتد. بنظر می‌رسد که بیماران آرتریت روماتوئید نسبت به استئوآرتریت به دوزهای بالاتر نیاز داشته باشند. درد ملایم تا متوسط:  $400\text{ mg}$  هر  $4-6$  ساعت در صورت لزوم.

دیسمنوره اولیه:  $400\text{ mg}$  هر  $4$  ساعت در صورت لزوم.

موارد OTC (دردهای ملایم، دیسمنوره، تب‌بر):  $200\text{ mg}$  هر  $4-6$  ساعت. اگر درد یا تب به این دوز پاسخ نداد دوز  $400\text{ mg}$  ممکن است استفاده شود. حداکثر دوز روزانه  $1/2\text{ g}$  می‌باشد. برای درد بیشتر از  $10$  روز و برای تب بیشتر از  $3$  روز نباید مصرف شود.

کودکان:

آرتریت جوانان:  $30-40\text{ mg/kg/day}$  در  $3-4$  دوز منقسم است. برای موارد خفیف‌تر می‌توان از دوز  $20\text{ mg/kg/day}$  استفاده نمود. دوزهای بیشتر از  $50\text{ mg/kg/day}$  توصیه نمی‌شود.

تب‌بر / مسکن (  $6$  ماه تا  $12$  سال): اگر درجه حرارت بدن  $39/2^{\circ}\text{C} \leq$  باشد دوز توصیه شده  $5\text{ mg/kg}$  است. اگر درجه حرارت بدن بیشتر از  $39/2^{\circ}\text{C}$  است دوز توصیه شده  $10\text{ mg/kg}$  می‌باشد. دوام اثر تب‌بری آن  $6-8$  است و حداکثر دوز روزانه  $40\text{ mg/kg}$  می‌باشد.

ایندومتاسین:

آرتریت روماتوئید متوسط تا شدید، اسپوندیلیت آنکیلوزان و استئوآرتریت:  $25\text{ mg}$  دو یا سه بار در روز. اگر این دوز بخوبی تحمل گردید در صورت ادامه یافتن علائم می‌توان در فواصل هفتگی دوز روزانه را  $25$  یا  $50$  میلی گرم تا بدست آمدن پاسخ مناسب یا رسیدن به دوز روزانه  $200-150$  میلی گرم افزایش داد.

در بیمارانیکه درد شبانه مداوم و یا سفتی صبحگاهی دارند بخش بزرگی از دوز روزانه تا ماکزیمم  $100$  میلی گرم را می‌توان موقع خواب بصورت خوراکی یا شیاف داد. حداکثر دوز روزانه  $200\text{ mg}$  می‌باشد.

شانه دردناک حاد (بورسیت یا تندینیت):  $75-150\text{ mg/day}$  در  $3-4$  دوز منقسم. پس از کنترل التهاب دارو را قطع کنید. دوره معمول درمان  $7-14$  روز است.

آرتریت حاد نقرسی:  $50\text{ mg/tid/day}$  تا درد کنترل شود سپس دوز تا قطع کامل دارو کاهش داده می‌شود. برطرف شدن درد معمولاً در عرض  $2-4$  ساعت اتفاق می‌افتد. سفتی و گرمی معمولاً در عرض  $24-36$  ساعت فروکش می‌کند و تورم بتدریج در عرض  $3-5$  روز از بین می‌رود.

کودکان: ایمنی و اثربخشی در کودکان  $\geq 14$  سال ثابت نشده است.

مفنامیک اسید:

درد حاد بزرگسالان ( $\geq 14$  سال): ابتدا  $500\text{ mg}$  سپس  $250\text{ mg}$  هر  $6$  ساعت در صورت لزوم. دوره درمان معمولاً از یک هفته تجاوز نمی‌کند.

دیسمنوره اولیه: ابتدا  $500\text{ mg}$  سپس  $250\text{ mg}$  هر  $6$  ساعت. درمان با شروع خونریزی و علائم مربوطه شروع می‌شود و مصرف آن بیشتر از  $3-2$  روز لزومی ندارد.

کودکان: ایمنی و اثربخشی در کودکان  $> 14$  سال ثابت نشده است.

## پیروکسیکام:

۲۰ mg/day بصورت تک دوز یا منقسم. اگرچه اثرات درمانی زود ظاهر می‌شوند پاسخ به درمان در عرض چند هفته افزایش می‌یابد. اثر درمانی را نباید زودتر از ۲ هفته از شروع درمان ارزیابی کرد. کودکان: دوز و موارد استفاده در کودکان مشخص نشده است.

### تولمتین:

آرتريت روما تونيد و استئوآرتريت: ابتدا ۴۰۰ mg/tid/day (ترجیحاً دوز صبح و شب را شامل شود). برای رسیدن به اثر درمانی ایده‌آل دوز دارو براساس پاسخ بیمار پس از یک تا دو هفته تنظیم می‌شود. عموماً کنترل بیماری در دوزهای ۱۸۰۰-۶۰۰ mg/day در سه دوز منقسم حاصل می‌شود. دوز بیش از ۱۸۰۰ mg/day توصیه نمی‌شود.

کودکان  $\leq 2$  سال: ابتدا ۲۰ mg/kg/day در ۳-۴ دوز منقسم. وقتی کنترل حاصل شد دوز در محدوده ۳۰-۱۵ mg/kg/day تنظیم می‌شود. دوز بیش از ۳۰ mg/kg/day توصیه نمی‌شود.

ایمنی و اثربخشی در کودکان زیر ۲ سال ثابت نشده است.

### ناپروکسن:

آرتريت روما تونيد، استئوآرتريت، اسپوندیلیت آنکیلوزان: ۲۵۰-۵۰۰ mg/bid/day که ممکن است تا ۱/۵g/day برای مدت محدودی افزایش داده شود. بهبود علامتی در آرتريت معمولاً در عرض یک هفته شروع می‌شود اما درمان تا ۲ هفته ممکن است لازم باشد تا فایده درمانی حاصل شود. دوز صبح و غروب نباید حتماً مساوی باشد و استفاده از دارو بیش از دو بار در روز لزومی ندارد.

آرتريت جوانان: ۱۰ mg/kg در دو دوز منقسم.

نقرس حاد: ابتدا ۷۵۰ mg که با ۲۵۰ mg هر ۸ ساعت تا فروکش کردن حمله دنبال می‌شود.

درد ملایم تا متوسط، دیسمنوره اولیه، تندینیت حاد، بورسیت: ابتدا ۵۰۰ mg که با ۵۰۰ mg هر ۱۲ ساعت یا ۲۵۰ mg هر ۸ ساعت دنبال می‌شود. ماکزیمم ۱/۲۵g/day است.

کودکان: ایمنی و اثربخشی در کودکان  $> 2$  سال ثابت نشده است.

◀ موارد OTC: مانند (برطرف شدن موقتی دردهای خفیف و دردهای مربوط به سرماخوردگی، دندان درد، سردرد، درد عضلانی، پشت درد، درد آرتريت خفیف، درد قاعدگی و تب) ۲۰۰ mg هر ۱۲-۸ ساعت و در بعضی ۴۰۰ mg سپس ۲۰۰ mg هر ۱۲ ساعت. از ۶۰۰ mg/day بیشتر نشود. افراد مسن ( $< 65$  سال): از ۲۰۰ mg هر ۱۲ ساعت بیشتر مصرف نکنند.

کودکان: کودکان کمتر از ۱۲ سال مصرف نکنند مگر زیر نظر پزشک.

### سلکوکسیب:

استئوآرتريت: ۲۰۰ mg/day به صورت تک دوز یا ۱۰۰ mg دو بار در روز.

آرتريت روما تونيد: ۲۰۰-۱۰۰ mg دو بار در روز.

پولیپ آدنوماتوز فامیلی (Familial adenomatous polyposis): دوز توصیه شده ۴۰۰ mg دو بار در روز است.

مشخص نشده که آیا سلکوکسیب در کاهش تعداد پولیپ‌های کولورکتال در این بیماران مفید است یا خیر و اینکه اثر درمانی آن پس از قطع دارو ادامه خواهد داشت؟ اثربخشی و ایمنی سلکوکسیب در بیماران FAP بیشتر از ۶ ماه مطالعه نشده است.

ایمنی و اثربخشی در افراد زیر ۱۸ سال ثابت نشده است.

### موارد منع مصرف:

◀ حساسیت به NSAIDs: به علت حساسیت متقاطع، NSAID را نباید در بیمارانی که آسپرین یا سایر NSAIDs باعث تحریک علائم آسم، رینیت، کهیر، پولیپ بینی، آنژیوادم، برونکواسپاسم یا دیگر علائم آلرژیک یا واکنش‌های آنافیلاکتوئید می‌گردد تجویز نمود. واکنش‌های آسماتیک و شبه آنافیلاکتیک شدید و ندرتاً کشنده در اینگونه بیماران گزارش گردیده است.

◀ مفنایمیک اسید: بیماری زمینه‌ای کلیوی، زخم فعال یا التهاب مزمن دستگاه گوارشی فوقانی یا تحتانی.

◀ شیافهای NSAIDs: سابقه پروکتیت یا خونریزی اخیر رکتال.

◀ سلکو کسپیب: حساسیت به سولفونامیدها.

## هشدارها:

اثرات گوارشی: سمیت شدید گوارشی مثل التهاب، خونریزی، زخم، پرفوراسیون معده، روده کوچک و بزرگ می‌تواند در هر زمانی با یا بدون علائم هشدار دهنده در بیمارانیکه بمدت طولانی با NSAIDs درمان شده‌اند ایجاد گردد. اگر چه مشکلات خفیف سیستم گوارشی فوقانی مثل دیس‌پسی در مراحل ابتدائی درمان شایع است ولی باید در مورد ایجاد زخم و خونریزی در بیمارانیکه بمدت طولانی با NSAIDs درمان می‌گردند حتی در صورت فقدان علائم و درگیری قبلی گوارشی هوشیار بود. حتی درمانهای کوتاه مدت نیز فاقد ریسک عوارض گوارشی شدید نیستند ولی با مصرف دوازده مدت میزان و احتمال اینگونه عوارض افزایش می‌یابد.

مطالعات نشان داده است که بیماران با سابقه اولسرپپتیک یا خونریزی گوارشی که NSAIDs مصرف می‌کنند ۱۰ برابر بیمارانیکه هیچکدام از این دو ریسک فاکتور را ندارند در معرض خونریزی گوارشی هستند.

بعلاوه درمان با کورتونهای خوراکی یا داروهای ضدانعقاد، درمان طولانی‌تر با NSAIDs، سیگار کشیدن، الکلیسم، سن بالا و وضعیت سلامتی نامناسب منجر به افزایش خطر خونریزی گوارشی می‌گردند. دوز بالای NSAIDs احتمالاً باعث افزایش اینگونه واکنشهای جانبی می‌گردد اگرچه مطالعات کنترل شده این اثر را نشان نداده‌اند.

برای به حداقل رساندن احتمال خطر یک عارضه گوارشی باید حداقل دوز مؤثر دارو برای کوتاهترین مدت ممکن استفاده شود و برای بیماران با ریسک بالا باید درمانهای جایگزین که حاوی NSAIDs نباشد را در نظر گرفت.

◀ ایندومتاسین را نباید در بیماران با ضایعات فعال گوارشی و یا سابقه ضایعات راجعه گوارشی تجویز نمود مگر اینکه بیمار دقیقاً پایش گردد.

◀ بمنظور کاهش عوارض گوارشی، باید NSAIDs را پس از غذا، با غذا و یا با آنتی‌اسید مصرف نمود این امر در مورد دیکلوفناک با روکش روده ای (EC) صادق نیست.

◀ اگر با مفنایمیک اسید اسهال اتفاق افتاد دوز دارو را کاهش داده یا بطور موقت آن را قطع نمائید.

## اثرات CNS:

◀ ایندومتاسین ممکن است باعث تشدید افسردگی یا سایر اختلالات روانی، صرع و پارکینسون گردد و از این جهت باید با احتیاط زیاد تجویز شود و اگر عوارض CNS شدید ایجاد گردید دارو باید قطع گردد.

◀ بعضی از NSAIDs ممکن است باعث سر درد شوند (بیشتر با فنوپروفن، ایندومتاسین و کتورولاک) اگر سر درد علیرغم کاهش دوز دارو ادامه یافت مصرف دارو را قطع کنید.

واکنشهای افزایش حساسیت: تابلوی بالینی واکنش افزایش حساسیت ممکن است از یک رینیت وازوموتور، کهیر و آنژیوادم تا یک برونکواسپاسم شدید و جدی و در بعضی موارد شوک آنافیلاکتیک متغیر باشد. سندرم افزایش حساسیت کشنده با سولینداک رخ داده است. واکنشهای آنافیلاکتوئید در بیماران حساس به آسپرین و بیمارانیکه درمان با تولمتین را قطع کرده و مجدداً شروع کرده اند رخ داده است. بنظر می‌رسد که این واکنشها با تولمتین بیشتر از سایر NSAIDs اتفاق می‌افتد.

اختلالات عملکرد کلیه: متابولیت‌های NSAIDs اصولاً توسط کلیه‌ها دفع می‌گردند و از این جهت در نارسائی کلیه باید با احتیاط تجویز گردند. عملکرد کلیه باید قبل و در طی درمان ارزیابی گردد. کراتینین سرم و یا کلیرانس کراتینین باید پایش شده و جهت پیشگیری از تجمع دارو در صورت لزوم، دوز دارو باید کاهش داده شود.

◀ در موارد بیماریهای کلیوی پیشرفته درمان با پیروکسیکام توصیه نمی‌شود اما اگر لزوم درمان با NSAIDs وجود دارد پایش دقیق عملکرد کلیوی منطقی است.

## اختلال عملکرد کبد:

◀ در بیماران سیروتیک افزایش در جزء آزاد ناپروکسن و کاهش کلیرانس این جزء نشانگر احتمال سمیت با این دارو است و کاهش دوز باید مدنظر قرار گیرد.

NSAIDs باید در بیماران با اختلال عملکرد کبد یا سابقه بیماری کبدی با احتیاط مصرف شوند.

سالمنندان: بنظر می‌رسد که افزایش سن باعث افزایش احتمال عوارض جانبی NSAIDs می‌گردد. ریسک ایجاد زخم‌های پپتیک جدی در بیماران بالای ۶۵ سال مصرف کننده NSAIDs افزایش می‌یابد و این ریسک بنظر می‌رسد که با زیاد شدن دوز دارو هم افزایش می‌یابد. در این بیماران دارو باید با مراقبت بیشتری تجویز شده و با دوز پائین تر شروع شود.

حاملگی: داروهای گروه B شامل ایبوپروفن، کتوپروفن، ناپروکسن، ناپروکسن سدیم، فلور بی‌پروفن و دیکلوفناک. داروهای گروه C شامل اتودولاک، کتورولاک، مفنایک‌اسید، ملوکسیکام، نابومتون، اگزاپروازین، تولمتین، پیروکسیکام، سلکوکسیب و روفکوکسیب.

ایمنی NSAIDs در حاملگی ثابت نشده و مصرف آنها توصیه نمی‌شود. افزایش وقوع دیستونی، دفع جنین پس از لانه‌گزینی، افزایش زمان زایمان، نقص سپتوم قلبی، مرده زائی و تأخیر در زایمان در حیوانات گزارش شده است.

عواملی که سنتز پروستاگلندین را مهار می‌کنند ممکن است باعث بسته شدن زودرس مجرای شریانی و سایر ضایعات ذکر شده در جنین گردند. سمیت گوارشی دارو در سه ماهه آخر حاملگی افزایش می‌یابد. بعضی NSAIDs اگر قبل از زمان شروع زایمان داده شوند ممکن است باعث طولانی شدن حاملگی گردند.

اثرات شناخته شده NSAIDs روی جنین انسان در طی سه ماهه آخر حاملگی شامل: تنگی مجرای شریانی قبل از زایمان، عدم کفایت دریچه سه لختی و افزایش فشارخون ریوی، عدم بسته شدن مجرای شریانی پس از زایمان که ممکن است به درمان دارویی مقاوم باشد، تغییرات دژنراتیو میوکاردا، اختلال عملکرد پلاکت و خونریزی ناشی از آن، خونریزی داخل جمجمه، نارسائی کلیه، آسیب کلیه یا تکامل غیر طبیعی آن که منجر به نارسائی طولانی مدت یا دائمی کلیه می‌شود، اولیگوهایدرامینوس، خونریزی یا پرفوراسیون گوارشی و افزایش ریسک آنتروکولیت نکروزان است. بنابراین باید از مصرف NSAIDs در طی حاملگی بویژه در سه ماهه سوم خودداری کرد.

شیردهی: اکثر NSAIDs در شیر دفع می‌شوند. به طور کلی NSAIDs در مادران شیرده بخاطر تأثیر روی سیستم قلبی-عروقی نوزاد نباید استفاده شوند.

## کودکان:

◀ در قسمت دوز بیان شده است.

◀ در صورت مصرف ایندومتاسین در کودکان ۲ ساله و یا بزرگتر عملکرد کبدی باید دقیقاً پایش شود. هپاتوتوکسیسیته کشنده در کودکان با آرتريت روماتوئید جوانان مصرف کننده ایندومتاسین رخ داده است. دوز شروع پیشنهادی ۲mg/kg/day بصورت منقسم است. دوز نباید از ۲mg/kg/day یا ۱۵۰-۲۰۰mg/day بیشتر شود و زمانیکه علائم فروکش کرد باید دوز را کم کرد یا دارو را قطع نمود.

◀ تولمتین و ناپروکسن تنها داروهایی هستند که برای مصرف در آرتريت روماتوئید جوانان پذیرفته شده اند. ایمنی و اثربخشی تولمتین و ناپروکسن در کودکان زیر ۲ سال ثابت نشده است. بطور کلی ایمنی و اثربخشی سایر NSAIDs در کودکان ثابت نشده است.

## موارد احتیاط:

◀ پایش: زخم و خونریزی گوارشی جدی می‌تواند بدون هشدار رخ دهد. بیمارانیکه بمدت طولانی با NSAIDs درمان می‌شوند باید از نظر علائم و نشانه‌های زخم و خونریزی گوارشی پیگیری شده و اهمیت این موضوع حتماً به آنها گوشزد گردد.

در بیماران تحت درمان با NSAIDs باید ترانس آمینازهای خون و سایر آنزیم‌های کبدی پایش گردند. در بیماران تحت درمان با دیکلوفناک توصیه می‌شود که یک تست کبدی در طی ۴ هفته اول شروع درمان و بصورت دوره‌ای بعد از آن انجام گیرد. اگر علائم و نشانه‌های بالینی بیانگر پیشرفت بیماری کبدی باشد و یا اگر تظاهرات سیستمیک ایجاد گردد (مثل اتوزینوفیلی، راش) و تستهای کبدی غیر طبیعی بوده و یا بدتر شوند باید دیکلوفناک قطع شود.

◀ استفاده از کورتیکواستروئید: انتظار نمی‌رود که NSAIDs جایگزین کورتیکواستروئیدها باشند یا در موارد ناکافی بودن کورتیکواستروئید بمنظور درمان کمکی به کار روند. قطع ناگهانی کورتیکواستروئیدها ممکن است منجر به تشدید بیماری شود. اگر دوز

کورتیکواستروئید در طول درمان با NSAIDs کاهش می‌یابد یا حذف می‌شود کاهش دوز و قطع آن باید بتدریج انجام شود و بیمار را باید از نظر وقوع عوارض جانبی شامل نارسائی آدرنال و تشدید علائم تحت نظر داشت.

◀ بیماران آرتریت روماتوئید دسته ۴ ( ناتوان، بستری و محدود به صندلی چرخدار): کارآئی و ایمنی NSAIDs در این بیماران مشخص نشده است.

◀ پورفیری: استفاده از NSAIDs در بیماران با پورفیری کبدی توصیه نمی‌شود.

◀ مننژیت آسپتیک: موارد نادری از مننژیت آسپتیک همراه با تب و کما در بیماران تحت درمان با NSAIDs مشاهده شده است. گرچه احتمال دارد بیشتر در بیماران لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) و بیماریهای بافت همبند مربوطه اتفاق بیفتد اما در بیماران بدون بیماری مزمن زمینه‌ای نیز گزارش شده است. اگر علائم مننژیت در بیماران تحت درمان با NSAIDs اتفاق افتاد احتمال ارتباط آن با NSAIDs را باید در نظر داشت.

◀ تجمع پلاکتی: NSAIDs تجمع پلاکتی را مهار می‌کنند. این اثر برگشت پذیر است و نسبت به آسپرین شدت کمتر و مدت کوتاهتری دارد. NSAIDs زمان خونریزی را در محدوده نرمال در افراد سالم طولانی می‌کنند. این اثر ممکن است در بیماران با نقصهای هموستاتیک زمینه‌ای بدتر شود. این داروها باید در افراد با نقص انعقاد داخلی و بیماران تحت درمان با داروهای ضدانعقاد خون با احتیاط و پایش دقیق تجویز شوند.

◀ آسم: حدود ۱۰٪ بیماران آسمی ممکن است آسم حساس به آسپرین داشته باشند. استفاده از آسپرین در بیماران با حساسیت به آسپرین با برونکواسپاسم شدید همراه بوده که می‌تواند کشنده باشد. بخاطر حساسیت متقاطع، NSAIDs در بیماران با این شکل از حساسیت به آسپرین توصیه نمی‌شوند و این داروها را باید با احتیاط در بیماران آسمی تجویز نمود.

◀ اثرات خونی: در موارد کاهش سطوح هموگلوبین یا هماتوکریت بندرت قطع دارو لازم است. آنمی ممکن است به علت احتباس مایع، خونریزی گوارشی یا تأثیر روی اریتروپوئز باشد. اگر آنمی در بیماران تحت درمان طولانی مدت محتمل باشد مقادیر هموگلوبین و هماتوکریت باید بصورت دوره‌ای اندازه‌گیری شود.

در بیماران با مقادیر هموگلوبین اولیه  $\geq 10 \text{ g/dl}$  که باید در درمان طولانی مدت با NSAIDs دریافت کنند مقادیر هموگلوبین باید پایش شود. همچنین پایش CBC و شیمی خون بیماران تحت درمان طولانی مدت با NSAIDs باید متناوباً انجام گیرد. شمارش پائین گلبول سفید خون بندرت اتفاق می‌افتد که موقتی بوده و معمولاً با ادامه درمان به حد نرمال برمی‌گردد. لوکوپنی، گرانولوسیتوپنی یا ترومبوسیتوپنی دائمی ارزیابی دقیقتری را می‌طلبد و ممکن است قطع دارو لازم باشد.

◀ اثرات قلبی-عروقی: NSAIDs ممکن است باعث احتباس مایع و ادم محیطی شوند. بنابراین باید در بیماران با نقص عملکرد قلب، هیپرتانسیون، بیماران تحت درمان طولانی مدت با دیورتیک یا شرایط دیگر مستعدکننده احتباس مایع با احتیاط استفاده شوند. این داروها ممکن است در نارسائی شدید قلبی و هیپوناترمی اختلال همودینامیک شدید ایجاد کنند که احتمالاً بخاطر مهار مکانیسم‌های جبرانی وابسته به پروستاگلندین‌ها است.

◀ اثرات چشمی: بیمارانی که در طول درمان با NSAIDs دچار عوارض چشمی می‌شوند باید بررسی گردند. عوارض چشمی شامل تاری یا کاهش دید، وجود لکه سیاه در میدان بینائی (scotomata)، تغییر در دید رنگی، رسوبات قرنیه و اختلالات شبکیه و ماکولا می‌باشند. در صورت ایجاد عوارض چشمی باید دارو قطع گردد. تاری دید می‌تواند قابل توجه بوده و با معاینات چشمی نیز مشخص شود. این تغییرات ممکن است بدون علامت باشند. در بیماران تحت درمان طولانی مدت با NSAIDs معاینات متناوب چشمی توصیه می‌شود.

◀ عفونت: NSAIDs ممکن است علائم معمول عفونت را بپوشانند و در حضور عفونت کنترل شده موجود باید با احتیاط فوق‌العاده استفاده شوند.

◀ اثرات کلیوی: نارسائی حاد کلیوی، نفریت بینایی با هماچوری، سندرم نفروتیک، پروتینوری، هیپرکالمی، هیپوناترمی، نکروز پاپیلاری کلیه (بویژه در مصرف طولانی مدت) و دیگر تغییرات قسمت مرکزی کلیه ممکن است اتفاق بیفتد.

همچنین سمیت کلیوی در بیمارانی که پروستاگلندین‌های کلیه نقش جبرانی در نگهداری پرفوزیون کلیه دارند دیده شده است. در این بیماران تجویز NSAIDs ممکن است باعث کاهش وابسته به دوز در تشکیل پروستاگلندین و نتیجتاً کاهش در جریان خون کلیه شود که ممکن است



نقص جبرانی کلیوی قابل توجه بجا گذارد. بیمارانی که بیشتر در معرض این مسئله هستند شامل بیماران با نارسایی عملکرد کلیوی، نارسایی قلبی، نارسایی کبدی، بیماران تحت درمان با دیورتیکها و مهارکننده‌های ACE و سالمندان میباشند و با قطع مصرف NSAIDs معمولاً برگشت پذیر است. موقع شروع درمان با NSAIDs در بیماران دهیدره باید احتیاط کرد. ابتدا باید بیمار را ریه‌دراته کرده و سپس تجویز NSAIDs را شروع نمود. بطور کلی NSAIDs در بیماران با بیماری کلیوی زمینه‌ای توصیه نمی‌شوند.

◀ اثرات کبدی: افزایش در شاخص‌های عملکرد کبدی در حدود ۱۵٪ بیماران ممکن است اتفاق بیفتد که می‌تواند با ادامه درمان پیشرفت کرده یا بدون تغییر باقی بماند و یا برطرف شود. تست ALT احتمالاً حساسترین شاخص نارسایی کبدی است. افزایش معنی‌دار AST یا ALT (≤ ۳ برابر محدوده بالائی نرمال) در حدود ۱٪ بیماران اتفاق افتاده است. اگر علائم نارسایی کبدی یا یک تست غیر طبیعی وجود داشت بیمار باید از نظر واکنشهای شدیدتر کبدی ارزیابی گردد. واکنشهای شدیدتر شامل یرقان و هیپاتیت برق‌آسای کشنده، نکروز کبدی و نارسایی کبدی به ندرت اتفاق افتاده است و تعدادی از آنها منجر به مرگ شده‌اند. اگر NSAID باید در حضور اختلال عملکرد کبد استفاده گردد مراقبت و ارزیابی دقیق بیمار توصیه میشود. اگر تست غیر طبیعی کبد ادامه یافت یا بدتر شد، علائم و نشانه‌های بالینی بیماری کبدی یا تظاهرات سیستمیک مانند انوزینوفیلی و راش اتفاق افتاد دارو باید قطع شود.

◀ پانکراتیت: پانکراتیت در بیماران مصرف‌کننده سولینداک اتفاق افتاده است. اگر پانکراتیت اتفاق افتاد دارو باید قطع شود و درمان حمایتی آغاز گشته و بیمار دقیقاً پایش گردد (آمیلاز سرم و ادرار، آمیلاز/کراتینین، الکترولیتها، کلسیم، گلوکز و لیپاز سرمی). همچنین علل دیگر پانکراتیت و شرایط تقلیدکننده پانکراتیت باید ارزیابی شوند.

◀ اثرات پوستی: علائم و نشانه‌های پوستی و آلرژیک بیماری سرم مانند درد مفاصل، خارش، تب، خستگی و راش شامل وزیکول-تاول و درماتیت اگزوفولیاتیو گاهاً با پیروکسیکام دیده شده است.

◀ حساسیت نوری: به بیماران دستورهای حفاظتی در مقابل UV یا اشعه آفتاب (مصرف ضدآفتاب، پوشاندن بدن) تا وقتی که تحمل ایجاد شود را باید توصیه نمود.

## عوارض جانبی:

شایعترین عوارض جانبی ناشی از NSAIDs مربوط به دستگاه گوارش فوقانی می‌باشد و شامل ناراحتی، زخم و خونریزی گوارشی است. مانند عوارض دیگر ناشی از NSAIDs وقوع زخم و خونریزی گوارشی نیز وابسته به دوز است. حدود ۲۰-۱۰٪ بیماران ممکن است سوء هاضمه را در طول درمان با NSAIDs تجربه کنند. آسیب NSAIDs به دستگاه گوارش از طریق اثرات موضعی و سیستمیک است. در سطح مخاط NSAIDs به صورت اسید ضعیف عمل می‌کنند. بخاطر محیط بسیار اسیدی معده این داروها به شکل غیر یونیزه باقی می‌مانند که مهاجرت آنها از طریق غشاء سلولی و ورود به اپی‌تلیوم سطحی را امکان‌پذیر می‌سازد. در آنجا یونیزه شده و یونهای هیدروژن را به دام می‌اندازند. NSAIDs همچنین می‌توانند اثرات حفاظتی مخاط معده را کاهش داده و منجر به آسیب اپی‌تلیال شوند. برای کاهش قدرت آنها در ایجاد آسیب موضعی، NSAIDs با روکش روده‌ای یا به صورت پیش‌داروی غیرفعال مانند سولینداک و نابومتون تهیه شده‌اند. متأسفانه در بعضی موارد (مانند سولینداک) دفع متابولیت فعال دارو به صفر باز هم منجر به آسیب موضعی می‌شود.

گرچه از نظر تنوریک کاهش آسیب دستگاه گوارش فوقانی در سطح موضعی امکان‌پذیر است اما اثرات سیستمیک مسئول آسیب از طریق مهار پروستاگلندینهای محافظ همچنان وجود دارند. تحقیقات همچنین ثابت نموده‌اند که NSAIDs ممکن است روی چسبندگی نوتروفیل اثر گذاشته و منجر به آسیب مخاط شوند. بخاطر اثرات سیستمیک NSAIDs است که پوشش روده‌ای، پیش‌داروی غیرفعال و تجویز غیرخوراکی (تزریقی، رکتال) فقط کمی خطر آسیب به دستگاه گوارش فوقانی را کاهش می‌دهند.

استراتژی دیگر برای کاهش سمیت گوارشی استفاده از ترکیبات دیگر به همراه NSAIDs می‌باشد. آنتی‌اسیدها، سوکرافات و H2 بلوکرها بدون موفقیت چشمگیری مورد استفاده قرار گرفته‌اند. احتمالاً جایگزین نمودن پروستاگلندینها ممکن است از ضایعاتی که به شکل زخم در می‌آیند حفاظت نماید. پروستاگلندین سنتتیک مایزوپروستول تنها داروی پذیرفته شده برای پیشگیری از زخمهای ناشی از NSAIDs است. یک

فرمولاسیون از دیکلوفناک و مایزوپروستول به بازار آمده است اما مصرف آن به علت وقوع بالای عوارض جانبی گوارشی ناشی از مایزوپروستول مانند اسهال و درد شکمی محدود شده است.

همچنین تحقیقات برای استفاده از مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPIs) برای پیشگیری از زخمهای گوارشی انجام شده و به این نتیجه دست یافته‌اند که اثربخشی امپرازول در پیشگیری از زخمها در بیماران تحت درمان با NSAIDs قابل مقایسه با مایزوپروستول است. PPIs یک جایگزین معقول اما گران قیمت هستند. همچنین باید در نظر داشت که علائم گوارشی (مانند سوء هاضمه و درد شکمی) با خونریزی گوارشی و ایجاد زخم مرتبط نمی‌باشند و ۶۰٪ زخمهای ناشی از NSAIDs نهفته هستند. بخاطر محدودیتهای موجود در پیشگیری از آسیب گوارشی، می‌توان از طریق تشخیص بیماران با ریسک بالا خطر را کاهش داد. احتمال وقوع یک عارضه جانبی با افزایش تعداد ریسک فاکتورها افزایش می‌یابد. جالب اینکه حضور هلیکوباکتر پیلوری به نظر نمی‌رسد که ریسک فاکتوری برای زخمهای مربوط به NSAIDs باشد. تجویز منطقی و بجای NSAIDs می‌تواند به میزان قابل توجهی بار آسیب گوارشی ناشی از آنها را کاهش دهد.

وقتی یک زخم مربوط به NSAIDs ظاهر می‌شود چندین درمان برای آن وجود دارد: حتی‌المقدور باید مصرف NSAIDs را قطع نمود چرا که تقریباً هیچ عاملی مانند سوکرافات، H2 بلوکرها، مایزوپروستول یا یک PPI مثل امپرازول زخمهای دئودنوم یا معده را به شکل موفقیت‌آمیز بهبود نمی‌بخشد در غیر اینصورت امپرازول در این شرایط مؤثرترین درمان است.

درحالیکه دستگاه گوارش فوقانی شایعترین محل مورد تأثیر است مناطق دیگر سیستم گوارشی نیز می‌توانند گرفتار شوند. گرچه مری نسبتاً تحت تأثیر NSAIDs قرار نمی‌گیرد اما ایجاد ازوفازیت با استفاده از این داروها می‌تواند مرتبط باشد. جالب است که روکش روده‌ای می‌تواند زمان عبور دارو از مری را افزایش داده و با گیرافتادن قرص در حلقه مری یا چین معدی زخم ایجاد گردد. روده کوچک نیز ایمن نیست و در مصرف‌کنندگان NSAIDs می‌تواند تنگی، زخم، سوراخ و آتروفی کرکهای روده کوچک بروز کند که درمان آن معمولاً قطع فوری NSAIDs است. روده بزرگ بندرت با NSAIDs خوراکی زخم می‌شود اما فرآورده‌های رکتال می‌توانند باعث پروکتیت و زخمهای رکتال شوند. همچنین گزارشاتی از فعال شدن بیماری التهابی روده توسط NSAIDs وجود دارد.

محل دیگری که ممکن است تحت تأثیر NSAIDs قرار بگیرد کبد است. تمام NSAIDs به غیر از آسپرین در کبد متابولیزه می‌شوند و می‌توانند منجر به افزایش ترانس‌آمینازها شوند اما این افزایش‌ها معمولاً ملایم است و بندرت منجر به قطع مصرف دارو در بیماران سالم می‌گردد. چندین NSAIDs بخاطر ایجاد سندرم کلاستایک حاد از بازار جمع‌آوری شده‌اند. اما خوشبختانه این عارضه نادر است. مهم این است که از مصرف NSAIDs در حضور بیماری کبدی مزمن باید اجتناب ورزید.

احتمالاً دومین عارضه جانبی جدی مربوط به NSAIDs، مشکل کلیوی است. بیماری کلیوی می‌تواند حاد یا مزمن باشد و از مهار پروستاگلندینهای ایجاد می‌شود که جریان خون کلیوی را برقرار می‌سازند. نارسائی کلیوی حاد ممکن است در بیماران با نارسائی کلیوی زمینه‌ای بدون علامت اتفاق بیفتد و این داروها همچنین می‌توانند باعث نفريت بینابینی حاد شوند. بعضی از مطالعات، مضاعف شدن خطر نارسائی کلیوی را در مصرف طولانی مدت NSAIDs پیشنهاد نموده‌اند. بالاترین خطر بیمار کلیوی در بیماران با نارسائی احتقانی قلب، سیروز، سندرم نفروتیک، هیپوولمی، هیپوتانسیون یا بیماری کلیوی مزمن زمینه‌ای است. این بیماریها وابستگی به پروستاگلندینها را برای حفظ جریان خون کلیوی افزایش می‌دهند و این نوع بیماران باید NSAIDs را با احتیاط استفاده کنند یا ابداً مصرف نکنند. به طور کلی مهم است که عملکرد کلیوی بیماران تحت درمان طولانی مدت با NSAIDs پایش گردد و مصرف دارو با اولین علامت قطع گردد. گرچه تعدادی از NSAIDs ممکن است اثرات کلیوی کمتری داشته باشند (مثل سولینداک) اما همه این داروها باید در بیماران با مشکل کلیوی با احتیاط مصرف شوند و بیمار بدقت پایش گردد.

NSAIDs می‌توانند روی ریه‌ها از طریق مهار پروستاگلندینها و افزایش سطح لوکوترینها تأثیر بگذارند که منجر به تشدید آسم در بیماران مستعد می‌شود. در بیماران با حساسیت به آسپرین، NSAIDs غیر استیله می‌توانند استفاده شوند. اطلاعات اخیر پیشنهاد می‌کنند که مهارکننده‌های انتخابی COX2 برونکواسپاسم ایجاد نمی‌کنند و ممکن است در بیماران آسماتیک به شکل ایمن‌تری مصرف شوند.

NSAIDs همچنین سیستم خونساز بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهند بطوریکه با مهار سنتز ترومبوکسان منجر به کاهش تجمع پلاکتی می‌گردند. درجه‌ای که یک NSAIDs تجمع پلاکتی را مهار می‌کند تفاوت می‌کند و از نظر بالینی در بیماران با تمایل خونریزی زمینه‌ای یا بیماران دریافت‌کننده داروهای ضدانعقاد مهم است. اثرات ایدیوسینکراتیک با ایبوپروفن بصورت آپلازی گلبولهای سفید دیده شده است. آخرین اخطار

در مورد مصرف NSAIDs تداخل آنها با داروهای دیگر است. بخاطر اینکه NSAIDs اتصال پروتئینی بالایی دارند در باند شدن رقابتی درگیر می‌شوند و می‌توانند داروهای دیگر را جابجا کنند. گرچه اثرات بالینی در اکثر موارد حداقل هستند اما همیشه باید دوز داروهای دیگر موقع شروع تجویز NSAIDs تنظیم گردد.

## تداخلات دارویی NSAIDs موجود در بازار دارویی ایران

**کلستیرامین:** با کاهش جذب NSAIDs اثر آنها را ممکن است کاهش دهد.

**سایتمدین:** NSAIDs را افزایش ممکن است غلظت پلاسمائی یا کاهش دهد. بعضی از مطالعات تغییری را نشان نداده‌اند.

**کلستپول:** کلستپول ممکن است جذب دیکلوفناک و بنابر این اثربخشی آن را کاهش دهد.

**فلوکونازول:** با مهار متابولیسم سلوکسیب ممکن است غلظت پلاسمائی آن را افزایش دهد.

**پروبنسید:** غلظت و احتمالاً سمیت NSAIDs را افزایش می‌دهد.

**ریتوناویر:** با مهار متابولیسم پیروکسیکام غلظت و احتمالاً سمیت آن را ممکن است افزایش دهد.

**سالیسیلاتها:** غلظت پلاسمائی NSAIDs را ممکن است کاهش دهند. از استفاده همزمان این دو دسته دارویی بپرهیزید چون نه تنها مزیت درمانی ندارد بلکه ممکن است وقوع عوارض جانبی را به شکل قابل توجهی افزایش دهد.

**سوکرالفات:** اثر دیکلوفناک احتمالاً بخاطر کاهش جذب ممکن است کاهش یابد.

**مهارکننده‌های ACE:** اثرات ضد فشارخون کاپتوپریل ممکن است توسط ایندومتاسین کاهش یابد یا کاملاً از بین برود.

**آمینوگلیکوزیدها:** غلظت پلاسمائی آمینوگلیکوزیدها ممکن است بخاطر کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی توسط NSAIDs در نوزادان نارس افزایش یابد. قبل از تجویز NSAIDs دوز آمینوگلیکوزید را باید کاهش داد و سطح سرمی آنها و عملکرد کلیه را باید پایش نمود.

**داروهای ضد انعقاد:** تجویز همزمان ممکن است PT را طولانی کند. اثر NSAIDs روی عملکرد پلاکت و موکوس معده را باید مد نظر داشت. PT و وضعیت بیمار را دقیقاً پایش کرده و بیماران را آگاه سازید که به علائم و نشانه‌های خونریزی توجه داشته باشند.

**بتابلوکرها:** اثر ضد فشارخون بتابلوکرها احتمالاً بخاطر مهار سنتز پروستاگلندینهای کلیه توسط NSAIDs ممکن است از بین برود. در صورت امکان از استفاده همزمان پرهیز شود. در غیر اینصورت فشارخون را باید پایش کرده و دوز بتابلوکر در صورت لزوم تنظیم گردد یا از یک NSAIDs بدون تداخل مانند سولینداک استفاده شود.

**سیکلواسپورین:** سمیت هر دو دارو ممکن است افزایش یابد.

**دیگوکسین:** ایبوپروفن و ایندومتاسین ممکن است سطح سرمی دیگوکسین را افزایش دهند.

**دی‌پیریدامول:** تجویز همزمان ایندومتاسین و دی‌پیریدامول ممکن است احتباس آب را تشدید نماید.

**دیورتیکها:** اثر دیورتیکها ممکن است کاهش یابد.

**هیدانتوئین‌ها:** ممکن است سطح سرمی فتی‌توئین افزایش یافته بنابراین اثرات فارماکولوژیک و سمی آن افزایش یابد.

**لیتیوم:** سطح سرمی لیتیوم ممکن است افزایش یابد بنابراین باید علائم مسمومیت با لیتیوم را پایش کرد.

**متوترکسات:** خطرات سمیت متوترکسات (مانند استوماتیت \_ سرکوب مغز استخوان، سمیت کلیوی) ممکن است افزایش یابد. سلوکسیب و ملوکسیکام اثر قابل توجهی روی فارماکوکینتیک متوترکسات ندارند.

**پنی‌سیلامین:** ایندومتاسین ممکن است زیست‌دستیابی پنی‌سیلامین را افزایش دهد.

**دیورتیکهای حبس‌کننده پتاسیم:** اثرات این داروها ممکن است کاهش یابد. تجویز همزمان ممکن است سطح سرمی پتاسیم را افزایش دهد.

**سمپاتومی متیکها:** تجویز همزمان ایندومتاسین و فنیل پروپانول آمین ممکن است منجر به افزایش فشارخون شود.

**دیورتیکهای تیازید:** اثر ضد فشارخون و دیورتیک تیازید ممکن است با مصرف همزمان ایندومتاسین و ناپروکسن کاهش یابد.

**داروهای مهارکننده سیتوکروم P450-2C9:** موقع تجویز همزمان سلوکسیب و مفنامیک اسید با این داروها باید احتیاط نمود.

## مسمومیت:

علائم: مسمومیت با NSAIDs معمولاً خفیف می باشد. نشانه‌های آن عبارتند از ناراحتی گوارشی، تهوع، استفراغ، سستی، وزوز گوش، اغتشاش شعور، سر درد و تاری دید. علائم شدیدتر شامل تشنج، اسیدوز متابولیک، هیپوتانسیون، هیپوترمی، آسیب کبد و کلیه، کوما، واکنش‌های آنافیلاکتوئید و دپرسیون تنفسی می‌باشند. مسمومیت شدید ممکن است به هیپرتانسیون، نارسائی حاد کلیوی، نارسایی کبدی، کلاپس قلبی - عروقی و ایست قلبی منجر شود. واکنش‌های آنافیلاکتوئید با دوزهای درمانی NSAIDs گزارش شده است و ممکن است بدن‌بال مسمومیت هم اتفاق بیفتد. افرادی که در معرض مسمومیت با استفاده طولانی مدت هستند شامل سالمندان و مبتلایان به بیماری‌های زمینه‌ای کلیوی، قلبی - عروقی یا کبدی می‌باشند. گرچه اکثر سیستم‌ها درگیر می‌شوند اما اکثریت مرگ‌های ناشی از استفاده مزمن به عوارض گوارشی مربوط می‌شوند. درمان: حمایتی و علامتی است. علاوه بر معیارهای حمایتی استفاده از زغال فعال خوراکی ممکن است به کاهش جذب NSAIDs کمک کند. شربت ایپکا و لاواژ معده توصیه شده است اما تأثیر آنها در مسمومیت با NSAIDs مطالعه نشده است. لاواژ معده که پس از یک ساعت از مصرف انجام شود فایده چندانی ندارد. اگر مقدار خورده شده بیش از ۱۰ برابر دوز درمانی در بزرگسالان یا ۵ برابر در کودکان باشد سم زدائی توصیه می‌شود. در تجویز شربت ایپکا به کودکانی که ۴۰۰-۱۰۰۰ mg/kg ایبوپروفن مصرف کرده‌اند باید احتیاط کرد چون ایبوپروفن در این محدوده دوز علائم ناشی از ایپکا را تقلید می‌کند. بخاطر اینکه NSAIDs سریعاً جذب می‌شوند سم زدائی ممکن است بعد از ۴-۲ ساعت از خوردن آنها مفید نباشد. شربت ایپکا را به بیماران مسموم در معرض تشنج، خصوصاً افرادی که فننامیک اسید یا مقادیر بالای NSAIDs دیگر (بیشتر از ۴۰۰ mg/kg ایبوپروفن) خورده‌اند نباید داد. آنتی‌دوت اختصاصی وجود ندارد.

از آنجا که NSAIDs اتصال پروتئینی بالائی داشته و وسیعاً متابولیزه می‌شوند تسریع دفع (همودیالیز، افزایش دیورز، قلیائی کردن ادرار، هموفریوژن و دیالیز صفاقی) ممکن است ارزش کمی در دفع آنها داشته باشد. اما همودیالیز ممکن است در موارد نارسائی شدید یا طولانی مدت کلیه ناشی از NSAIDs لازم باشد. دوزهای متعدد زغال فعال برای افزایش دفع در مسمومیت با ایندومتاسین و پیروکسیکام گزارش شده است و بنابر این ممکن است برای سولینداک، دیکلوفناک، ملوکسیکام و ایبوپروفن نیز به کار رود تا در گردش آنترهپاتیک یا آنترواتریک وقفه بیندازد. این درمان باید فقط در مسمومیت شدید و علامت‌دار استفاده شود.

## توصیه‌ها:

- از استفاده همزمان آسپرین و نوشیدنی‌های الکلی با این داروها پرهیز شود.
- گرچه زخم‌های جدی دستگاه گوارش و خونریزی می‌تواند بدون علائم هشدار دهنده اتفاق بیفتد اما باید بیماران را از علائم و نشانه‌های زخم و خونریزی آگاه ساخت.
- باید به بیماران در مورد علائم و نشانه‌های سمیت کبدی (مانند تهوع، خستگی، سستی، خارش، یرقان، حساسیت ربع فوقانی راست شکم و علائم شبه آنفولانزا) اطلاع داد. در صورت ایجاد این گونه علائم بیمار باید درمان را قطع کرده و به پزشک مراجعه نماید.
- بیماران را باید آگاه کرد که موقع بروز یک واکنش آنافیلاکتوئید فوراً به پزشک مراجعه کنند.
- از مصرف NSAIDs در سه ماهه آخر حاملگی باید پرهیز کرد بخاطر اینکه ممکن است باعث بسته شدن زودرس مجرای شریانی شوند.
- اگر مشکل گوارشی اتفاق افتاد دارو را باید با غذا، شیر یا آنتی‌اسید مصرف کرد. برای کاهش عوارض گوارشی تولمتین باید از آنتی‌اسیدهای غیر از سدیم بیکربنات استفاده شود. زیست دست‌یابی این دارو با غذا و شیر تحت تأثیر قرار می‌گیرد. اگر علائم گوارشی ادامه یافت باید به پزشک مراجعه شود.
- این داروها ممکن است باعث خواب‌آلودگی، سرگیجه، دپرسیون یا تاری دید شوند بنابراین بیماران باید موقع رانندگی یا انجام کارهایی که به هوشیاری نیاز دارد احتیاط کنند.
- اگر با مصرف این داروها راش پوستی، زخم گوارشی، خونریزی، اختلالات بینایی، افزایش وزن، ادم، مدفوع سیاه یا سردرد مداوم اتفاق افتاد باید به پزشک اطلاع داد.
- فننامیک‌اسید: اگر راش، اسهال یا مشکلات گوارشی با این دارو اتفاق افتاد دارو را باید قطع کرده و با پزشک مشورت نمود.

## نقش مهار انتخابی COX2

نتیجه بررسی برای تهیه یک NSAID با سمیت کمتر منجر به ایجاد دو مهارکننده انتخابی COX-2 گردید. هیچ کدام از NSAIDs مهارکننده خالص COX-1 یا COX-2 نیستند و این داروها در دوز بالا هر دو آنزیم را مهار می کنند. مزیت داروهائی مثل سلکوکسیب و روفکوکسیب این است که در مهار COX-2 نسبت به COX-1 ۴۰۰ برابر مؤثرتر هستند. آسپرین در مهار دو آنزیم یکسان عمل می کند و ایبوپروفن در مهار COX-1 نسبت به COX-2 هفت بار مؤثرتر است. مهارکننده های COX-2 از نظر تنوری می توانند درد و التهاب را کاهش داده اما باعث آسیب GI نشوند. مطالعات ثابت کرده اند که اثربخشی سلکوکسیب و روفکوکسیب در درمان RA و OA مانند NSAIDs قدیمی تر می باشد. گرچه اثربخشی این داروها ممکن است به اندازه NSAIDs قدیمی تر باشد اما تحقیقات بیشتری برای ارزیابی نهائی اثرات آنها لازم است. عوارض جانبی مهارکنندگان انتخابی COX-2 نیز مطالعه شده است و کاهش عمده در زخمهای ثابت شده با اندوسکوپ مشاهده شده است. اما احتمال وقوع مشکلات گوارشی نسبت به داروهای قدیمی تر فقط کمی کمتر بوده است. اما روشن نیست که خونریزی قابل ملاحظه GI می تواند با استفاده از این داروها به خصوص در افراد با ریسک بالا کاهش یابد.

اختلاف عمده دیگر بین مهارکننده های انتخابی COX-2 و NSAIDs قدیمی تر توانائی آنها برای تداخل با تجمع پلاکتی است. مهارکننده های COX-2 حداقل اثر را روی پلاکتها دارند و می توانند بطور ایمن به بیماران قبل از عمل جراحی و بیماران در معرض خونریزی داده شوند. آنها همچنین می توانند بطور ایمن همراه با دوز پائین روزانه آسپرین داده شوند. بخاطر باندشدن پروتئین، INR باید همیشه موقع اضافه کردن یک داروی مهارکننده COX-2 به بیمار مصرف کننده وارفارین پایش شود. گرچه داروهای مهارکننده COX-2 عوارض گوارشی کمتری دارند ولی در بیماران کلیوی مزیتی ندارند و در نارسائی کلیوی باید با احتیاط مصرف شوند. اثرات کبدی این داروها مشابه NSAIDs قدیمی تر می باشد. بنظر می رسد که مکانیسم تشدید آسم ناشی از NSAIDs با COX-1 میانجی می شود بنابراین این مهارکننده های COX-2 می توانند در بیماران با این شرایط استفاده شوند. دو مهارکننده COX-2 که در حال حاضر در دسترس هستند سلکوکسیب و روفکوکسیب جز در موارد استثناء با یکدیگر مشابه هستند. روفکوکسیب زمان شروع سریعتری دارد و برای OA و درد حاد پذیرفته شده است در حالیکه سلکوکسیب برای OA و RA پذیرفته شده است. سلکوکسیب دارای گوگرد واکنش دهنده است و در بیماران حساس به سولفونامیدها منع مصرف دارد. بعضی مطالعات افزایش ادم محیطی و افزایش در فشارخون را با روفکوکسیب نسبت به سلکوکسیب ثابت نموده اند. بنابراین این سلکوکسیب ممکن است در بیماران فشارخونی یا افراد در معرض ادم انتخاب بهتری باشد. داروی ملوکسیکام مهارکننده نیمه انتخابی COX-2 است اما قدرت انتخاب آن به اندازه ای نیست که از NSAIDs قدیمی تر منفک شود.

هنگام تجویز مهارکننده های انتخابی COX-2 باید به جایگاه درمانی و قیمت بالای این داروها در مقایسه با NSAIDs قدیمی تر موجود در بازار داروئی ایران توجه داشت.

بعد از مهارکننده های انتخابی COX-2، NSAIDs حاوی نیتریک اکساید نیز مورد مطالعه قرار گرفته اند. نیتریک اکساید موکوس معده را محافظت می کند همچنین چسبندگی نوتروفیل را کاهش می دهد بنابراین از نظر تنوری این داروها باید در مقابل اثرات منفی گوارشی ناشی از مهار سیکلواکسیژنازها محافظت ایجاد کنند.

### References:

- 1- Drug facts & comparisons. St. Louis, Facts & comparisons. 2001
- 2- Up To Date 2000
- 3- Clin Cornerstone 3(5):50-59, 2001 Excerpta Medica, Inc (<http://www.medscape.com/>)

### اطلاعیه:

با توجه به هشدار FDA (سازمان غذا و داروی آمریکا) مبنی بر افزایش ریسک Hemorrhagic Stroke (خونریزی درون مغز یا بافتهای اطراف مغز) با مصرف فنیل پروپانول آمین بویژه در زنان و با توجه به اینکه این ماده داروئی در فرآورده های دکونژستان، ضد سرماخوردگی، ضد سرفه و کنترل وزن بصورت OTC (داروهای بدون نسخه) در دسترس می باشد. متذکر می گردد این فرآورده بصورت OTC ایمن نبوده و توصیه نمی گردد. ضمناً استفاده بیشتر از 75mg/day از فنیل پروپانول آمین ممنوع می باشد. به همین منظور بنابر آخرین تصمیمات اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر به کارخانجات داروئی توصیه گردیده است فنیل پروپانول آمین را از فرآورده ها حذف و یک دکونژستان ایمن تر جایگزین نمایند. لذا خواهشمند است تا زمان حذف کامل این دکونژستان از فرآورده های داروئی قبل از تحویل فرآورده های OTC حاوی فنیل پروپانول آمین هشدار و توضیحات لازم داده شده و بیمار را از عوارض احتمالی آگاه سازید.

اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر  
معاونت غذا و دارو  
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

## سئالات برگزیده:

- ۱- مهار کدامیک از دو ایزوآنزیم‌های سیکلواکسیژناز در بروز عوارض گوارشی ناشی از NSAIDs بیشتر دخیل است؟  
الف) COX<sub>1</sub>      ب) COX<sub>2</sub>      ج) COX<sub>3</sub>      د) هیچکدام
- ۲- کدامیک از داروهای ذیل مهارکننده انتخابی COX<sub>2</sub> هستند؟ الف) آسپرین ب) سولینداک ج) ناپروکسن د) سلکوکسیب
- ۳- کدامیک از داروهای ذیل به ترتیب برای بستن مجرای شریانی باز و کاهش تب پذیرفته شده‌اند؟  
الف) ایبوپروفن - ایندومتاسین      ب) آسپرین - ناپروکسن      ج) ایندومتاسین - ایبوپروفن      د) ناپروکسن - آسپرین
- ۴- کدامیک از داروهای ذیل به ترتیب برای درمان نقرس حاد و دیسمنوره اولیه پذیرفته شده‌اند؟  
الف) ناپروکسن - دیکلوفناک سدیم      ب) ایندومتاسین - مفنامیک اسید      ج) ناپروکسن - پیروکسیکام      د) تولمتین - پیروکسیکام
- ۵- شایعترین عارضه جانبی NSAIDs کدام است؟ الف) گوارشی      ب) کبدی      ج) کلیوی      د) چشمی
- ۶- در مورد عوارض گوارشی NSAIDs کدامیک صحیح است؟ الف) شیوع آن در بیماران با سابقه اولسر پپتیک بیشتر است  
ب) برای به حداقل رساندن عوارض گوارشی باید از حداقل دوز در زمان طولانی استفاده نمود.  
ج) با مصرف طولانی مدت میزان و احتمال آن کاهش می‌یابد.      د) همیشه همراه با پیش‌آگهی است
- ۷- کدامیک از موارد ذیل صحیح است؟ الف) شیر و غذا غلظت پلاسمائی و زیست‌دستیایی تولمتین را کاهش می‌دهد.  
ب) مهارکننده‌های COX<sub>2</sub> حداقل اثر را روی پلاکتها دارند و در بیماران قبل از عمل جراحی و بیماران در معرض خونریزی ایمن تر هستند.  
ج) سلکوکسیب در بیماران حساس به سولفونامیدها منع مصرف دارد.      د) تمام موارد
- ۸- در صورت ایجاد زخم گوارشی با مصرف NSAIDs و لزوم مصرف این داروها، کدام درمان مؤثرترین است؟  
الف) سوکرافات      ب) H<sub>2</sub> بلوکرها      ج) مایزوپروستول      د) امپرازول
- ۹- در کدامیک از موارد ذیل مصرف مهارکننده‌های انتخابی COX<sub>2</sub> نسبت به NSAIDs قدیمتر مزیتی ندارد؟  
الف) بیماران آسماتیک      ب) بیماران کلیوی      ج) بیماران کبدی      د) ب و ج
- ۱۰- در مورد مصرف NSAIDs در حاملگی کدامیک صحیح است؟ الف) داروهای ایبوپروفن، ناپروکسن و دیکلوفناک از دسته B هستند.  
ب) داروهای مفنامیک اسید، تولمتین، پیروکسیکام و سلکوکسیب از دسته C هستند.  
ج) علیرغم اینکه بعضی از NSAIDs از دسته B و بعضی دیگر از دسته C هستند بطور کلی از مصرف NSAIDs در سه ماهه سوم حاملگی باید اجتناب کرد.  
د) همه موارد

با توجه به تصمیم هیئت تحریریه به تغییر نام این نشریه،  
خواهشمند است نام مورد علاقه خود را به همراه پاسخنامه به آدرس  
مرکز اطلاع‌رسانی داروئی استان یزد ارسال فرمائید.

## تداخلات دارویی دیگوکسین

| نام دارو                         | شدت تداخل | زمان بروز | نوع تداخل   | مکانیسم   | کنترل تداخل و نحوه برخورد  | ملاحظات   |
|----------------------------------|-----------|-----------|---|---|--|---|
| آمیودارون                        | شدید      | تأخیری    | ۲-۳ برابر شدن سطح سرمی دیگوکسین و افزایش احتمال مسمومیت با آن   | ناشناخته - کاهش دفع دیگوکسین و جداسازی آن از گیرنده‌ها  | پایش دقیق بیمار از نظر علائم مسمومیت با دیگوکسین و تعدیل دوز دیگوکسین براساس سطح سرمی آن   | این تداخل وابسته به دوز آمیودارون است. افزایش سطح دیگوکسین معمولاً در چند روز اول شروع درمان با آمیودارون رخ داده و به علت نیمه عمر طولانی آمیودارون تا مدت طولانی پس از قطع آن ادامه دارد.   |
| β بلوکرها<br>بوپیزه<br>کارودیلول | متوسط     | سریع      | افزایش سطح سرمی دیگوکسین، احتمال ایجاد برادیکاردی بوپیزه با مصرف کارودیلول                                | افزایش زیست دست یابی دیگوکسین - احتمال اثر تجمعی در کاهش هدایت قلبی   | پایش غلظت سرمی دیگوکسین و علائم مسمومیت با آن از زمان شروع درمان با بتابلوکر بوپیزه کارودیلول و پایش ضربان قلب در این بیماران.   | تجویز همزمان کارودیلول و دیگوکسین در بعضی مطالعات باعث افزایش غلظت سرمی دیگوکسین به میزان ۶۰٪ شده که می‌تواند باعث مسمومیت با دیگوکسین گردد.  |
| سیکلو سپورین                     | شدید      | تأخیری    | افزایش غلظت، اثرات فارماکولوژیک و مسمومیت با دیگوکسین.  | ناشناخته و احتمالاً با منشأ فارماکو کینتیک  | پایش غلظت سرمی و علائم مسمومیت با دیگوکسین و در صورت مسمومیت قطع دیگوکسین.   | مسمومیت شدید با دیگوکسین متعاقب شروع درمان با سیکلو سپورین در بیماران پیوند قلب دیده شده است.   |
| ماکرو لیدها و<br>تتراسیکلین      | شدید      | تأخیری    | افزایش سطح سرمی دیگوکسین در ۱۰٪ بیماران و احتمال ایجاد مسمومیت.   | در ۱۰٪ بیماران دیگوکسین توسط باکتریهای دستگاه گوارش به متابولیت‌های کم اثرتر متابولیزه میشود و ماکرو لیدها با تغییر فلور دستگاه گوارش باعث جذب دیگوکسین فعالتر می‌شوند. | پایش غلظت سرمی و علائم مسمومیت با دیگوکسین و در صورت لزوم کاهش دوز دیگوکسین. مصرف کپسول دیگوکسین از طریق افزایش زیست دست‌یابی ممکن است باعث کاهش احتمال تداخل دارویی گردد.   | تا چند هفته پس از قطع اریترومايسين نیز ممکن است این تداخل ایجاد گردد.   |
| کینیدین                          | شدید      | تأخیری    | افزایش غلظت سرمی و احتمال مسمومیت با دیگوکسین   | کاهش کلیرانس صفراوی (۴۰-۳۰٪) و نیز کاهش توزیع دیگوکسین (۴۰-۳۰٪)   | پایش غلظت سرمی دیگوکسین و علائم مسمومیت با آن. در بعضی بیماران با شروع درمان با کینیدین ممکن است تا ۵۰٪ کاهش در دوز دیگوکسین لازم باشد.  | این تداخل به خوبی ثابت شده و در ۹۰٪ بیماران ظاهر می‌شود. غلظت سرمی دیگوکسین ممکن است دوبرابر شود و در اولین روز شروع درمان همزمان، غلظت سرمی دیگوکسین شروع به افزایش می‌کند. کینیدین زیست دست‌یابی دیگوکسین را افزایش می‌دهد.   |
| وراپامیل                         | شدید      | تأخیری    | افزایش غلظت سرمی و اثرات درمانی و احتمال مسمومیت با دیگوکسین.   | کاهش دفع و افزایش غلظت سرمی دیگوکسین.   | پایش دقیق سطح سرمی و علائم مسمومیت با دیگوکسین و در صورت لزوم کاهش دوز دیگوکسین  | این تداخل ثابت شده است و این دو دارو اثرات تجمعی در کاهش هدایت دهلیزی - بطنی دارند. وراپامیل باعث افزایش غلظت سرمی دیگوکسین (۷۰-۶۰٪) و کاهش دفع آن می‌شود (کلیرانس کلیوی آن ۳۵٪ کاهش می‌یابد) و این تداخل در بیماران سیروتیک بیشتر است. اثرات اینوتروپیک دیگوکسین توسط وراپامیل مهار نمی‌شود. |
| هورمون‌های تیروئید               | متوسط     | تأخیری    | در هیپرتیروئیدی و یا درمان با هورمون‌های تیروئیدی غلظت سرمی و اثرات درمانی گلیکوزیدهای قلبی کاهش می‌یابد. | ناشناخته  | در افرادی که دارای فعالیت نرمال تیروئید هستند در صورت شروع گلیکوزیدهای قلبی درمان خاصی لازم نیست اما در افراد هیپوتیروئید که با دیژیتال درمان میشوند و فعالیت تیروئید آنها طبیعی می‌شود دوز بیشتری از دیژیتال مورد نیاز است. | این تداخل ثابت شده است و مشخص شده که بیماران تیروتوکسیک به دیژیتالها مقاوم بوده در حالیکه بیماران هیپوتیروئید به آن حساس هستند.   |

با همکاری آقای دکتر علیرضا وحیدی

عنوان خودآموزی: نشریه INFORMATION (شماره ۱۸: داروهای بیس فسفوناتها)

محل برگزاری: مرکز اطلاع رسانی دارو و سموم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

|                         |                         |   |
|-------------------------|-------------------------|---|
| ۳- نام خانوادگی:        | ۴- نام:                 | ۱۱- سال دریافت آخرین مدرک تحصیلی: ل ل ل ل ل |
| ۵- شماره شناسنامه:      | ۶- صادره از:            | ۱۲- شهرستان محل فعالیت:                     |
| ۷- جنس:                 | ۱- مرد ل<br>۲- زن ل     | ۱۳- آدرس پستی:                              |
| ۸- تاریخ تولد:          | ل ل ل ل ل               | کد پستی: ل ل ل ل ل                          |
| ۹- شماره نظام پزشکی:    | ل ل ل ل ل ل ل ل ل ل ل   |   |
| ۱۰- مدرک و رشته تحصیلی: | ۱- فوق لیسانس در رشته:  | ۱۴- تلفن:                                   |
|                         | ۲- دکترا در رشته:       | ۱۵- امضاء متقاضی:                           |
|                         | ۳- تخصص در رشته:        | ۱۶- تاریخ:                                  |
|                         | ۴- فوق تخصص در رشته:    | ۱۷- امضاء مسئول و مهر محل برگزاری:          |
|                         | ۵- (Ph.D) دکترا در رشته |   |
|                         | ۶- سایر مدارک:          |   |

لطفاً در این قسمت چیزی ننویسید

|                              |                               |
|------------------------------|-------------------------------|
| ۱۸- کد برنامه: ۵ ۱ ۰ ۰ ۰ ۴ ۳ | ۱۹- کد محل برگزاری: ۳ ۳ ۱ ۱ ۱ |
| ۲۰- امتیاز: ل ل ل ل ل        |                               |
| ۲۱- تاریخ شروع:              | ۲۲- تاریخ خاتمه (لغایت):      |
| ۲۳- شماره گواهینامه:         | ۲۴- تاریخ صدور:               |

آیا نسبت به شماره قبلی نشریه تغییر آدرس داشته‌اید؟ (الف) بلی (ب) خیر

لطفاً جهت کسب امتیاز بازآموزی، فرم درخواست ثبت نام را تکمیل نموده و به همراه پاسخنامه به صورت تاخورد و فقط با الصاق تمبر در محل مربوطه حداکثر تا تاریخ ۱۳۸۱/۹/۳۰ به این مرکز ارسال فرمائید.

پاسخنامه نشریه INFORMATION (شماره ۱۸)

|                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |     |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----|
| ۱۰                       | ۹                        | ۸                        | ۷                        | ۶                        | ۵                        | ۴                        | ۳                        | ۲                        | ۱                        |     |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | الف |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | ب   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | ج   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | د   |

نمره به درصد.....



