



تولمتین (سدیم)

ترجمه: دکتر فرشاد روشن ضمیر
دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

ایندومتاسین یا فنیل بوتازون بوده است.

سم شناسی

تولمتین بالقوه اثرات جهش‌زایی ندارد و
آزمونهای سم‌شناسی در حیوانات نتوانستند
نتایج بالینی در ارتباط با این مورد را نشان دهند.
هیچ نشانه‌ای از سرطانی‌زایی در موش کوچک
(میزان دارو تا ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز)
یا در موشهای بزرگ (۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم
روزانه) یافت نشده است ناهنجاری‌زایی با این
دارو در موشهای بزرگ یا خرگوشها (روزانه تا
۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) مشخص نگردیده است
از عوارض تولمتین زخمهای گوارشی و افزایش
مدت زمان خونریزی می‌باشد. تولمتین همانند

تولمتین یک داروی ضدالتهاب
غیراستروئیدی با ساختمان پیرول و مشتقی از
استیک اسید می‌باشد.

داروشناسی

تولمتین

تولمتین یک داروی ضدالتهاب
غیراستروئیدی با خواص ضد درد و ضد تب
می‌باشد این دارو آنزیم سیکلواکسیژناز را مهار
نموده و میزان تولید پروستاگلاندینهای نظیر
PGE2 و PGF2 α در بافت را پایین می‌آورد. اثر
ضدالتهابی آن بیشتر از اسپرین می‌باشد ولیکن
در مطالعات حیوانی اثر ضدالتهابی آن کمتر از



پروستاگلاندین می‌تواند توجیهی بر تضعیف کنترل فشارخون یا اثر مدری باشد. تولمتین از طریق تحریک مستقیم مخاط معدی و مهار ساخت پروستاگلاندینهای مخاط سلولی می‌تواند موجب زخمهای معدی گردد.

فارماکوکینتیک

تولمتین به سرعت و تقریباً به‌طور کامل (۹۹ درصد) پس از تجویز خوراکی جذب می‌شود، زمان رسیدن به اوج غلظت پلاسمایی دارو، ۱-۲۵/۰ ساعت پس از مصرف دارو صورت می‌گیرد و قله غلظت پلاسمایی پس از مصرف یک دوز ۳۰۰ میلی‌گرمی، تقریباً ۳۰ میلی‌گرم بر لیتر می‌باشد. متابولیسم اولیه (Presystemic) ناچیز به نظر می‌رسد. نیمه عمر متوسط این دارو ۶/۸ ساعت (محدوده ۵/۵-۸/۵ ساعت) می‌باشد. میزان اتصال تولمتین به پروتئینهای پلاسمایی بالا بوده (۹۹/۷ درصد) در نتیجه حجم توزیع آن فقط ۰/۹ لیتر بر کیلوگرم می‌باشد.

اطلاعاتی راجع به میزان دارو در مغز / مایع مغزی نخاعی، عبور دارو از جفت یا ترشح آن در شیر انسان در دست نمی‌باشد. میزان نفوذ تولمتین به مایع مفصلی (سینوویال) مناسب بوده به‌طوری‌که غلظت آن بیشتر از غلظت پلاسمایی دارو می‌شود. تولمتین عمدتاً در کبد متابولیزه می‌گردد، دفع دارو عمدتاً کلیوی بوده و از این راه ۱۵٪ از داروی قابل دفع به صورت تغییر نیافته خارج می‌شود. احتمال دارد که حذف دارو در بیماری کبدی مختل گردد اما نارسایی

سایر مهارکننده‌های پروستاگلاندینی بر زمان زایمان نوزاد موش بزرگ اثر دارد.

داروشناسی بالینی

تولمتین یک داروی ضد درد و التهاب موثر در کارهای بالینی بوده و در درمان آرتروز روماتوئید و استئوآرتروز به‌کار می‌رود. دوز معمول آن ۱۸۰۰-۶۰۰ میلی‌گرم در روز می‌باشد. تولمتین در محدوده دوز درمانی ارتباط مقدار-پاسخ خطی دارد، در محدوده دوز ۸۰۰-۲۰۰ میلی‌گرم، نیمه عمر دارو کمی افزایش می‌یابد که از لحاظ بالینی قابل توجه نمی‌باشد. این دارو از لحاظ کارآیی و عوارض جانبی در کارآزماییهای بالینی به اندازه ایندومتاسین مؤثر می‌باشد. تولمتین درد و تورم مفصل را در بیماران آرتروز روماتوئیدی کاهش می‌دهد اما در دراز مدت هیچ‌گونه اثری بر روند بیماری ندارد. تولمتین تولید ترمبوکسان پلاکتی را مهار کرده و زمان خونریزی را افزایش می‌دهد. تولمتین با مهار ساخت پروستاگلاندین در رحم، شروع زایمان را به تعویق می‌اندازد.

تولمتین هیچ‌گونه اثری بر عملکرد کلیوی افراد طبیعی و سالم ندارد ولیکن همانند سایر NSAIDs می‌تواند عملکرد کلیوی را در بیمارانی که عملکرد کلیه آنها وابسته به تولید پروستاگلاندین E2 می‌باشد (به عنوان مثال در نارسایی کلیوی، پرفشاری خون شدید، نفروپاتی دیابتی، سیروز کبدی) بدتر نماید. چنانچه یک NSAID توأم با یک داروی مدر یا کاهنده فشارخون تجویز گردد، مهار ساخت



کلیوی و تضعیف عملکرد کلیه با افزایش سن اثر قابل توجهی بر کینتیک این دارو ندارند.

کاربرد در مانی

موارد مصرف

- ۱- آرتريت روماتويد
 - ۲- استئوآرتريت
 - ۳- اسپوندیلیت انکیلوز دهنده
 - ۴- اختلالات اطراف مفصلی
- #### موارد منع مصرف
- ۱- زخم گوارشی
 - ۲- حساسیت بیش از حد به دارو
- #### روش مصرف

دوز معمول برای بزرگسالان ۱۸۰۰-۶۰۰ میلی‌گرم در روز می‌باشد که در ۲، ۳ یا چهار دوز منقسم بسته به پاسخ بیمار و شدت بیماری تجویز می‌گردد. دوز دارو در آرتريت روماتويد جوانان ۲۵-۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز و در ۲-۴ دوز منقسم می‌باشد. حداکثر دوز مصرفی ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز یا ۱۸۰۰ میلی‌گرم در روز بر حسب وزن بدن است.

موارد مصرف

۱- آرتريت روماتويد

مطالعات دوسویه کور نشان داده‌اند که تولمتین بسیار بهتر از دارونما بوده و در بهبود وضعیت بیماران آرتريت روماتويدی به اندازه آسپرین یا ایندومتاسین مؤثر می‌باشد.

تولمتین همانند سایر داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی با اثر ضدالتهابی بر روی مفاصل موجب کاهش تعداد مفاصل ملتهب همچنین کاهش مدت زمان خشکی مفاصل هنگام صبح زود و بهبود توان فعالیتی بیمار می‌گردد.

جذب خوراکی	۹۹ درصد
متابولیسم اولیه	جزیی
محدوده نیمه عمر پلاسمایی	۵/۵-۸/۵ ساعت
متوسط نیمه عمر	پلاسمایی ۶/۸ ساعت
حجم توزیع	۰/۰۹۸ لیتر بر کیلوگرم
میزان اتصال به پروتئین‌های پلازما	۹۹/۷ درصد

ارتباط غلظت با اثر

کارآیی بالینی تولمتین همانند سایر داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی ارتباط مستقیمی با غلظت پلاسمایی دارو نداشته و هیچ گونه محدوده درمانی با آن مشخص نشده است. به علاوه ارتباط بین پاسخ بالینی و غلظت پلاسمایی دارو بسیار ضعیف می‌باشد.

متابولیسم

تولمتین در کبد متابولیزه شده و ۹۹ درصد دوز عمدتاً در ۸ ساعت اول در ادرار ترشح می‌گردد این دارو چرخه کیدی- روده‌ای ندارد. مسیر اصلی متابولیسم این دارو، N-متیلاسیون و اکسیداسیون می‌باشد. ۷۳ درصد دارو به صورت متابولیت‌های دی‌کربوکسیلیک اسید و ۱۲ درصد به صورت مزدوج گلوکوروناید دفع می‌گردند. ده درصد از دوز به صورت تغییر نیافته دفع می‌گردد. هیچ یک از متابولیتها از لحاظ فارماکولوژیک فعال نمی‌باشند.

۲- استنواآرتیت

تولمتین یا اثرات ضدالتهاب و ضد درد در بیماران اوستئوآرتیتی موجب بهبود توان فعالیت، افزایش مسافت قدم زدن و احساس نیروی بیشتر در بیمار می‌گردد. کارآیی تولمتین با آسپرین برابر است، در حالیکه عوارض جانبی کمتری را موجب می‌گردد.

۳- اسپوندیلیت آنکیلوزدهنده

کارآیی برابر و مشابه تولمتین با سایر داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی در درمان این بیماری به اثبات رسیده است.

۴- اختلالات اطراف مفصلی

تولمتین برای درمان این بیماریها نیز به کار رفته است.

موارد منع مصرف

۱- زخم گوارش

تولمتین همانند تمام داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی در بیماران مبتلا به زخم فعال گوارشی منع مصرف داشته و برای درمان این بیماران باید از دارویی که زخم گوارشی ایجاد نمی‌کند، استفاده شود.

۲- حساسیت بیش از حد به دارو

سابقه واکنش آلرژیک به این دارو یک مورد منع مصرف برای کاربرد آن تلقی می‌شود. این دارو در بیمارانی که سابقه حساسیت به آسپرین یا سایر داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی دارند باید با احتیاط تجویز گردد.

عوارض جانبی

عوارض بالقوه خطرناک

عوارض بالقوه کشنده تولمتین شبیه سایر داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی می‌باشد که عبارتند از خونریزی از دستگاه گوارش و آنافیلاکسی که البته عوارض آنافیلاکتیک بسیار نادر بوده و با تولمتین شایعتر از سایر داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی نمی‌باشند. سایر مشکلات احتمالی شامل نارسایی کلیوی، نارسایی کبدی و آگرانولوسیتوز هستند. شایعترین عوارض جانبی خطرناک و شدید، عوارض آلرژیک / آنافیلاکتیک بوده که میزان دقیق بروز آنها مشخص نمی‌باشد. از آنجایی که تولمتین حجم مایع خارج سلولی را افزایش می‌دهد باید در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی با احتیاط تجویز شود.

مسمومیت حاد

جهت درمان علامتی مسمومیت با تولمتین، شستشوی معدی و تجویز زغال فعال توصیه شده است، پس از اقدام فوق عملکرد کبدی و کلیوی نیز تحت نظر قرار گرفته است. مسمومیت با ۴۰۰۰ میلی گرم از این دارو به طرز موفقیت آمیزی درمان شده است. با این حال مسمومیت با ۶۰۰۰ میلی گرم از این دارو کشنده بوده علایم اصلی آن در ارتباط با دستگاه گوارشی و سیستم عصبی مرکزی می‌باشند.

عوارض جانبی شدید یا غیر قابل برگشت

به جز عوارضی که در بالا آمده است، هیچ گزارشی دیگری در دست نمی‌باشد.



عوارض جانبی علامتی

طی یک بررسی گذشته‌نگر در ۱۰۰۰ بیمار آرتریت روماتوئیدی، عوارض جانبی به ترتیب شیوع عبارت بوده‌اند از: تهوع (۱۱ درصد)، اختلالات گوارشی، سردرد، افزایش وزن، پرفشاری خون، اسهال، کاهش وزن (۵ درصد)، گیجی، نفخ، استفراغ، راش، خیز، کاهش حس شنوایی، وزوز گوش و اختلالات بینایی.

گروه‌های پرخطر

نوزادان

مصرف این دارو در نوزادان توصیه نمی‌گردد.

شیردهی

تولمتین در شیر انسان ترشح می‌شود. هر چند میزان داروی ترشح شده در شیر مشخص نیست با وجود این مادرانی که از این دارو استفاده می‌کنند باید شیردهی را قطع کنند چون که احتمال بروز عوارض جانبی داروهای مهارکننده پروستاگلاندین در نوزادان وجود دارد.

اطفال

مصرف این دارو در اطفال زیر ۲ سال منع شده اما مشکل خاصی در اطفال بالاتر از دو سال وجود ندارد.

خانمهای حامله

مصرف این دارو در خلال حاملگی توصیه

نمی‌شود.

سالمندان

یکی از توصیه‌های تولیدکنندگان این دارو، کاهش دوز در سالمندان به ویژه سالمندان دچار اختلال کلیوی می‌باشد. از آنجا که ۱۰ درصد از دارو به صورت تغییر نیافته دفع می‌شود، احتمال تجمع آن بسیار کم بوده و هشدارهای مربوط به سالمندان احتمالاً به خاطر عوارض مربوط به دستگاه گوارش می‌باشد.

تداخلات دارویی

تداخلات بالقوه خطرناک

ضدانعقادها

زمان پروترومبین در بیمارانی که تحت درمان با ضدانعقادها می‌باشند ممکن است افزایش یابد.

تداخلات بالقوه مفید

تولمتین بالقوه اثر نگهدارنده (حافظ) استروئید داشته و در صورت مصرف همزمان با استامینوفن نیز اثر تقویتی یا افزایش‌دهنده دارد.

منبع:

Dolleryc. Therapeutic Drugs. 2nd ed. Churchill-Livingstone; 1999: T123 - T137.

