

۱۰ تداخل دارویی مهم بالینی

این چنین بیمارانی، باید اقداماتی صورت گیرد.

مرحله اول: یافتن تداخل های دارویی

سیستم هایی کامپیوتری برای تشخیص تداخل های دارویی موجود می باشند که در سیستم کلی کامپیوتری داروخانه ها گنجانده شده اند. در کیفیت سیستم های کامپیوتری تداخل داروها تفاوت های زیادی وجود دارد. حتی اگر هیچیک از این سیستم ها کامل نباشند، سیستمی با کیفیت متوسط، به سیستمی که مبنای آن حافظه داروساز باشد ترجیح داده می شود.

صرف نظر از اینکه چه سیستمی بکار می رود، داروساز رکن مهمی در جلوگیری از تداخل های دارویی است. هنگامی که داروساز در بکار بردن اطلاعات کامپیوتری ناشی باشد، بهترین سیستم کامپیوتری دنیا عملاً برای او بی استفاده است. برعکس، وقتی که سیستم کامپیوتری متوسطی به وسیله داروسازی لایق بکار گرفته می شود نتیجه بسیار خوبی می دهد زیرا این شخص به راحتی کمبودهای سیستم را جبران می کند. اگر بخواهیم هزاران گزارشی

با این فرض که در واقع، در عرض ۲۵ سال گذشته بیشتر از ۱۰۰۰ تداخل دارویی در کتب پزشکی و دارویی گزارش شده است، تفکیک کردن تداخل هایی که از نظر بالینی مهم هستند از تداخل های بی اهمیت، وظیفه خطیری می باشد. ۱۰ تداخل که بر مهم بودن آنها از نظر بالینی توافق شده است این تداخل ها باید به وسیله داروسازان مورد توجه قرار گیرند. البته دهها تداخل دارویی نیز که در این لیست وجود ندارند به پیامدهای زیان باری منجر می شوند، اما این ۱۰ مورد از جمله مواردی هستند که غالباً با آنها مواجه هستیم.

سه مرحله

داروساز در شرایط بالینی، می تواند طی سه مرحله به جلوگیری از تداخل های زیان بار دارویی کمک کند. نخست او باید مشخص کند که کدام بیماران داروهایی که به طور بالقوه با هم در تداخل هستند را مصرف می کنند. سپس باید مشخص کند که کدامیک از بیماران فوق، شدیداً در معرض خطر ایجاد تداخل زیان بار دارویی هستند. سرانجام، برای کاهش خطر در

▣ کاربامازپین به مهارکننده‌های
خاص متابولیسم میکروزومی کبد
مانند سایمتیدین، اریترومایسین،
دانازول، دیلتیازم، فلوکستین،
ایزونیازید، پروپوکسی فن و
وراپامیل بسیار حساس است.

کیلوی کبدی او باشند. برخلاف عقیده عموم اغلب داروساز می‌داند، می‌تواند استنباط کند یا می‌تواند از بیمار درباره بسیاری از این عوامل خطر اطلاعاتی کسب کند.

که در مورد تداخل‌های دارویی در مجلات آمده است برای بهبود مراقبت از بیمار کارایی داشته باشد، باید داروسازان را با سیستم‌های مفیدی که به تصمیم‌گیری آنها کمک می‌کنند تجهیز کنیم.

مرحله سوم: اقدام در جهت کاهش خطر

برای بیمارانی که در معرض خطر تداخل مضر دارویی هستند باید اقدامی در جهت کاهش دادن خطر صورت گیرد. اگر داروی مناسب دیگری موجود باشد که تداخل نداشته باشد بهتر است که با استفاده از این دارو از تداخل کاملاً جلوگیری شود. شاید امکان داشته باشد که برای اجتناب از سایر تداخل‌ها زمان مصرف دارو تنظیم شود. (مانند آنچه در تداخل‌هایی که منجر به کاهش جذب می‌شوند صورت می‌گیرد). سایر روش‌های کاستن خطر عبارتند از بررسی دقیق‌تر تست‌های آزمایشگاهی و پاسخ بیمار به دارو، تنظیم دوز دارو و آموزش بیمار.

تابلوی ۱۰ تداخل مهم دارویی

کاربامازپین + مهارکننده‌های آنزیمی
کاربامازپین به مهارکننده‌های خاص متابولیسم

مرحله دوم: ارزیابی خطر

دومین و مشکل‌ترین مرحله در تشخیص تداخل‌های دارویی این است که مطمئن شویم کدامیک از بیمارانی که داروهای بالقوه متداخل را مصرف می‌کنند در معرض خطر تداخل هستند. مطالعات اپیدمیولوژیک و تجارب بالینی همواره نشان داده‌اند که اکثر بیمارانی که چنین داروهایی را مصرف می‌کنند ممکن است پیامدهای مضر آشکاری را نشان ندهند.

ارزیابی خطر تداخل دارویی بخصوصی در یک بیمار خاص، کار آسانی نیست. این ارزیابی به شناخت عوامل افزاینده خطر اثرات مضر در هر تداخل خاص نیازمند است. بسیاری از عوامل خطر مربوط به دارو هستند و برای داروساز شناخته شده‌اند. عوامل خطر مربوط به بیمار می‌توانند شامل بیماری او، عادات (سیگار کشیدن، مصرف مشروبات الکلی، رژیم غذایی)، توالی و نوع کنترل پاسخ به دارو و عملکرد

■ داروهای ضدالتهاب
غیراستروئیدی متعددی غلظت
لیتیم پلاسما را افزایش می‌دهند و
احتمالاً اکثر آنها این اثر را دارند.
اگرچه احتمالاً شدت تداخل با
دوزهای مختلف آنها فرق می‌کند.

رخ نداده است. به دلیل اینکه بیشتر محرک‌های آنزیمی بر مبنای درمان طولانی مدت استفاده می‌شوند، بعضی از پزشکان افزایش دوز کنتراستپتو خوراکی را برای مقابله با تداخل توصیه می‌کنند. در حالی که بعضی دیگر ترجیح می‌دهند که با انتخاب کنتراستپتو دیگری از تداخل اجتناب کنند.

فلوکستین + مهارکننده‌های MAO (MAOIs)

واکنش‌های شدیدی - شامل لرز، تهوع، اضطراب، آشفته‌گی ذهن و مرگ - بعد از تنها یک یا دو روز فلوکستین در حین درمان با MAOI گزارش شده‌اند. از مصرف همزمان این دو دارو باید اجتناب شود و از تجویز فلوکستین طی دو هفته بعد از قطع درمان با MAOI باید اجتناب نمود. همچنین درمان با MAOI تا ۵ هفته بعد از قطع فلوکستین شروع نشود.

لیتیم + داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs)

داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی متعددی غلظت لیتیم پلاسما را افزایش می‌دهند و احتمالاً اکثر آنها این اثر را دارند. اگرچه احتمالاً شدت تداخل با دوزهای مختلف آنها فرق می‌کند. بنظر می‌رسد که

میکروزومی کبد، مانند سایمتیدین، اریترومايسين، دانازول، ديلتيازيم، فلوکستين، ايزونيازید، پروپوکسی فن و وراپامیل بسیار حساس است. اثرات سمی تداخل کاربامازپین با مهارکننده معمولاً در عرض چند روز اول درمان بروز می‌کنند. اما در مورد دانازول و فلوکستین یک هفته یا بیشتر طول می‌کشد تا این علائم ظاهر شوند. علائم مسمومیت شامل گیجی، خواب‌آلودگی، سردرد، تهوع، استفراغ، تاری دید، آتاکسی و نیستاگموس می‌باشند.

کنتراستپتوهای خوراکی + محرک‌های آنزیمی

احتمالاً متابولیسم کنتراستپتوهای خوراکی به وسیله محرک‌های آنزیمی افزایش می‌یابد و در نتیجه کارایی آنها کم می‌شود. ریفامپین خطر اوولاسیون را در خانم‌هایی که داروهای خوراکی جلوگیری از حاملگی مصرف می‌کنند به وضوح افزایش می‌دهد. این اثر ممکن است به وسیله سایر محرک‌های آنزیمی (مانند باربیتورات‌ها، کاربامازپین، فنی‌توئین و پیریمیدون) نیز بروز کند. بروز بی‌نظمی‌های قاعدگی مانند لکه‌بینی یا قطع خونریزی شاید نشانه تداخل باشد و در جهت از بین بردن تداخل اقداماتی باید صورت گیرد. البته، فقدان چنین بی‌نظمی‌هایی تضمین نمی‌کند که تداخل

■ **محرك‌های آنزیمی از قبیل
باربیتورات‌ها، کاربامازپین،
فنی‌توئین، پیریمیدون و ریفامپین
تدریجاً کاهش پروترومبین در اثر
وارفارین را کم می‌کنند که این امر
معمولاً یک تا دو هفته بعد از شروع
مصرف کم رخ می‌دهد.**

ضداسیدها (شامل آلومینیوم، منیزیم یا کلسیم) سوکرافات (که محتوی آلومینیوم است)، آهن و احتمالاً دوزهای بالایی از روی تا حد قابل توجهی کاهش می‌یابد. فرض کنید که تمام کینولون‌ها شامل موارد احتیاط هستند مگر اینکه خلاف این موضوع ثابت شود. مصرف کینولون‌ها ۲ ساعت قبل یا ۶ ساعت بعد از مصرف مهارکننده جذب، تداخل را به حداقل می‌رساند. در گزارشات مقدماتی آورده شده که bismuth subsalicylate بر جذب نورفلوکسازین اثری نمی‌گذارد. اما مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است.

سمپاتومیمتیک‌ها + مهارکننده‌های MAO

سمپاتومیمتیک‌ها از قبیل آمفتامین‌ها، افدرین، متارامینول، فنیل‌افرین، فنیل‌پروپانول‌آمین و پزودو افدرین در بیمارانی که MAOIs مصرف می‌کنند ممکن است منجر به فشار خون و افزایش دمای بدن، تشنج، آریتمی و مرگ شود. بیمارانی که تحت درمان با MAOIs هستند باید از مصرف چنین داروهایی اکیداً خودداری کنند. رایج‌ترین این سمپاتومیمتیک‌ها عبارتند از ترکیبات ضدسرفه و سرماخوردگی و

سولینداک از این موضوع مستثنی باشد. (مصرف سولینداک منجر به غلظت‌های پایین لیتیم سرم می‌شود). علائم مسمومیت با لیتیم عبارتند از تهوع، استفراغ، اسهال، بی‌اشتهایی، لرزش شدید، گفتار مبهم، سرگیجه، آشفتگی ذهن، بیحالی و در موارد خطرناک حمله، کندذهنی، کما و عارضه شدید قلبی عروقی. اگر NSAIDs شروع یا قطع شده و یا دوزها آن تغییر کرده است دوز لیتیم باید تنظیم گردد.

متوترکسات + NSAIDs

در بیمارانی که دوزهای ضدسرطان متوترکسات را مصرف می‌کنند مصرف همزمان NSAID منجر به مسمومیت شدید ناشی از متوترکسات می‌شود (تب، اولسر سلول‌های مخاطی، تهوع شدید، اسهال، خونریزی معده روده‌ای و توقف رشد مغز استخوان). اگر چه در این مورد ارتباط جامع علت و معلولی اثبات نشده است، تعداد فزاینده گزارشات و شدت واکنش‌ها دلیلی برای دقت در این موضوع هستند. احتمالاً خطر مسمومیت با دوز اندک متوترکسات (مثلاً در التهاب مفاصل و پسوریازیس) و NSAIDs بسیار کاهش می‌یابد. در واقع، برای بیمارانی مبتلا به التهاب مفاصل مصرف همزمان NSAIDs و متوترکسات با دوز کم امری عادی است. اکثریت قریب به اتفاق آنها دچار مسمومیت شدید نمی‌شوند. البته همچنان باید دقت کرد زیرا از مسمومیت متوترکسات گزارشات منفردی موجود است.

کینولون‌ها + مهارکننده‌های جذب

جذب کینولون‌ها از قبیل سیپروفلوکسازین، نورفلوکسازین و اوفلوکسازین ضمن مصرف

ترکیبات مربوط به رژیم غذایی که اینگونه ترکیبات می‌توانند بدون نسخه نیز تهیه شوند. بیمارانی که MAOIs مصرف می‌کنند باید از تمام ترکیبات ضدسرفه و سرماخوردگی و ترکیبات رژیم غذایی اجتناب کنند نه اینکه از میان آنها کم‌خطرها را مصرف کنند. واکنش‌هایی که تقریباً به مرگ منجر شده‌اند هنگامی رخ داده‌اند که بیماران فراموش کرده‌اند که چه ترکیب ضدسرفه یا سرماخوردگی بی‌خطر است و مجاز به مصرف آن هستند و یا در این زمینه دچار سوء تفاهم شده‌اند.

تئوفیلین + مهارکننده‌های آنزیمی

مهارکننده‌های آنزیمی از قبیل سایمتیدین، سیپروفلوکساسین، کلاریترومایسین، انوکساسین، اریترومایسین و وراپامیل غلظت سرمی تئوفیلین را افزایش می‌دهند. اگرچه شدت تداخل به مهارکننده بخصوص و دوز آن بستگی دارد، بعضی بیماران بعد از مصرف هم‌زمان، دچار مسمومیت تئوفیلین می‌شوند. در بیماری که تحت درمان با تئوفیلین است، افزایش مهارکننده آنزیمی در عرض ۲ یا ۳ روز منجر به غلظت جدید و ثابتی از تئوفیلین می‌شود. (اریترومایسین جزو موارد استثنا می‌باشد و معمولاً حدود یک هفته طول می‌کشد تا افزایش شدیدی در غلظت تئوفیلین سرم رخ دهد). اگر درمان با مهارکننده آنزیمی شروع و یا قطع شده و یا دوزها تغییر کرده است، لازم است که دوز تئوفیلین مجدداً تنظیم شود.

وارفارین + محرک‌های آنزیمی

محرک‌های آنزیمی از قبیل باربیتورات‌ها، کاربامازپین، فنی‌توئین، پیریمیدون و ریفامپین تدریجاً

کاهش پروترومبین در اثر وارفارین را کم می‌کنند، که این امر معمولاً یک تا دو هفته بعد از شروع مصرف محرک رخ می‌دهد. اگر در بیماری که وارفارین و یک محرک آنزیمی مصرف می‌کند، محرک آنزیمی را قطع کنیم، از بین رفتن زمینه تداخل (القائه آنزیمی) بسیار تدریجی‌تر بروز می‌کند. در صورت امکان در بیمارانی که وارفارین مصرف می‌کنند باید از تجویز محرک‌های آنزیمی اجتناب شود. در صورتی که محرک قطع شود یا دوزها آن تغییر کند باید کاهش پروترومبین با دقت زیاد کنترل شود. به بیمارانی که تحت درمان طولانی مدت با وارفارین و محرک آنزیمی هستند باید توصیه شود که بدون نظر پزشک مصرف محرک آنزیمی را قطع نکنند.

وارفارین + مهارکننده‌های آنزیمی

مهارکننده‌هایی مثل آلپورینول، آمیودارون، سایمتیدین، سیپروفلوکساسین، دی‌سولفیرام، اریترومایسین، فلوکونازول، کتوکونازول، مترونیدازول، سولفین پیرازون و تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول، اثر هیپوپروترومبینیک ضد انعقادهای خوراکی را افزایش می‌دهند. در صورت امکان در بیمارانی که وارفارین مصرف می‌کنند از مصرف این قبیل مهارکننده‌ها اجتناب کنید. اگر مهارکننده آنزیمی قطع شود یا دوزها آن تغییر کند، اثر هیپوپروترومبینیک باید به دقت ارزیابی و کنترل گردد.

مأخذ:

Hansten, P.D.: 10 Clinically important drug interactions. Wellcome trends in pharmacy, 2-3, march 1993.