



## گزارش‌های دارویی

دکتر محمد حسین پورغلامی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

فرمولاسیون‌های کوتاه اثر نیفدیپین بهتر است که اصلاً مورد استفاده قرار نگیرند و یا در صورت نیاز (به خصوص با دوزهای بالا) با احتیاط فراوان در درمان هیپرتانسیون، آنژین و آنقارکتوس میوکارد به کار گرفته شوند.

نیفدیپین - خطر فرمولاسیون‌های کوتاه اثر انستیتوهای قلب، ریه و خون آمریکا بیانیه‌ای را در زمینه مصرف داروهای مسدودکننده کانال کلسیم منتشر نموده است. در این بیانیه به پزشکان هشدار داده شده است که

در یک گروه آبی، این کمیته گزارشات اخیر مبنی بر اثرات زیان آور نیفدیپین و دیگر داروهای مسدد کانال کلسیم را مورد بررسی قرار داد. این گزارشات حاکی از آنند که مصرف نیفدیپین و احتمالاً همینطور دیگر داروهای مسدد کانال کلسیم، با افزایش احتمال مرگ ناشی از آنفارکتوس میوکارد ارتباط دارند.

در این زمینه، به خصوص اطلاعات متقاعد کننده‌ای از یک مطالعه بالینی بزرگ که در برگیرنده ۸۰۰۰ بیمار مبتلا به بیماری کرونر بوده است مورد بررسی قرار گرفت.

اثر مشترک این ترکیبات، وقفه ورود یون کلسیم به درون سلولهای عضلات صاف عروق خونی و سلولهای میوکارد می‌باشد.

**99 ریسک آنفارکتوس میوکارد در بیمارانی که یک داروی مسدد کانال کلسیمی دریافت می‌کردند، ۶۰ درصد بیشتر از بقیه گروه‌ها بوده است 66**

در نتیجه، این ترکیبات انقباض پذیری را کاهش داده، تولید و گسترش جریان را کم کرده و از تونسیته شریان کرونر نیز می‌کاهند. امروزه، تعداد کثیری داروهای مسدد کانال کلسیمی موجود می‌باشند که سه داروی عمده این گروه (نیفدیپین، وراپامیل و دیلتیازم) از نظر شیمیائی و فارماکولوژیک با هم تفاوت‌هایی دارند. از همه مهمتر اینکه، نیفدیپین عمدتاً بر روی عضلات صاف عروقی تأثیر گذارده و موجب گشاد شدن عروق کرونر و شریانهای محیطی می‌گردد در حالیکه هم نیفدیپین و هم دیلتیازم اثر تضعیفی کمتری از وراپامیل بر روی میوکارد دارند.

تاکنون مشخص نشده است که درمان با دیلتیازم یا وراپامیل نیز همان خطرات نسبت داده شده به نیفدیپین را نیز داشته باشند. در یکی از مطالعاتی که اخیراً به چاپ رسیده است ریسک آنفارکتوس میوکارد در بین بیماران مبتلا به هیپرتانسیون که یکی از رژیمهای زیر را دریافت می‌کرده‌اند مورد بررسی قرار گرفته است:

■ یک داروی بتابلوکر

■ یک فرمولاسیون کوتاه اثر نیفدیپین، وراپامیل یا دیلتیازم

■ یک دیورتیک به همراه یک داروی مسدد کانال کلسیمی

در کل، ریسک آنفارکتوس میوکارد در بیمارانی که یک داروی مسدد کانال کلسیمی دریافت می‌کردند ۶۰ درصد بیشتر از بقیه گروه‌ها بوده است. در مطالعه دیگری که نتایج کامل آن بزوردی منتشر خواهد شد، از نظر آماری افزایش خطر مرگ فقط در مورد نیفدیپین بوده است و در مورد دو داروی دیگر یعنی وراپامیل و دیلتیازم این اثر از نظر آماری معنی دار نبوده است.

این کمیته مکانیزمهای احتمالی مرتبط با بروز این اثر جانبی را مورد بررسی قرار داده است. یادآوری شده است که به خصوص در موارد پیشرفته بیماری کرونر، گشادای عروقی ناشی از داروهای مسدد کانال کلسیمی و به خصوص نیفدیپین، ممکن است از طریق گشادای انتخابی عروق کولاترال (هم‌بر) نسبتاً سالم، موجب منحرف شدن جریان خون از نواحی ایسکمیک قلب گردد.

احتمال بروز این اثر سالهاست که مشخص

گردیده و حتی در بروشورهای دارو نیز قید شده است. در بعضی از این بروشورها صریحاً آمده است که در گروه کوچکی از بیماران، مدت کوتاهی بعد از مصرف، نیفدیپین موجب بروز دردهای ایسکمیک شده است.

این کمیته توصیه نموده است که نیفدیپین کوتاه اثر باید در ابتدا با دوز ۱۰ میلی‌گرم سه بار در روز تجویز گردد و فقط در موارد استثنایی، مقدار مصرف به حداکثر ۲۰ میلی‌گرم سه بار در روز افزایش داده شود. نتایج بدست آمده در آمریکا، حاکی از آنند که این عارضه جانبی نیفدیپین رابطه مستقیم با مقدار مصرفی دارد و حتی با مقادیر ۶۰ میلی‌گرم در روز به خوبی آشکار است.

این کمیته نتیجه‌گیری و به پزشکان توصیه نموده است که در حالیکه نشان داده شده است بعضی از داروهای بتا- بلوکر احتمال آنفارکتوس مجدد (در دوران بعد از آنفارکتوس) و همینطور مرگ را کم می‌کنند، داروهای مسدود کننده کانال کلسیمی چنین اثری نداشته و بنابراین ضرورتی ندارد که در دوران بعد از آنفارکتوس مورد استفاده قرار گیرند مگر جهت درمان نشانه‌ای. علاوه بر این، در حالیکه بعضی رژیم‌های دارویی دیگر هنوز به خوبی مورد ارزیابی قرار نگرفته‌اند اما مطالعات نشان داده‌اند که در درمان هیپرتانسیون مصرف دیورتیک - بتابلوکر موجب کاهش حوادث عمده قلبی - عروقی می‌گردد. همچنین گفته شده است که اطلاعات موجود فقط نشانگر افزایش مرگ ناشی از مصرف فرآورده‌های کوتاه اثر نیفدیپین بوده و این نتایج ضرورتاً به فرآورده‌های طول‌اثرین دارو و یا حتی دیگر داروهای مسدود کننده کانال

کلسیمی (به جز کلاس دی‌هیدروپیریدین‌ها) مرتبط نمی‌باشد (۱).

استیل‌سالسیسیلیک اسید: یک اثر محافظتی در مقابل سرطان کولورکتال طی پنج سال گذشته نتایج منتشر شده از چندین مطالعه پیشنهاد نموده‌اند که استفاده مرتب از استیل‌سالسیسیلیک اسید (آسپیرین) احتمال ابتلاء به سرطان و آدنومای کولورکتال را کاهش می‌دهد. البته در این راستا نتایج منتشره از دو مطالعه دیگر وجود چنین رابطه‌ای را تأیید نکرده‌اند. بعضی مطالعات دیگر ضمن تأکید این رابطه، پیشنهاد کرده‌اند که دیگر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) نیز ممکن است چنین اثری داشته باشند. به نظر می‌رسد که شیوع تومورهای معده و کولون در بین مبتلایان به آرتریت روماتوئید که مدت‌های طولانی از آسپیرین یا دیگر داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی استفاده کرده‌اند کمتر باشد.

**نتایج منتشر شده از چندین مطالعه طی پنج سال اخیر پیشنهاد نموده‌اند که استفاده مرتب از استیل‌سالسیسیلیک اسید (آسپیرین) احتمال ابتلاء به سرطان و آدنومای کولورکتال را کاهش می‌دهد**

سولفاسالازین که در روده بزرگ به سولفاپیریدین و ۵-آمینوسالیسیلیک اسید تبدیل می‌شود نیز ظاهراً احتمال سرطان کولورکتال را در مبتلایان به کولیت اولسراتیو کاهش می‌دهد. آسپیرین، ایندومتاسین، پیروکسیکام و سولینداک همگی در آزمایشات انجام شده بر روی موش صحرایی، القاء

شیمیایی تومورهای روده بزرگ را مهار کرده‌اند.

اینکه این گروه دارویی چگونه اثرات ضدسرطانی خود را اعمال می‌کنند هنوز مورد بحث می‌باشد. نتایج بعضی از مطالعات انجام شده بر روی حیوانات، پیشنهاد کننده این امر می‌باشند. که این داروها فقط در مراحل اولیه تولید تومور موثر واقع می‌شوند. کلیه این ترکیبات در متابولیسم طبیعی سلولی اسید آراشیدونیک مداخله کرده و موجب استیله و وقفه آنزیم سیکلوآکسی ژناز می‌شوند. در نتیجه اسید آراشیدونیک به ایکوزانوئیدها (ترکیباتی چون ترومبوکسان‌ها، پروستاگلندین و پروستاگلندین‌ها) تبدیل نخواهد شد. در این حالت، اسید آراشیدونیک عمده‌ا از طریق آنزیم‌های لیبوآکسی ژناز به اسیدهای چرب هیدروکسی تبدیل می‌گردد. بعضی از این اسیدهای چرب ممکن است در تنظیم تکثیر سلولی نقش داشته و در بروز اثرات حفاظتی در مقابل سرطان کولورکتال مؤثر باشند.

اطلاعات موجود به وضوح مشخص نموده است که مصرف آسپیرین به طور بالقوه یکی از راه‌های جلوگیری از سرطان کولورکتال در افرادی است که احتمال بروز این بیماری در آنها بالاست. البته تا مشخص شدن دوز مؤثر و اندیکاسیون مناسب و مدت لازم برای مصرف دارو که منجر به این اثر حفاظتی می‌گردد، اساس مناسبی برای تنظیم یک رژیم درمانی دقیق وجود ندارد. مطالعات گذشته‌تر نشان داده‌اند که این اثر از نظر آماری وقتی چشمگیر و قابل توجه بوده است که شخص آسپیرین را به طور منظم برای ۲۰ سال یا بیشتر استفاده کرده باشد.

ظاهراً بیشترین اثر در افرادی بوده است که هفته‌ای ۴ عدد یا بیشتر آسپیرین در هفته مصرف کرده‌اند. البته محققین احتمال مؤثر بودن دوزهای کمتر نظیر آنچه که در بیماری کرونر مورد استفاده قرار می‌گیرد را رد نکرده‌اند و معتقدند که همین دوز پائین ممکن است برای بروز اثر حفاظتی در مقابل سرطان کولورکتال کافی باشد. گزارش شده است که این مقدار (۸۰ میلی‌گرم آسپیرین در روز) موجب کاهش غلظت پروستاگلندین‌ها در سلولهای اپیتلیال رکتال می‌شود. در مقاله‌ای دیگر به طور جدی پیشنهاد شده است، افرادی که احتمال ابتلا آنان به سرطان کولورکتال بالا می‌باشد و یا بیماران دیگر نظیر مبتلایان به بیماری التهابی روده، سرطان پستان، تخمدان، آندومتر، یا بیماران با سابقه ابتلاء قبلی به آدنوم یا سرطان کولورکتال می‌بایست یک روز در میان یک قرص ۳۲۵ میلی‌گرمی آسپیرین را مصرف نمایند مگر اینکه در آنها شرایط منع مصرف این دارو وجود داشته باشد.

سرطان کولورکتال یک بیماری شایع است و مشکلات ابتلاء به آن به مراتب بیشتر از مشکلات احتمالی مصرف درازمدت آسپیرین می‌باشد (۲).

#### منابع:

- (1) Nifedipine : Danger of short acting formulations. WHO Drug Information , 9 (4) : 220 - 221 , 1995.
- (2) Acetylsalicylic acid : a Protective effect against colorectal cancer. WHO Drug Information , 9 (4) : 210 - 211 , 1995.

