

مقاومت میکروبی: راه کار سازمان بهداشت جهانی برای مقابله با سوپرباگ ها

اشتباه های دارویی: مصرف لیتیم در بیماران دچار هایپوکالمی

تداخل دارویی: استفاده از گریپ فروت برای افزایش اثربخشی داروها

گزارش واکنش ناخواسته داروها: گزارش عوارض باکلوفن از بیمارستان میناب

تجویز منطقی دارو: بررسی یک نسخه بیمار مبتلا به سنگ کلیه



## خبرنامه دارویی

شماره اول - خردادماه ۱۳۹۶

معاونت غذا و دارو - واحد تحقیق و توسعه

دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان



بندرعباس - بلوار دانشگاه - خیابان نوروز - معاونت غذا و دارو - واحد تحقیق و توسعه - تلفن: ۰۷۶-۳۳۷۵۸۵۵۲

[Razi-FDA@hums.ac.ir](mailto:Razi-FDA@hums.ac.ir)

مدیر مسوول: دکتر فاطمه دباغ

سر دبیران: دکتر سید محسن مرتضویان - دکتر فروغ دخت قیصرانی

همکاران:

دکتر غلام عباس سلمانی

دکتر اسما بیژنی

دکتر آویشن کیانی

دکتر نورایمان باغستانی

دکتر فرشته عظیم زاده

دکتر نیلوفر جعفری



## راه کار سازمان بهداشت جهانی برای مقابله با سوپرباگ ها

نویسنده: دکتر سید محسن مرتضویان (داروساز - فارماکولوژیست)

سازمان بهداشت جهانی فهرست ذخیره آنتی بیوتیک ها را برای مقابله با سوپرباگ های خطرناک پیشنهاد کرد. این فهرست برای کاهش استفاده از گروه های خاصی از آنتی بیوتیک ها به عنوان آخرین راه حل می باشد تا این کار به عنوان روشی برای مقابله با سوپرباگ ها باشد.

بر اساس گزارش این سازمان، میزان گونه های پاتوژن مقاوم در برابر آنتی بیوتیک ها روز به روز افزایش می یابد، به طوری که در آینده ممکن است این کابوس تبدیل به یک فاجعه جهانی شود. مقاومت میکروبی در جهان باعث

می شود که بیماری های عفونی بسیار معمولی به سرعت تبدیل به بیماری های خطرناکی شوند که در نهایت پیروزی باکتری ها در برابر داروها را رقم می زند. هر روز موردهای بیشتری از بیماری هایی مانند سل و سوزاک در حال تبدیل شدن به بیماری های غیر قابل درمان هستند.

توصیه جدید سازمان بهداشت جهانی، بزرگترین بازبینی در

### ANTIBIOTIC RESISTANCE WHAT CAN HEALTH WORKERS DO?



Antibiotic Resistance happens when bacteria change and become resistant to the antibiotics used to treat the infections they cause.



- ✓ Are your hands, instruments & environment clean?
- ✓ Do you only prescribe & dispense antibiotics when they are needed, according to current guidelines?
- ✓ Do you report drug-resistant infections to surveillance teams?
- ✓ Do you talk to patients about how to take antibiotics correctly, antibiotic resistance & the dangers of misuse?
- ✓ Do you talk to patients about preventing infections (e.g. vaccination, hand washing, safer sex, covering nose & mouth when sneezing)?

# AntibioticResistance

[www.who.int/waaw](http://www.who.int/waaw)



World Health Organization



۴۰ سال گذشته است که داروها را در ۳ دسته (مشاهده، در دسترس و ذخیره) قرار داده است تا مراقبان حرفه ای سلامت بدانند که چه آنتی بیوتیکی را می توانند به طور آزادانه برای درمان به کار ببرند و کدام آنتی بیوتیک ها را برای موردهای شدید عفونت ذخیره داشته باشند. هدف از این کار مقابله با مقاومت علیه آنتی بیوتیک ها، بهینه سازی درمان با آنتی بیوتیک ها و نگهداری امید به آنتی بیوتیک ها می باشد. اگرچه این کار یک راه حل عالی نیست اما شواهد علمی نشان می دهد که با انجام این دسته بندی تعداد عفونت های خطرناک کاهش می یابد.

در کل بر پایه پیشنهاد های این سازمان به جای استفاده از آنتی بیوتیک های گران و جدید، مراقبان حرفه ای سلامت را برای استفاده از پنی سیلین ها تشویق می کند. داروهایی مانند آموکسی سیلین که به طور عمده برای طیف گسترده ای از بیماری هایی مانند عفونت گوش میانی تا پنومونی به کار می رود در گروه در دسترس دسته بندی شده اند که باید در هر زمانی برای استفاده فراهم باشند.

گروه مراقب شامل خط نخست و یا دوم درمان (مانند سیپروفلوکساسین) است. این سازمان توصیه می کند که استفاده از این داروها باید به طور چشمگیری کاهش یابد.

گروه ذخیره شامل آنتی بیوتیک هایی هستند که آخرین خط دفاعی ما در برابر باکتری ها هستند. این گروه شامل کلیسیتن، برخی سفالوسپورین ها و ... می باشند که سازمان قاطعانه پیشنهاد می کند که این داروها باید به عنوان آخرین راه برای موردهای شدید که دیگر گزینه ها شکست خورده باشد استفاده شوند. در برخی موردها سازمان برای روشن شدن آخرین راه مصالی زده است که منظور از عفونت های تهدید کننده زندگی بیماران با باکتری های مقاوم به چند دارو می باشد.

به روز رسانی فهرست داروهای ضروری در سال ۲۰۱۷ انجام شده است که این کار هر ۲ سال یکبار برای راهنمایی کشورها انجام می شود. از این فهرست در بسیاری از کشورها برای تنظیم مقررات و تحت پوشش قرار دادن داروها توسط سازمان های بیمه گر استفاده می شود. قانع کردن این کارخانه ها برای رزرو نگه داشتن یک سری از آنتی بیوتیک ها شاید کار بسیار دشواری باشد اما می توان کارخانه های داروسازی را با دادن طرح های تشویقی به سمت مبارزه با سوپرباگ ها و کاهش مقاومت آنتی بیوتیکی هدایت کرد.

سازمان بهداشت جهانی ۳۹ آنتی بیوتیک ضروری را برای ۲۱ نوع عفونت پیشنهاد کرده است و همچنین نحوه به کار گیری این داروها را نیز مشخص نموده است. این پیشنهادها در صورت اثبات سودمندی در سراسر جهان تبلیغ



می شود. گروه های پزشکی زیادی در سراسر جهان از جمله آکادمی کودکان آمریکا پیشنهاد می کنند ابتدا سود و زیان استفاده از آنتی بیوتیک ها سنجیده شود سپس اقدام به تجویز این سری از داروها گردد.

منبع:

WHO updates Essential Medicines List with new advice on use of antibiotics, and adds medicines for hepatitis C, HIV, tuberculosis and cancer. 6 June 2017 | Geneva.

### اشتباه های دارویی: مصرف لیتیم در بیماران دچار هایپوکالمی

نویسنده: دکتر سید محسن مرتضویان (داروساز - فارماکولوژیست)

مارتا دانشجوی دانشکده پرستاری بود که برای مراقبت از بیماران از خود علاقه زیادی نشان می داد. اما خودش نیز درگیر بیماری بود. او دچار هایپوکالمی مزمن (کاهش پتاسیم خون) شده بود و نیاز داشت که همیشه مکمل های پتاسیم را مصرف کند و علیرغم درمان نوار قلب مارتا طبیعی نبود. آزمایش های بیشتر برای او درخواست شد و او این آزمایش های قلبی را نیز انجام داد. نتیجه آزمایش ها غیر طبیعی بود اما اهمیتی داده نشد. خود مارتا هم از وضعیت قلبش آگاهی کاملی نداشت. چند ماه بعد، او دچار اختلال خلقی شد و برای تنظیم خلق مارتا، روانپزشک برای درمان وی داروی لیتیم را در نظر گرفت. هر چند مارتا بروشور دارویی را خوانده بود و از اینترنت هم اطلاعاتی از این دارو به دست آورده بود، اما از هشدارهای دارو آگاه نبود و در مورد واکنش های ناخواسته جدی دارو هم خبری نداشت. پس از ۱۳ روز پدر مارتا یک روز صبح برای بیدار کردن او به اتاقش رفت. مارتا را دید که کف اتاق افتاده و جاننش را از دست داده است. او حتی نتوانسته بود برای درخواست کمک در اتاق را باز کند و کسی را صدا بزند. مارتا تنها ۲۲ سال داشت که مبتلا به آریتمی کشنده قلبی شده بود.

اگرچه یک سری از خطاهای پزشکی و واکنش های ناخواسته دارویی گریبان مارتا را گرفته بود، اما هیچ گزارشی از مرگ بیمار داده نشد و علت فوت را هم به سادگی "طبیعی" دانستند. شش سال تلاش زیاد و مرگ ۲ مورد مشابه دیگر، باعث تغییر های بسیاری برای پیشگیری از موردهای مشابه شد.



اما چه کاری باید کرد تا از اشتباه های دارویی مشابه پیشگیری شود؟ در اینجا دو مورد مهم وجود دارد. یک اینکه بیماران را باید تشویق کرد تا حتی یک عارضه بی اهمیت را در مورد داروها گزارش کنند. دوم اینکه بیماران را باید در فرایند درمان شرکت داد و مدیریت درمان و استفاده از دارو را به خود بیمار واگذار کرد. بیاییم به کسانی که مارتا را دوست دارند احترام بگذاریم و با دادن گزارش واکنش های ناخواسته داروها به طور شفاف و علمی، غم آنها را کاهش دهیم. بدون تردید این کار باعث بهبود مراقبت و افزایش ایمنی بیماران می شود.

منبع:

Medication without Harm - Global Patient Safety Challenge on Medication Safety. Geneva: World Health Organization, 2017.

## تداخل دارویی: استفاده از گریپ فروت برای افزایش اثربخشی داروها

نویسنده: دکتر سید محسن مرتضویان (داروساز - فارماکولوژیست)

در سال ۱۹۸۹، محققان یک مطالعه طراحی کرده بودند که اثر تداخل دارویی بین اتانول و فلودیپین را بررسی کنند که به طور اتفاقی دریافتند آب گریپ فروت باعث افزایش غلظت پلاسمایی فلودیپین می شود. از آن زمان، مشخص شد که آب گریپ فروت با بسیاری از داروهای که بوسیله سیتوکروم پی 3A4 متابولیزه می شوند، تداخل دارد. بیشتر تلاش ها در این رابطه بر جلوگیری از اثر سمیت دارویی در تداخل با گریپ فروت متمرکز شده بود، به ویژه اگر داروی سوبسترای سیتوکروم پی 3A4 پنجره درمانی باریکی داشته باشد این تداخل بیشتر اهمیت پیدا می کند. اما دو گزارش جدید پیشنهاد می کنند که با در نظر گرفتن ملاحظه ها، مصرف همزمان گریپ فروت با داروهای دیگر می تواند مفید باشد.

### تاکرولیموس

به هفت بیمار پیوندی ۲۰۰ میلی لیتر آب گریپ فروت تازه به طور روزانه داده شد. بیمارانی که ۳ میلی گرم تاکرولیموس در روز، غلظت کافی در خون را برای آنها ایجاد نکرده بود با مصرف گریپ فروت متوسط افزایش



غلظت ۳ و ۳ دهم برابر از میزان غلظت تاکرولیموس بدون دریافت آب گریپ فروت بود. همچنین از نظر بالینی هم نتیجه پیوند در بیشتر بیماران رضایت بخش بود. پردنیزولون مورد نیاز این بیماران نیز از متوسط ۸ و یک دهم میلی گرم در روز به ۵ و نه دهم میلی گرم در روز کاهش یافته بود. با در نظر گرفتن محدودیت های این مطالعه نویسندگان به این صورت نتیجه گیری کرده بودند که در بیماران پیوندی که پاسخ مناسبی به درمان با تاکرولیموس نمی دهند، آب گریپ فروت ممکن است اثر سودمندی برای آنها داشته باشد.

### استاتین ها

این موضوع به خوبی ثابت شده است که غلظت پلاسمایی لوواستاتین، سیموستاتین و آتورستاتین (استاتین هایی که سوبسترای سیتوکروم پی 3A4 می باشد) به وسیله آب گریپ فروت افزایش می یابد. در گذشته، درباره مصرف یکی از استاتین های بالا و افزایش ریسک رابدومیولیز با مصرف آب گریپ فروت هشدار داده شده بود. نویسندگان یک مقاله جدید در این مورد اشاره کرده اند که اگرچه مصرف مقدار زیاد آب گریپ فروت در مورد این هشدار درست است اما در صورت مصرف مقدار معمول آب این میوه ریسک کمتری در مورد رخدادن رابدومیولیز دارد و حتی ممکن است اثر سودمندی برای بیمار هم داشته باشد. این بحث دو بخش دارد. نخست اینکه افزایش غلظت استاتین ها ناشی از آب گریپ فروت ممکن است قابلیت استاتین ها را در کاهش بیماری ایسکمیک قلبی بالا ببرد که این کار را با اثر استاتین با کاهش کلسترول LDL انجام می دهد. دوم اینکه مصرف مقدار معمول آب گریپ فروت در مصرف کنندگان استاتین ها منجر به افزایش جزئی در ریسک رابدومیولیز می شود. همچنین نویسندگان اشاره داشتند که مصرف آب گریپ فروت در صبح کمترین اثر را در لوواستاتین و سیموستاتین دارد به شرط این که این دو دارو عصر استفاده شده باشند.

### سخن پایانی

گریپ فروت می تواند غلظت پلاسمایی بسیاری از داروهای متابولیزه شونده با سیتوکروم پی 3A4 را افزایش دهد. به طور نظری می توان از این تداخل برای افزایش اثر برخی داروها استفاده کرد و برخی از مطالعه ها هم از این نظر پشتیبانی کرده اند. هر چند پیامدهای ناخواسته و ریسک این تداخل هم باید در نظر گرفته شود.



منبع

1. Tsuji H, Ohmura K, Nakashima R, et al. Efficacy and safety of grapefruit juice intake accompanying tacrolimus treatment in connective tissue disease patients. Intern Med. 2016;55:1547-1552.
2. Lee JW, Morris JK, Wald NJ. Grapefruit juice and statins. Am J Med. 2016;129(1):26-29.
3. Bailey DG. Predicting clinical relevance of grapefruit-drug interactions: a complicated process. J Clin Pharm Ther. 2017;42(2):125-127.

### گزارش واکنش ناخواسته داروها: گزارش عوارض باکلوفن از بیمارستان میناب

نویسنده: دکتر فروغ دخت قیصرانی (داروساز)

سسه اعصاب  
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی معاونت غذا و دارو  
مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها (ADR)

1- مشخصات بیمار: نام و نام خانوادگی: **حسین زهرا**  
سن: **۳۰** سالگی  
جنس: **مرد**  
شغل: **معلم**  
تلفن: **۰۹۱۰۳۳۳۳۳۳۳**

2- نوع عارضه دارویی مشاهده شده و اقدامات درمانی انجام شده:  
**عوارض گوارشی شامل تهوع، استفراغ و اسهال در روزهای اول مصرف قرص باکلوفن.**

3- تاریخ شروع عارضه دارویی: **۱۳۹۶/۰۳/۰۵**

4- عارضه چه مدت ادامه یافته است؟ **۳ روز**

5- سابقه هر نوع عارضه دارویی در گذشته برای بیمار: **ندارد**

6- سابقه بیماری: (اکزما، بیماری ارنی، نفس آزرعی، بیماری‌های قلبی، اختیاد و...): **ندارد**

7- آیا عارضه مشاهده شده بعد از قطع مصرف دارو، کاهش یافته است؟  خیر

8- آیا بعد از تکرار مصرف دارو، عارضه مجدداً ظاهر شده است؟  خیر

9- سرانجام عارضه دارویی:  بهبودی  عدم بهبودی  نقص عضو  مرگ  سایر موارد: **ندارد**

10- آیا عارضه دارویی منجر به بستری شدن بیمار گردیده است؟  خیر

11- یافته‌های پاراکلینیک مرتبط با عارضه مشاهده شده:

12- دارو(های) مشکوک به عارضه:

نام دارو	شکل و قدرت دارویی	مقدار مصرف روزانه	راه مصرف	مورد مصرف	تاریخ شروع مصرف	تاریخ پایان مصرف	کارخانه سازنده و شماره سری ساخت
باکلوفن	Tablet	۳۰۰	دهان	درمان	۱۳۹۶/۰۳/۰۵	۱۳۹۶/۰۳/۰۸	شرکت زهرانی

13- سایر داروهای مورد مصرف بیمار در زمان ایجاد عارضه:

نام دارو	شکل و قدرت دارویی	مقدار مصرف روزانه	راه مصرف	مورد مصرف	تاریخ شروع مصرف	تاریخ پایان مصرف	کارخانه سازنده و شماره سری ساخت
سیتالوپرام	Tablet	30	دهان	درمان	۱۳۹۶/۰۳/۰۵	۱۳۹۶/۰۳/۰۸	شرکت زهرانی
آکیتامینوفن	Tablet	۳۰۰	دهان	درمان	۱۳۹۶/۰۳/۰۵	۱۳۹۶/۰۳/۰۸	شرکت زهرانی
آکیتامینوفن	Tablet	۳۰۰	دهان	درمان	۱۳۹۶/۰۳/۰۵	۱۳۹۶/۰۳/۰۸	شرکت زهرانی

نویسندگان:

\* منظور از قدرت دارویی، میزان ماده مؤثره دارو در شکل دارویی مصرف شده می‌باشد. (به عنوان مثال: آمپول ۵۰ میلی گرمی، قرص ۱۰۰ میلی گرمی و ...)

مطلب زیر باتوجه به یکی از گزارشهای ADR بیمارستان حضرت ابوالفضل میناب (گزارش شده توسط خانم دکتر زهرا حسینیان (متخصص نورولوژی)) تهیه شده است که نشان دهنده بروز عارضه جانبی گیجی و منگی ناشی از مصرف قرص باکلوفن در یک خانم ۵۰ ساله می باشد، تشدید این عوارض می تواند به دلیل مصرف همزمان این دارو با قرص استامینوفن کدیین باشد. باکلوفن از دسته داروهای شل کننده عضلات و ضد اسپاسم می باشد که با مهار انتقال رفلکس نورون های چند سیناپسی و

تک سیناپسی و هایپرپلاریزاسیون اعصاب اوران انتهایی اثر خود را اعمال می کند. باکلوفن در بیماری های ام اس،





سفتی و اسپاسم برگشت پذیر، بیماران با ضایعه های نخاعی، دردهای عصب سه قلو، سکسکه، بیماری های رفلکس گاستروازوفازیال، بیماری کبدی وابسته به الکل مورد استفاده قرار می گیرد. میزان دوز تجویز شده برای این دارو به میزان پاسخدهی فرد به آن و همچنین شدت بیماری بستگی دارد. بنابراین توصیه می گردد که دوزی کمتر یا بیشتر از دوز تجویز شده مصرف نگردد.

باید توجه کرد که این دارو برای اسپاسم ماهیچه های اسکلتی ناشی از اختلال های روماتیسمی و پارکینسون کاربردی ندارد. همچنین در بیماران دیابتی، اولسر پپتیک، کلیوی احتیاط مصرف دارد. به منظور کاهش بروز واکنش های ناخواسته ناشی از مصرف این دارو بهتر است ابتدا ۵ میلیگرم (یعنی از دوز پایین) هر ۸ ساعت به مدت ۳ روز و سپس ۵ میلیگرم دیگر در هر دوز اضافه کرد. لازم به ذکر است که بیشینه دوز روزانه ۸۰ میلیگرم در دوز های منقسم می باشد.

به طور معمول ۱ تا ۲ ماه طول می کشد تا اثر این دارو به خوبی نمایان شود. بنابراین زود تر از این زمان با فرض بی اثر بودن نباید دارو قطع شود.

از عوارض جانبی میتوان به موارد ذیل اشاره نمود:

عوارض بر دستگاه عصبی مرکزی بیشتر از ۱۰ درصد، هیپوتونی و شلی ۲-۳۵ درصد، خواب آلودگی ۶-۲۱ درصد، گیجی ۱-۱۱ درصد، افسردگی کمتر از ۱ درصد، بی خوابی ۲ تا ۷ درصد

عوارض قطع ناگهانی باکلوفن می تواند توهم، تشنج، افزایش اسپاسم عضلانی باشد و در نتیجه برای جلوگیری از بروز این عوارض باید دارو را به اهستگی (taper Down) قطع کرد.

تداخل های مهم این دارو با داروهای سرکوب کننده سیستم عصب مرکزی (CNS) مانند: اپیوئیدها (کدیین، مورفین، متادون، فنتانیل، اوکسی کدون و ...)، الکل، بنزودیازپین ها و ترامادول می باشد. مصرف همزمان این دارو با کدیین و سایر داروهای این دسته می تواند باعث بروز نشانه هایی مانند دپرسیون تنفسی، افت فشار، کما و حتی مرگ شود.



## تجویز منطقی دارو: بررسی یک نسخه بیمار مبتلا به سنگ کلیه

نویسنده: دکتر فروغ دخت قیصرانی (داروساز)

بسیاری از بیماران کلیوی از بیماری کلیوی خد اطلاعی ندارند به طور مثال در مرحله یک و دو بیماری تنها در حدود ۴ یا ۵ درصد درباره نارسایی کلیه خود خبر دارند در حالیکه در مرحله سه این رقم به ۷٫۵ درصد می رسد. بیماران مرحله چهار (شدید) بیماری نارسایی کلیه (مرحله ای که  $GFR$  بین  $15-30$   $ML/MIN$  می باشد.) تنها ۴۰ درصد از بیماران در مورد اختلال کلیه خود اطلاع پیدا می کنند. یعنی ۶۰ درصد از بیماران درباره بیماری خود اطلاعی ندارند و بنابراین داروها را مانند یک فرد با کلیه سالم مصرف می کنند. در نتیجه درصد خطاهای دارویی در این بیماران به نسبت دیگر بیماران بالاست.

با توجه به اهمیت این موضوع نمونه ای از روند دارو درمان یک بیمار مورد بررسی قرار می گیرد:

بیمار خانم ۴۰ ساله ای است که با درد کلیه به بیمارستان مراجعه کرده او در طول ۲۴ ساعت گذشته قرص ناپروکسن ۵۰۰ را هر ۱۲ ساعت مصرف کرده، در آزمایش های وی نشانه های  $UTI$  مشاهده نگردیده ولی کراتینین بیمار یک و هشت دهم می باشد. بیمار در بیمارستان ۵ میلیگرم مورفین دریافت کرده و با داروهای زیر ترخیص شد.

شیاف دیکلوفناک ۱۰۰ میلی گرم هر ۲۴ ساعت

امپول کتورولاک ۳ عدد هر روز یک عدد

قرص ناپروکسن ۵۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت

داروهای  $NSAID$  مانند (ناپروکسن، دیکلوفناک و کتورولاک) از طریق مهار  $COX$  با کاهش سنتز پروستاگلاندین می تواند منجر به انقباض عروق و ایسکمی برگشت پذیر کلیوی و کاهش فشار هیدرولیکی ( نیروی اصلی برای فیلتراسیون گلومرولی) و بروز آسیب کلیوی گردند. این دسته از داروها هر چند در عملکرد کلیوی افرادی که بیماری کلیوی ندارند تاثیری ندارد اما در بیماران کلیوی می تواند باعث ایجاد آسیب های حاد کلیوی مانند اختلال اسید و باز و الکترولیت شوند. همچنین در التهابات حاد کلیه، منجر به ایجاد سندرم نفروتیک ثانویه و نکروز مویرگها



میشود. این داروها باعث کاهش کلیرانس کلیوی و GFR می شوند. داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی مهار کننده انتخابی COX2 مانند سلکوکسیب هم مانند سایر NSAID ها می توانند باعث بروز ادم و اختلالات الکترولیتی شوند.

از بین داروهای NSAID تجویزی صرف نظر از اثرات نامطلوبی که بر روی کلیه می گذارند، مصرف همزمان کتورولاک با سایر داروهای این دسته منع مصرف دارد.

داروهای پیشنهادی: قرص استامینوفن ۵۰۰ میلیگرم هر ۶ ساعت

قرص ترامادول ۵۰ میلیگرم هر ۶ ساعت

داروهای تزریقی قابل استفاده: ترامادول، پتیدین و مورفین.

