مروری بر نسخ

در شماره آبانماه نشریه رازی، اشاره کردیم که نسخ را از جنبه‌های مختلف میتوان بررسی کرد. یکی از این جنبه‌ها، نسخه‌هایی بودند که در آنها پلی‌فارماسی (Polypharmacy) شدیداً حاکم است. از خواص این گونه نسخ، ایجاد اثرات جانبی زیاد در بیمار، افزایش مصرف بی‌رویه دارو در سطح اجتماع، تحمیل هزینه زیاد درمان برای بیمار و افزایش بروز تداخل اثرهای داروئی میباشد. در کشورهایی که اصول نسخه‌نویسی خوب رعایت میشود، تخمین زده‌اند که تداخل اثرهای

* این مطلب توسط دایره کنترل نسخ معاونت داروئی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تهیه شده است.

دارویی حدود ۷٪ همه واکنشهای سوء داروئی را تشکیل میدهند و از بین بیمارانی که از واکنشهای سوء داروئی میمیرند(تقریباً ۴٪ کل همه مرگها) در حدود یك سوم مربوط به تداخل اثرهای داروئی میباشد. با این حساب اعداد و ارقام در کشورما باید متفاوت از این ارقام باشد.

در این شماره ابتدا به سه نسخه که توسط یك پزشك در یك روز معین (۷۰/۵/۲۶) نوشته شده‌اند میپردازیم.

نسخه شماره (۱) ـ با ۱۰ قلم دارو:

نرمال سالین یك لیتری، قطره فنیل افرین، پودر سوربیتول، قرص پانکراتین، قرص مبندازول، قرص پی‌پرازین، شربت کلرآمفنیکول (۶ شیشه)، شربت فورازولیدون، قرص ایزونیازید ۱۰۰ میلی گرم (۸۰عدد) ۲ عدد صبح و ظهر و یك عدد شب، بتامتازون طولانی اثر.

نسخه شماره (۲) ـ با ۹ قلم دارو:

پودر سوربیتول، قرص پانکراتین، قرص مبندازول، شربت کلرآمفنیکول (۶ شیشه)، شربت فورازولیدون (۲ شیشه)، شربت آلومینیوم MgS، آمپول دکادورابولین (ناندرولون دکانوات)، مینرال پلاس ویتامین، قرص ایزونیازید ۱۰۰ میلی گرمی، ۶۰ عدد.

نسخه شماره (۳) ـ با ۹ قلم دارو:

پودر سوربیتول. قرص پانکراتین، کلرآمفنیکول (۶ شیشه)، فورازولیدون، آلومینیوم MgS، ایزونیازید، ویتامین B12، دکادورابولین (ناندرولون دکانوات)، مینرال پلاس ویتامین.

با توجه به نسخه شماره (۱) حدس زده میشود که بیمار دچار انواع ناراحتی‌ها از جمله گرفتگی بینی، سوء هاضمه، آلودگی انگلی دستگاه گوارش، عفونت و التهاب بوده ولی

○ در کشورهایی که اصول نسخه‌نویسی خوب رعایت می‌شود، تخمین زده‌اند که تداخل اثرهای داروئی حدود ۷٪ همه واکنشهای سوء دارویی را تشکیل می‌دهند.

برای مصرف ایزونیازید در این بیمار یا صاحبان نسخه‌های شماره ۲ و ۳ نمیتوان براحتی اندیکاسیونی را در نظر گرفت. آیا هر سه این بیماران مسلول بوده‌اند؟ آیا در هر سه بیمار نیاز به کموپروفیلاکسی سل بوده است؟ یا اینکه پزشك معالج ایزونیازید را مثل عوامل شیمی درمانی دیگر که روی بیشتر باکتریهای گرم مثبت و منفی اثر میکنند در نظر گرفته است. در این نسخه از پلی‌فارماسی آشفته بازاری ایجاد شده که از جهات مختلف قابل‌بحث و بررسی است.

ایزونیازید یك عامل شیمی درمانی ویژه سل است یعنی بطور انتخابی علیه میکوباکتریوم توبرکلوزیس موثر است و روی سایر باکتریها اثری ندارد. بعبارت دیگر بقیه باکتریها نسبت به‌این دارو مقاومت ذاتی دارند. در مورد سل، در همه برنامه‌ریزیهای درمانی و پیشگیری، ایزونیازید داروی اصلی است. برای درمان سل، حتماً باید همراه یك داروی ضد سل دیگر

مصرف شود تا از بروز مقاومت جلوگیری شود و در مواردی که وجود باکتریهای مقاوم محتمل باشد درمان باید با سه دارو شروع شود. بطور کلی حدس زده میشود که درصد آلودگی

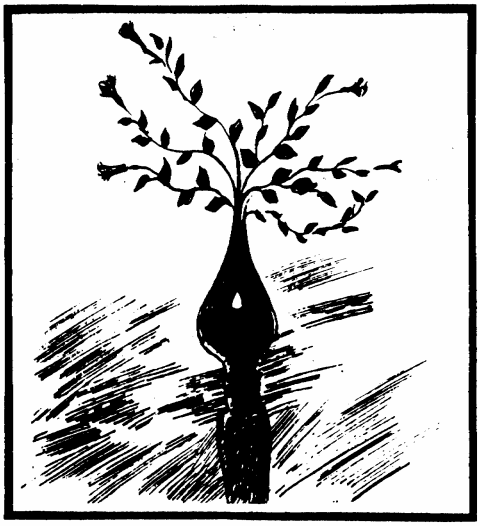
• ایزونیازید یک عامل شیمی درمانی ویژه سل است، یعنی بطور انتخابی علیه میکوباکتریوم توبرکلوزیس مؤثر است و روی سایر باکتریها اثری ندارد.

با میکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به ایزونیازید در حدود ۵٪ باشد ولی متأسفانه در کشورهای آسیائی این رقم به ۴۰٪ میرسد. دوز درمانی ایزونیازید معمولاً ۵ میلی گرم برای هر کیلوگرم (تا ۳۰۰ میلی گرم) در روز است که معمولاً بصورت تک دوز روزانه (Single daily dose) داده میشود. در بعضی شرایط سخت مثل مننژیت سلی و وجود عفونت مقاوم به ایزونیازید ممکن است دوزهای بزرگتر نیاز باشد که باید همراه پیریدوکسین مصرف شود. کموپروفیلاکسی سل یا برای جلوگیری از عفونت در تماسهای خانوادگی و وابستگان نزدیك بیمار مسلول تازه تشخیص داده شده انجام میگیرد (مخصوصاً در بچه‌های زیر ۷ سال) و یا در اشخاصی که جدیداً تست پوستی مثبت برای سل نشان داده‌اند. برای کموپروفیلاکسی معمولاً تا یکسال درمان در نظر گرفته میشود ولی امروزه عقیده براینست که ۲۴ هفته مصرف دارو نیز کافی است. با توجه توضیح بالا، در مورد سه بیمار فوق‌الذکر، درمان سل منتفی است ولی اگر بفرض محال هر سه اینها نیاز به پروفیلاکسی داشته باشند و دوره درمانی را ۲۴ هفته و روزی سه قرص ۱۰۰ میلی گرمی در نظر بگیریم (۵۰۴=۲۴×۷×۳) قرص لازم خواهد بود. با توجه به نسخ شماره ۱ و ۲ و ۳ مقدار مصرف در روز و تعداد کل قرصها، هیچکدام با روش صحیح پروفیلاکسی هماهنگ نیستند. به‌احتمال زیاد این بیماران نه مسلول بوده‌اند و نه نیاز به کموپروفیلاکسی داشته‌اند. چون بعید بنظر میرسد که در عرض چند ساعت، چند بیمار به یك مطب مراجعه کنند و همگی شرایط یکسان برای سل داشته باشند*. عدم مصرف پیریدوکسین همراه ایزونیازید، بویژه در نسخه اول که حتی مینرال ویتامین نیز ندارد میتواند با دوز بالایی از ایزونیازید که در روز تجویز شده (۵۰۰ میلی گرم) باعث بروز نوریت محیطی و سایر علایم نورولوژیك مثل تشنجات، نوریت اپتیك، پارستزی، آتاکسی، سایکوز و آسیب زودگذر حافظه شود. در ضمن در اثر کمبود پیریدوکسین ممکن است آنمی سیدروبلاستیك (Sideroblastic anemia) ایجاد کند.

اگر در این نسخه‌ها، ایزونیازید همراه سایر داروهای ضد باکتری مثل کلرآمفنیکول و فورازولیدون، به‌این امید مصرف شده که مثل

* با بررسی نسخ این پزشك در روزهای مختلف نیز مشاهده شد که ایشان در اکثر نسخی که هر روز مینویسند ایزونیازید جزء داروهای اصلی تجویز شده است.

آنها روی باکتریها اثر کرده و با آنها ایجاد اثر جمعی یا سینرژیسم بکند این امیدواری، به‌ناامیدی میانجامد زیرا بطوریکه گفته شد، میکرو اورگانیسمها غیر از میکوباکتریها ذاتاً به



این دارو مقاومند. چون احتمال این دیدگاه در این سه نسخه خیلی زیاد است بیمار در حالیکه هیچگونه اثر مطلوبی را از ایزونیازید نخواهد گرفت در معرض اثرات جانبی آن قرار می‌گیرد و علاوه بر اثرات عصبی که ذکر کردیم، بثورات پوستی، تب، سمیت کبدی ممکن است ایجاد شوند. سمیت کبدی دارو ۴ تا ۸ هفته پس از شروع درمان ظاهر میشود و با سن بیمار ارتباط دارد. زیر ۲۰ سال بندرت و بالای ۵۰ سال احتمال بروزش بیشتر است. بیمار معمولاً از بی‌اشتهایی، تهوع و ضعف و خستگی شکایت می‌کند و اگر اجازه پیشرفت عارضه داده شود آسیب هپاتوسلولار شبیه هپاتیت ویرال ایجاد خواهد شد. در بسیاری از بیماران، ترانس آمینازهای سرم به ۲ یا ۳ برابر نرمال میرسد و اگر به بالاتر از این مقدار برسد باید مصرف حتی موجه دارو، نیز قطع شود.

در متجاوز از ده نسخه‌ای که در یك روز توسط نویسنده این نسخ بدست ما رسیده اکثراً علاوه بر ایزونیازید دارای پی‌پرازین و مبندازول بصورت همراه بوده و یا مبندازول تنها دارند. با این حساب معلوم میشود که تمام بیمارانی که به این مطب مراجعه کرده‌اند ضمن مشکوك به مسلول بودن یا تماس با مسلول، آلودگی انگلی شدید نیز داشته‌اند.

لازمه درمان صحیح بیماریهای انگلی، تعیین هویت انگل قبل از درمان است که با پیدا کردن انگل، لار و یا تخم آن در مدفوع، ادرار، خون، خلط یا بافتهای بیمار انجام میگیرد. باز هم بفرض، همه بیماران آزمایش مدفوع داده شده‌اند و مبتلا به آلودگی با یکی یا چند تا از نماتودهای روده‌ای مثل آسکاریس، اوکسیور، کرمهای قلابدار و تریکوسفال بوده‌اند. مبندازول روی همه این انگلها بخوبی تاثیر میکند و داروی بسیار موثری است. اما طیف ضد انگلی پی‌پرازین محدودتر است و فقط شامل آسکاریس و اوکسیور میشود. لذا مصرف توام این دو دارو برای همه بیماران آلوده با انگلهای فوق لازم نیست. مصرف توام این دو داروی ضد انگل فقط در مواقعی که آلودگی شدید با آسکاریس وجود داشته باشد موجه خواهد بود. زیرا اگر مبندازول تنها مصرف شود ممکن است باعث شود که انگلها به قسمتهای فوقانی دستگاه گوارش مهاجرت کنند (oral

(passage of ascaris). برای اجتناب از مهاجرت کرمها، ابتدا به بیمار پی‌پرازین تجویز میشود که باعث فلج شل انگلها شده و بعد مبندازول تجویز میشود تا انگلها را بکشد.

گاستروآنتریت ایزونیازید و کلرآمفنیکول تجویز نمود! اثرات اجتماعی این گونه تجویزها نیز از لحاظ پیدایش سوشهای مقاوم و نیز از نظر اقتصادی می‌تواند بحث شود.

○ لازمه درمان صحیح بیماریهای انگلی، تعیین هویت انگل قبل از درمان است که با پیدا کردن انگل، لارو یا تخم آن در مدفوع، ادرار، خون، خلط یا بافتهای بیمار انجام می‌گیرد و پس از تعیین نوع آن داروی موردنظر برای درمان بیمار تجویز می‌گردد.

در این نسخ، دستور مصرف همزمان دارو داده شده است و لذا نکته فوق‌الذکر مورد نظر نبوده است و اگر واقعاً آلودگی انگلی مسجل بوده (که بعید بنظر میرسد از ۱۰ نفر بیمار یك مطب مثلاً ۶ نفر آنها آلودگی انگلی داشته باشند) مصرف مبندازول تنها کافی میبود.

در باره تجویز ۶ شیشه سوسپانسیون کلرآمفنیکول، تقریباً در اکثریت بیماران نیز نمیتوان آسان از مسئله گذشت. با توجه به مطالبی که در شماره دی‌ماه در باره کلرآمفنیکول داشتیم و اندیکاسیونها و خطرات آنرا بر شمردیم. چرا با وجود این همه عامل شیمی درمانی نسبتاً سالم و موثر، باید در همه بیماران، بیمورد کلرآمفنیکول انتخاب شود. با توجه به تجویز ایزونیازید، ضد انگلهای مختلف و کلرآمفنیکول در اغلب بیماران این پزشك باید گفت که اگر روش طبابت مدرن در قرن بیستم این چنین باشد باید روی خیلی از واقعیت‌ها خط بطلان کشید و اگر بتوان چنین کرد، آنوقت میتوان برای یك اسهال یا

تداخل اثرهای داروئی را که میتوان در این سه نسخه مشخص کرد شامل تداخل اثر ایزونیازید با بتامتازون، تداخل اثر ایزونیازید با آلومینیوم MgS، تداخل کلرآمفنیکول و ویتامین B_{12} و همچنین تداخل اثر عصاره پانکراس با فرآوردهای آهن میباشد. کورتیکواستروئیدها غلظت پلاسمایی ایزونیازید را کم می‌کنند (احتمالاً با افزایش متابولیسم کبدی و یا افزایش دفع کلیوی ایزونیازید). ایزونیازید نیز میتواند متابولیسم کبدی کورتیکو استروئیدها را کم و لذا اثر آنها را افزایش میدهد.

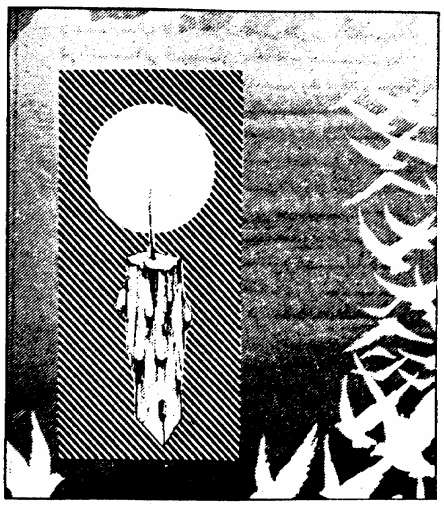
آنتاسیدها جذب روده‌ای ایزونیازید را مهار میکنند (احتمالاً با به‌تأخیر انداختن تخلیه معده توسط آلومینیوم).

کلرآمفنیکول با دخالت در ماتوریشن اریتروسیتها، اثر ضد کم‌خونی ویتامین B_{12} را کاهش میدهد. عصاره پانکراس جذب آهن را مهار می‌کند.

نسخه شماره (۴) نسخه‌ای شبیه به سه نسخه

یادشده‌است، منتها از یك پزشك دیگر، که ۹ قلم دارو را بشرح زیر همزمان تجویز کرده است :

ایزونیازید ۱۰۰ (۵۰ عدد)، آمپول بتامتازون ۵ عدد، کپسول کلرآمفنیکول (۵۰



عدد)شربت فورازولیدون (۲ شیشه)، پودر سوربیتول، قرص پانکراتین، پرفنازین، مولتی‌ویتامین مینرال، ویتامین B_{12} .

با توجه به بحثی که در مورد سه نسخه قبلی داشتیم در مورد این نسخه نیازی به بحث مجدد نیست جز اینکه به‌احتمال ضعیف، اگر پرفنازین برای درمان کره هونتینگتون (Huntington's chorea) تجویز شده باشد شاید ایزونیازید بتواند اثر سودمندی ایجاد کند، ولی روش درمان مورد قبول برای این بیماری نمی‌باشد.

در مقابل نسخه‌هایی که به‌عقیده ما نسخه‌هائی با پایه علمی صحیح و منطقی نمی‌باشند، نسخی نیز توسط بعضی از پزشکان نوشته میشوند که حقیقتاً با در نظر گرفتن تمام جوانب امر در سطح عالی علمی هستند. برای نمونه به نسخه‌ای از یك متخصص چشم اشاره می‌کنیم که ۴ قلم دارو را بشرح زیر تجویز کرده‌اند:

پیریمتامین (Pyrimethamine)، سولفادیازین، اسید فولینیك و پردنیزولون، به‌احتمال زیاد، تشخیص یووئیت اگزوژن یا گرانولوماتوز ناشی‌از توکسوپلاسموز بوده است که درمان انتخابی آن با پیریمتامین، سولفادیازین و پردنیزولون می‌باشد. تجویز اسید فولینیك نیز در این نسخه انتخاب بسیار عالی و بجا است زیرا در درمان توکسوپلاسموز، دوزهای بزرگ پیریمتامین لازم است و با این دوز بعضی از علایم سمی میتوانند ظاهر شوند که بیشتر در رابطه با دخالت دارو در متابولیسم اسید فولیك میزبان است. دی‌هیدرو فولیك اسید (FH_2) ساخته شده در پارازیت یا جذب شده از روده انسان باید تبدیل به تتراهیدروفولیك اسید (FH_4) شود که بعنوان پذیرنده واحدهای تك کربنه عمل کرده و واحدهای تك کربنه را در سنتز پیریمیدینها و پورینها انتقال میدهد و سنتز این بازها برای سنتز اسیدهای نوکلئیك ضروری است. چون پیریمتامین مانع تبدیل FH_2 و FH_4 می‌شود لذا مصرف پیریمتامین میتواند در بیمار ایجاد کمبود FH_4 کند ولی مصرف همزمان اسید فولینیك از بروز این کمبود جلوگیری میکند. انتخاب اسید فولینیك باین جهت مهم است که اگر اسید فولیك تجویز میشد سودمند واقع نمی‌گردید زیرا اسید فولیك باید تحت تأثیر دی‌هیدروفولات ردوکتاز به FH_4 تبدیل

گردد و آنهم بعداً به اسید فولینیك (۵ ـ فورمیل تتراهیدرو فولیك اسید) تبدیل شود. چون

پیریمتامین همزمان با مهار آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز در پارازیت، این آنزیم را در بیمار نیز مهار میکند لذا دی‌هیدروفولیك اسید نخواهد توانست بفرم فعال اسید فولیك در بدن تبدیل شود و بهمین

• بنزودیازپین‌ها با سایر داروهای مضعف CNS مثل فنوباربیتون، تشدید اثر پیدا می‌کنند و در بیمار ایجاد سداسیون شدید خواهند کرد.

جهت تجویز اسید فولینیك (Leucovorin) انتخاب صحیح و بجا بوده است. باین ترتیب ۴ دارو با اهداف کاملاً سنجیده شده انتخاب شده و مصرف شده‌اند که مسلماً سودمند نیز واقع خواهند شد.

در پایان مجدداً به ۵ نسخه در زمینه درمان صرع اشارتی داریم. همانطوریکه در شماره ۱۱ (آذرماه ۱۳۷۰) بحث کردیم بعضی از پزشکان کشورمان، متأسفانه برای درمان صرع از چندین داروی ضد صرع بطور همزمان استفاده میکنند و داروهای مؤثر در انواع مختلف صرع را در یك نسخه تجویز می‌کنند که این در اکثر موارد میتواند نشانگر عدم تشخیص صحیح باشد و با تحلیلی که در شماره ۱۱ مجله داشتیم این نوع درمان بهیچ وجه مقبول نمی‌باشد. از یك پزشك به سه نسخه که در یك روز نوشته شده‌اند توجه فرمائید:

نسخه شماره ۱ ـ حاوی ۵ داروی ضد صرع:

زارونتین (اتوسوکسیمید)، گاروئین (فنیتوئین + فنوباربیتون)، پیریمیدون، والپروات سدیم.

نسخه شماره ۲ ـ حاوی ۵ داروی ضدصرع :

مـــایسولین (پـــیریمیدون)، تگرتول (کـاربامازپین)، والـپروات سـدیم، گاروئین (فـــنیتوئین + فـــنوباربیتون)، آمپول تستوسترون.

نسخه شماره ۳ ـ حاوی ۳ داروی ضدصرع :

گـاروئین (فـنیتوئین + فـنوباربیتون) + زارونتین (اتوسو کسیمید) در مورد این نسخه‌ها استفاده از اسامی تجارتی هم بطور کاملاً روتین ادامه دارد در حالیکه هیچیك از این داروها سالها است که در ایران به این اسامی وجود ندارند.

نسخه دیگر از پزشك دیگری است که ۴ داروی ضدصرع را بقرار زیر تجویز کرده است

فـــــــــــنوباربیتون، کاربامازپین، اتوسو کسیمید، کلونازپام.

آخرین نسخه دارای ۶ قلم دارو بشرح زیر میباشد :

گـاروئین (فـنیتوئین + فنوباربیتون)، کلونازپام، تگرتول (کـاربامازپین)، لیبریوم (کـــــــــــلردیازپوکساید)، اسکازینا (تری‌فلوپرازین)، سورمونتیل (تریمیپیرامین).

بطوریکه ملاحظه میفرمائید در این نسخه چـهار قـلم داروی ضـدصرع، یـك داروی ضـداضطراب، یـك داروی آرام‌بـخش قوی (نورولپتیك)، یك داروی ضدافسردگی بطور همزمان تجویز شده‌اند. اول اینکه، گزارش شده کـــه فـــنوتیازینها بـــاعث ایـــجاد حملات (Seizures) در افراد غیر اپی‌لپتیك میشود. دوم اینکه ضـدافسردگیهای سه حـلقه‌ای نیز میتوانند درافراد حساس ایجاد حمله کرده و یا بروز حمله را تسریع کنند و باید با احتیاط زیاد در افراد مبتلا به اپی‌لپسی مصرف شوند و یا از مصرف آنها اجتناب شود. سوم اینکه گزارش شده مصرف بنزودیازپین‌ها و بعداً قطع مصرف آنها همراه با خطر ایجاد حملات میباشد. باین ترتیب با تجویز همزمان این سه نوع دارو در یك بیمار دچار تشنج، احتمال ایجاد حمله در بیمار زیادتر شده است. چهارم اینکه در این نسخه، سه داروی مؤثر بر صرع بزرگ و یك داروی مـؤثر بـر صـرع کـوچك و ابسنس آتـیپیکال، مـیوکلونیك و آتـونیك (یعنی کلونازپام) با هم تجویز شده‌اند. از آنجائیکه در شماره ۱۱ ماهنامه، درباره تداخل اثرهای بـین داروهـای مـختلف ضـدصرع صحبت کرده‌ایم، در اینجا فقط تداخل اثرهای موجود بین کلونازپام و داروهای ضدصرع دیگر را بـرمیشماریم. کـاربامازپین، فـنیتوئین و فـنوباربیتون هـر سـه ایـجاد کننده ایندا کشن آنـزیمهای کـبدی هـستند و هـر سـه میتوانند مـتابولیسم کـلونازپام را سـرعت بـخشند. پنجم اینکه بنزودیازپین‌ها، که دو دارو از این گروه تـــجویز شـــده‌اند (کـــلردیازپوکساید و کلونازپام) با سایر داروهای مضعف CNS، مثل فنوباربیتون، تشدید اثر پیدا میکنند و در بیمار ایجاد سداسیون شدید خواهند کرد. با این همه احتمال بروز اثرات نامطلوب در بیمار، اقلام مختلف دارو بیمورد مصرف شده و ایجاد کمبود دارو در سطح کشور میشود.