

بلوک کننده‌های کانال کلسیم (Calcium Channel Blocking Agents)

کلسیم در سلولهای تخصص یافته اتوماتیک و هدایتی قلب در ایجاد پتانسل عمل درگیر می‌شود. در سلولهای قابل انقباض میوکارد، کلسیم باعث اتصال تحریک به انقباض شده و ذخیره و مصرف انرژی را نیز کنترل می‌کند. شریانهای کرونر و سیستمیک نیز تحت تأثیر حرکت کلسیم در عرض غشاء سلولی عضلات صاف عروقی قرار دارند. فرآیندهای انقباضی عضله قلبی و عضلات صاف عروقی وابسته به حرکت یونهای کلسیم خارج سلولی به داخل سلول از طریق کانالهای اختصاصی یونها می‌باشد. بلوک کننده‌های کانال کلسیم حرکت یونهای کلسیم را در عرض غشاء سلولی مهار می‌کنند. اثرات آنها روی سیستم قلبی عروقی شامل کم و کند کردن انقباض مکانیکی میوکارد و عضلات صاف عروق و نیز کاهش تولید ایمپالس (اتوماتیسته) و سرعت هدایت است. پیریدیل همچنين کانالهای ورودی سریع سدیم را نیز مهار می‌کند.

کلسیم بلوکرها از نظر ساختمانی بدین شرح تقسیم بندی می‌شوند:

دی فنیل آلکیل‌آمینها مثل وراپامیل، بنزوتیازپین‌ها مثل دیلتیازم و دی‌هیدروپیریدینها مثل آملودیپین، نیفدیپین، نیزولدپین (Nisoldipine)، نیمودیپین، نیکاردپین، فلودیپین (Felodipine) و ايسرادپین (Isradipine).

اگر چه این عوامل همگی در تأثیر بر کانالهای آهسته کلسیمی مشابه هستند ولی درجات مختلفی از نظر اختصاصیت روی عضلات صاف عروقی، عضلات قلبی و یا بافتهای تخصص یافته هدایتی و ضربان ساز دارند. اثرات بالینی نهائی آنها به اثر مستقیم دارو، پاسخهای فیزیولوژیک رفلکسی (بتأدرنرژیکها بطور اولیه به وازودیلاتاسیون پاسخ می‌دهند) و نیز وضعیت قلبی عروقی بیمار بستگی دارد. این ناهمگونی کلسیم بلوکرها تا حدی کاربرد بالینی آنها و نیز عوارض جانبی ناشی از هر کدام را تعیین می‌کند.

نیمودیپین در حیوانات اثر بیشتری روی شریانهای مغزی در مقایسه با سایر شریانها دارد که احتمالاً به دلیل این که بسیار لیپوفیلک است. در حالیکه مطالعات نشان داده‌اند که این دارو بر روی نقص نورولوژیک ناشی از وازواسپاسم مغزی بدنبال خونریزی در ساب‌آرکونئید اثر مطلوبی دارد ولی شواهد آرتریوگرافیکی که نشان دهنده پیشگیری و یا بهبود اسپاسم این شریانها باشد وجود ندارد و از این جهت مکانیسم حقیقی این عملکرد ناشناخته است.

وراپامیل هدایت در گره دهلیزی بطنی (AV) را کند کرده و زمان تحریک ناپذیری مؤثر در گره AV را بصورت وابسته به تعداد ضربان طولانی می‌کند و از این جهت ضربان بطنی افزایش یافته ناشی از فلوتر و یا فیبریلاسیون دهلیزی را کاهش می‌دهد. این دارو با تداخل در مکانیسم ورود مجدد در گره AV، می‌تواند در بیماران با PSVT¹ شامل WPW² (سندرم ولف، پارکینسون، وایت) ریتم نرمال سینوسی ایجاد کند. همچنین می‌تواند با تداخل در تولید ایمپالس در گره سینوسی باعث ایست گره سینوسی در بیماران³ (SSS) یا سندرم سینوس بیمار گردد. وراپامیل ممکن است زمان تحریک ناپذیری نسبی شاخه‌های میانبر فرعی قبل از گره را کوتاه نماید. این دارو پتانسیل عمل طبیعی را در دهلیز و یا زمان هدایت داخل بطنی را تغییر نمی‌دهد اما باعث کاهش دامنه و سرعت دپلاریزاسیون و هدایت در فیبرهای دهلیزی بیمار می‌گردد.

تقریباً در ۸۰-۶۰٪ بیماران با تاکیکاردی فوق بطنی در عرض ۱۰ دقیقه از تزریق وراپامیل ویدی ریتم طبیعی سینوسی ایجاد می‌گردد و حدود ۷۰٪ بیماران با فلوتر و یا فیبریلاسیون دهلیزی با پاسخ بطنی سریع بصورت یک کاهش $\geq 20\%$ در سرعت ضربان قلب پاسخ دهند ولی تبدیل فلوتر و یا فیبریلاسیون دهلیزی به ریتم سینوسی پس از تزریق وراپامیل شایع نیست (۱۰٪).

دیلتیازم هدایت را در گره SA و AV (در بافت ایزوله) کاهش می‌دهد. دیلتیازم ویدی با دوز ۲۰ میلیگرم زمان تحریک ناپذیری مؤثر و عملکردی گره AV و زمان هدایت از دهلیز به تارهای هیس (AH⁴) را حدود ۲۰٪ طولانی می‌کند. طولانی شدن زمان AH وابسته به

¹ Paroxysmal Supra Ventricular Tachycardia

² Wolff - Parkinson- White

³ Sick Sinus Syndrom

⁴ Atriohis

دیلتیازم در بیماران با بلوک درجه یک قلبی قابل توجه و چشمگیر نیست. در بیماران با سندرم سینوس بیمار، دیلتیازم به میزان قابل توجهی طول سیکل سینوسی را طولانی می‌کند (50% ≤).

این داروها باعث اتساع شریانها و شریانچه‌های کرونر هم در نواحی طبیعی و هم در نواحی ایسکمیک شده و باعث مهار اسپاسم شریان کرونر نیز می‌گردند. این عمل اکسیژن رسانی به میوکارد را در بیماران با آنژین وازواسپاستیک (پریزمتال) افزایش می‌دهد. بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم از طریق اتساع شریانچه‌های محیطی و کاهش مقاومت کلی محیطی در برابر عملکرد قلب (پس بار) باعث کاهش فشار خون هم در حالت استراحت و هم در حالت ورزش و فعالیت می‌گردند که این باعث کاهش مصرف انرژی و نیز کاهش نیاز به اکسیژن در عضله قلب شده و احتمالاً عامل اثربخشی آنها در آنژین پایدار مزمن است.

کلسیم بلوکرها اثر اینوتروپیک منفی دارند اما این مسئله بخاطر پاسخهای رفلکسی به اتساع عروقی از نظر بالینی نادر است. در بیماران با عملکرد طبیعی بطن ممکن است افزایش اندکی در شاخص قلبی بدون اثرات عمده روی کسر جهشی، فشار یا حجم پایان دیاستولی بطن چپ داشته باشند. دوزهای معمول وریدی وراپامیل ممکن است باعث افزایش خفیفی در فشار پرکننده بطن چپ گردد. ممکن است در اثر مصرف وراپامیل در اختلال عملکرد متوسط تا شدید قلب، نارسائی قلبی تشدید گردد. با تجویز نیفدیپین در بیماران با کاهش عملکرد بطنی افزایش کسر جهشی و کاهش در فشار پایان دیاستولی بطن چپ ایجاد می‌گردد.

مصرف نیکاردیپین در عملکرد طبیعی و یا کاهش متوسط عملکرد بطن چپ بطور قابل توجهی باعث افزایش کسر جهشی و برون‌ده قلبی بدون تغییر قابل توجه و یا کاهش اندکی در فشار پایان دیاستولی بطن می‌گردد. تجویز یک دوز نیزولدیپین باعث کاهش مقاومت عروق سیستمیک و فشارخون و افزایش موقت در ضربان قلب می‌گردد.

موارد مصرف و دوز:

آملودیپین:

◀ فشارخون: دوز 10-5 یکبار در روز است. البته دوز شروع در بیماران سالخورده، حساس، با جثه کوچک، نارسائی کبدی و مصرف همزمان این دارو با دیگر داروهای ضد فشار خون ممکن است 2/5mg یکبار در روز باشد که در مدت 7 تا 14 روز یا در صورت لزوم سریعتر و با توجه به شرایط بیمار به میزان لازم رسانده می‌شود.

◀ آنژین (پایدار مزمن یا وازواسپاستیک): 10-5 یکبار در روز که در بیماران سالخورده و در نارسائی کبدی دوز کمتر استفاده می‌شود ولی اکثریت بیماران به دوز 10mg نیاز دارند.

نیمودیپین:

درمان در عرض 96 ساعت از خونریزی ساب آرکتوئید با دوز 60 میلی‌گرم هر 4 ساعت بمدت 21 روز پیاپی انجام می‌شود.

نیفدیپین:

دوز اولیه ۱۰ mg سه بار در روز می‌باشد. محدوده معمول دوز ۲۰-۱۰ mg سه بار در روز است. تعدادی از بیماران بویژه بیماران با اسپاسم شریان کرونر به دوزهای بالاتر یا تعداد دفعات بیشتر یا هر دو نیاز دارند در چنین بیمارانی دوز ۳۰-۲۰ mg سه یا چهار بار در روز ممکن است مؤثر باشد. دوزهای بیش از ۱۲۰ mg/day بندرت مورد نیاز هستند و دوز بیش از ۱۸۰ mg/day توصیه نمی‌شود.

در مدت ۷-۱۴ روز با ارزیابی پاسخ بیمار دوز به دوز اصلی رسانده می‌شود. قبل از اینکه دوز دارو افزایش داده شود فشار خون باید پایش گردد. اگر علائم بیمار تنظیم سریعتر دوز را هشدار می‌دهد می‌توان این کار را با ارزیابی مکرر بیمار بر اساس سطح فعالیت فیزیکی، تعداد حمله و مصرف نیتروگلیسرین زیربانی انجام داد و ظرف سه روز دوز دارو از ۱۰ mg سه بار در روز به ۲۰ mg و سپس ۳۰ mg سه بار در روز رسانده می‌شود.

در بیماران بستری که تحت مراقبت می‌باشند ممکن است دوز را در مقادیر ۱۰ میلی‌گرم در مدت ۴ تا ۶ ساعت افزایش داد تا درد و آریتمی ناشی از ایسکمی کنترل شود. تک دوز بندرت از ۳۰ میلی‌گرم تجاوز می‌کند.

تجویز همزمان نیفدیپین با بتابلوکرها ممکن است در آنژین پایدار مزمن مفید باشد. اما اثرات درمان همزمان قابل پیش‌بینی نیست خصوصاً در بیمارانی که نارسائی بطن چپ یا اختلال در هدایت قلبی دارند. فشار خون باید پایش شود چون هیپوتانسیون شدید ممکن است اتفاق بیفتد.

نیتراهای طولانی اثر ممکن است همزمان با نیفدیپین تجویز شوند اما مطالعات کنترل شده تأثیر ضدآنژیینی این ترکیب را ارزیابی نکرده‌اند. نیتروگلیسرین زیربانی ممکن است برای کنترل آنژین حاد در طول تنظیم دوز داده شود.

دیلتiazم:

فرمولاسیونهای متفاوتی دارد و دوز وابسته به فرمولاسیون می‌باشد.

◀ آنژین صدری: دوز اولیه ۶۰ mg سه بار در روز یا ۳۰ mg چهار بار در روز قبل از وعده‌های غذایی و خواب است. در صورت لزوم به ۳۶۰ تا حداکثر ۴۸۰ mg افزایش می‌یابد. فرمولاسیونهای مناسب برای تجویز یک یا دو بار در روز ممکن است در دوزهای ۵۴۰-۱۲۰ mg در روز استفاده شوند.

◀ فشار خون: بسته به فرمولاسیونهای دوز اولیه ۱۲۰-۶۰ mg دو بار در روز است که در صورت لزوم به حداکثر ۳۶۰ mg در روز افزایش می‌یابد. فرمولاسیونهای مناسب برای تجویز یکبار در روز ممکن است با دوز روزانه مشابه داده شوند گرچه حداکثر تا ۵۴۰ mg در روز داده شده است.

◀ آریتمی قلبی: دوز اولیه ۲۵۰ μg/kg با تزریق وریدی یکجا (bolus) در عرض دو دقیقه پیشنهاد می‌شود. دوز بعدی ۳۵۰ μg/kg ممکن است بعد از ۱۵ دقیقه در صورت ناکافی بودن پاسخ به دوز اول تجویز شود. دوزهای بعدی باید بسته به هر بیمار در نظر گرفته شود. برای کاهش مداوم ضربان قلب در فیبریلاسیون یا فلوتر دهلیزی ممکن است انفوزیون وریدی دیلتiazم بلافاصله بعد از تزریق یکجا شروع شود. سرعت انفوزیون اولیه ۱۰-۵ mg در ساعت ممکن است در صورت لزوم با افزایشهای ۵ mg در ساعت حداکثر تا ۱۵ mg/hour افزایش یابد. انفوزیون ممکن است حداکثر تا ۲۴ ساعت ادامه یابد.

درمان همزمان دیلتiazم با بتابلوکرها یا دیژیتال معمولاً خوب تحمل می‌شود اما اثرات آن قابل پیش‌بینی نیست خصوصاً در صورت وجود نارسائی کبدی و کلیه باید احتیاط شود.

نیتروگلیسرین زیربانی ممکن است در صورت لزوم برای از بین بردن حمله‌های آنژین حاد داده شود. دیلتiazم ممکن است با نیتراهای کوتاه اثر یا طولانی اثر استفاده شود اما مطالعات کنترل شده تأثیر ضدآنژیینی این ترکیب را ارزیابی نکرده‌اند. اثر ضد فشار خون تجمعی در استفاده همزمان این دارو با داروهای ضد فشار خون دیگر ایجاد می‌شود اما دوز دیلتiazم یا آن داروها باید تنظیم شود.

وراپامیل:

◀ آریتمی فوق بطنی: دوز خوراکی ۴۸۰-۱۲۰ mg/day در ۳-۴ دوز منقسم برحسب وضعیت و پاسخ بیمار. کودکان تا دو سال: ۲۰ mg دو یا سه بار در روز و کودکان دو سال به بالا: ۴۰-۱۲۰ mg دو یا سه بار در روز بر اساس سن و پاسخ بالینی.

◀ آنژین صدری: دوز خوراکی ۱۲۰mg سه بار در روز. بیماران با آنژین ناشی از فعالیت ممکن است به دوز ۸۰mg سه بار در روز پاسخ دهند اما بعید است که این دوز در بیماران با آنژین در حال استراحت یا پرینزمتال مؤثر باشد. فرآورده‌های با آزادسازی اصلاح شده (modified release formulations) ممکن است در دوزهای تا ۴۸۰mg در روز داده شوند.

◀ فشار خون: دوز خوراکی ۱۶۰mg دو بار در روز با محدوده ۴۸۰-۲۴۰mg/day. فرآورده‌های با آزادسازی اصلاح شده ممکن است در دوزهای مشابه داده شوند. برای کودکان دوز حداکثر تا ۱۰mg/kg/day به صورت منقسم ممکن است به کار رود.

◀ انفارکتوس میوکارد: فرمولاسیونهای خوراکی با آزادسازی اصلاح شده ممکن است حداقل یک هفته بعد از انفارکتوس حاد (در بیماران بدون نارسائی قلبی) با دوز ۳۶۰mg در روز به صورت منقسم شروع شود.

در بیماران با نارسائی کبدی دوزها باید به حدود یک سوم دوز معمول کاهش یابد. تزریق وریدی باید با پایش مداوم الکتروکاردیوگرام انجام شود. دوز وریدی در عرض ۳-۲ دقیقه تزریق می‌شود در صورت لزوم ممکن است ۵mg دیگر ۱۰-۵ دقیقه بعد از دوز اول تزریق شود. در آمریکا دوز دوم ۱۰mg بعد از ۳۰ دقیقه در صورت لزوم پیشنهاد می‌شود. کودکان باید با پایش ویژه درمان شوند و دوز وریدی آنها باید حداقل در عرض دو دقیقه تزریق شود. کودکان تا یکسال: ۱۰۰-۲۰۰µg/kg و کودکان ۱-۱۵ سال: ۳۰۰-۱۰۰µg/kg (حداکثر ۵mg). در صورت لزوم دوز ممکن است بعد از ۳۰ دقیقه تکرار شود. دوزهای کمتر ممکن است کافی باشند و وقتی پاسخ مناسب باشد می‌توان تزریق را متوقف کرد.

بلوک کننده‌های کانال کلسیم موجود در بازار داروئی ایران

نام ژنریک	اشکال تجارتي موجود	اشکال داروئی
آملودیپین بزیلات	Amlpress- Norvasc-Amlor	Tab / Cap 5 mg
دیلتیازم هیدروکلراید	-	S.F.C.Tab 60 mg For Inj 100 mg SR: C.Tab /Cap120mg
نیفدیپین	Adalat -Apo Nifed	F.C.Tab./ Cap 10 mg SR: Tab./ Cap 10 mg
نیمودیپین	Nimotop	F.C.Tab.30 mg For Infu 10 mg/50ml
وراپامیل	-	C.Tab.40 و 80 mg SR: F.C.Tab. 240 mg For Inj5 mg/2ml

موارد منع مصرف:

حساسیت به دارو، سندرم سینوس بیمار یا بلوک درجه دو یا سه گره AV قلب به غیر از موارد استفاده از یک ضربان ساز، هیپوتانسیون سیستولیک کمتر از ۹۰mmHg (بپریدیل، دیلتیازم، وراپامیل).

دیلتیازم: انفارکتوس حاد میوکارد و احتقان ریوی.

وراپامیل: اختلال شدید عملکرد بطن چپ، شوک کاردیوژنیک و نارسائی شدید قلبی (مگر اینکه ثانویه به تاکیکاردی فوق بطنی پاسخ دهنده به درمان وراپامیل و در بیماران با فلوتر و یا فیبریلاسیون دهلیزی با یک مسیر میانبر فرعی).

وراپامیل وریدی: بطور همزمان با بتابلوکرهای وریدی نباید تجویز شود (در عرض چند ساعت) چون هر دو گروه ممکن است قدرت انقباض میوکارد و هدایت گره AV را کاهش دهند. در موارد تاکیکاردی بطنی نیز نباید تجویز گردد چون در تاکیکاردی بطنی با کمپلکس‌های پهن (QRS ≥ ۰/۱۲ sec) می‌تواند باعث تشدید قابل توجه اختلالات همودینامیک و فیبریلاسیون بطنی گردد.

نیکاردیپین: تنگی پیشرفته آئورت.

بپریدیل: سابقه آریتمی‌های جدی و شدید بطنی، نارسائی جبران نشده قلبی، QT طولانی مادرزادی و مصرف با سایر داروهایی که QT را طولانی می‌کنند.

هشدارها:

ایجاد آریتمی جدی (پیریدیل): پیریدیل خواص داروهای آنتی آریتمی طبقه I را دارد و مثل آنها می‌تواند آریتمی جدید شامل VT/VF ایجاد کند. این دارو می‌تواند فاصله QT را طولانی کند و منجر به تاکیکاردی بطنی از نوع Torsades de pointes شود. بنابراین این دارو باید برای بیمارانی استفاده شود که داروهای دیگر ضد آنزیم در آنها اثر رضایتبخشی ندارند. در حالیکه محدوده بالائی ایمن QT مشخص نشده پیشنهاد می‌شود که زمان QT نباید از ۰/۵۲ ثانیه در طول درمان بیشتر شود. اگر افزایش بیش از اندازه فاصله QT با کاهش دوز مرتفع نشود دارو باید قطع گردد. اگر بطور همزمان دیورتیکها نیز مورد نیاز هستند باید از دوز پائین آنها و ابتدا از یک دیورتیک نگهدارنده پتاسیم استفاده شود یا اینکه این نوع دیورتیک به درمان اضافه شود. بعلاوه پتاسیم سرم پایش شود.

هیپوتانسیون: معمولاً در حد خفیف بوده و بخوبی تحمل می‌گردد و گاهاً ممکن است در طی شروع درمان و یا در طی افزایش دوز دارو ایجاد شده و در بیمارانیکه بطور همزمان بتابلوکر نیز مصرف می‌کنند محتمل تر است. حملات هیپوتانسیون ممکن است در اثر اتساع عروقی شدید ناشی از نیفدیپین ویا اثرات کاردیوپرسور مستقیم وراپامیل و دیلتیازم ایجاد گردد. نیفدیپین بیشترین اثر را روی عضلات صاف عروق دارد و از این جهت وقوع عوارض جانبی ناشی از اتساع عروقی (مثل سردرد، گر گرفتگی) با آن بیشتر است. از آنجا که هیپوتانسیون ناشی از آملودیپین شروعی تدریجی دارد هیپوتانسیون حاد به ندرت رخ می‌دهد.

فشار سیستولیک 90mmHg یا فشار دیاستولیک 60mmHg در $10-5\%$ بیماران با تکیکاردی فوق بطنی و در حدود 10% بیماران با فلوتر و فیبریلاسیون دهلیزی که وراپامیل وریدی دریافت داشته‌اند مشاهده شده است. از این جهت فشار خون باید در شروع درمان و تغییر دوز به دقت پایش شده و بیمارانی که قبلاً ضد فشار خون دریافت می‌کرده‌اند را به دقت تحت نظر داشت.

نارسائی احتقانی قلب (CHF): به ندرت ایجاد گردیده است و معمولاً در مواردی است که بیماران پس از شروع مصرف نیفدیپین یک بتابلوکر دریافت داشته‌اند. بیماران با تنگی شدید آئورت در خطر بیشتری قرار دارند.

وراپامیل اثر اینوتروپیک منفی دارد که معمولاً توسط خواص کاهندهٔ پس بار آن (کاهش مقاومت عروق سیستمیک) بدون نقص خالص عملکرد بطنی جبران می‌گردد. در مطالعات بالینی با وراپامیل خوراکی در $1/8\%$ موارد CHF و یا ادم ریوی ایجاد گردیده است. از تجویز وراپامیل در اختلال عملکرد شدید بطن چپ (کسر جهشی کمتر از 30%) و یا علائم متوسط تا شدید نارسائی قلبی و در بیماران با هر درجه‌ای از اختلال عملکرد بطنی در صورتیکه یک بتا بلوکر دریافت می‌دارند باید خودداری شود. بیماران با اختلال خفیف‌تر عملکرد بطنی را در صورت امکان باید با دیژیتال و یا دیورتیکها قبل از درمان با وراپامیل کنترل نمود.

داروهای دیلتیازم، نیکاردیپین، ایسرادپین، فلودیپین، آملودیپین و پیریدیل را در بیماران با CHF باید با احتیاط استفاده نمود.

هدایت قلبی: وراپامیل وریدی باعث آهسته شدن هدایت در گره AV و SA می‌گردد. بندرت باعث ایجاد بلوک درجه ۲ و ۳ گره AV و برادیکاردی و در موارد شدید آسیستول می‌گردد. این عوارض در بیماران با سندرم سینوس بیمار (در افراد مسن شایعتر است) با احتمال بیشتری ایجاد می‌گردند. آسیستول در موارد غیر از سندرم سینوس بیمار کوتاه مدت است (چند ثانیه یا کمتر) و بطور خودبخودی به ریتم گره AV و یا ریتم نرمال سینوسی بازگشت می‌نماید.

عوارض جانبی همودینامیک (شامل هیپوتانسیون شدید) در بیمارانی که تکیکاردی بطنی بدون منشأ فوق بطنی داشته‌اند در اثر مصرف وراپامیل رخ داده است و باید حتماً قبل از تجویز وراپامیل تشخیص تکیکاردی فوق بطنی مسجل گردد. مصرف خوراکی وراپامیل ممکن است به بلوک درجه یک گره AV و برادیکاردی گذرا منجر شده و گاهی با ریتم فرار گرهی همراه گردد. طولانی شدن فاصله PR، وابسته به غلظت پلاسمائی وراپامیل بویژه در فاز اولیه تنظیم دوز دارو است.

درجات بالاتر بلوک AV غیر معمول هستند ($0/8\%$). بلوک درجه یک قابل توجه و واضح و یا پیشرفت به بلوک درجه ۲ و ۳ گره AV نیاز به کاهش دوز و یا قطع وراپامیل دارد. بیماران با فلوتر و یا فیبریلاسیون دهلیزی و یک مسیر فرعی دهلیزی بطنی پس از تجویز وراپامیل یا دیژیتال ممکن است دچار افزایش هدایت پیش از گرهی شوند که منجر به یک پاسخ بسیار سریع بطنی می‌گردد که درمان آن معمولاً کاردیوورژن است.

دیلتیازم دوره تحریک ناپذیری گره AV را بدون افزایش قابل توجه در زمان بازیافت گره سینوسی به غیر از موارد سندرم سینوس بیمار طولانی می‌کند و این بندرت ممکن است منجر به کند کردن غیر طبیعی ضربان قلب (بویژه در سندرم سینوس بیمار) و یا بلوک AV درجه ۲ یا ۳ ($0/8\%$) گردد. مصرف همزمان دیلتیازم با بتابلوکرها یا دیژیتال ممکن است اثرات تجمعی روی هدایت قلبی داشته باشد. یک بیمار با آنژین پریزمتال دوره‌های آسیستول (۵-۲ ثانیه) پس از مصرف 60 میلی‌گرم دیلتیازم نشان داده است.

انقباضات زودرس بطنی (PVCs): در طی تبدیل و یا کاهش واضح در ضربان بطنی ممکن است کمپلکس‌های خوش‌خیم با ظاهر غیر معمول (گاهاً شبیه PVC) پس از تجویز وراپامیل وریدی ایجاد گردد. کمپلکس‌های مشابه و بدون اهمیت بالینی در طی تبدیل خودبخودی تکیکاردی فوق بطنی به دنبال کاردیوورژن یا سایر درمانها ایجاد می‌گردد. وراپامیل وریدی ممکن است در بیماران با فیبریلاسیون دهلیزی و سندرم WPW باعث ایجاد فیبریلاسیون بطنی کشنده گردد. این آریتمی‌ها ممکن است به کاردیوورژن (شوک الکتریکی) و توقف مصرف دارو پاسخ دهند. این موارد در مصرف خوراکی وراپامیل نیز ممکن است اتفاق بیفتند.

افزایش آنژین: بعضی از بیماران در زمان شروع و یا افزایش دوز نیفدیپین یا نیکاردیپین دچار افزایش دفعات، زمان و یا شدت آنژین می‌گردند که مکانیسم این پاسخ مشخص نشده است.

کار دیومیوپاتی هیپرتروفیک (Idiopathic Hypertrophic Subaortic Stenosis = IHSS):

اثرات جانبی جدی در ۱۲۰ بیمار با IHSS (اکثراً مقاوم و یا با عدم تحمل به پروپرانولول) که وراپامیل خوراکی در دوزهای تا ۷۲۰ میلی‌گرم در روز دریافت کردند مشاهده شد. ۳ بیمار در اثر ادم ریوی فوت کردند که همگی دچار انسداد شدید مسیر خروجی بطن چپ و سابقه‌ای از اختلال عملکرد بطن چپ بودند. ۸ نفر ادم ریوی یا هیپوتانسیون شدید داشتند که اکثریت آنها فشار وج (گوه‌ای) ریوی بطور غیر طبیعی بالا ($>20\text{mmHg}$) و انسداد مسیر خروجی بطن چپ داشتند. تجویز همزمان کینیدین موجب تسریع هیپوتانسیون شدید در ۳ نفر از ۸ بیمار شد (۲ نفرشان دچار ادم ریوی شدند). برادیکاردی سینوسی در ۱۱٪، بلوک AV درجه دوم در ۴٪ و ایست سینوسی در ۲٪ موارد دیگر ایجاد گردید. اکثر عوارض جانبی به کاهش دوز پاسخ داده و قطع مصرف وراپامیل نادر بوده است.

اثرات ضد پلاکتی:

کلسیم بلوکرها به تنهایی و یا همراه با آسپرین منجر به مهار عملکرد پلاکتی شده‌اند. اپیزودهای کبودی پوست، پتشی و خونریزی رخ داده است.

نیفدیپین باعث کاهش تجمع پلاکتی در شرایط *invitro* می‌گردد. مطالعات محدود بالینی کاهش متوسط ولی با اهمیت در تجمع پلاکتی و افزایش در زمان خونروی (BT) در بعضی بیماران را نشان داده است. تصور می‌شود این خاصیت عملکردی از مهار انتقال کلسیم در عرض غشاء پلاکتی باشد.

سندرم محرومیت: قطع ناگهانی کلسیم بلوکرها ممکن است باعث افزایش فرکانس و مدت درد سینه شود. آئزین برگشتی احتمالاً نتیجه‌ای از افزایش جریان کلسیم به داخل سلولها و ایجاد اسپاسم عروق کرونر است. دوز دارو باید به تدریج و تحت نظارت پزشکی کاهش یابد. اگر چه نتایج حاصل از مطالعات دیگر از وقوع سندرم محرومیت پشتیبانی نمی‌کنند ولی به هر حال احتیاط در موارد قطع مصرف این داروها توصیه می‌شود.

بیمارانی که اخیراً مصرف بتابلوکرها را قطع نموده‌اند ممکن است دچار سندرم محرومیت با افزایش آئزین (احتمالاً وابسته به افزایش حساسیت به کاتکول آمینها) گردند شروع مصرف نیفدیپین از وقوع این علائم جلوگیری نکرده و حتی ممکن است با تحریک رهاسازی رفلکسی کاتکول آمینها تشدید گردد. از این جهت بتابلوکرها باید قبل از شروع نیفدیپین بصورت تدریجی و نه بصورت ناگهانی قطع شوند. در صورت شروع نیکاردیپین دوز بتابلوکر را باید بتدریج در عرض ۱۰-۸ روز کاهش داد.

نقص عملکرد کبدی: فارماکوکیتیک، زیست دستیابی و پاسخ بیمار به وراپامیل و نیفدیپین ممکن است به میزان قابل توجهی توسط سیروز کبدی تحت تأثیر قرار گیرد. با تزریق وریدی وراپامیل، کلیرانس به میزان زیادی کاهش و نیمه عمر چهار برابر افزایش و حجم توزیع دو برابر می‌گردد. حداکثر غلظت پلاسمائی افزایش یافته و سریعتر به دست می‌آید و زیست دستیابی وراپامیل خوراکی در سیروز دو برابر می‌گردد. اختلال شدید عملکرد کبدی نیمه عمر دفعی وراپامیل را تا حدود ۱۴ تا ۱۶ ساعت افزایش می‌دهد و از این جهت باید تقریباً ۳۰٪ دوز معمول تجویز گردد.

زیست دستیابی نیفدیپین در سیروز کبدی افزایش می‌یابد. با نیفدیپین وریدی نیمه عمر و حجم توزیع افزایش و اتصال به پروتئینهای پلاسما کاهش می‌یابد. بیمار باید دقیقاً از نظر طولانی شدن قطعه PR و علائم افزایش بیش از حد اثرات فارماکولوژیک پایش شود. از آنجا که آملودیپین، دیلتیازم، نیکاردیپین، بپردیل، فلودیپین و نیمودیپین به میزان گسترده‌ای توسط کبد متابولیزه می‌گردند از این جهت باید در بیماران با نقص عملکرد کبدی و یا کاهش جریان خون کبدی با احتیاط مصرف شوند. در بیماران سیروتیک باید کاهش دوز کلسیم بلوکرها را مد نظر داشت و پاسخ بیمار به دارو را پایش نمود (فشار خون و طول قطعه PR).

نقص عملکرد کلیوی: فارماکوکیتیک دیلتیازم و وراپامیل در بیماران با نقص عملکرد کلیوی مشابه با الگوی فارماکوکیتیک آنها در بیماران با عملکرد طبیعی کلیوی است ولی به هر حال احتیاط در این موارد توصیه می‌گردد. حدود ۷۰٪ از دوز وراپامیل بصورت

متابولیت در ادرار دفع می‌گردد از این جهت وراپامیل در بیماران با نقص عملکرد کلیوی باید با احتیاط تجویز شود. اثرات دوزهای وریدی منفرد دارو افزایش نمی‌یابد اگر چه مدت اثر آن ممکن است طولانی گردد.

غلظت پلاسمائی نیفدیپین در بیماران با نقص عملکرد کلیوی اندکی افزایش می‌یابد. در یک مطالعه افزایش قابل توجه در نیمه عمر و حجم توزیع با نیفدیپین وریدی نشان داده شده ولی کلیرانس کلی آن از بدن بدون تغییر مانده است. همودیالیز و دیالیز صفاقی به میزان قابل توجهی روی فارماکوکینتیک نیفدیپین اثر ندارد اگر چه نیفدیپین بدون مشکل و عارضه در بیماران با اختلال عملکرد کلیوی استفاده شده و در موارد مشخصی نیز اثرات مفیدی داشته است ولی بندرت افزایش برگشت پذیر در BUN و کراتینین سرم در بیماران با سابقه نارسائی مزمن کلیوی زمینه‌ای روی داده است که در اکثریت موارد ارتباط با درمان در آن نامشخص بوده است. میانگین غلظت پلاسمائی، سطح زیر منحنی (AUC) و غلظت حداکثر نیکاردیپین در بیماران با نارسائی ملایم کلیه تقریباً دوبرابر شده است بنابراین دوز این دارو باید تنظیم شود. اما یک مطالعه پیشنهاد نمود که نیکاردیپین می‌تواند بدون تنظیم دوز در بیماران فشار خونی با نارسائی مزمن و پیشرفته کلیوی استفاده شود.

افزایش فشار داخل مجمه: وراپامیل وریدی در بیماران با تومورهای سوپراتنتوریال (فوق چادرینه‌ای) در زمان اینداکشن بیهوشی باعث افزایش فشار داخل مجمه گردیده است از این جهت دارو باید با احتیاط مصرف شده و پایش لازم بعمل آورده شود. **دیستروفی عضلانی دوشن:** وراپامیل ممکن است انتقال عصبی - عضلانی را در بیماران با دیستروفی عضلانی دوشن کاهش داده و زمان ریکاوری از بلوک عصبی عضلانی وروکونیوم را طولانی کند. ممکن است لازم باشد که دوز وراپامیل زمانی که در بیماران با ضعف انتقال عصبی - عضلانی تجویز می‌گردد کاهش داده شود. از آنجا که وراپامیل وریدی ممکن است باعث نارسائی عضلات تنفسی در این بیماران گردد باید با احتیاط از آن استفاده شود.

سالخوردگان: وراپامیل، نیفدیپین و فلودیپین ممکن است در افراد مسن باعث پاسخ هیپوتانسیو شدیدتری نسبت به افراد جوانتر گردند که احتمالاً ناشی از تغییرات جابجائی دارویی وابسته به سن است. در صورت مصرف فلودیپین در زمان تعدیل دوز باید فشار خون بیمار را بدقت پایش نمود. بندرت دوزهای بیش از ۱۰mg مورد نیاز است.

حاملگی:

گروه C: اثرات تراژونیک و امبریوتوکسیک در حیوانات کوچک و معمولاً در دوزهای بالاتر از دوزهای معمول انسانی نشان داده شده است. مطالعات کنترل شده‌ای در این زمینه در زنان حامله وجود ندارد فقط در صورتی که نیاز واضح باشد و مزایای آنها به مضراتشان سنجیده شود می‌توانند در زنان حامله مصرف گردند.

شیردهی: وراپامیل، دیلتیازم و پیریدیل در شیر ترشح می‌شوند. یک گزارش پیشنهاد می‌کند که غلظت دیلتیازم در شیر ممکن است در حدود غلظت سرمی باشد تخمین زده می‌شود که غلظت پیریدیل در شیر به یک سوم غلظت سرمی آن برسد. غلظتهای قابل توجه نیمودیپین و نیکاردیپین در شیر رات‌ها ظاهر می‌گردند. مقدار قابل توجهی از نیفدیپین به داخل شیر وارد می‌شود (در عرض ۲۴ ساعت و کمتر از ۵٪ دوز). ترشح ایسرادپین، آملودیپین و یا فلودیپین در شیر مشخص نشده است. تصمیم به قطع مصرف این داروها در مادر شیرده و یا قطع شیردهی باید بر اساس اهمیت دارو برای مادر صورت پذیرد.

کودکان: اثربخشی و بی‌ضرری دیلتیازم، پیریدیل، فلودیپین، آملودیپین و ایسرادپین در کودکان اثبات نشده است. مطالعات کنترل شده در مورد وراپامیل وریدی در کودکان صورت نگرفته است ولی تجربیات کنترل نشده نشان داده که نتایج درمان آن در کودکان مشابه بالغین است.

بیماران با سن کمتر از ۶ ماه ممکن است به وراپامیل وریدی پاسخ ندهند. این مقاومت ممکن است وابسته به اختلاف نموی در پاسخ‌دهی گره AV باشد. به هر حال در موارد نادر عوارض جانبی همودینامیک شدید متعاقب تجویز وریدی وراپامیل در نوزادان و شیرخواران رخ داده است.

احتیاطات:

آسیب حاد کبدی: در موارد نادر با مصرف دیلتیازم و نیفدیپین علائمی مطابق با آسیب حاد کبدی مثل افزایش قابل توجه آنزیمهای کبدی شامل آلکالن فسفاتاز، AST, LDH, CPK و ALT رخ داده است. این عوارض با قطع دارو برگشت پذیر هستند و در اکثر موارد ارتباط آنها با دارو مشخص نشده است ولی در بعضی از موارد محتمل بوده است. این اختلالات آزمایشگاهی بندرت همراه با علائم بالینی بوده اند ولی به هر حال کلستاز با یا بدون زردی همچنین موارد نادری از هپاتیت آلرژیک با مصرف نیفدیپین رخ داده است. افزایش ترانس آمینازها با یا بدون افزایش همزمان آلکالن فسفاتاز و بیلی روبین با مصرف وراپامیل روی داده است که گذرا بوده و با ادامه درمان ممکن است رفع گردد. موارد متعددی از آسیب سلول کبدی با مصرف وراپامیل به اثبات رسیده است که نیمی از این موارد علاوه بر افزایش سطح AST و ALT و آلکالن فسفاتاز علائم بالینی نیز داشته اند (احساس بیماری، تب، درد ریب فوقانی راست شکم). در بیماران تحت درمان با وراپامیل باید بصورت دوره ای عملکرد کبدی را پایش نمود. موارد ایزوله ای از افزایش LDH، آلکالن فسفاتاز و ALT به ندرت با مصرف نیفودیپین رخ داده است. افزایش قابل ملاحظه ترانس آمینازها در حدود ۱٪ از بیماران دریافت کننده پیریدیل رخ داده است ولی به هر حال هیچ بیماری از نظر بالینی علامتدار و یا زرد نشده است و مقادیر پس از قطع مصرف دارو به میزان نرمال برگشته است.

ادم: در ۱۰٪ بیماران دریافت کننده نیفدیپین ادم ملایم تا متوسط در اثر اتساع شریانها و نه در اثر اختلال عملکرد بطن چپ رخ داده است. این حالت اصولاً در اندام تحتانی ایجاد شده و معمولاً به دیورتیکها پاسخ می دهد. در بیماران با CHF باید این ادم محیطی را از اثرات کاهش عملکرد بطن چپ افتراق داد. در ۲-۳ هفته اول شروع درمان با فلودیپین ادم محیطی معمولاً ملایم و غیر وابسته به احتباس ژنرالیزه مایع ممکن است روی دهد. وقوع آن هم وابسته به دوز و هم وابسته به سن می باشد بطوریکه از ۱۰٪ در بیماران زیر ۵۰ سال که ۵ mg/day دارو مصرف می نمایند تا ۳۰٪ در بیماران بالای ۶۰ سال که دوز ۲۰ mg/day دارو مصرف می نمایند متغیر می باشد.

تداخلات دارویی:

اختلالات تست‌های آزمایشگاهی: افزایش نادر و معمولاً گذرا ولی گاهاً قابل توجه در آنزیم‌ها مثل آلکالن فسفاتاز، AST, LDH, CPK, و ALT با دیلتیازم و نیفدیپین روی داده است. تست کومبس مستقیم مثبت با یا بدون آنمی همولیتیک با مصرف نیفدیپین مشاهده شده است. موارد ایزوله‌ای از کاهش شمارش پلاکتی و افزایش قند خون غیر ناشتا، LDH, آلکالن فسفاتاز و ALT بندرت در اثر مصرف نیفودیپین روی داده است.

تداخل دارو با غذا: غذا (بویژه غذای کم چربی) ممکن است سرعت جذب نیفدیپین را کاهش دهد ولی میزان جذب را تغییر نمی‌دهد و از این جهت می‌توان بدون توجه به غذا آن را مصرف نمود.

زمانیکه نیکاردیپین ۱-۳ ساعت پس از غذای چرب مصرف گردد حداکثر غلظت متوسط و AUC ۲۰ تا ۳۰٪ پائین‌تر از حالت ناشتا است. تجویز وراپامیل آهسته رهش با غذا زمان رسیدن به حداکثر غلظت پلاسمائی داروی اصلی و نیز متابولیت آن نور وراپامیل را افزایش می‌دهد ولی زیست دستیابی تغییر قابل ملاحظه‌ای نمی‌کند و از این جهت ممکن است بدون ارتباط با غذا تجویز گردد. زیست دستیابی آملودیپین تحت تأثیر غذا قرار نمی‌گیرد. تجویز پیریدیل بعد از غذا منجر به تأخیر غیرقابل ملاحظه در زمان رسیدن به غلظت حداکثر می‌شود اما سطوح پلاسمائی حداکثر و مقدار جذب تغییر نمی‌کند.

عوارض جانبی: معمولاً جدی نیستند و بندرت نیاز به قطع و یا تعدیل دوز دارو می‌باشد.

عوارض جانبی شایع بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم

بیماری / دارو	وراپامیل	دیلتیازم	آملودیپین، فلودیپین، نیکاردیپین، ایسرادپین، و نیفدیپین
افزایش آنزیم	R	R	F,P
برادیکاردی	F,P	F,P	N
یبوست	F,P	R	N
دیسیپنه	R	R	F,P
فلاشینگ	R	R	F,P
سر درد	R	R	F,P
هیپوتانسیون	R,P	R,P	F,P
گیجی	R	R	F,P
تپش قلب	R	R	F,P
ادم محیطی	R	R	F,P
انفارکتوس میوکارد	R	R	F,P
بدتر شدن CHF ملایم	R,P	R,P	N

F: frequent; **N:** not likely to occur; **P:** potential for sever effect in an individual patient; **R:** rare.

مسمومیت:

علائم: تهوع، ضعف، سرگیجه، سبکی سر، گیجی و اختلال تکلم.

هیپوتانسیون قابل توجه و طولانی مدت و برادیکاردی که هر دو ممکن است باعث کاهش برون‌ده قلبی گردند، ریتم‌های جانکشال و بلوک درجه ۲ و ۳ گره AV نیز ممکن است مشاهده شود. مرگ نیز رخ داده است.

درمان: اگر بیمار مدت کوتاهی پس از مصرف دارو مراجعه نمود از مواد مولد استفراغ و یا لاواژ باید استفاده شود و درمان حمایتی است. بتا‌آگونیست‌ها و کلسیم وریدی بطور مؤثری استفاده شده‌اند، نارسائی قلب را باید با دیورتیکها و عوامل اینوتروپیک درمان نمود (ایزوپرتنول، دوپامین یا دوبوتامین).

اگر چه بنظر می‌رسد که کلسیم اثرات ناخواسته همودینامیک را معکوس می‌نماید ولی همیشه سمیت الکتروفیزیولوژیک را برطرف نمی‌کند. عملکرد قلبی و ریوی بیمار باید پایش شود. در بیماران با IHSS باید از α آدرنرژیکها (فنیل‌فرین، متارامینول یا متوکسامین) جهت حفظ فشار خون استفاده کرده و از مصرف ایزوپرتنول و نوراپی‌نفرین خودداری نمود. عملکرد قلبی تنفسی بیمار باید پایش شود و اندامهای بیمار بالا آورده شود. از آنجا که این داروها به میزان زیادی به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شوند دیالیز نیز مفید نیست.

واکنش جانبی	درمان اصلی	درمان حمایتی
هیپوتانسیون علامتدار	دوپامین، نوراپی‌نفرین، متارامینول، ایزوپروتینول، کلسیم	مایعات داخل وریدی وضعیت ترندلنبرگ
برادیکاردی، بلوک AV و آسیستول	ایزوپروتینول، نوراپی‌نفرین، آتروپین سولفات (۰/۶ تا ۱ میلی‌گرم)، کلسیم گلوکونات (محلول ۱۰٪)، ضربان‌ساز قلبی	مایعات داخل وریدی (با سرعت پائین)
ضربان سریع بطن (ناشی از هدایت پیش‌گرمی در فلوتر / فیبریلاسیون با سندرمهای WPW و LGL)	کاردیوورژن، پروکائین‌امید و لیدوکائین	مایعات داخل وریدی (با سرعت پائین)

Reference: Fact and Comparisons 2001.

همکار محترم

سلام علیکم

احتراماً با توجه به عوارض بسیار شدید ناشی از تزریق آمپول ترامادول از شما پزشک و داروساز محترم تقاضا نمودیم تا حصول نتیجه بررسی عوارض گزارش شده و اطمینان از سلامت تزریق آمپول ترامادول از تجویز و توصیه آن به بیماران جلوگیری نمایند. در ضمن کلیه شرکت‌های توزیع دارو موظف به جمع‌آوری آمپول‌های توزیع شده در سطح داروخانه‌های کشور می‌باشند و در حال حاضر فقط توزیع و مصرف آن در مراکز درمانی مجهز به سیستم اورژانسی و بیمارستانها، تحت نظر مستقیم پزشک و مطابق پروتکل کنترل درد مورد توافق قرار گرفته بین معاونت‌های محترم سلامت و دارو غذای وزارت بهداشت و درمان آموزش پزشکی قابل عرضه و مصرف می‌باشد.

اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر

معاونت محترم دارو و درمان دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان یزد

سلام علیکم

احتراماً بدینوسیله آدرس اینترنتی فهرست رسمی دارویی کشور مصوب شورای بررسی و تدوین داروهای ایران جهت اطلاع و بهره‌برداری اعلام می‌گردد. خواهشمند است به نحو مقتضی به اطلاع واحدهای ذیربط رسانیده شود.

داروهای رسمی کشور → قسمت اطلاعات ضروری → www.fdo.ir

مدیر کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر

اطلاعیه شماره ۲۹

تاریخ ۸۲/۸/۱۹

هشدار در مورد استفاده از Paroxetine(paxil) در بیماران زیر ۱۸ سال

به اطلاع کلیه همکاران محترم می‌رساند سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) اخیراً در اطلاعیه‌ای نسبت به مصرف داروی Paroxetine در بیماران زیر ۱۸ سال هشدار داده است. از آنجائی که این دارو به تازگی وارد بازار دارویی ایران شده و مصرف آن رو به افزایش است توجه همکاران عزیز را به موارد زیر جلب می‌نمایم:

Paroxetine یک داروی ضدافسردگی از دسته مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIS) است که مصرف آن در بزرگسالان برای درمان دپرسیون ماژور (MD)، وسواس فکری و عملی (OCD)، Social Anxiety، Panic Disorder، Generalized Anxiety Disorder (GAD) و Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) تأیید شده است.

طبق بیانیه FDA، براساس آزمایشات انجام شده و گزارشات رسیده، امکان افزایش خطر خودآزاری، فکر کردن به خودکشی یا اقدام به آن در بیماران زیر ۱۸ سال که به علت دپرسیون ماژور Paroxetine دریافت می‌کنند وجود دارد. اگرچه FDA ارزیابی اطلاعات جدید مربوط به ایمنی

دارو را کامل نکرده است پیشنهاد می‌نماید که این دارو در بیماران زیر ۱۸ سال مصرف نشود. علاوه بر این آزمایشات نشان داده است که Paroxetine هیچ مزیتی بر پلاسبو در درمان دپرسیون ماژور این گروه سنی ندارد و استفاده از آن برای دپرسیون ماژور و نیز هرگونه بیماری دیگر در بیماران زیر ۱۸ سال تأیید نشده است.

FDA به افراد مراقبت کننده از کودکانی که Paroxetine مصرف می‌کنند هشدار داده است که قبل از قطع مصرف دارو با پزشک معالج مشورت کنند. بیماران نباید استفاده از Paroxetine را بدون مشورت با پزشک قطع نمایند. همچنین قطع مصرف این دارو باید به تدریج صورت گیرد زیرا خطر بروز عوارض ناخواسته ناشی از قطع ناگهانی مصرف دارو وجود دارد.

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

اطلاعیه شماره ۳۰

تاریخ ۸۲/۸/۲۰

تشدید و توسعه عوارض تزریق ترامادول ۱۰۰ میلی گرمی

پیرو اطلاعیه شماره ۲۸ مرکز ADR مورخ ۸۲/۵/۲۲ ضمن تشکر از همکاری جامعه محترم پزشکی در ارسال گزارشهای مربوط به عوارض دارویی ناشی از مصرف ترامادول، به اطلاع کلیه همکاران محترم می‌رساند که از تیر ماه ۱۳۸۱ الی پایان مهر ۱۳۸۲ تعداد ۱۶۲ مورد گزارش عارضه دارویی مربوط به ترامادول از ۴۹ شهرستان مختلف به مرکز ADR ایران ارسال شده است. سوزش سینه، تنگی نفس شدید، هیپوتانسیون و حتی مرگ در اثر تزریق در مجموعه گزارشات دیده می‌شود (اگر چه ارتباط موارد مرگ گزارش شده با مصرف ترامادول به اثبات نرسیده است) این عوارض در هر دو نوع داروهای خارجی و تولید داخل به یک میزان گزارش شده است.

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

- ۱- از تجویز شکل تزریقی ترامادول برای دردهای خفیف تا متوسط (مانند سردردهای معمولی، دردهای عضلانی، سرماخوردگی و مشابه آن) که با داروهای ضد درد خوراکی (از جمله شکل خوراکی ترامادول) و یا شیاف‌ها قابل درمان هستند، مؤکداً خودداری فرمائید.
 - ۲- در بیمارانی که این دارو را بطور تزریقی دریافت می‌کنند احتمال بروز دپرسیون تنفسی وجود دارد.
 - ۳- ایمنی و اثربخشی مصرف ترامادول در کودکان زیر ۱۶ سال ثابت نشده است و مصرف آن در این گروه سنی توصیه نمی‌شود.
 - ۴- واکنشهای آنافیلاکتیک کشنده و سایر واکنشهای ازدیاد حساسیت مانند خارش، کهپیر، برونکواسپاسم و آنژیو ادم ممکن است بروز نماید. در بیماران با سابقه حساسیت به کدئین و سایر اپیوئیدها مصرف این دارو توصیه نمی‌شود.
 - ۵- مقدار مصرف ترامادول (در هر دوز مصرفی و در طول هفته) باید به حداقل ممکن کاهش یابد.
- از همکاران محترم تقاضا می‌گردد در صورت مشاهده هر گونه عارضه متعاقب مصرف این دارو با مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها (شماره تلفن: ۰۲۱-۶۴۰۴۲۲۳) تماس حاصل فرمایند.

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

اطلاعیه شماره ۳۱

تاریخ ۸۲/۹/۲۲

سندرم استیونس جانسون ناشی از مصرف لاموتریزین

پیرو اطلاعیه شماره ۲۶ در خصوص عوارض شدید پوستی ناشی از مصرف لاموتریزین، ضمن تشکر از همکاری جامعه پزشکی در گزارشدهی عوارض مشاهده شده، به اطلاع کلیه همکاران محترم می‌رساند که مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها (ADR) گزارش جدیدی از وقوع عارضه پوستی شدید به صورت سندرم استیونس جانسون در کودکی ۵ ساله دریافت نموده است. لازم به ذکر است شروع علائم این عارضه به صورت راشهای جلدی یک هفته پس از مصرف این دارو آغاز گشته و به دلیل عدم قطع مصرف دارو، طی پانزده روز به حدی پیشرفت نموده که منجر به بستری شدن کودک در ICU به مدت دو هفته گشته است. به منظور پیشگیری از وقوع و یا پیشرفت این قبیل عوارض تهدید کننده حیات، از کلیه همکاران محترم تقاضا می‌گردد هنگام تجویز این دارو به نکات زیر توجه فرمایند:

- ۱- عوارض پوستی از جمله شایعترین عوارض لاموتریزین می‌باشند که معمولاً طی ۸-۲ هفته پس از شروع مصرف بروز می‌نماید ولی به ندرت ممکن است پس از دوره‌های طولانی مدت، به عنوان مثال ۶ ماه پس از شروع مصرف نیز رخ دهد. لذا امکان بروز عارضه پوستی ناشی از مصرف این دارو در تشخیص افتراقی راشهای جلدی همواره باید در نظر گرفته شود.
- ۲- از آنجائی که امکان تشخیص راشهای خفیف از راشهای پیش رونده و تهدید کننده حیات وجود ندارد با مشاهده اولین علائم راش مصرف دارو باید قطع گردد.
- ۳- مرگ در اثر عوارض پوستی ناشی از مصرف لاموتریزین در مراجع گزارش شده است.
- ۴- کارائی و ایمنی لاموتریزین در کودکان زیر ۱۶ سال به جز سندرم Lennox- Gastaut به اثبات نرسیده است. سن زیر ۱۶ سال به عنوان فاکتور مستعد کننده در جهت افزایش خطر بروز راشهای خطرناک مطرح می‌باشد.
- ۵- میزان بروز راشهای خطرناک در اثر مصرف همزمان لاموتریزین و والپروئیک اسید به شدت افزایش می‌یابد زیرا والپروئیک اسید موجب افزایش غلظت پلاسمائی لاموتریزین به بیش از دو برابر حد معمول می‌گردد.
- ۶- به منظور از بروز عوارض پوستی شدید، توصیه می‌گردد مصرف لاموتریزین با مقادیر اندک آغاز گشته به تدریج افزایش یابد و از تجویز مقادیر مصرف بالا در ابتدای درمان خودداری گردد.
- ۷- خطر بروز عوارض پوستی در زنان بیشتر از مردان گزارش شده است.

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

سئوالات برگزیده:

- ۱- در مورد وراپامیل کدام مورد نادرست است؟ الف) زمان هدایت داخل بطنی را کاهش می‌دهد. ب) سرعت دپلاریزاسیون و هدایت در فیبرهای دهلیزی را کاهش می‌دهد. ج) زمان تحریک ناپذیری مؤثر در گره AV را طولانی می‌کند. د) میزان تأثیر وراپامیل در ایجاد ریتم سینوسی در بیماران PSVT بیشتر از بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی است.
- ۲- کدام گزینه درست است؟ الف) کلسیم بلوکرها فقط روی بافت قلبی اثر داشته و تأثیری بر اسپاسم کرونر ندارند. ب) کلسیم بلوکرها از طریق کاهش میزان مصرف و نیاز اکسیژن میوکارد در آنژین پایدار مزمن مؤثر می‌باشند. ج) وراپامیل می‌تواند باعث تشدید نارسائی قلبی در بیماران با اختلال متوسط عملکرد قلبی شود. د) ب و ج
- ۳- کدام گزینه درست است؟ الف) آملودیپین در بیماران با نارسائی کبدی و سالخورده‌گان باید با دوز پائین‌تر شروع گردد. ب) کلسیم بلوکرها در بیماران سیروتیک نیاز به کاهش دوز دارند. ج) شروع نیفدیپین از بروز علائم ناشی از قطع بتابلوکرها و آنژین جلوگیری می‌کند و یا آن را تخفیف می‌دهد. د) الف و ب
- ۴- در بیماران با اسپاسم شریان کرونر الف) نیفدیپین ممنوع است. ب) دوزهای بالاتری از نیفدیپین و یا تعداد دفعات مصرف بیشتری از آن لازم است. ج) حداکثر دوز نیفدیپین ۱۰mg سه بار در روز است. د) هیچکدام
- ۵- کدام گزینه صحیح است؟ الف) وراپامیل در نارسائی شدید قلبی کنترااندیکه است مگر اینکه ثانویه به تاکیکاردی فوق بطنی باشد. ب) وراپامیل در بیماران با فیبریلاسیون دهلیزی با یک مسیر میانبر فرعی بی‌خطر است و بخوبی مؤثر مؤثر واقع می‌شود. ج) بپریدیل در سندرم QT طولانی مادرزادی کنترااندیکه است. د) الف و ج
- ۶- کدام گزینه درست نیست؟ الف) مصرف همزمان بتابلوکرها و کلسیم بلوکرها باعث افزایش احتمال هیپوتانسیون می‌گردد. ب) عوارض ناشی از اتساع عروقی مثل سرد درد و گر گرفتگی در اثر مصرف نیفدیپین بیشتر دیده می‌شود. ج) از دسته کلسیم بلوکرها سیروز روی متابولیسم وراپامیل اثری نداشته و از این جهت تعدیل دوز لازم ندارد. د) بیماران مبتلا به تنگی شدید آئورت در معرض خطر بیشتری از ایجاد نارسائی قلبی ناشی از مصرف کلسیم بلوکرها قرار دارند.
- ۷- کدامیک در رابطه با ادم ناشی از نیفدیپین صحیح است؟ الف) این ادم ناشی از اتساع شریانها است نه در اثر اختلال عملکرد بطن چپ. ب) اصولاً در اندام تحتانی ایجاد می‌شود. ج) به دیورتیکها پاسخ می‌دهد. د) هر سه مورد
- ۸- کدامیک در مورد کلسیم بلوکرها صحیح است؟ الف) دسته آنها در حاملگی C است. ب) مصرف این داروها در شیردهی بر اساس اهمیت این دارو برای مادر است. ج) اثربخشی و بی‌ضرری این داروها در کودکان اثبات شده است. د) الف و ب
- ۹- کدامیک از داروهای زیر در درمان تاکی آریتمی فوق بطنی کاربرد دارند؟
الف) آملودیپین ب) نیفدیپین ج) وراپامیل وریدی د) نیمودیپین
- ۱۰- کدام دارو در درمان نارسائی احتقانی قلب می‌تواند استفاده شود؟ الف) نیفدیپین ب) وراپامیل ج) دیلتیازم د) هیچکدام

بسمه تعالی

جمهوری اسلامی ایران

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت آموزشی - دفتر بازآموزی جامعه پزشکی

درخواست ثبت نام

- ۱- عنوان خودآموزی: نشریه INFORMATION (شماره ۲۰: بلوک کننده‌های کانال کلسیم)
 ۲- 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 ۲- زن ل	۱۳- آدرس پستی (فقط در صورت تغییر آدرس نسبت به شماره قبلی، این قسمت را تکمیل فرمائید):
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	۱۴- تلفن:
۱۰- مدرک و رشته تحصیلی:	۱- فوق لیسانس در رشته: ۲- دکترا در رشته: ۳- تخصص در رشته: ۴- فوق تخصص در رشته: ۵- دکترا (Ph.D) در رشته: ۶- سایر مدارک:	۱۵- شماره اشتراک:
	۱۶- مهر و امضاء متقاضی: ۱۷- تاریخ:	۱۸- امضاء مسئول و مهر محل برگزاری:

لطفاً در این قسمت چیزی ننویسید

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

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 ۱۳۸۲/۱۲/۱۵ به این مرکز ارسال فرمائید.

پاسخنامه نشریه INFORMATION (شماره ۲۴)

۱۰	۹	۸	۷	۶	۵	۴	۳	۲	۱	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"/>	
<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

