

مروری بر نسخ

(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

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

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

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

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

نسخه شماره (۱) - با ۱۰ قلم دارو:

نرمال سالین یک لیتری، قطره فیل افرین، پودر سوربیتول، قرص پانکراتین، قرص مبندازول، قرص پی‌پرازین، شربت کلرآمفنیکول (۶ شیشه)، شربت فورازولیدون، قرص ایزونیاژید ۱۰۰ میلی‌گرم (۸۰ عدد) ۲ عدد صبح و ظهر و یک عدد شب، بتامتازون طولانی اثر.

نسخه شماره (۲) - با ۹ قلم دارو:

پودر سوربیتول، قرص پانکراتین، قرص مبندازول، شربت کلرآمفنیکول (۶ شیشه)، شربت فورازولیدون (۲ شیشه)، شربت آلومینیوم MgS، آمپول دکادورابولین (ناندرولون دکانات)، مینرال پلاس ویتامین، قرص ایزونیاژید ۱۰۰ میلی‌گرمی، ۶۰ عدد.

نسخه شماره (۳) - با ۹ قلم دارو:

پودر سوربیتول، قرص پانکراتین، کلرآمفنیکول (۶ شیشه)، فورازولیدون، آلومینیوم MgS، ایزونیاژید، ویتامین B12، دکادورابولین (ناندرولون دکانات)، 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 بوده‌ولی

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

برای مصرف ایزونیاژید 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 کمپروویلاکسی سل بوده است؟ یا اینکه پزشک معالج ایزونیاژید 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 قابل بحث و بررسی است.

ایزونیاژید یک 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 به این دارو مقاومت ذاتی دارند. در مورد سل، در همه برنامه‌ریزیهای درمانی و پیشگیری، ایزونیاژید داروی اصلی است. برای درمان سل، حتماً باید همراه یک 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. کمپروپرفیلاکسی سل یا برای جلوگیری از عفونت در تماسهای خانوادگی و وابستگان نزدیک بیمار مسلول تازه تشخیص داده شده انجام میگردد (مخصوصاً در بچه‌های زیر ۷ سال) و یا در اشخاصی که جدیداً تست پوستی مثبت برای سل نشان داده‌اند. برای کمپروپرفیلاکسی معمولاً تا یکسال درمان در نظر گرفته میشود ولی امروزه عقیده بر اینست 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 (۳×۷×۲۴=۵۰۴) 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. به احتمال زیاد این بیماران نه مسلول بوده‌اند و نه نیاز به کمپروپرفیلاکسی داشته‌اند. چون بعید بنظر میرسد که در عرض چند ساعت، چند بیمار به یک 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 علائم نورولوژیک مثل تشنجات، نوریت اپتیک، پارستری، آتاکسی، سایکوز و آسیب زودگذر حافظه شود. در ضمن در اثر کمبود پیریدوکسین ممکن است آنمی سیدروبلاستیک (Sideroblastic anemia) ایجاد کند.

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

* با بررسی نسخ این پزشک 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، به ناامیدی میانجامد زیرا بطوریکه گفته شد، میکرو اورگانیسمها غیر از میکوباکتریها ذاتاً به



این دارو مقاومتند. 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 می گیرد 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 بی اشتها، تهوع و ضعف و خستگی شکایت می کند 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 نسخه ای که در یک روز توسط نویسنده این نسخ بدست ما رسیده اکثراً علاوه بر ایزونیازید دارای پی پرازین و مبندازول بصورت همراه بوده و یا مبندازول تنها دارند. با این حساب معلوم میشود که تمام بیمارانی که به این مطب مراجعه کرده اند ضمن مشکوک به مسلول بودن یا تماس با مسلول، آلودگی انگلی شدید نیز داشته اند.

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 شده اند و مبتلا به آلودگی با یکی یا چند تا از نماتوئیدهای روده ای مثل آسکاریس، اوکسیور، کرمهای قلابدار و تریکوسفال بوده اند. مبندازول روی همه این انگلها بخوبی تاثیر میکند و داروی بسیار موثری است. اما طیف ضد انگلی پی پرازین 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 مورد نظر برای درمان بیمار تجویز می‌گردد.

در این نسخه، 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 يك 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 شمرديم. 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 يك اسهال یا

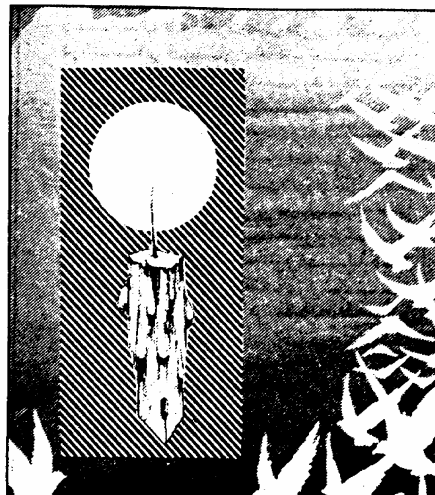
تداخل اثرهای دارویی را که میتوان در این سه نسخه مشخص کرد شامل تداخل اثر ایزونیازید با بتامتازون، تداخل اثر ایزونیازید با آلومینیوم MgS، تداخل کلرآمفنیکول و ویتامین B₁₂ و همچنین تداخل اثر عصاره پانکراس با فرآوردهای آهن میباشد. کورتیکواستروئیدها غلظت پلاسمایی ایزونیازید را کم می‌کنند (احتمالاً با افزایش متابولیسم کبدی و یا افزایش دفع کلیوی ایزونیازید). ایزونیازید نیز میتواند متابولیسم کبدی کورتیکواستروئیدها را کم و لذا اثر آنها را افزایش میدهد.

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

کلرآمفنیکول با دخالت در ماتوریشن اریتروسیتها، اثر ضد کم‌خونی ویتامین B₁₂ را کاهش میدهد. عصاره پانکراس جذب آهن را مهار می‌کند.

نسخه شماره (۴) نسخه‌ای شبیه به سه نسخه

یادشده است، منتها از يك پزشك ديگر، كه ۹ قلم دارو را بشرح زير همزمان تجويز کرده است: ايزونيازيد ۱۰۰ (۵۰ عدد)، آمپول بامتازون ۵ عدد، كپسول كلرآمفنيكول (۵۰



عدد) شربت فورازوليدون (۲ شیشه)، پودر سوريبتول، قرص پانكراتين، پرفنازين، مولتی ویتامین مینرال، ویتامین B₁₂.

با توجه به بحثی كه در مورد سه نسخه قبلی داشتیم در مورد این نسخه نیازی به بحث مجدد نیست جز اینکه به احتمال ضعیف، اگر پرفنازين برای درمان كره هونتینگتون (Huntington's chorea) تجويز شده باشد شاید ايزونيازيد بتواند اثر سودمندی ایجاد کند، بی روش درمان مورد قبول برای این بیماری نمی باشد.

در مقابل نسخه هایی كه به عقیده ما نسخه هایی با پایه علمی صحیح و منطقی نمی باشند، نسخی نیز توسط بعضی از پزشكان نوشته میشوند كه حقیقتاً با در نظر گرفتن تمام

جوانب امر در سطح عالی علمی هستند. برای نمونه به نسخه ای از يك متخصص چشم اشاره می کنیم كه ۴ قلم دارو را بشرح زير تجويز کرده اند:

پسیریمتامین (Pyrimethamine)، سولفادیازین، اسید فولینیک و پردنیزولون، به احتمال زیاد، تشخیص یووئیت اگزوزن یا گرانولوماتوز ناشی از توکسوپلاسموز بوده است كه درمان انتخابی آن با پسیریمتامین، سولفادیازین و پردنیزولون می باشد. تجويز اسید فولینیک نیز در این نسخه انتخاب بسیار عالی و بجا است زیرا در درمان توکسوپلاسموز، دوزهای بزرگ پسیریمتامین لازم است و با این دوز بعضی از علایم سمی میتوانند ظاهر شوند كه بیشتر در رابطه با دخالت دارو در متابولیسم اسید فولیک میزبان است. دی هیدرو فولیک اسید (FH₂) ساخته شده در پارازیت یا جذب شده از روده انسان باید تبدیل به تتراهیدروفولیک اسید (FH₄) شود كه بعنوان پذیرنده واحدهای تك كربنه عمل کرده و واحدهای تك كربنه را در سنتز پیریمیدینها و پورینها انتقال میدهد و سنتز این بازها برای سنتز اسیدهای نوكلئیک ضروری است. چون پسیریمتامین مانع تبدیل FH₂ و FH₄ می شود لذا مصرف پسیریمتامین میتواند در بیمار ایجاد كمبود FH₄ كند ولی مصرف همزمان اسید فولینیک از بروز این كمبود جلوگیری میکند. انتخاب اسید فولینیک با این جهت مهم است كه اگر اسید فولیک تجويز میشد سودمند واقع نمی گردید زیرا اسید فولیک باید تحت تأثیر دی هیدروفولات ردوكتاز به FH₄ تبدیل

گردد و آنهم بعداً به اسید فولینیک (۵- فورمیل
تتراهیدرو فولیک اسید) تبدیل شود. چون

آنزیم را در بیمار نیز مهار میکنند لذا
دی هیدرو فولیک اسید نخواهد توانست بفرم
فعال اسید فولیک در بدن تبدیل شود و بهمین

•
بنزودیاژین ها با سایر داروهای مضعف CNS
مثل فنوباریتون، تشدید اثر پیدا می کنند و
در بیمار ایجاد سداسیون شدید خواهند کرد.

جهت تجویز اسید فولینیک (Leucovorin)
انتخاب صحیح و بجا بوده است. باین ترتیب ۴
دارو با اهداف کاملاً سنجیده شده انتخاب شده و
مصرف شده اند 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 یک نسخه تجویز
می کنند 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 نمی باشد. از یک پزشک به سه نسخه
که در یک روز نوشته شده اند توجه فرمائید:

نسخه شماره ۱ - حاوی ۵ داروی ضد صرع:

زارونتین (اتر سو کسیمید)، گاروئین
(فنیتوئین + فنوباریتون)، پیریمیدون،
والپروات سدیم.



پیریمتامین همزمان با مهار آنزیم
دی هیدرو فولات ردوکتاز در پارازیت، این

نسخه شماره ۲ - حاوی ۵ داروی ضدصرع:

مایسولین (پیریمیدون)، تگرتول (کاربامازپین)، والپروات سدیم، گاروئین (فنیتوئین + فنوباریتون)، آمپول تستوسترون.

نسخه شماره ۳ - حاوی ۳ داروی ضدصرع:

گاروئین (فنیتوئین + فنوباریتون) + زارونتین (اتوسو کسیمید) در مورد این نسخه‌ها استفاده از اسامی تجارتي هم بطور کاملاروتین ادامه دارد در حالیکه هیچیک از این داروها سالهاست که در ایران به این اسامی وجود ندارند.

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

فنوباریتون، کاربامازپین، اتوسو کسیمید، کلونازپام.
آخرین نسخه دارای ۶ قلم دارو بشرح زیر میباشد:

گاروئین (فنیتوئین + فنوباریتون)، کلونازپام، تگرتول (کاربامازپین)، لیبریوم (کلرودیازپوکساید)، اسکازینا (تریفلوپرازین)، سورمونتیل (تریمیپرامین).
بطوریکه ملاحظه میفرمائید در این نسخه چهار قلم داروی ضدصرع، يك داروی ضداضطراب، يك داروی آرام‌بخش قوی (نورولپتیک)، يك داروی ضدافسردگی بطور همزمان تجویز شده‌اند. اول اینکه، گزارش شده که فنوتیازینها باعث ایجاد حملات (Seizures) در افراد غیر اپی‌لپتیک میشود.

دوم اینکه ضدافسردگیهای سه حلقه‌ای نیز میتوانند در افراد 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 يك بیمار دچار تشنج، احتمال ایجاد حمله در بیمار زیادتر شده است. چهارم اینکه در این نسخه، سه داروی مؤثر بر صرع بزرگ و يك داروی مؤثر بر صرع کوچک و ابسنس آتیبیکال، میوکلونیک و آتونیک (یعنی کلونازپام) با هم تجویز شده‌اند. از آنجائیکه در شماره ۱۱ ماهنامه، درباره تداخل اثرهای بین داروهای مختلف ضدصرع صحبت کرده‌ایم، در اینجا فقط تداخل اثرهای موجود بین کلونازپام و داروهای ضدصرع دیگر را بر می‌شماریم. کاربامازپین، فنیتوئین و فنوباریتون هر سه ایجادکننده اینداکشن آنزیمهای کبدی هستند و هر سه میتوانند متابولیسم کلونازپام را سرعت بخشند. پنجم اینکه بنزودیازپینها، که دو دارو از این گروه تجویز شده‌اند (کلرودیازپوکساید و کلونازپام) با سایر داروهای مضعف CNS، مثل فنوباریتون، تشدید اثر پیدا میکنند و در بیمار ایجاد سداسیون شدید خواهند کرد. با این همه احتمال بروز اثرات نامطلوب در بیمار، اقلام مختلف دارو بيمورد مصرف شده و ایجاد کمبود دارو در سطح کشور میشود.