

آمیودارون - کلونازپام

تداخل اثر

ترجمه: دکتر حامد شفاوردی

مقدمه:

روز شروع کردند که متعاقباً به ۲۰۰ میلی‌گرم در روز با نتیجه مناسب کاهش داده شد. ۴ ماه بعد بیمار دچار تظاهراتی چون پاراستزی در کف پا و انقباضات میوکلونیک در اعضای انتهایی گردید که منجر به بیخوابی او می‌شد، داروهای تجویزی شامل اتالپریل ۵ میلی‌گرم در روز، آمیودارون ۲۰۰ میلی‌گرم در روز، فورزماید ۲۰ میلی‌گرم در روز، مکمل پتاسیم و کلسیم و ترکیبات مولتی‌ویتامین بود. به علت ناموفق بودن تجویز کینین به مقدار ۳۲۵ میلی‌گرم، کلونازپام به مقدار ۰/۵ میلی‌گرم در موقع خواب تجویز شد.

دو ماه بعد وی به افزایش وزن، ادم در پا که شدیدتر شدن نارسایی احتقانی قلب را نشان می‌داد، و همین‌طور اختلال تکلم، اشکال در راه رفتن، اختلال در خواب، گیجی، خشکی دهان و عدم نگهداری ادرار دچار گشت. کلونازپام قطع و دوز فورزماید به ۴۰ میلی‌گرم در روز افزایش یافت. وضعیت روانی بیمار بعد از ۵ روز به طور قابل ملاحظه‌ای بهبود یافت. بیمار کمتر در صحبت کردن دچار لکنت می‌شد و صحبت کردن وی تقریباً به حالت طبیعی بازگشته بود. وزن بیمار تغییری نکرد چون بنظر میرسد که طبق دستور از فورزماید استفاده نکرده است.

آمیودارون جزء داروهای ضدآریتمی کلاس III بوده که جهت درمان آریتمی بطنی تهدیدکننده زندگی که به سایر داروهای متداول ضدآریتمی جواب نمی‌دهند، به کار می‌رود. آثار جانبی آمیودارون اغلب ارگانهای بدن چون قلب، تیروئید، ریه‌ها، کبد، دستگاه گوارش، چشم و سیستم عصبی را درگیر می‌کند. این دارو متابولیسم اکسیداتیو داروها را نیز در انسان مهار مینماید. کلونازپام دارویی است که از طریق متابولیسم اکسیداتیو متابولیزه می‌شود و مصرف آن با داروهای تغییر دهنده متابولیسم موجب بروز تداخل خواهد گشت. این مقاله به توصیف تداخل دارویی شدید در فرد مسنی که آمیودارون دریافت داشته و بعد به رژیم درمانی او کلونازپام اضافه شده، می‌پردازد.

شرح حال بیمار:

مرد ۷۸ ساله‌ای با نارسایی احتقانی قلب (CHF) و نارسایی عروق کرونری به دلیل تکیکاردی بطنی در بیمارستان بستری گردید. سرویس کاردیولوژی بیمارستان، درمان با آمیودارون را با دوز ابتدایی ۶۰۰ میلی‌گرم در

یک هفته بعد اگر چه وزن بیمار ۱ پوند افزایش یافته بود اما لکنت زبان و سایر علائم کاملاً از بین رفته بود. بیمار بدون هیچ مشکلی راه می‌رفت و علائم CNS نیز ناپدید گشته بود. نتایج آزمایشگاهی، غلظت هورمون محرک تیروئیدی را 67mu/L (نرمال $4-4/8\text{mu/L}$) نشان می‌داد. درمان جایگزینی بالوتیروکسین به میزان $0/025$ میلی‌گرم در روز شروع و تدریجاً به $0/1$ میلی‌گرم در روز افزایش یافت.

● **آمیودارون دارویی با اثرات جانبی شدید است که می‌تواند از طریق مستقیم با مهار آنزیم‌های میکروزومال کبدی و از طریق غیرمستقیم با اثر روی عملکردهای تیروئیدی، متابولیسم داروها را تحت تأثیر قرار دهد.**

گزارشاتی مبنی بر وجود تداخل اثر آمیودارون با داروهایی چون وارفارین، دیگوکسین، فلکائینید، فنی‌توئین، پروکائین‌آمید، کینیدین، بتابلوکرها، بلوکه‌کننده‌های کانالهای کلسیمی و سیکلوسپورین وجود دارد.

مکانیسم اولیه این تداخلات به علت مهار متابولیسم کبدی این داروها توسط آمیودارون است. کلونازپام از جمله داروهایی است که متابولیسم شدید کبدی داشته و عمدتاً توسط احیاء و استیلاسیون متابولیزه می‌شود. کاهش کلیرانس پلاسمایی دیازپام، کلردیازپوکساید و دس متیل دیازپام نیز در خلال تجویز همزمان سایمتیدین (مهارکننده شناخته شده

متابولیسم کبدی) گزارش شده است. چنین تداخلی بین سایمتیدین و بنزودیازپینهای چون فلورازپام و کلونازپام که متابولیسم اکسیداتیو دارند نیز پیش‌بینی می‌شود.

این امکان وجود دارد که تشدید نارسایی احتقانی قلب در این بیماران می‌تواند باعث کاهش کلیرانس کلونازپام و در نهایت مسمومیت بنزودیازپینی شود. تغییر جریان خون ارگانها می‌تواند روی کلیرانس داروهایی که نسبت استخراج بافتی بالایی دارند، تأثیر گذارد. بیشتر بنزودیازپینها از جمله کلونازپام نسبت استخراج کبدی پائینی داشته و تغییر جریان خون کبدی در خلال CHF روی حذف آن اثر کمی دارد. به علاوه تغییر حساسیت بیماران با قطع مصرف دارو علیرغم ادامه CHF سرعت از بین می‌رود. بنابراین اگرچه تغییر جریان خون کبدی در طول تشدید شدن CHF نمی‌تواند تنها عامل ظهور علائم مسمومیت با بنزودیازپینها باشد ولی می‌تواند به تنهایی باعث کاهش کلیرانس کلونازپام جهت مسمومیت شود.

در بیمارانی که کلونازپام را در غیاب آمیودارون دریافت می‌کنند چنین احتمالی نمی‌تواند بطور کامل رد شود. به علاوه در CHF سایر فاکتورهای فیزیولوژیکی چون حجم انتشار و فعالیت ذاتی سلولهای کبدی تغییر می‌یابد، اثر این تغییرات نیز روی متابولیسم کلونازپام باید در نظر گرفته شود. ظهور علائم می‌تواند به شدت CHF بستگی داشته باشد اگرچه همانطور که قبلاً یادآور شدیم با قطع مصرف دارو علیرغم شدت یافتن CHF علائم

سمیت ناپدید می‌گردد.

در ۱۱ درصد بیماران که آمیودارون دریافت کرده‌اند، هیپوتیروئیدی دیده شده است. تظاهراتی چون لکنت زبان و گیجی در بیماران می‌تواند در نتیجه هیپوتیروئیدی باشد.

هیپوتیروئیدی می‌تواند موجب کاهش کلیرانس داروهای شود که توسط سیستم اکسیداتیو کبدی متابولیزه می‌شوند. بیماران هیپوتیروئیدی به تضعیف کننده‌های CNS حساسترند. هیپوتیروئیدی ناشی از تجویز آمیودارون می‌تواند به موازات کاهش کلیرانس کلونازپام موجب افزایش حساسیت بیمار به آن شود. به همین دلیل است که کلونازپام در ابتدا قابل تحمل ولی بعد از ۲ ماه، دیگر قابل تحمل نمی‌باشد.

دوز بالایی از هر داروی بنزودیازپینی می‌تواند موجب مسمومیت شود. دوز ابتدایی کلونازپام نباید بیشتر از ۱/۵ میلی‌گرم در روز در ۲ دوز منقسم باشد. بیمار ما در این شرح حال ۰/۵ میلی‌گرم کلونازپام در یک دوز شبانه دریافت می‌کرد، این مقدار حتی در بیماران مبتلا به CHF دوز زیادی به نظر نمی‌رسد. به علاوه علائم و نشانه‌های مسمومیت با این دارو ۲ ماه بعد از تجویز کلونازپام ظاهر شدند. تجویز دوزهای بالاتر احتمال مسمومیت سریعتری را سبب می‌شود. البته ممکن است بیمار مقدار بیشتری از داروی تجویزی را مصرف کرده باشد. اعتقاد بر این است که نشانه‌های دیده شده در این بیمار به

احتمال زیاد به علت هیپوتیروئیدی ناشی از آمیودارون و در نتیجه تشدید اثرات کلونازپام در حضور هیپوتیروئیدی بوده است. بیمار نسبت به کلونازپام حساس‌تر گشته، که علت این امر شاید افزایش غلظت سرمی کلونازپام در نتیجه مصرف آمیودارون و بروز هیپوتیروئیدی بوده باشد.

● در ۱۱ درصد بیماران که آمیودارون دریافت کرده‌اند، هیپوتیروئیدی دیده شده است. تظاهراتی چون لکنت زبان و گیجی در بیماران می‌تواند در نتیجه هیپوتیروئیدی باشد.

نتیجه‌گیری:

آمیودارون دارویی با اثرات جانبی شدید است که می‌تواند از طریق مستقیم با مهار آنزیمهای میکروزومال کبدی و از طریق غیرمستقیم با اثر روی عملکردهای تیروئیدی متابولیسم داروها را تحت تاثیر قرار دهد. داروهایی که از طریق اکسیداتیو متابولیزه می‌شوند، باید با احتیاط همراه با آمیودارون استفاده شوند. بعلاوه باید در خلال تجویز آمیودارون عملکرد تیروئیدی هر ۶ ماه مورد ارزیابی قرار گیرد.

منبع:

Witt, D.M., Ellsworth, A.J., Lerversee, J.H.: Amidaron - Clonazepam interaction. Ann Pharmacother, 27: 1463-1464, 1993.