



ایزوسورباید منونیترات

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ واژگان کلیدی

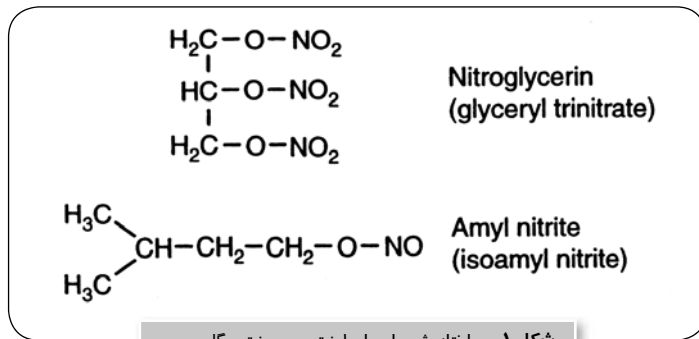
نیترات‌ها، ایزوسورباید منونیترات (ISMN) متابولیت طولانی اثر ایزوسورباید دی نیترات، درمان پروفیلاکتیک آنژین صدری، تحمل به نیترات‌ها فاصله زمانی عاری از نیترات.

از آن‌ها مایعات شدیداً فرار (آمیل نیتريت - شکل ۱) و بعضی دیگر مایعات نسبتاً فرار می‌باشند. نیتروگلیسرین، سردسته نیترات‌ها است (شکل ۱).

فرمولاسیون‌های نیتروگلیسرین که در طب مصرف می‌شوند قابل انفجار نمی‌باشند. قرص‌های زیرزبانی نیتروگلیسرین به علت تبخیر و جذب سطحی به سطوح پلاستیکی، در اثر نگهداری توان خود را از دست می‌دهند و به این جهت

■ کلیات نیترات‌ها و نیتريت‌ها

نیترات‌ها و نیتريت‌ها، استرهای منوالکل‌ها یا پلی‌الکل‌ها اسیدنیتريك و اسیدنیترو هستند. بعضی



شکل ۱- ساختار شیمیایی امیل نیتريت و نیتروگلیسرین

درمانی ترجیح دارد. نیتروگلیسرین و ایزوسورباید دی‌نیترات به خوبی از این راه جذب شده و در عرض چند دقیقه غلظت درمانی ایجاد می‌کنند ولی دوز قابل مصرف از این راه و مدت اثر محدود (۱۵ تا ۳۰ دقیقه) است. در مواردی که لازم باشد اثر دارو به مدت طولانی‌تر دوام داشته باشد از فرآورده‌های خوراکی استفاده می‌شود که به مقدار کافی حاوی نیترات باشند تا علی‌رغم متابولیسم عبور اول شدید (به‌جز ایزوسورباید منونیترات) غلظت خونی مداوم ایجاد کنند. نیتروگلیسرین از راه‌های دیگر مثل پوست و تزریق داخل وریدی نیز مصرف می‌شود. پماد نیتروگلیسرین (۲ درصد) و پیچ ترانس درمان نیتروگلیسرین، دارو را از طریق پوست وارد جریان عمومی خون می‌کند. پیچ‌های مختلف دارو، قادرند که در هر ساعت ۰/۱، ۰/۲، ۰/۴، ۰/۶ و ۰/۸ میلی‌گرم نیتروگلیسرین آزاد کنند. اثر تزریق داخل وریدی نیتروگلیسرین در عرض ۰/۵ تا ۲ دقیقه شروع و حدود ۳ تا ۵ دقیقه دوام دارد. برای ابقاء اثر، لازم است که دارو از راه داخل وریدی به‌صورت مداوم مصرف شود و با گذشت

امروزه با فرآورده‌های دیگر جانشین شده است. مطالعات رابطه ساختمان شیمیایی - فعالیت (SAR) نشان داده که همه ترکیبات فعال در این گروه قادر به آزاد کردن یون نیتريت در عضله صاف عروق بافت‌های هدف می‌باشند. استرهای نیترات آلی در چربی بسیار محلول بوده و لذا به آسانی از مخاط زیرزبان که بسیار پررگ است، جذب می‌شوند. استرهای نیترات آلی، توسط آنزیم‌های کبدی هیدرولیز شده و تبدیل به متابولیت‌های محلول در آب دنیتراته و نیتريت معدنی می‌شوند. این محصولات وازودیلاتورهای چندان قوی نبوده و به‌دنبال مصرف یک دوز نیتروگلیسرین، چند ساعت در خون باقی بوده و نهایتاً از ادرار دفع می‌شوند. موثر بودن نیترات‌های آلی، شدیداً تحت تاثیر متابولیسم عبور اول کبدی توسط سیتوکرم P450 و گلوکوتائون S - ترانسفراز است. بنابراین، بهره‌دهی بدنی همه نیترات‌های آلی خوراکی (به‌جز ایزوسورباید منونیترات) بسیار کم است. در نتیجه، راه زیرزبانی (قرص یا اسپری) برای رسیدن سریع به غلظت

یکی دیگر از عوارض نیترات‌ها تحمل می‌شود. محلول قابل تزریق نیتروگلیسرین حاوی ۵mg/ml است. انفوزیون با دوز ۵µg/min شروع و به تدریج تا ۲۰µg/min افزایش داده می‌شود. اگر پاسخی ایجاد نشود، هر ۵ دقیقه به تدریج ۱۰µg/min به دوز قبلی اضافه می‌شود تا حداکثر به ۲۰۰µg/min برسد. نیتروگلیسرین با غلظت کم، در عضله صاف عروق بزرگ بیشتر از عروق کوچک ایجاد شلی عضلانی می‌کند. به این جهت، فشار خون سیستولی بیشتر از فشار خون دیاستولی کاهش می‌یابد. با غلظت‌های بالا، عضله صاف آرتریول‌ها شل شده و فشار خون دیاستولی نیز کم می‌شود. گشاد شدن وریدها، باعث افزایش Peripheral capacitance (ظرفیت محیطی) و کاهش برگشت وریدی و کاهش حجم و فشار پایان دیاستولی بطن می‌شود. افزایش ظرفیت شریانی ناشی از گشاد شدن شریان‌های بزرگ، فشار سیستولی و پس بار قلب را کم می‌کند. کاهش فشار خون سیستولی باعث آغاز رفلکس بارورسپتوری شده و تعداد ضربانات قلب را افزایش می‌دهد.

اثر جانبی عادی نیترات‌ها برافروختگی صورت و سردرد در اثر گشاد شدن آرتریول‌ها است. دوز زیاد این داروها، باعث کاهش فشار خون سیستولی و دیاستولی و برون‌ده قلبی شده و موجب تاکیکاردی، سرگیجه، تهوع، استفراغ، ضعف و خستگی و گم‌گشتگی می‌شود که همگی در حالت ایستاده بدتر می‌شوند. اگر بیماران تحت درمان با نیتروگلیسرین، در ۲۴ ساعت گذشته از سیلدنافیل برای درمان erectile dysfunction استفاده کرده باشند، هیپوتانسیون خطرناک می‌تواند اتفاق افتد.

یکی دیگر از عوارض نیترات‌ها تحمل می‌شود. نیترات‌های آلی (tolerance to nitrates) است. نیترات‌های آلی از طریق آزاد کردن نیتریک اکساید (NO) و فعال کردن گوانیلیل سیکلاز و افزایش مقدار cGMP در عضله صاف، باعث شل شدن عضله صاف می‌شود. نیترات‌های آلی، توسط آنزیم‌های مختلف دینتراته شده و تولید آنیون نیتريت معدنی (NO₂) می‌کنند که این آنیون نهایتاً به NO تبدیل می‌شود. افزایش cGMP توسط NO، منجر به فعال شدن پروتئین کیناز وابسته به cGMP شده و فسفریلاسیون پروتئین‌های سلولی منجر به کاهش کلسیم درون سلولی و شل شدن عضله صاف می‌شود. تحمل به اثر ضد‌آنژیینی و اثرات همودینامیکی نیترات‌ها، در اثر مصرف مداوم دارو ایجاد می‌شود. مکانیسم‌های مختلفی برای ایجاد تحمل به نیترات‌های آلی مطرح شده که شامل توسعه حجم داخل عروق، افزایش تولید سوپراکساید، افزایش تولید آندوتلین - ۱، تخلیه عوامل سولفیدریل، غیرحساس شدن گوانیلیل سیکلاز به NO یا افزایش فعالیت فسفودی استراز cGMP می‌باشند. امروزه برای مقابله با پیدایش تحمل، برنامه درمان با این داروها طوری تنظیم می‌شود که در شبانه روز، یک دوره چند ساعته nitrate-free (عاری از نیترات) وجود داشته باشد تا در طول این مدت، امکان برگشت حساسیت به اثر وازودیلاتوری نیترات فراهم شود. عیب این استراتژی این است که بیمار در طول این پریود از سودمندی درمان محروم بوده و ممکن است منجر به پدیده rebound (افزایش حملات آنژیینی) شود. با تنظیم برنامه Dosage به‌صورتی که پریود nitrate-free شب‌ها و موقع استراحت

زمان (۱۲ تا ۲۴ ساعت) تحمل یا تولرنس ایجاد می‌شود. محلول قابل تزریق نیتروگلیسرین حاوی ۵mg/ml است. انفوزیون با دوز ۵µg/min شروع و به تدریج تا ۲۰µg/min افزایش داده می‌شود. اگر پاسخی ایجاد نشود، هر ۵ دقیقه به تدریج ۱۰µg/min به دوز قبلی اضافه می‌شود تا حداکثر به ۲۰۰µg/min برسد. نیتروگلیسرین با غلظت کم، در عضله صاف عروق بزرگ بیشتر از عروق کوچک ایجاد شلی عضلانی می‌کند. به این جهت، فشار خون سیستولی بیشتر از فشار خون دیاستولی کاهش می‌یابد. با غلظت‌های بالا، عضله صاف آرتریول‌ها شل شده و فشار خون دیاستولی نیز کم می‌شود. گشاد شدن وریدها، باعث افزایش Peripheral capacitance (ظرفیت محیطی) و کاهش برگشت وریدی و کاهش حجم و فشار پایان دیاستولی بطن می‌شود. افزایش ظرفیت شریانی ناشی از گشاد شدن شریان‌های بزرگ، فشار سیستولی و پس بار قلب را کم می‌کند. کاهش فشار خون سیستولی باعث آغاز رفلکس بارورسپتوری شده و تعداد ضربانات قلب را افزایش می‌دهد.

اثر جانبی عادی نیترات‌ها برافروختگی صورت و سردرد در اثر گشاد شدن آرتریول‌ها است. دوز زیاد این داروها، باعث کاهش فشار خون سیستولی و دیاستولی و برون‌ده قلبی شده و موجب تاکیکاردی، سرگیجه، تهوع، استفراغ، ضعف و خستگی و گم‌گشتگی می‌شود که همگی در حالت ایستاده بدتر می‌شوند. اگر بیماران تحت درمان با نیتروگلیسرین، در ۲۴ ساعت گذشته از سیلدنافیل برای درمان erectile dysfunction استفاده کرده باشند، هیپوتانسیون خطرناک می‌تواند اتفاق افتد.

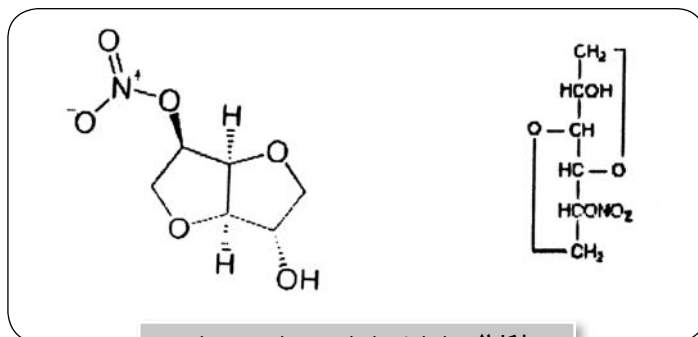
باشد احتمال بروز rebound را کاهش می‌دهد. احتمال استفاده از ترکیبات حاوی عامل سولفیدریل برای مقابله با پیدایش تحمل به نیترات‌ها وجود دارد. اسیدفولیک نیز برای جلوگیری از پیدایش تحمل به نیترات به کار گرفته شده است زیرا باعث افزایش کوفاکتورنیتریک اکساید سینتاز (NOS) یعنی tetrahydrobiopterin می‌شود. مورد مصرف اصلی نیترات‌ها، درمان و پیشگیری از حملات آنژین صدری است. بیماران مبتلا به هیپرتانسیون و ادم حاد ریوی نیز نیاز فوری به درمان با نیتروگلیسرین دارند. درد آنژین، نتیجه به وجود آمدن عدم تعادل بین اکسیژن مورد نیاز میوکارد و میزان اکسیژن رسیده به میوکارد است. نیترات‌ها با اثر مستقیم روی بستر عروق کورونری باعث افزایش جریان خون کورونری می‌شوند. در بیمارانی که تنگی شریان‌های کورونری دارند نیترات‌ها ممکن است جریان خون کورونری را افزایش ندهند ولی می‌توانند توزیع خون را به نفع نواحی هیپوکسیک تغییر دهند. گشادشدن انتخابی عروق اپی‌کاردیال، باعث انتشار جریان خون کورونری به نواحی ایسکمیک زیر آندوکارد می‌شود و به این ترتیب، نیترات‌ها به سرعت درد سینه را تسکین می‌دهند. وقتی نیترات‌ها برای پیشگیری آنژین مصرف می‌شوند، بایستی برای اطمینان از دوام اثر سودمند آن‌ها، یک پریود ۱۲ ساعته عاری از نیترات وجود داشته باشد.

به طوری که اشاره شد در درمان بیماران مبتلا به هیپرتانسیون و ادم ریوی نیز از نیتروگلیسرین استفاده می‌شود. در حالی که محلول برای تزریق وریدی آماده می‌شود، مصرف نیتروگلیسرین

می‌تواند از طریق اسپری زیرزبانی شروع شود که در عرض ۱ تا ۲ دقیقه اثرات خود را نشان می‌دهد. دوز داخل وریدی آن می‌تواند با توجه به کاهش فشارخون سیستولی، بدون افت در فشار دیاستولی تیره شود. اگر فشار دیاستولی خیلی پایین بیاید باعث کاهش پرفوزیون کورونری می‌شود. کاهش پیش‌بار و پس‌بار قلب، حفظ جریان خون کورونری یا افزایش جریان خون کورونری به نواحی ایسکمیک و کم شدن مقاومت عروق ریوی، باعث می‌شود که در فانکشن بطن چپ سریعاً بهبودی حاصل شده و احتقان ریوی فروکش کند. به عنوان درمان کمکی، نیترات خوراکی یا موضعی را نیز برای درمان CHF مزمن به کار گرفته می‌شود ولی دلیلی بر کاهش میزان مرگ و میر وجود ندارد. برعکس با مصرف ACEIs و ARBs، مرگ و میر کاهش یافته و عمر بیماران مبتلا به CHF طولانی می‌شود. دوز کم β - بلاکرها نیز می‌تواند باعث کاهش مرگ و میر شود. نیترات‌ها معمولاً برای درمان هیپرتانسیون کرونیک مصرف نمی‌شوند. گاهی بیماران مبتلا به هیپرتانسیون سیستولی که به مصرف چند دارو نیز مقاوم باشند، می‌توانند با استفاده از فرآورده‌های خوراکی یا پیچ‌های پوستی نیترات، برای کنترل فشارخون سیستولی (۱۲ ساعت در شبانه روز) سود ببرند.

■ ایزوسورباید منونیترات ISMN

ISMN یک نیترات آلی با ساختار شیمیایی زیر است (شکل ۲). فرمول بسته آن $C_6H_9NO_6$ و وزن مولکولی آن ۱۹۱/۱۴ است. مثل نیترات‌های دیگر اثر گشادکنندگی شریان‌ها و وریدها را دارد و برای



شکل ۲ - ساختار شیمیایی ایزوسورباید منونیترات

ریوی می‌شود. گشاد شدن شریان‌ها، باعث کم شدن مقاومت عروق سیستمیک، فشار شریانی سیستولی، فشار شریانی متوسط (پس‌بار) می‌شود. ایزوسورباید منونیترات شریان‌های کورونری را نیز گشاد می‌کند. اهمیت نسبی کاهش پیش‌بار و پس‌بار و گشاد شدن عروق کورونری در آنژین صدری مشخص نشده است.

■ فارماکودینامیک ISMN

برای اغلب داروها که باید طولانی مدت تجویز شوند، دوزهای درمانی طوری طراحی می‌شوند که غلظت پلاسمایی آن‌ها به‌طور مداوم بیشتر از حداقل غلظت موثر باشد. این استراتژی برای نیترات‌های آلی مناسب نمی‌باشد. در مطالعات کنترل شده متعدد، برای مطالعه کارایی ضدآنژینی نیترات‌ها از exercise testing استفاده شده و نشان داده شده است که ۲۴ ساعت پس از درمان مداوم (continuously delivered nitrates) تفاوت کارایی دارو با پلاسبو غیرقابل توجه است. برای غلبه بر تحمل، از افزایش پلکانی دوز (dose escalation) استفاده شده و نشان

پیشگیری یا کاهش درد آنژینی مصرف می‌شود. استفاده این دارو به‌عنوان cervical repening قبل از تحریک زایمان (induction of labour) تحت بررسی است.

■ فارماکولوژی بالینی ISMN

ISMN متابولیت فعال و اصلی ایزوسورباید دی‌نیترات (ISDN) بوده و قسمت اعظم فعالیت بالینی ISDN مربوط به تولید ISMN می‌باشد. ایزوسورباید دی‌نیترات، متابولیسم کبدی قابل توجه داشته و تولید ایزوسورباید ۵ - منونیترات (فعال) و ۲ - مونونیترات (فعال) می‌کند. اثر فارماکولوژیک اصلی ISMN مربوط به رهاسازی متابولیت اکسید نیتریک (NO) در سلول‌های عضلانی (با استفاده از مکانیسم وابسته به سولفیدریل) است که باعث شل شدن عضله صاف عروق (شریان‌ها و وریدهای محیطی - به‌ویژه وریدها) می‌شود. گشاد شدن وریدها، باعث افزایش یافتن ذخیره خون محیطی و کاهش برگشت وریدی به قلب شده و در نتیجه باعث کاهش فشار پایان دیاستولی بطن چپ و فشار گوه‌ای (Wedge pressure) مویرگ‌های

داده شده که حتی دوزهای بیشتر از دوز مورد مصرف به صورت حاد، قادر به ایجاد اثر نبوده‌اند. نیترات‌ها فقط موقعی قادر به ابقا اثر ضدآنژیینی خود هستند که در شبانه روز چند ساعتی در بدن حضور نداشته باشند. فاصله زمانی عاری از دارو (drug-free interval) که بتواند از بروز تولرنس به ISMN جلوگیری کند به طور کامل تعریف نشده است. در مواردی که دو دوز ایزوسوربايد منونیترات ۲۰ میلی گرمی با فاصله ۷ ساعت مصرف می‌شود از ایجاد تولرنس جلوگیری می‌شود. در این روش درمان، یک فاصله ۱۷ ساعته بین دوز دوم هر روز و دوز اول روز بعد وجود دارد. استفاده از رژیم یاد شده با استفاده از قرص‌های ۲۰ میلی گرمی ISMO® به طور موفقیت آمیزی از اثرات rebound withdrawal نیز اجتناب می‌کند.

■ فارماکوکینتیک ISMN

ISMN در انسان متابولیسم عبور اول ندارد. بهره‌دهی مطلق (absolute bioavailability) آن از قرص‌های معمولی مثل ISMO تقریباً ۱۰۰ درصد است. حداکثر غلظت آن در خون، ۳۰ تا ۶۰ دقیقه پس از مصرف دارو ایجاد می‌شود. بهره‌دهی بیولوژیک قرص‌های SR ایزوسوربايد منونیترات (مثل قرص‌های ۶۰ میلی گرمی Gen-RX) حدود ۸۵ درصد است. در این قرص‌ها، دارو در ماتریکس سلولزی هیدروفوبیک قرار داده شده که به آهستگی از طریق انتشار آزاد می‌شود. ذرات دارو که در سطح قرص قرار دارند نسبتاً سریع آزاد شده ولی ذراتی که دورتر از سطح قرص قرار گرفته‌اند، آهسته‌تر آزاد می‌شوند.

با مصرف قرص‌های SR، ایزوسوربايد منونیترات ۶۰ میلی گرمی، آزاد شدن ماده موثره تدریجی و غیر وابسته به pH بوده و تقریباً پس از ۱۰ ساعت کامل می‌شود. فاز جذب از این قرص‌ها، در مقایسه با قرص‌های معمولی (ordinary tablets) طولانی بوده و مدت اثر دارو طولانی است. جذب ISMN از این قرص‌ها با حضور غذا در دستگاه گوارش تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد. با مصرف مرتب یک قرص SR در روز، حداکثر غلظت پلاسمایی ISMN (حدود ۳۰۰۰ نانومول در لیتر) در عرض ۴ ساعت ایجاد می‌شود. غلظت پلاسمایی، تقریباً ۱۰ ساعت در محدوده ۱۴۰۰ تا ۱۵۰۰ نامول در لیتر باقی مانده و در پایان فاصله بین دو دوز (۲۴ ساعت پس از دوز قبلی) به زیر ۵۰۰ نانومول در لیتر می‌رسد. این روش مصرف نیترات، امکان ایجاد تحمل به نیترات را در درمان طولانی مدت با فرآورده SR به حداقل می‌رساند.

میزان اتصال ISMN به پروتئین‌های پلاسما ۴ تا ۵ درصد و حجم توزیع آن ۰/۶ L/kg است که نشان می‌دهد ISMN، عمدتاً در آب کل بدن توزیع می‌شود. حذف دارو عمدتاً در کبد صورت می‌گیرد. متابولیسم آن شامل denitration و تبدیل شدن به ایزوسوربايد، گلوکوکورونیداسیون و تبدیل شدن به گلوکوکورونید منونیترات و دنیتره شدن / هیدراسیون و تبدیل شدن به سوربیتول است. هیچ کدام از این متابولیت‌ها، اثر گشادکنندگی روی عروق را ندارند. کمتر از ۲ - ۱ درصد از دارو دست نخورده همراه متابولیت‌های آن از ادرار دفع می‌شوند.

راجعه بوده است. توضیح این که قرص‌های مورد استفاده در این مطالعات از نوع قرص‌های معمولی (ordinary tablets) بوده است.

در مطالعات تحت کنترل با دارونما، نشان داده شده که قرص‌های ۶۰ میلی‌گرمی SR ایزوسورباید دی‌نیترات به‌طور قابل توجهی باعث افزایش توانایی کار بدنی در بیماران مبتلا به آنژین صدری شده است. به‌طوری که اشاره شد، مشخص شده که اثرات بالینی نیترات‌ها، در صورت مصرف طولانی مدت آن‌ها با دوز بالا با مصرف مکرر روزانه، کاهش می‌یابد. مطالعه با قرص‌های ۶۰ میلی‌گرمی SR ایزوسورباید منونیترات (Gen RX) نشان داده که با مصرف ۱ یا ۲ قرص (۶۰ تا ۱۲۰ میلی‌گرم) یک بار در روز، (nitrate low period) نسبت به اثر ضدآنژینی آن تحمل ایجاد نمی‌شود. این نوع قرص‌ها به‌صورت ۲ بار در روز توصیه نمی‌شوند. درباره این که نصف قرص Gen RX دقیقاً اثر نصف دوز یک قرص کامل را ایجاد می‌کند یا نه، و یا سرعت آزاد شدن ماده موثره از نصف قرص برابر با قرص کامل است، دلیل کافی وجود ندارد. تست *in vitro* نشان داده که وقتی قرص‌های SR ایزوسورباید منونیترات نصف می‌شوند انحلال، کمی سریع‌تر از قرص‌های کامل است.

■ موارد منع مصرف ISMN

واکنش آلرژیک به نیترات‌های آلی بسیار کم است ولی می‌تواند اتفاق افتد. مصرف ISMN در بیمارانی که نسبت به نیترات‌های آلی آلرژیک باشند ممنوع می‌باشد.

نیمه عمر ISMN حدود ۴ تا ۵ ساعت است. سرعت کلیرنس آن، در افراد جوان، افراد مسن بیماران مبتلا به بدکاری کلیوی، کبدی و قلبی یکسان است و لذا نیاز به تعدیل دوز این دارو در این بیماران نمی‌باشد.

■ بررسی‌های بالینی با ISMN

بررسی‌های بالینی کنترل شده نشان داده که تک دوز ISMN (ISMO) پس از یک ساعت فعالیت ضدآنژینی خود را آغاز و حداکثر اثر آن ۴ ساعت بعد ایجاد می‌شود. استفاده از قرص‌های ۲۰ میلی‌گرمی ISMO، دو بار در روز (با فاصله ۷ ساعت) که ایجاد فاصله ۱۷ ساعته بین آخرین دوز روز اول و اولین دوز روز دوم می‌کند از ایجاد تحمل به دارو اجتناب می‌کند. در یک مطالعه بر روی افراد مبتلا به آنژین *chronic stable* کارایی قرص‌های ۲۰ میلی‌گرمی با استفاده از *standardized treadmill test* بررسی شده و نشان داده شده که پس از حداقل سه هفته درمان تحمل تست در بیماران درمان شده با دارو به‌طور معنی‌داری بیشتر از بیماران درمان شده با دارونما بوده است. این برتری نسبت به دارونما، حداقل ۱۲ ساعت پس از اولین دوز (یعنی ۵ ساعت پس از دومین دوز) ادامه داشته است. پدیده تحمل و *rebound* با این روش درمان قابل توجه نبوده است. در مطالعه مشابه با ۱۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز، برتری دارو به پلاسبو مبهم بوده و اثر دوزهای ۴۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز مشابه ۲۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز بوده ولی اثر دوزهای ۶۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز، ظاهراً کمتر و همراه با پدیده

■ تداخل اثرهای ISMN با داروهای دیگر ۱ - سیلدنافیل (ویاگرا)

مصرف هم‌زمان ISMN و سیلدنافیل، می‌تواند باعث تشدید اثر وازودیلاتوری ISMN شده و منجر به نتایج خطرناک مثل هیپوتانسیون شدید سنکوپ یا سکته قلبی شود. بنابراین، نباید در بیماران تحت درمان با ISMN، از سیلدنافیل استفاده شود. در صورت بروز تداخل، احتمالاً اقدامات درمانی شبیه به -nitrate overdosage و بالا بردن سطح پاهای بیمار سودمند واقع می‌شود.

۲ - اتانول

اثر وازودیلاتوری ISMN توسط وازودیلاتورهای دیگر مثل الکل نیز شدید می‌شود.

۳ - ترکیبات حاوی عامل سولفیدریل (SH-)

متابولیسم نیترات‌های آلی و تولید NO نیاز به حضور عامل سولفیدریل در عضله دارد. همراه کردن N- استیل سیستئین خوراکی و یک دوز ۶۰ میلی‌گرمی ISMN آهسته رهش، به‌طور قابل توجهی توانایی زمان انجام کار بدنی در بیماران مبتلا به آنژین صدری را افزایش داده است (در مقایسه با مصرف ISMN تنها). مصرف هم‌زمان سایر مواد خارجی نیز که منبع عامل سولفیدریل باشند (مثل متیونین و کاپتوپریل) می‌توانند تداخل اثر مشابهی داشته باشند.

۴ - آنتاگونیست‌های کلسیم فنیل آلکیل آمین

نشان داده شده که مصرف هم‌زمان وراپامیل و ایزوسور باید مونونیترات به‌صورت فرآورده SR باعث بیشتر بهتر شدن پارامترهای فانکشنال بطن چپ شده است. در صورت مصرف توام ISMN و

آنتاگونیست‌های کلسیم، احتمال بروز هیپوتانسیون وضعیتی وجود دارد و لذا ضرورت تعدیل دوز هر دو دارو لازم می‌باشد.

۵ - پروپرانولول

اضافه شدن ISMN به پروپرانولول در بیماران مبتلا به سیروز کبدی و هیپرتانسیون پورتال، باعث افت مشخص در فشارخون بابی، کاهش جریان خون کبدی و کاهش برون‌ده قلبی و فشار خون شریانی متوسط می‌شود. اثر اضافی ISMN، به‌ویژه در بیماران آشکار است که فشار خون بابی آن‌ها با پروپرانولول کاهش نمی‌یابد.

■ موارد احتیاط عمومی و اطلاعات لازم برای بیمار درباره ISMN

گاهی ممکن است حتی با دوزهای کوچک ISMN هیپوتانسیون شدید به‌ویژه در حالت ایستاده ایجاد شود. لذا این دارو باید در بیمارانی که حجم پلاسمای آن‌ها کم بوده یا به هر دلیلی، هیپوتانسیو باشند، با احتیاط مصرف شود. هیپوتانسیون ناشی از ISMN ممکن است به‌طور پارادوکس همراه با برادیکاری و افزایش درد سینه باشد. در کارکنان کارخانه‌هایی که به مدت طولانی در معرض دوزهای نامشخصی از نیترات‌های آلی باشند تحمل به‌خوبی ایجاد می‌شود. در این کارکنان، در طول روزهایی که تماس با نیترات قطع شود. درد سینه، سکته حاد قلبی و حتی مرگ اتفاق افتاده است که نشان‌دهنده وجود وابستگی فیزیکی می‌باشد. به بیماران تحت درمان با ISMN، باید تاکید شود که کارایی ضد آنژینی دارو، در صورت استفاده ۲ دوز به فاصله

۹۲ مطالعه کنترل شده	۶ مطالعه کنترل شده		
متغیر	۲۰mg	دارونما	دوز
۳۳۴۴	۲۱۹	۲۰۴	بیماران
۱۹ درصد (۳ درصد)	۳۸ درصد (۹ درصد)	۹ درصد	سردرد
۳ درصد (۰/۲ درصد)	۵ درصد (۱ درصد)	۱ درصد	سرگیجه
۲ درصد (۰/۲ درصد)	۴ درصد (۳ درصد)	کمتر از ۱ درصد	تهوع، استفراغ

جدول ۱ - فرکانس عوارض جانبی ایزوسورباید منونیترات

■ مصرف ISMN در خانم‌های حامله، شیرده

بیماران پدیداتریک و جریاتریک

نشان داده شده که ISMN با دوزهای ۵۰۰mg/kg/day در موش‌های سوری حامله باعث تولد نوزاد مرده می‌شود. با دوز ۲۵۰mg/kg/day اثری روی تولیدمثل و تکامل ندارد. ISMN در موش‌های صحرایی و خرگوش با دوزهای ۲۵۰mg/kg/day، ایجاد ناهنجاری‌های تکاملی و جنینی نکرده است. این دوزها خیلی بیشتر از حداکثر دوز توصیه شده برای انسان هستند. ISMN با دوزهای ۵۰۰mg/kg/day باعث افزایش معنی‌داری در طول دوران حاملگی می‌شود. در خانم‌های حامله مطالعات کافی و کنترل شده انجام نشده و لذا در دوران حاملگی باید فقط موقعی از آن استفاده شود که

۷ ساعت از هم‌دیگر ایجاد می‌شود. بهترین روش درمان، استفاده از یک قرص به هنگام بیدار شدن از خواب و استفاده از قرص دوم، ۷ ساعت بعد از قرص اول است. ISMN، مثل بقیه نیترات‌ها گاهی در شروع درمان سردرد شدیدی ایجاد می‌کند که می‌تواند نشان‌دهنده فعالیت دارو باشد. بیماران باید آگاه شوند که برای اجتناب از سردرد و سوسه به تغییر در برنامه درمان نشوند زیرا کم شدن سردرد می‌تواند همراه با کم شدن کارایی ضدآئزینی دارو باشد. ضمناً باید به بیماران گفته شود که سردرد فقط در روزهای اولیه درمان بوده و خود به خود حذف می‌شود. با استفاده از آسپیرین یا استامینوفن، غالباً سردرد ناشی از ISMN برطرف می‌شود بدون آن که اثر ضدآئزینی ISMN کم شده باشد.

در ۴ تا ۵ درصد بیماران) توسط ISMN گزارش شده‌اند. جدول شماره (۱) فرکانس عوارض جانبی مشاهده شده در ۶ مطالعه تحت کنترل بیماران درمان شده با ۲۰ میلی‌گرم دو بار در روز و ۹۲ مطالعه بالینی که اثر دوزهای متفاوتی از ISMN استفاده شده را نشان می‌دهد. اعداد داخل پرانتز نشان‌دهنده درصد بیمارانی است که در آن‌ها بروز واکنش شدید منجر به قطع درمان با دارو شده است.

با توجه به این که هیپوتانسیون ایجاد شده توسط دوز زیاد ISMN همراه با گشاد شدن وریدها و هیپوولمی شریانی است، درمان عاقلانه در این موقعیت، باید افزایش حجم central fluid باشد. بالا نگهداشتن پاهای بیمار و انفوزیون وریدی نرمال سالین می‌تواند سودمند باشد. استفاده از نوراپی‌نفرین یا سایر داروهای تنگ‌کننده عروق می‌تواند مضر باشد. در بیماران مبتلا به بیماری کلیوی و CHF، درمانی که باعث افزایش حجم مرکزی شود بدون خطر نمی‌باشد.

عارضه جانبی نادر نیترات‌ها، متهموگلوبینمی است. یون‌های نیترات آزاد شده در حین متابولیسم نیترات‌های آلی، می‌توانند باعث اکسید شدن هموگلوبین به متهموگلوبین شوند. بیماران مبتلا به متهموگلوبینمی، علی‌رغم وجود برون‌ده کافی قلبی و PO_2 شریانی کافی، علایم کمبود اکسیژن نشان می‌دهند. خون متهموگلوبینمیک به رنگ قهوه‌ای شکلاتی بوده و در تماس با هوا رنگ آن تغییر نمی‌کند. وقتی متهموگلوبینمی تشخیص داده شود، درمان آن با متیلن بلو به مقدار ۱-۲mg/kg از راه داخل وریدی است.

اثرات سودمندش بر خطرات آن روی جنین، تفوق داشته باشد. مشخص نشده که ISMN از شیر مادران شیرده دفع می‌شود یا نه، با توجه به این که اغلب داروها از طریق شیر دفع می‌شوند، باید موقع مصرف این دارو در مادران شیرده احتیاط لازم به عمل آید. سلامتی و کارایی ISMN در بیماران پدیاتریک به اثبات نرسیده است. تجربیات بالینی نشان داده که در پاسخ افراد جوان و مسن به ISMN تفاوتی وجود ندارد ولی به‌طور کلی انتخاب دوز در بیماران مسن باید از دوزهای کوچک‌تر آغاز شود.

■ سرطان‌زایی، موتاژنز و آسیب باروری

در موش‌های سوری که هفته‌ها تحت تاثیر دوزهای ۹۰۰mg/kg/day ایزوسورباید منونیترات قرار گرفته‌اند اثر سرطان‌زایی مشاهده نشده است. در موش‌های صحرائی که به مدت ۲۶ هفته تحت تاثیر دوز ۹۰۰mg/kg/day و سپس به مدت طولانی (برای حیوانات نر و ماده) تحت تاثیر ۵۰۰mg/kg/day بوده‌اند نشانه‌ای از ایجاد تومور مشاهده نشده است. هیچ‌گونه فعالیت موتاژنی در بررسی‌های برون‌تنی و درون‌تنی نیز مشاهده نشده است. ISMN با دوزهای ۵۰۰mg/kg/day اثر سویی روی باروری حیوانات نر و ماده نداشته است.

■ عوارض جانبی ISMN

عوارض جانبی شامل سردرد (تقریباً در ۳۰ درصد بیماران)، احساس خستگی، اختلالات خواب (در ۶ درصد بیماران) و عوارض گوارشی و هیپوتانسیون

extended release ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ میلی گرمی
(Imdur) و قرص های SR، ۶۰ میلی گرمی
(Gen RX) ساخته شده است مواد سازنده غیرفعال
قرص های ISMO به شرح زیر می باشند:

■ فرآورده های دارویی و شرایط نگهداری
ISMN
ISMN به صورت قرص های ۱۰ و ۲۰ میلی گرمی
(Monoket, ISMO) و به صورت قرص های

✿ D&C Yellow 10 Aluminum Lake, FD&C Yellow 6 Aluminum Lake, hydroxypropyl methylcellulose, lactose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, polysorbate 20, povidone, silicon dioxide, sodium starch glycolate, titanium dioxide and hydroxypropyl cellulose.

✿ قرص های ایزوسورباید منونیترات باید در دمای اتاق (۲۰ تا ۲۵ درجه سانتی گراد معادل ۶۸ تا ۷۷ درجه فارنهایت) نگهداری شوند.

منابع

1. Lacy CF. Isosorbide mononitrate, in: Drug information handbook; 2005; 695-696.
2. Ogilvie RI. Hypertensive emergencies requiring drug therapy in minutes, in: medical pharmacology; 2007; 458-460.
3. http://en.wikipedia.org/wiki/Isosorbide_mononitrate 2008; 1-4.
4. Isosorbide mononitrate (ISMO). wyeth laboratories monograph; 2000; 1-6.

