

گزارش‌های دارویی



دکتر ناهید نیات دوست
کارشناس امور دارویی

۱۹۹۶ از طرف FDA مجاز اعلام شدند. با این حال تجویز فن فلورامین یا دکسفن فلورامین به تنهایی یا در ترکیب با یک ضد اشتها دیگر مثل فن ترمین آن هم برای مدت زمان طولانی توسط پزشکان امریکایی معمول بوده است. این ترکیب دارویی، فن-فن (Fen-phen) و دکسفن-فن (dexfen-phen) نام دارد و علیرغم این که FDA

بیماری دریچه قلبی ناشی از فن فلورامین و فن ترمین

فن فلورامین و دکسفن فلورامین بیش از ۳۰ سال است که به عنوان داروهای ضد اشتها وارد بازار دارویی تعدادی از کشورهای صنعتی شده‌اند. مصرف فن فلورامین در ۱۹۷۳ و استرئوایزومر آن دکسفن فلورامین در آوریل

مصرف ترکیب این دو دارو را مجاز ندانسته، تعداد کل نسخه‌های تجویزی برای فن-فن در ۱۹۹۶ در امریکا بالغ بر ۱۸ میلیون تخمین زده شده است (۱ و ۲).

در سال ۱۹۹۶ کمیته فرآورده‌های دارویی اختصاصی (CPMP) در اتحادیه اروپا محدودیت‌هایی را در مورد مصرف داروهای ضد اشتهای مرکزی عمل‌کننده (شامل فن‌فلورامین، دکسفن‌فلورامین، فن‌مترازین، مازیندول و فن‌ترمین) به علت خطر هیپرتانسیون اولیه ریوی شدید و غالباً کشنده آنها انتشار داد (۲). این داروها ممکن است به واسطه اثر انقباض عروقی سروتونین یا تغییر دپولاریزاسیون غشای عضله صاف عروق ریوی موجب هیپرتانسیون ریوی گردند (۱).

در حال حاضر گزارشات زیادی حاکی از آن است که مصرف فن‌فلورامین و دکسفن‌فلورامین به تنهایی یا در ترکیب با فن‌ترمین در ایجاد نقص‌های دریچه قلبی و اکوکاردیوگرام غیر طبیعی نقش دارد.

H.M. Connolly و همکاران در ۱۹۹۷ گزارش بیماری دریچه قلبی را در ۲۴ زن تحت درمان با فن‌فلورامین - فن‌ترمین (که سابقه هیچ گونه بیماری قلبی نداشتند) انتشار دادند. علائم قلبی - عروقی نظیر دیس پنه، ادم، نارسایی اجتناقی قلبی، تپش قلب، درد سینه و مورمور قلبی دز آنها مشهود بود و اکوکاردیوگرافی، مورفولوژی غیر طبیعی دریچه‌ای و برگشت خون (regurgitation) را در همه بیماران ۶۰-۱ ماه پس از شروع درمان اثبات کرد. هر دو دریچه راست و چپ گرفتار شده و یک ظاهر سفید براق داشتند. مشخصات

هیستوپاتولوژیکی با مشخصات بیماری دریچه‌ای ناشی از کارسینوئید و مصرف ارگوتامین تشابه داشت و در ۸ تن از بیماران شواهدی مبنی بر هیپرتانسیون ریوی نیز وجود داشت (۱ و ۲).

تا سپتامبر ۱۹۹۷، FDA بالغ بر ۱۰۰ گزارش از بیماری دریچه قلبی که اساساً با مصرف فن‌فلورامین یا دکسفن‌فلورامین به تنهایی یا ترکیب آنها با فن‌ترمین در ارتباط بوده، دریافت کرده است. به علاوه از ۲۹۱ بیمار بدون علائم نیز که تحت درمان با این داروها بودند و با الکتروکاردیوگرام تحت بررسی قرار گرفتند، تقریباً ۳۰٪ کارکرد غیر طبیعی دریچه و برگشت اولیه خون آئورتی را نشان دادند (۲).

فن‌فلورامین یک آمین سمپاتومیمتیک است که اثر ضد اشتهای آن از طریق فعال ساختن مسیرهای سروتونرژیک در مغز واسطه‌گری می‌شود. فن‌فلورامین رهایی سریع سروتونین را تحریک و باز جذب آن را مهار می‌کند و ممکن است یک فعالیت آگونیستی روی گیرنده نیز داشته باشد و در نتیجه سروتونین را برای متابولیسم و تخریب، هر چه بیشتر مستعد سازد. به نظر می‌رسد d فن‌فلورامین (دکسفن‌فلورامین) برای سیستم سروتونرژیک مرکزی نسبتاً انتخابی باشد. فن‌ترمین یک داروی نورآدرنرژیک است. دوزهای معمول مورد استفاده این داروها ۱۲۰-۲۰ mg و ۲۷/۵-۱۸/۷۵ mg رزین فن‌ترمین یا ۲۰-۱۵ mg فن‌ترمین هیدروکلراید در روز می‌باشد (۱).

بیماران مبتلا به سندرم کارسینوئید در

صورتی که گرفتاری قلبی نیز داشته باشند، مقادیر بالایی از سروتونین در گردش خون را دارا هستند و بنابراین به نظر می‌رسد آسیب دریچه‌ای در این بیماران به واسطه سروتونین باشد.

بیماری قلبی ناشی از این سندرم به صورت فیبروپلازی مشخص می‌شود که ابتدا اندوکاردیوم دریچه‌ای طرف راست را گرفتار می‌سازد. مکانیسم پاتوفیزیولوژیک بیماری دریچه‌ای ناشی از مصرف آکالوئیدهای ارگو اثبات نشده اما تشابه ساختمان شیمیایی سروتونین، متی سرژید و ارگوتامین می‌تواند کلید حل معما باشد. بیماری دریچه‌ای ناشی از کارسینوئید و ارگوتامین از نظر میکروسکوپی یکسان و همراه با تغییرات فیبروتیک بوده و مشخصات پاتولوژیکی، جراحی و اکوکاردیوگرافیک هر دو قابل تمایز با اختلال ناشی از مصرف فن فلورامین - فن ترمین بوده است. فن فلورامین متابولیسیم سروتونین را در مغز تغییر می‌دهد. فن ترمین با کلیرنس ریوی سروتونین تداخل دارد که این امر می‌تواند ارتباط آن را با هیپرتانسیون اولیه ریوی توضیح دهد.

Connolly و همکاران هر چند مقادیر سروتونین را در بیماران خود اندازه‌گیری نکرده‌اند، اما عقیده دارند که ترکیب فن فلورامین و فن ترمین ممکن است اثر افزایش غلظت سروتونین در گردش را تقویت کرده و منجر به آسیب دریچه‌ای مشابه با آسیب ناشی از سندرم کارسینوئید یا مصرف فرآورده‌های ارگو شود و نتیجه می‌گیرند که بیماران مورد نظر برای دریافت این داروها

باید از عوارض جانبی بالقوه و جدی آنها از قبیل هیپرتانسیون ریوی یا بیماری دریچه قلبی آگاه شوند و بررسی‌های گسترده‌تری لازم است تا سلامتی سایر داروهای ضد اشتهای مرکزی عمل‌کننده مورد قضاوت قرار گیرد (۱ و ۲).

خطرات آنتی هیستامین‌های غیر سداتیو
مرکز مشارکت سازمان جهانی بهداشت برای نظارت بین المللی دارو در Uppsala در سوئد نمودار گزارش‌های حاصله از ۱۷ کشور جهان را در رابطه با خطرات ۵ آنتی هیستامین غیر سداتیو آکریواستین (Acrivastine)، آستمیزول (astemizole)، ستیریزین (cetirizine)، لوراتادین (Loratadine) و ترفنادین (Terfenadine) مورد بررسی قرار داده و افزایش خطر مشکلات قلبی و مرگ ناشی از آنها را تایید کرده است. در کل عوارض همه این داروها مشابهت‌هایی داشته، اما به نظر می‌رسد که ترفنادین و آستمیزول تمایلی به بلوک کانالهای پتاسیمی عضله قلبی داشته باشند که با طولانی شدن QT و آریتمی قلبی ارتباط دارد. برعکس نشان داده شده که لوراتادین فاقد چنین اثری است. محققین نتیجه می‌گیرند که جاننشین‌های ترفنادین روشهای اثر یکسانی داشته و نظارت دقیق بر نمودار مقایسه‌ای فواید و مضرات همه آنتی هیستامین‌های غیر سداتیو ضروری است (۳ و ۴).

ارزیابی مشابهی در اروپا نیز توسط کمیته فرآورده‌های دارویی اختصاصی (CPMP) صورت گرفته است و در این راستا کشورهای مثل استرالیا، فرانسه، لوکزامبورگ، یونان،

امریکا و انگلستان اقداماتی را جهت محدودیت دسترسی به ترفنادین انجام داده‌اند (۳). علیرغم این‌که کمیته نظارت بر ایمنی داروها در انگلستان (CSM) طی سالهای ۱۹۹۴-۱۹۹۲ هشدارهایی را در رابطه با خطرات مصرف ترفنادین در صورت داشتن بیماری‌های قلبی و کبدی و یا مصرف همزمان با داروهای ضد قارچ و آنتی بیوتیکهایی که با ترفنادین تداخل دارند، انتشار داده بود، باز هم گزارش مواردی از آریتمی قلبی جدی و کشنده ادامه داشته است. CSM مجدداً توصیه می‌کند که ترفنادین باید تنها با تجویز پزشک مصرف شود و علاوه بر رعایت دوز توصیه شده (حداکثر ۱۲۰ mg در روز در بزرگسالان) از مصرف آن در بیماران مبتلا به ناراحتی قلبی و کبدی و مصرف آن همراه با آب گریپ فروت اجتناب شود. در حال حاضر هر چند جانشین‌های ترفنادین در داروخانه‌ها بدون نسخه قابل دسترسی‌اند، اما CSM رعایت احتیاط در مورد همه آنتی هیستامین‌های غیر سداتیو را لازم می‌داند (۴).

در آلمان نیز انستیتوی فدرال داروها و توصیه‌های پزشکی گزارشاتی از «Torsades de pointes» و مرگ ناشی از ترفنادین و آستمیزول دریافت کرده و از پزشکان خواسته است عوارض قلبی - عروقی و بخصوص آریتمی قلبی همراه با این داروها را کنترل و گزارش نمایند. به نظر می‌رسد محدود کردن مصرف ترفنادین به صورت تجویز با نسخه پزشک می‌تواند در ارزیابی بهتر خطرات آن سودمند باشد (۳).

آیا می‌توان بیماری عروق کرونر را با آنتی بیوتیک‌ها درمان کرد؟

E.Gurfinkel و همکاران در آرژانتین اثرات «روکسیتریومایسین roxithromycin» (یک آنتی بیوتیک ماکرولیدی ضد کلامیدیا) را در ۲۰۲ بیمار مبتلا به آنژین ناپایدار یا انفارکتوس قلبی غیر وابسته به موج Q مورد بررسی قرار دادند. آنها یک گروه ۱۰۲ نفره را برای دریافت ۱۵۰ mg روکسیتریومایسین خوراکی، دوبار در روز و ۱۰۰ نفر را برای دریافت پلاسبوی خوراکی دوبار در روز به مدت یک ماه به طور تصادفی تعیین کردند و بالغ بر ۶ ماه آنها را تحت پیگیری قرار دادند. از سه جنبه یعنی میزان عود ایسکمی شدید، انفارکتوس قلبی و مرگ ایسکمیک، کاهش قابل توجهی در گروه روکسیتریومایسین در مقایسه با گروه پلاسبو مشاهده شد (۶).

کلامیدیا پنومونیا یک ارگانیزم داخل سلولی است که ارتباط آن با بیماری عروق کرونر، آتروسکلروزیس کاروتید و سکته قلبی در مطالعات کنترل شده موردی نشان داده شده است. هر چند این ارگانیزم به عنوان یک علت شایع عفونت مجاری تنفسی شناخته شده است اما امکان ارتباطی بین بیماری کرونری و عفونت ناشی از آن نیز وجود دارد. محققین دیگری ارتباط بین بیماری کرونر قلبی و حضور تیتراهای بالای آنتی بادی ضد کلامیدیا پنومونیا را اثبات کرده‌اند و در این راستا Gupta و همکاران با استفاده از «آزیترومایسین azithromycin» کاهش در تیتراهای آنتی بادی را نشان داده‌اند (۵ و ۶).

آیا احتمال دارد ریشه کن سازی کلامیدیا یک وسیله ثانویه پیشگیری از بیماری عروق

کروتر باشد؟

آیا این ارگانسیم تنها یک ناظر بی طرف در وقوع این حوادث است و یا این که خود عامل ایجاد آسیب اندوتلیال و ترومبوز و آتروژنز می باشد؟ شاید هم سایر خصوصیات آنتی بیوتیکها نظیر طیف وسیع اثر آنها در مقابل سایر ارگانسیمهای عفونت زا و اثرات ضد التهاب، آنتی اکسیدان و یا آنتی ترومبوتیک آنها (که ممکن است همگی نیز کاملاً شناسایی نشده باشند) مسؤل اثرات مثبت این داروها باشد. شاید هم بیش از یک ارگانسیم (برای مثال کلامیدیاپنومونیا و هلیکوباکترپیلوری) به صورت سینرژیستی در وقوع بیماری دخالت داشته باشد. موضوعات دیگری مثل ارتباط میزان عفونت با نژادهای مختلف و جنسیت نیز باید مورد بررسی قرار گیرند. اگر این روش درمانی مورد تأیید قرار گیرد، شاید روزی فرا رسد که آنتی بیوتیکها نیز در کنار داروهای استاندارد بیماران مبتلا به بیماری عروق کروتر، جزو برنامه درمانی آنها قرار گیرند (۵).

نقش قرصهای مکیدنی «روی» در درمان سرماخوردگی

مصرف قرصهای مکیدنی «روی» در درمان سرماخوردگی اولین بار با مشاهده تصادفی یک دختر بچه ۲ ساله که به علت لوسمی حاد لنفوسیتیک تحت شیمی درمانی بود، آغاز شد. وی برای کمک به تحریک پاسخ دهی لنفوسیت های T-Cell به میزان ۵۰mg گلوکونات روی دریافت می کرد. این بیمار که متعاقباً به سرماخوردگی مبتلا شد، در عرض چند ساعت

پس از انحلال قرص «گلوکونات روی» در دهان از سرماخوردگی بهبودی یافت. این مشاهده محققان را به انجام آزمایشاتی در این رابطه تشویق کرد که هر چند در مجموع با نتایج پیچیده ای همراه بودند، اما به نظر می رسد که قرصهای مکیدنی «گلوکونات روی» وقتی در دوز و فرمولاسیون مناسب به کار روند، می توانند در کاهش مدت و شدت علائم سرماخوردگی موثر باشند. به خاطر برخی عوامل که می توانند بر کارایی تأثیر بگذارند، فقط باید فرمولاسیونهای از قرصهای مکیدنی «روی» مورد استفاده قرار گیرند که سودمندی آنها در مطالعات بالینی به خوبی نشان داده شده است. معلوم شده است که قرصهای مکیدنی «گلوکونات - گلیسین روی» حاوی ۱۲/۳mg از عنصر «روی»، موثر و تا حد نسبتاً خوبی قابل تحمل می باشند. طعم نامطبوع فلزی و تهوع، شایع ترین عوارض جانبی همراه با این دارو هستند و بیماران باید نقش فعالی در مرحله تصمیم گیری داشته باشند و سودمندی قرصهای مکیدنی را در کاهش مدت سرماخوردگی در مقابل عوارض جانبی احتمالی بسنجند. اگر بیماران مصرف قرصهای مکیدنی را انتخاب کنند، باید با شروع اولین علائم سرماخوردگی، مصرف دارو را آغاز کنند و در ساعات بیداری هر ۲ ساعت یک قرص مکیدنی مصرف کنند و درمان باید در مدت بیماری ادامه یابد. به بیماران باید آموزش داده شود برای کاهش حالت تهوع، قرصهای مکیدنی را با معده خالی مصرف نکنند. هم چنین تا یک ساعت پس از مصرف قرصهای مکیدنی جهت کاهش احتمال تشکیل کمپلکس یونهای «روی» و در نتیجه

کاهش کارایی، از مصرف نوشیدنی‌های حاوی اسید سیتریک خودداری کنند. اسید سیتریک و اسیدتارتیک به عنوان شلاتورهای یون «روی» شناخته شده‌اند، اما توانایی مانیتول و سوربیتول نیز در شلاته کردن آن مورد بحث می‌باشد. به نظر می‌رسد تداخلی هم بین قرصهای مکیدنی و برخی آن‌تی‌بیوتیکها مثل تتراسیکلین و سیپروفلوکساسین وجود داشته باشد.

مکانیسم دقیق اثر قرصهای مکیدنی «روی» روشن نشده است، اما احتمالاً به چند روش از جمله پیشگیری از تشکیل پروتئین‌های کپسید ویروسی، تثبیت و حفاظت غشاهای سلولی و افزایش تولید گاماانترفرون اثرات خود را اعمال کنند. گرانولهای ماست سل‌ها علاوه بر هیستامین، هپارین و سایر ترکیبات بیوشیمیایی، حاوی مقدار معینی از Zn^{2+} هستند که به نظر می‌رسد ریلیز «روی» از ماست سل‌ها نقش مهمی در تخریب هیستامین و پایان یافتن التهاب در سرماخوردگی داشته باشد. در سرم انسانی «روی» از ریلیز هیستامین از گرانولهای ماست سل‌ها پیشگیری می‌کند و این فعالیت در غلظت 0.1 mmol/L روی به حداکثر می‌رسد. از نظر فارماکولوژیکی احتمال دارد «روی» فعالیت خود را تنها به شکل Zn^{2+} اعمال کند و مطالعات کنترل شده بیشتری برای تعیین مقدار Zn^{2+} انتشار یافته از قرصهای مکیدنی در هر دو pH فیزیولوژیکی و بزاقی باید انجام گیرد تا مشخص شود کدامیک از این فاکتورها همبستگی بهتری با کارایی دارو دارند. تجویز فرم مکیدنی «روی» بر درمان خوراکی از این نظر ارجحیت دارد که تجویز خوراکی ممکن است با

مسمومیت سیستمیک همراه باشد و نیز قرصهای مکیدنی قادر به تولید غلظت‌های بالایی از «روی» به صورت موضعی در بزاق هستند که در اعمال اثرات فارماکولوژیک آن اهمیت دارد.

هر چند قرصهای مکیدنی «استات روی» در امریکا مجوز مصرف در درمان سرماخوردگی به دست آورده‌اند و ادعا شده که از نظر کارایی و سلامتی و طعم بهتر از «گلوکونات روی» می‌باشند ولی مطالعات بیشتری برای تعیین کارایی فرمولاسیونهای مختلف قرصهای مکیدنی «روی» لازم است. هم چنین تا زمانی که نتایج بررسی‌های در حال انجام بر روی کودکان مشخص نشده، از مصرف قرصهای مکیدنی «روی» در کودکان باید اجتناب شود (۷).

منابع:

1. Connolly, H.M. et al , Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine, N Engl J Med. 1997; 337:581-588
2. Reports on Individual drugs, WHO Drug Information. 1997; 11: 240-241.
3. Regulatory matters, WHO Drug Information . 1997; 11:67-68
4. Clark, S. Dangers of non-sedating antihistamines, Lancet. 1997; 349: 1268.
5. Lip, G. Beevers, D.G, Can we treat coronary artery disease with antibiotics? Lancet. 1997; 350: 378-379.
6. Gurfinkel , E. Bozovich, G. Daroca, A. Beck, E. Mautner, B. Randomised trial of roxithromycin in non-Q-Wave coronary syndromes: ROXIS Pilot study, Lancet. 1997; 350: 404-407
7. Garland, M.L. Hagemeyer, K.O. The role of zinc Lozenges in treatment of the common cold, Ann Pharmacother. 1998; 32:63-69.