



# گزیده‌های منتهای بیست

## گزیده مطالب رازی، بیست سال پیش از این در همین ماه

گردآوری و تدوین: دکتر مجتبی سرکندی

### مقدمه

زیرعنوان بالا مطالبی از رازی ۲۰ سال پیش در همین ماه ارایه می‌شود. گذشت ۲۷ سال و خردادی از انتشار اولین شماره رازی، نامه اعمالمان را آن قدر قطور و سنگین کرده است که بشود گاه که دلمان تنگ آن روزها می‌شود، به شماره سنگین و وزین صحافی شده هر سال نگاهی بیاندازیم، تورقی بکنیم صفحاتی چند از آن‌ها را بخوانیم و... حالمان خوب شود. آن قدر انرژی بگیریم که هم‌چون مدیر مسؤول محترم و سردبیر نازنین پا بر زمین محکم کنیم که: «به هر حال ما ادامه خواهیم داد». این سر زدن‌ها به شماره‌های بیشین ایده‌ای را در ذهن نشاند که گزیده‌هایی از همان شماره و صفحات مشابه ماه انتشاراتی فعلی‌مان گزین کنیم و شما را نیز در این «دلشدگی» با خودمان شریک نماییم.

خواننده‌های قدیمی آن روزها برایشان زنده می‌شود و تازه خواننده‌های رازی هم بی می‌برند که بیست سال پیش رازی در مورد عرصه دارو در ایران و جهان چه نوشت.

به هر حال، به جستجوی زمان از دست رفته برآمدیم که با قدری اغراق و اغماض و با استعاره‌ای ادبی «بهشت گمشده» دست به قلم‌های رازی بوده است، بهشت گمشده‌های که گفته‌اند:

«بهشت گمشده» همان گذشته‌ای است که برای همیشه از دست داده‌ایم، ولی ما قطعاتی از آن گذشت را در جلد‌های صحافی شده از تعرض زمانه مصون داشته‌ایم.

\*\*\*

مطالب این شماره گزیده‌ها به شرح زیر است:

- ۱ - فهرست مطالب در شماره اردیبهشت ماه ۱۳۷۶ / به کوشش دکتر مجتبی سرکندی
- ۲ - کالای استراتژیک / دکتر علی منتصری
- ۳ - اثر دارونما / دکتر محمد شریفی
- ۴ - اهمیت فارماکوکنیتیک بالینی در بیماران مراقبت‌ها ویژه / دکتر مجتبی محته‌زاده، دکتر میرعلی محمدسیزقبایی، دکتر ویدا بهراد
- ۵ - وابستگی به داروهای تجویز شده در افراد مسن / دکتر ثریا منتظری



## فهرست مقالات اردیبهشت ماه ۱۳۷۶

تهیه و تنظیم: دکتر مجتبی سرکندی

عنوان
کالای استراتژیک / دکتر علی منتصري
هیپرتانسیون و فارماکولوژی داروهای آنتیهیپرتانسیو (ب) / دکتر مرتضی ثمینی
آنتیاسیدها در درمان سوء هاضمه / دکتر فریدون سیامکنژاد
اثر دارونما / دکتر محمد شریفی
علل هیپربیلی روینی / دکتر سیدحسام الدین تقرشی
اهمیت فارماکوکیتیک بالینی در بیماران مراقبت‌های ویژه / دکتر مجتبی مجتهدزاده، دکتر میرعلی محمدسیز قبایی، دکتر ویدا بهزاد
استفاده از مهندسی زنگیک در رفع محدودیت‌های تهیه فرآورده‌های دارویی تهیه شده از منابع حیوانی / دکتر صدیقه فضلی بزار
اثرات تراتوژنیک فرآورده‌های موضعی تربینوین / دکتر علی‌رضا فرمانیان
استفاده از گندزداها و ضدغونی‌کننده‌ها در کترول عفونت / دکتر مهرداد شکیب‌آذر
واستگی به داروهای تجویز شده در افراد مسن / دکتر ثریا منتظری
مالحظات اخلاقی در پژوهش‌ها / دکتر زهرا محمدزاده
زندگی، جنگ و بیداری (دانستان) / دکتر محمدرضا توکلی صابری
بررسی میزان ارتباط اخلاق پزشکی و داروسازی با وضعیت اداره خدمات و نظام دارویی کشور / دکتر حسین وطن‌بور
بررسی کیفیت ارایه خدمات در داروخانه‌های اصفهان / دکتر جمشیدی
رازی و خواندنگان
سؤالات مربوط به بازآموزی
گردهمایی‌های علوم پزشکی و ...



سر مقاله

# کالای استراتژیک

داستان کالای اساسی و غیراساسی مطرح شده و دیگر از اعتبارات ارزی و حمایت‌های دولتی خبری نخواهد بود. در نتیجه، شکست طرح ژنریک در آغاز و به دنبال آن اختلال‌های دارویی اجتناب ناپذیر می‌شد. به هر حال، این بحث نزدیک به یک سال طول کشید و در جهت رسیدن به هدف نهایی (خودکفایی دارویی) دست اندرکاران دارو با پشتکار و اعتماد به نفس، آن قدر اصرار ورزیدند و استدلال کردند تا بالاخره مسؤولان وقت بانک مرکزی، اعضای کمیسیون تخصیص ارز، اعضای کمیسیون بهداری مجلس شورای اسلامی،

موضوع استراتژیک بودن دارو در ابتدای اجرای طرح ژنریک، خصوصاً سال‌های اول جنگ تحملی، مورد بحث محافل دارویی بود. مسؤولان ذی ربط که خود طراح نظام نوین دارویی کشور بودند، به شدت از تر استراتژیک بودن دارو دفاع می‌کردند. در مقابل، مقامات و مسؤولان بلند پایه اقتصادی و سیاسی از پذیرش مطلب سرباز می‌زدند. موضوع به نظر ساده ولی در عمل بسیار پیچیده و با اهداف سیاسی و اقتصادی همراه بود.

متصدیان امور دارویی کشور خوب می‌دانستند که اگر در اثبات این مدعای تزلزل ایجاد گردد،



کالاهایی که برای دفاع ملی ضرورت دارد و عرضه واقعی یا بالقوه آنها در کشور کمتر از مقدار ضروری است که برای اوقات فوق العاده و اضطراری ملی، پیش‌بینی گردیده است و بنابراین، پیش از بروز وضع استثنایی ذخیره می‌شود».

همان طوری که از تعریف فوق بر می‌آید اولاً همه داروها استراتژیک نیستند و اقلام معین و محدودی از داروها را می‌توان کالای استراتژیک نامید. بنابراین، سخت‌گیری پیش از حد در مورد دارو همان گونه که مجلس محترم شورای اسلامی بدان عنایت دارد، شاید الزامی نباشد. البته، در حال حاضر بحث دارو شاید به دلیل تعویض‌های مکرر مقامات مسؤول به لحاظ کمبودهای دارویی و یا حمایت از قشر آسیب‌پذیر فوق العاده سیاسی شده است. هرچند که تجربه عملی حمایت از طبقات کم درآمد در جوامع مختلف وجود دارد که از جمله به تأمین اجتماعی و خدماتی که از این طریق ارایه می‌گردد، می‌توان اشاره نمود. بنابراین، دادن یارانه مستقیم و حذف درآمد بدیهی تولیدکننده، توزیع کننده و داروخانه هرچند که به قشری کمک می‌کند ولی در عمل اقتصاد دارویی را دگرگون و قشر دیگری را آسیب‌پذیر می‌سازد. در بودجه سال ۱۳۷۵ چهارصد و چهل میلیارد ریال یارانه جهت حمایت از اشار آسیب‌پذیر برای دارو اختصاص یافت که از این رقم ۲۷۱ میلیارد ریال مربوط به تولید و ۱۶۹ میلیارد ریال برای داروهای وارداتی می‌شد. اگر سود متوسط تولیدکننده و واردکننده را ۱۳ درصد (طبق مصوبه شورای عالی اقتصاد) محاسبه کنیم، رقم به ۴۹۷

مسئولان سازمان برنامه و بودجه و حتی بعضی از اعضای در ارتباط با هیئت دولت، هرچند که در استراتژیک بودن همه داروها شک داشتند ولی در حساسیت سیاسی آن به خود تردید راه نداده و در عمل از حد متعارف مورد توقع مسئولان دارویی هم به سرعت پیشی گرفتند. حاصل تلاش فوق منجر به نوسازی صنایع دارویی و تأمین داروهای مورد نیاز جنگ و کشور گردید. بعد از جنگ وقتی شرایط متعادل گردید و چرخه‌های اقتصاد آزاد به گردش در آمد و محدودیت ما برداشته شد، نوبت مقامات اقتصادی شد که به مسئولان دارویی ثابت کنند که دارو کالای استراتژیک است. اولین قدم در این راستا، توسط مجلس محترم شورای اسلامی برداشته شد و بدون هیچ گونه تردید بلاfacile پذیرفتند که قبل از کالاهای اساسی، یارانه دارو را در برنامه پنج ساله اول و دوم رقم بزنند. در صورتی که نظام دارویی احتیاج مبرم به آرامش اقتصادی داشت و مسئولان دارویی باید ثابت می‌کردند که دارو کالای استراتژیک نیست و سعی می‌نمودند که همانند سایر کالاهای روند عرضه بیشتر از تقاضا و حذف کنترل‌های اقتصاد متتمرکز بر محیط تولید، توزیع و داروخانه مستولی گردد ولی در عمل چنین نشد. حالا باید از خود سوال کنیم که به راستی دارو کالای استراتژیک است؟

در فرهنگ بزرگ علوم اقتصادی انگلیسی به مارسی تألیف دکتر منوچهر فرهنگ کلمه (Strategic Material) چنین تعریف شده است: «مواد ضروری ملی، مواد حیاتی، مواد داخم یا دیگر

می‌شود و تا متعارف شدن قیمت‌ها و دریافت سود واقعی از فروش دارو فاصله طولانی است). با توجه به ارقام فوق، این بار معلوم نیست مسؤولان تولید، توزیع و داروخانه‌ها با چه استدلالی باید ثابت کنند که دارو کالای استراتژیک نیست و تقاضا نمایند این بخش از صنعت نیز همانند سایر صنایع به حالت طبیعی و با ارز بدون یارانه ادامه حیات نماید و سلامت توزیع دارو از طریق داروخانه و شرکت‌های توزیع کننده بیشتر تضمین گردد و اختلال‌های ناشی از تدایر کنترل نرخ ارز در اقتصاد داروخانه و لاجرم قاچاق دارو و نقل و انتقال متداول دارو برچیده گردد. یقیناً همه مدیران آرزو دارند بعد از سال‌ها تلاش بی وقفه در جهت ارایه سرویس مطلوب در سخت‌ترین شرایط و با حساس‌ترین کالا، اینک ذهنیت مقامات بلند پایه نسبت به سلامت محیط کار آن‌ها تعییر یابد و این قشر رحمت‌کش بیش از این مورد بازرسی و سؤال قرار نگیرد. بنابراین، باید با هم تلاش کنیم و با همان قدرت و همبستگی سالیان اول طرح ژئویک و با همان نبوغ، مسؤولان اقتصادی را قانع سازیم که حالت متعارف به سیستم دارویی رجعت نماید و بار دیگر با طرحی نو، خصوصاً حلا که از دوران جنگ تحمیلی با سربلندی گذشتایم، ثابت کنیم که بسیاری از داروها کالاهایی هستند مصرفی مثل سایر اقلام موجود در بازار، البته با حساسیت بیشتر.

**دکتر علی منتصری**



میلیارد ریال خواهد رسید که از این رقم ۵۷ میلیارد ریال سهم سود شرکت‌های تولیدی است، البته با سود ۱۱ درصد برای شرکت‌های توزیع کننده دارو، رقم به ۵۵۲ میلیارد ریال می‌رسد که سود شرکت‌های توزیع کننده ۵۵ میلیارد ریال است. با درنظر گرفتن متوسط سود ۲۰ درصد برای داروخانه (سود + تعرفه) رقم نهایی، ۶۶۲ میلیارد ریال است که سود داروخانه‌ها رقم ۱۱۰ میلیارد ریال خواهد بود. اگر این رقم بین ۴۳۰۰ داروخانه کشور تقسیم گردد، به طور متوسط هر داروخانه سالانه از ۲۶ میلیون ریال سود محروم شده و تأثیر آن را در اقتصاد داروخانه می‌توان ارزیابی نمود (در اینجا فراموش می‌کنیم که دارو با ارز ۱۷۵۰ ریال وارد



# اثر دارونما



دکتر محمد شریفی  
انجمن بررسی و مطالعه درد در ایران

- ۱- اثرات اختصاصی درمان (مثل پنیسیلین که پنوموکوک را از بین میبرد.)
- ۲- طی شدن دوره بیماری و ایجاد بهبودی (مثل بسیاری از کمردردهای حاد که معمولاً در عرض یک ماه یا کمی بیشتر، رو به بهبودی میروند.)
- ۳- اثرات غیر اختصاصی درمان یا همان «اثر دارونما»

دارونماهای توانند عالیم بیماری را بهتر کنند و یا وضع بیمار را بدتر نمایند. ●●

## ■ مقدمه

دارونماها درمان‌هایی هستند که سبب ایجاد تأثیراتی روی عالیم سوبیکتیو و ابزکتیو (symptoms&signs) بیماران می‌گردند. این اثرات، به علت عملکرد اختصاصی داروها و یا اثرات آناتومیک جراحی‌ها و یا اثرات قابل تشریح درمان‌های فیزیکی نبوده و بیشتر روی نگرش بیمار و اعتقاد او به درمان استوار می‌باشد.

آقای Turner و همکاران عقیده دارند که نتیجه‌گیری بیماران از درمان علت‌های متعددی دارد که به شرح زیر می‌باشد:

می‌تواند تأثیرات آن را تعییر دهد. شدت اثرات دارونما، به شهرت پزشک و نحوه برخورد او بستگی زیاد دارد و هرچه پزشک مشهورتر باشد و یا هرچه برخورد او با بیمار بهتر باشد، تأثیرات دارونما بیشتر خواهد شد. اگر بیمار و پزشک به تأثیرات درمان عقیده بیشتری داشته باشند، اثرات مثبت دارونما بیشتر مشاهده خواهد شد.

ج - افراد می‌توانند گاهی به دارونما پاسخ مثبت دهند و گاهی پاسخ منفی و این بستگی به شرایط اعمال درمان خواهد داشت.

پاسخ به دارونما، یک خاصیت همیشگی نیست. بنابراین، یک بیمار می‌تواند در یک شرایط به خصوص، به درمان با دارونما، پاسخ مثبت بدهد و در شرایط دیگر پاسخ منفی. دارونماها می‌توانند علایم بیماری را بهتر کنند و یا وضع بیمار را بدتر نمایند (Nocebo Effect). در تحقیقات بالینی، بیمارانی که در گروه دریافت کننده دارونما قرار دارند، ممکن است علایمی همچون سردرد، علایم گوارشی، پشت درد و مجموعه زیادی از علایم را از خود نشان دهند. د - کسانی که به دارونما پاسخ مثبت می‌دهند، دیوانه نیستند.

پاسخ دهنی به دارونما، به هیچ وجه مساوی با هیستری، سمت عنصر بودن فرد، اختلال‌های روان تنی، ساده لوحی و یا دریافت برچسب‌های تحریر آمیز توسط بیمار خواهد بود.

درمان‌های دارونما در افرادی که زیاد مضطرب هستند، بیشتر تأثیر خواهد گذاشت و اضطراب را

از آن جا که هم بیمار و هم پزشک خواهان درمان هستند و برای هر دوی آن‌ها، خود درمان بیشتر مهم است تا چگونگی بهبودی، بنابراین اثرات دارونمای درمان بد نخواهد بود و بیمار و پزشک هم، آن را می‌خواهند و با آن مخالفتی ندارند اما به هر حال، از نظر علمی و سلامتی بیمار و نیز هزینه‌های درمان، بهتر است از درمان‌هایی استفاده شود که دارای اثرات اختصاصی و مشخص باشند.

### ■ آنچه در مورد درمان‌های دارونما باید بدانیم

**الف - درمان‌های دارونما، اغلب آزاردهنده و گیج‌کننده هستند.**

زیرا پزشک با انجام این درمان‌ها خیال می‌کند که درمان او غیر علمی بوده و شاید جنبه شیادی داشته باشد.

از نظر محققان هم، پاسخ به دارونما می‌تواند گیج‌کننده باشد، زیرا مکانیسم‌های آن شناخته شده نیست.

**ب - اثرات دارونما با کثیر بسیار متغیری اتفاق می‌افتد.**

آقای Beecher در یک تحقیق فراوانی متوسط اثر دارونما را ۳۵ درصد ذکر نموده اند که به آن قانون  $\frac{1}{3}$  گفته شده است. گزارش‌های دیگری، تأثیرات دارونما را از ۱۰ درصد تا ۹۰ درصد ذکر می‌کنند که به متغیرهای متعددی بستگی خواهد داشت.

شرایط انجام درمان نیز بر اثرات دارونمای آن تأثیرات گوناگونی می‌گذارد. مثلاً تزریق مؤثرتر از قرص خواهد بود و نیز شکل، اندازه و رنگ قرص



همه حال، اثرات دارونما می‌تواند خودنمایی کند.

### ۹۹ می‌توان گفت که نگرش بیمار و اعتقاد او به درمان، در اثرات دارونما دلالت شایانی دارند. ۶۶

در ضمن، بیماران گروه دارونما و نیز گروه داروی اصلی، ممکن است با اطلاع داشتن از طعم و مزه داروی اصلی و یا عوارض و اثرات جانبی آن، تأثیرات مطالعاتی گروه دارونما را تغییر دهند. مثلاً وقتی ویتامین C را برای سرماخوردگی مورد مطالعه قرار می‌دهیم، گروهی که داروی آن‌ها مزه ترش دارد مطمئن‌تر هستند که داروی اصلی را دریافت کرده‌اند و گروه دیگر، عکس این تصور را خواهند داشت و یا مثلاً اگر بیماران شنیده باشند که داروهای سه حلقه‌ای ضد افسردگی دارای عوارض جانبی مانند: خواب آلودگی، صبحگاهی و خشکی دهان می‌باشند، آنگاه در صورتی که بیمار این عوارض را داشته باشد، خواهد فهمید که داروی اختصاصی دریافت نموده و در گروه مقابل، یا نبودن این عوارض جانبی، بیماران ممکن است به اصلی نبودن دارو پی ببرند و در نتیجه تحقیق را دچار مشکلاتی کنند.

به این سبب امروزه از دارونماهای فعال استفاده می‌شود. این دارونماها اثرات جانبی و عوارضی شبیه به داروی اصلی از خود نشان می‌دهند ولی ترکیب شیمیایی آن‌ها با داروی اصلی کاملاً متفاوت است. مثلاً استفاده از لورازپام که آرام بخش و ضداضطراب بوده توأم با یک داروی آنتی کولینرژیک مثل

کاهش خواهد داد. پاسخ به دارونما می‌تواند شرطی شود (Conditioning).

هـ- اثرات دارونما می‌تواند بسیار قدرتمند باشد. پاسخ به دارونما، نشان دهنده غیر حقیقی بودن درد، خفیف بودن درد یا دردهایی که برای سودجویی ممکن است مطرح شوند، نخواهد بود. دردهای بسیار شدید که با آسیب‌های بافتی قبل توجه همراه هستند نیز می‌توانند به دارونما پاسخ مثبت دهند.

### ۹۹ بسیاری از اثرات دارونماها، اثراتی بسیار شبیه به داروی اصلی هستند و می‌توانند ساعتها تأثیر خود را حفظ کنند. ۶۶

پاسخ به دارونما به هیچ عنوان نباید توسط پزشکان، برای تشخیص این که آیا درد بیمار جنبه روانی، یادگیری شده، تمارضی و یا دردهای پیش پا افتد و غیر مهمی می‌باشد به کار رود، خصوصاً در کلینیک‌های درد!

و- استفاده از تحقیقات کنترل شده تصادفی دو سویه کور می‌تواند اثرات گیج‌کننده و نامشخص دارونما را کاهش دهد ولی آن را حذف نمی‌کند. در مطالعات فارماکولوژیک، بیماران را به دو گروه تقسیم می‌نمایند. یک گروه، داروی با اثر اختصاصی را دریافت می‌کند و گروه دوم، دارونما دریافت می‌نمایند ولی با این حال باید دانست که بیماران گروه اول نیز بخشی از اثرات درمان را به صورت اثر دارونما دریافت می‌کنند. بنابراین، در

جدیدی در میوکارد به وجود نیامده است. در این مطالعه جالب توجه، بیمارانی که فقط به اتاق عمل برده شدند و روی پوست قفسه سینه آن‌ها یک برش جراحی داده شد و سپس پوست بخیه گردید نیز علایم بهبودی قابل توجه و شبیه به گروه اول از خود نشان دادند.

**ط - مکانیسم‌های اثر دارونما، بعدها باید روش‌تر شود.**

۱۹۷۸ در سال‌های Gordon و Fields در یک مطالعه با استفاده از Naloxone و ۱۹۷۹ در یک مطالعه با استفاده از ۱۹۹۴ در سال Levine، ابعضی از اثرات خود را برگشت دادند و به این نتیجه رسیدند که اوپیوپیدهای آندوژن در اثر دارونما ممکن است دخالت داشته باشند ولی مطالعه‌های بعدی بسیار خود و نقیض بوده و موارد فوق را تایید نکردن. به عنوان مثال، آقای Wall در سال ۱۹۹۴ توجه دادند که گرچه ممکن است، اوپیوپیدهای آندوژن در مرحله یا مرحله از مکانیسم یا مکانیسم‌های اثر دارونما دخالت داشته باشند، دخالت داشتن یک گروه از مولکول‌ها در یک پدیده، جایگزین تشریحی مناسبی برای شرح مکانیسم کلی این پدیده نخواهد بود.

برخی از محققان به این نتیجه رسیده اند که اثرات دارونما بیشتر روی بخش ناخوشایند درد (Unpleasantness) می‌باشد که آن را بخش احساس درد (Component Affective) (Component Affective) می‌نامیم و تأثیر دارونما بر شدت درد (intensity) کمتر خواهد بود که ما آن را جنبه حسی (sensory aspect) می‌گوییم. آقای Marchand در سال ۱۹۹۳ در

Benztropine، تولید خواب آلودگی صحبتگاهی همراه با خشکی دهان می‌نماید، در حالی که به عنوان دارونمای فعال از آن بهره جسته می‌شود (برای تحقیق در مورد ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای). ز - زمان اثر دارونماها متغیر بوده و می‌تواند بسیار طولانی باشد.

بسیاری از اثرات دارونماها، اثراتی بسیار شبیه به داروی اصلی هستند و می‌توانند ساعت‌ها تاثیر خود را حفظ نمایند. در هر صورت، این اثرات در دارونماهای مختلف متغیر خواهد بود. آقای Fine و همکاران (۱۹۹۶) در یک مطالعه از Phenotolamine به صورت تزریق وریدی در گروهی از بیماران مبتلا به کمر در آیدیوپاتیک استفاده نمودند و مشاهده کردند که تأثیرات دارو به طور آهسته شروع شد و در بسیاری از بیماران، چندین روز به طول انجامید، گرچه همه می‌دانیم که فنتولامین یک داروی بسیار کوتاه اثر می‌باشد.

**ح - تأثیرات دارونما، فقط به تجویز داروها محدود نمی‌شود.**

جراحی و روش‌های فیزیکی می‌توانند اثرات دارونمای بسیار قوی از خود نشان دهند. به عنوان مثال، آقای Cobb و همکاران در سال ۱۹۵۹ نشان دادند که بیماران دچار آثیزین صدری بعد از عمل جراحی به صورت لیگاتور شریان پستانی داخلی (Internal Mammary A.Ligation) به طور قابل توجهی بهبود یافته‌اند و علایم آن‌ها بهتر شد. در شرایطی که مطالعه‌های بافت‌شناسی بعدی از این بیماران، نشان داد که هیچ گونه واסקولاریزاسیون



بهتر بوده باشد.

**۲- منحنی دارونما** به مقدار مصرف دارو (Dose) در یک محدوده (Range) کامل response curve باشد.

**۳- سیر طبیعی بیماری** با کم و زیاد شدن شدت آن و یا بهبودی خود به خودی همراه باشد. در هر حال، به گفته Rothman و Michel، هدف معتبرتر بودن آمارها، با هدف درمان مناسب‌تر برای هر بیمار در تعارض خواهد بود.

### ■ نتیجه □ درمان‌های دارونما

- ۱ - شایع هستند.
- ۲ - اغلب دارای اثرات قوی می‌باشند.
- ۳ - گاهی سودمند خواهند بود.
- ۴ - برای محققان، گیج‌کننده و گاهی نامید‌کننده هستند.
- ۵ - مکانیسم درمان‌های دارونما به درستی روشن نیست.
- ۶ - تحقیق روی اثر دارونما ادامه خواهد یافت تا پایه‌های این تأثیرات بیشتر شناخته شوند.
- ۷ - در هر حال می‌توان گفت که نگرش بیمار و اعتقاد او به درمان، در اثرات دارونما دخالت شایانی دارند.

#### منابع

1. Wall PD. Melzack R. Textbook of pain. 3rd ed. London: Churchill-Livingstone; 1994: 1297 - 1308.
2. Berde CB. Glick R. The placebo response. Newslet Inter Assoc Study Pain; 1994: 3 - 4.

یک بررسی، TENS (تحریک الکتریکی عصب از راه پوست) را با دارونما TENS (موقعی که دستگاه ایجاد‌کننده تحریکات الکتریکی خاموش باشد) مقایسه نمودند. این بررسی که در بیماران مبتلا به کمردرد انجام شده بود، نشان داد که در TENS تخفیف شدت درد مؤثرتر از دارونما TENS بوده، ولی بهبود ناخوشایندی درد، در هر دو گروه مشابه بود.

**۵- چه زمانی از نظر اخلاقی می‌توان از دارونما در تحقیقات بالینی استفاده نمود؟**

FDA توصیه نموده است، از مطالعه‌های کنترل شده به وسیله دارونما، در بررسی مؤثر بدون داروها استفاده شود.

بسیاری از داروهایی که به طور روزمره در کلینیک استفاده می‌شوند، دارای تأثیرات تایید شده نبوده و حتی اندیکاسیون شناخته شده‌ای برای کاربرد آن‌ها وجود ندارد. در نتیجه، از نظر علمی باید تأثیرات این گونه داروها را با دارونما (Placebo) مقایسه نمود. Michel و Rothman در سال ۱۹۹۴ اظهار داشتند حتی در زمانی که ما از داروهای با اثر مشخص و اختصاصی استفاده می‌کنیم، باز باید آن‌ها را با دارونما مقایسه نماییم، در حالی که این کار پسندیده نبوده و می‌تواند از نظر بیمار قابل اعتراض هم باشد. در نتیجه، بهتر است به جای این کار، از درمان‌هایی جدید استفاده نموده و آن‌ها را با درمان‌های مؤثر قدیمی مقایسه کرد. در این شرایط نیز در صورت نبودن گروه دارونما، متأسفانه به مشکلاتی در تجزیه و تحلیل آماری برخورد خواهیم نمود خصوصاً وقتی که:

**۱- درمان قدیمی به طول خیلی جزیی از دارونما**

# اهمیت فارماکوکینتیک بالینی در بیماران مراقبت‌های ویژه

دکتر مجتبی مجتهدزاده

فوق تخصص فارماکوکنترالیست مراقبت‌های ویژه، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر میرعلی محمد سبزقبایی، دکتر ویدا بهراد

مستشاران فارماکوکنترالیست دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

## ■ مقدمه

برنامه‌ریزی و تشکیل دوره‌های رزیدنتی و فلوشیپ (تخصصی و فوق تخصصی) را در شاخه‌های یاد شده فارماکوکنترالیست طرح نموده است.

مراقبت‌های ویژه از جمله شاخه‌های موفق و دارای زمینه گسترده در ارایه خدمات فارماکوکنترالیست. پاره‌ای از این خدمات شامل: نظارت کامل بر نحوه مصرف و توزیع دارو، تنظیم رژیم‌های دارویی با در نظر گرفتن شرایط بالینی بیماران، تعیین میزان کالری مصرفی بیماران به تناسب نیاز متابولیکی، انجام مشاوره‌های فارماکوکینتیکی و فارماکودینامیک، شرکت فعال در احیای قلبی ریوی و ... می‌باشد.

شرایط سریع التغییر فیزیولوژیکی بیماران در مراکز مراقبت‌های ویژه (ICU) سبب بروز تحولات قابل ملاحظه‌ای در سرنوشت داروهای مصرفی (جذب، توزیع، متابولیسم و دفع) و اثرات

علم پزشکی، در شاخه مراقبت‌های ویژه، پس از گذراندن فراز و نشیب‌های بسیار در سال‌های اخیر به صورت عملی و تئوری به سمت کمال خود پیش رفته، و در دهه ۹۰ میلادی به شکوفایی رسیده است. بدون شک، تربیت متخصصان کارآمد پزشکی و پرستاری، تکنیسین‌های تنفسی و الکتروکاردیوگرام، روش‌های نوین احیای قلبی ریوی، سوند سرخرگ تنفسی و روش‌های جدید ثبت و گزارش همودینامیک قلب و عروق و سایر پارامترهای فیزیولوژیکی، خصوصاً اعمال منطق همکاری و فعالیت‌های قلبی، همگی در اعتدال این رشته حساس و حیاتی از پزشکی نوین مؤثر بوده‌اند. ضرورت حضور همیشگی متخصصان فارماکوکنترالیست در بخش‌های جراحی، پیوند، اورژانس، داخلی و مراقبت‌های ویژه، انگیزه



شرایط خاص پاتوفیزیولوژیک بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه به اهمیت فارماکوکیتیک بالینی و ضرورت ارایه خدمات به این قبیل بیماران پرداخته خواهد شد.

دارو درمانی در مراقبت‌های ویژه از ظرفات خاصی برخوردار است. اخذ تصمیم‌های فارماکوتراپی باید در مدت کوتاهی و گاهی حتی ظرف چند ثانیه انجام پذیرد. شرایط یکنواخت و سریع التغییر بر اهمیت اتخاذ تصمیم‌های مناسب در محدوده زمانی یاد شده می‌افزاید.

بدیهی است که در ک مفاهیم فارماکوکیتیکی و کاربرد آن در یکنواخت تر نمودن شرایط فیزیولوژیکی و مداوای مناسب و هر چه سریعتر این بیماران الزامی است. مثلاً چنانچه میزان داروی مصرفی به نسبت حجم توزیع آن ناچیز باشد، طبعاً میزان غلظت دارو پایین تر از اندازه درمانی آن بود، و چه بسا اثرات فارماکوکینامیکی مورد نظر هیچ گاه ظاهر نگردد. همچنین زمانی که نیمه عمر دارو ( $\frac{1}{2} t_{1/2}$ ) بالاتر از حد معمول گردید، زمان لازم برای ظهور حداکثر اثر دارویی نیز طولانی تر از حالت طبیعی خواهد شد. در چنین شرایطی مصرف مجدد دارو سبب تجمع و در نهایت، مسمومیت دارویی خواهد گشت.

**روش‌های شناسایی و اندازه‌گیری غلظت داروها در مایعات بیولوژیک کمک به سزاگیری در تعیین سرنوشت و موقعیت فارماکوکینتیکی داروها نموده است. ۶۰**

فارماکوکینامیکی این داروها می‌گردد. نوسان‌های میزان پروتئین‌های خونی، همچنین کاهش فعالیت قلب، کبد و کلیه، مسایلی چون تجویز، طریقه و میزان داروی مصرفی را حائز اهمیت نموده است. نارسایی احتقانی قلب سبب کاهش جذب، متابولیسم و تصفیه کبدی برخی از داروها شده و نارسایی حاد کلیه باعث بالا رفتن غلظت آزاد داروهای متصل به پروتئین و نیز تغییر در حجم توزیع آن‌ها می‌گردد. ایسکمی کبدی ناشی از کاهش جریان خون در نارسایی احتقانی قلب ضمن محدودتر نمودن کارآیی سلول‌های کبدی در امر بیوترانسفورماسیون داروها فعالیت آنزیمی این عضو حیاتی را تحت الشعاع قرار داده و در نهایت، اختلال در امر تصفیه (کلیرنس) کبدی این داروها را سبب می‌شود.

## ۹۹ سوء تغذیه و نارسایی‌های کبدی و کلیوی، همگی در کاهش غلظت آلبومین بیماران بستری در ICU مؤثر هستند. ۶۰

تعیین غلظت سرمی گروهی از داروها، روش مناسبی جهت بررسی و تعیین موقعیت فارماکوکینتیکی و اثرات فارماکولوژیک آن‌ها است و تفسیر گزارش‌های آزمایشگاهی مربوط به این غلظت‌ها، بدون توجه و در نظر گرفتن شرایط بالینی بیمار، فاقد ارزش کاربردی است. در این مقاله، ضمن بررسی تحولات فارماکولوژیک در

افزایش پس بار (Afrerload)، کاهش حجم هر سه و غیره می‌باشند. واکنش بدن شامل افزایش فعالیت عصب سمپاتیک و ترشح کاتکول آمین‌ها است (اپی نفرین و نوراپی نفرین). نتیجه حاصل از این تحريك‌ها، افزایش انقباض‌های میوکارد خواهد بود که در کنترل و ثبیت بازده قلبی مؤثر است. انقباض عروق و پوست، بافت مخاطی سیستم گوارشی، کلیه و غیره باعث کم شدن جریان خون در آن‌ها خواهد گشت. از طرفی، انبساط رگ‌های مغزی و قلبی باعث افزایش جریان خون در اعضای وابسته به ذخایر اکسیژن می‌گردد. کاهش جریان خون بافت‌ها و اعضای بدن هرچند موقتی و کوتاه مدت باشد، ضایعه‌هایی همچون ایسکمی بافت مخاط گوارشی، خونریزی‌های سطحی گوارشی و در کلیه نارسایی حاد کلیوی و کاهش ادرار را ایجاد می‌کند. در چنین شرایطی درمان بیماران ICU مشکلت بوده و مرگ و میر افزایش می‌یابد. جذب داروها در این موقع، از طریق معده، روده، زیرپوست و عضلات به صورت معمول خود صورت نپذیرفته و شدیداً کاهش می‌یابد. تغییر در جذب، تحلیل و بررسی خواص فارماکودینامیکی داروها را توان با مشکل می‌نماید، بنابراین بهترین راه مصرف دارو در این بیماران تزریق وریدی است (۳). البته، داروهایی که خواص فارماکودینامیکی آن‌ها به سهولت قابل پیش‌بینی و اندازه‌گیری می‌باشند، از این قاعده مستثنی هستند.

سوء تغذیه و نارسایی‌های کبدی و کلیوی همگی در کاهش غلظت آلومین بیماران بستری در ICU مؤثر هستند. این امر سبب افزایش میزان غلظت آزاد داروهای اسیدی که عمدتاً مایل به اتصال به آلومین هستند، می‌گردد. از طرف دیگر، در این شرایط، بر میزان پروتئین آلفا-1-اسید-گلیکوبروتئین (α-1-acid Glycoprotein) که سبب تغییر در غلظت آزاد این دسته از داروها و اثرات فارماکودینامیکی آن‌ها می‌شود. روش‌های شناسایی و اندازه‌گیری غلظت داروها در مایعات بیولوژیک، کمک به سازایی در تعیین سرنوشت و موقعیت فارماکوکنیتیکی داروها نموده است. تحقیقات انجام شده، به اتفاق حاکی از آن هستند که تفاوت‌هایی فاحش در خواص فارماکوکنیتیک داروها در بین بیماران با تناسب سن، قد، وزن، جنسیت و بیماری وجود دارد. شکی نیست که این ناهمگونی‌ها در بیماران ICU به مراتب بیشتر خواهد بود و شناسایی و مطالعه آن در بهسودی و کاهش مرگ و میر در این گروه از بیماران مفید و مؤثر می‌باشد.

### ■ نارسایی قلبی (Cardiac Failure)

چنانچه، عرضه خون اکسیژن دار توسط قلب، جبران نیاز بافت‌های ذی نفع را نماید، نارسایی قلبی را سبب خواهد شد. از جمله علت‌های کاهش ایندکس قلبی، نقصان مکانیکی (کم شدن قابلیت انقباض قلب)، آریتمی بطنی،



در صد کاهش یابد، از تصفیه گلومرولی و در نهایت ترشح دفع مواد دارویی و متابولیتشان که گاهی سمی نیز هستند، کاسته خواهد شد.

### ■ نارسایی کلیوی (Renal Failure)

ایسکمی و کاهش جریان خون در عروق کلیوی ناشی از شوک سپتیک، کاهش فشارخون جراحی و ترومما همراه با تجمع مواد نفروتوکسیک دربروز نارسایی حاد کلیه بیش از ۲۰ درصد از بیماران ICU دخیل هستند. دفع تمام داروها و متابولیتها که برای خروج از بدن وابسته به سیستم کلیوی هستند، در این نارسایی مختلف شده، تشدید عوارض جانبی داروها را سبب می‌گردد (۹). اسیدوز ناشی از ARF بازجذب مواد دارویی را در مجاری کلیوی دچار مشکل کرده و شکسته شدن داروهای مشابه کورار را آهسته‌تر می‌کند. کاهش فعالیت کلیه، نفوذپذیری داروها را در غشاهای مغزی اضافه نموده و بر شدت و اندازه مسمومیت‌های عصبی می‌افزاید. همچنین کاهش توانایی بافت‌ها برای جذب داروها که در ESRD (End Stage Renal Disease) رخ می‌دهد، سبب کاهش غلظت دیگوکسین در بافت میوکارد نسبت به پلاسما خواهد شد (۱۰).

تخمین و محاسبه کلیرانس و کراتینین، اگر چه بهترین راه سنجش فیلتراسیون گلومرولی نیست اما روش ساده و پذیرفته شده‌ای است که برای تخمین GFR و تعیین اندازه و زمان مقدار مصرف بسیاری از داروها به کار گرفته می‌شود (۱۱).

**۹۹ در شرایط ایست قلبی که تزریق وریدی داروها عموماً میسر نیست، تزریق داروهایی از قبیل لیدوکایین، آتروپین و اپی‌نفرین با روش‌های داخل تراشه‌ای نیز قابل انجام است.۶۶**

در شرایط ایست قلبی که تزریق وریدی داروها عموماً میسر نیست، تزریق داروهایی از قبیل لیدوکایین، آتروپین و اپی‌نفرین با روش‌های داخل تراشه‌ای نیز قابل انجام است (۴،۵). در مورد نارسایی حاد قلب، غلظت داروی دیگوکسین که فاز توزیع نسبتاً طولانی و مدت داری دارد، تغییر چندانی نمی‌یابد (۷) اما داروی لیدوکایین که فاز توزیع سریعتری دارد، غلظتش افزوده شده و بنابراین، سرعت جریان خون در بافت قلبی و مغزی باعث بروز مسمومیت خصوصاً آریتمی مغزی (تشنج) می‌گردد (۸). در شرایط مزمن زوال احتقانی قلب، حجم توزیعی داروهای محلول در آب افزایش قابل ملاحظه‌ای پیدا می‌کند. این افزایش Vd ناشی از تجمع مایعات خونی در فضای خارج عروقی و ایجاد خیز یا ادم است.

کاهش بازده قلب در CHF، سبب کم شدن جریان خون در بافت کبدی و کلیوی است. بنابراین، تصفیه کبدی داروهایی که متابولیسم آن‌ها به سرعت خون جاری در عروق کبدی وابسته است (High Extraction) به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش خواهد یافت.

همچنین وقتی جریان خون کلیوی بیش از ۲۰

در روش دوم اندازه مقدار مصرفی دست نخورده باقی ماند اما زمان مصرف مقادیر بعد تغییر خواهد کرد. در چنین روشی غلظت حداکثر (Peak) و غلظت حداقل (Trough) در وضعیتی مشابه با شرایط طبیعی کلیه قرار می‌گیرد. این روش مناسب آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوژیدی است چرا که غلظت حداکثر عموماً با خواص ضدمیکروبی و درمانی و غلظت حداقل با عوارض جانبی (مانند مسمومیت کلیوی) سروکار دارد (۱۴). نظر به شدت نارسایی کلیوی، نوموگرام‌هایی (Nomogram) جهت محاسبه مقدار داروی مصرفی و زمان مصرف آن در نظر گرفته شد و برای این منظور از کلیرانس کراتینین استفاده می‌شود. در جدول شماره (۱) نیمه عمر ( $t^{1/2}$ ) در حالت طبیعی (Acute Renal Failure) کلیه، نارسایی حاد کلیوی (ESRD) و مرحله انتهایی بیماری کلیوی (GFR) نشان داده شده است. در شرایطی که نیمه عمر دارو در حالت طبیعی ( $t^{1/2}$  normal) و میزان داروی ترشح شده طی ۲۴ ساعت ( $t^{1/2}$  fe) مشخص بوده و کلیرانس کراتینین ( $CL_{cr}$ ) نیز اندازه گیری و یا محاسبه گردیده باشد، نیمه عمر دارو در نارسایی کلیوی ( $t^{1/2}_{rf}$ ) قابل محاسبه است (۱۷).

$$t^{1/2}_{rf} = t^{1/2}_{normal} [1 - fe / (1 - CL_{cr}/100)]$$

با توجه به افزایش قابل ملاحظه نیمه عمر داروها در این بیماران و افزایش زمان رسیدن به شرایط یکنواخت (Steady state) مصرف مقدار سرشار ضروری است (۱۸). کاهش مقدار سرشار

**۹۹ افزایش pH گوارشی (به علت تبدیل اوره به آمونیاک توسط اوره از معده)، کاهش جریان خون در بافت مخاطی معده و نیز کاهش حرکات دودی، همگی در کاهش جذب گوارشی داروها در نارسایی‌های کلیوی مؤثر هستند.**

کلیرانس اینولین (Inulin) روش مناسب تری برای تخمین GFR است که اندازه آن عموماً با کلیرانس کراتینین قابل انطباق است. کاهش فعالیت کلیه سبب افزایش ترشح کراتینین از طریق مجرای کلیوی می‌شود. این عمل در راستای تثبیت عملکرد کلیه تا مرز GFR معادل ۵۰ ml/min تداوم خواهد داشت. در چنین شرایطی که GFR در حال تغییر و کم شدن است، اندازه گیری کلیرانس کراتینین در نمونه‌های حاصل از جمع آوری ادرار ۳۶ ساعت در مقایسه با محاسبه کلیرانس کراتینین، از دقت بالاتری برخوردار است (۱۲). به منظور تنظیم میزان و زمان داروی مصرفی در این بیماران دو روش توصیه می‌شود. در روش نخست مقدار مصرف دارو را کم کرده و زمان تجویز مقدار مصرف بعدی را به حال خود و می‌گذاریم. از آنجایی که نیمه عمر دارو با این روش بالا می‌رود غلظت دارو در حالت تعادل در سرم باقی خواهد ماند. کاربرد این روش در مورد داروی دیگوکسین که نیازمند غلظت درمانی ثابت در پلاسما است، پیشنهاد می‌شود.



داروهایی که در کبد متاپولیزه شده و متاپولیت هایشان از راه کلیه دفع می‌شوند نیز از این مساله مستثنی نبوده و به نوبه خود در خامت حال بیمار سهیم هستند (۲۰). تجمع متاپولیت داروی پتیدین (نورپریدین) سبب بروز مسمومیت‌های عصبی همچون تشنج و لرزش می‌گردد، در حالی که داروی مورفین پس از کونثوگه شدن با اسید‌گلوکورونیک به متاپولیت غیرفعال مبدل می‌گردد و از این جهت داروی انتخابی ضددرد در بیماران بسترهای ICU می‌باشد. از جمله داروهایی که عموماً در ICU مصرف گشته و متاپولیت‌شان در نارسایی کلیه متجمع می‌شوند و سبب بروز مسمومیت می‌شوند، عبارتند از: پروکایین آمید، سولفانامید و نیتروپروپاپید (۲۱ و ۲۲) غلظت آمینوگلیکوزیدها که عمدتاً در مجاری کلیوی ترشح می‌شوند، به واسطه کاهش GFR در نارسایی حاد کلیوی افزایش می‌یابد. داروهای جنتامایسین، توبرامايسین و آمیکاسین در صورت تعدد و تکرار مقادیر مصرف به واسطه کاهش کلیرانس متجمع شده و نتیجه آن ظهور مسمومیت و خدمات مجاری کلیوی خواهد بود. از آنجا که شرایط بالینی بیمار پارامترهای همودینامیکی، آب و الکتروولیت‌ها و تمامی پارامترهای فیزیولوژیکی در مراقبت‌های ویژه سریعاً قابل تغییر هستند، پارامترهای فارماکوکنیتیک نیز از این امر مستثنی نبوده و در هر لحظه تغییر می‌کنند. چنین به نظر می‌رسد که اندازه گیری غلظت دارو در زمان مناسب و صحیح منطقی ترین روش تنظیم مقدار مصرفی است. البته،

داروهایی همچون شل کننده‌های عضلانی، داروهای آرام‌بخش و بیهوشی، به واسطه افزایش نفوذپذیری غشای مغزی و احتمال بروز مسمومیت در ARF توصیه می‌شود. جذب دهانی و خوراکی داروها در ESRD به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد (۹).

## ۹۹ داروهای اسیدی نظریه فنی تویین به آلبومین متصل می‌شوند که در شرایط سیروز کبدی و سندروم نفروتیک، میزان آلبومین کم شده و غلظت آزاد دارو زیاد می‌شود. ۶۶

افزایش pH گوارشی (به علت تبدیل اوره به آمونیاک توسط اوره آز معده)، کاهش جریان خون در بافت مخاطی معده و نیز کاهش حرکات دودی، همگی در کاهش جذب گوارشی داروها در نارسایی‌های کلیوی مؤثر هستند. به عنوان مثال، جذب داروی رانیتیدین در این شرایط به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد. نقصان در امر خون رسانی در بافت‌های مختلف عضلانی، پوستی و غیره از جذب عضلانی و زیرپوستی داروها کاسته، تاثیر درمانی را به تعویق خواهد انداخت. نیمه عمر داروهایی که از طریق مجاری کلیوی ترشح می‌شوند، به طور آهسته اما پیوسته افزایش می‌یابد (۱۹). چنانچه تراوش گلومرولی (GFR) به زیر / ml ۳۰ min رسید. نیمه عمر دارو به سرعت افزایش یافته، تجمع دارویی را سبب می‌شود. آن دسته از

اهمیت است. عواملی نظیر حجم ظاهری ( $Vd$ )، وزن مولکولی (کمتر از ۵۰۰ دالتون) حلالیت در چربی و بار الکتریکی نقش مستقیم در قابلیت دیالیز داروها دارند (۱۸). چنانچه حجم توزیع ظاهری ( $Vd$ ) داروی مورد نظر از  $2l/kg$  بیشتر باشد عمل دیالیز با سهولت میسر نیست. اگر  $Vd$  بین  $1-2l/kg$  باشد تا حدودی قابلیت دیالیز مشهود است و اگر  $Vd$  کمتر از  $1l/kg$  باشد، عمل دیالیز با سهولت انجام می‌پذیرد.

### ■ نارسایی کبدی (Hepatic Failure)

تأثیر کبد در سرنوشت دارو به تعداد هپاتوسیت‌های سالم و نحوه عملکرد آن‌ها بستگی دارد (۳۸). هم‌چنین تغییرات جریان خون کبدی و اتصال به پروتئین همگی در خواص فارماکوکیнетیکی و فارماکودینامیکی داروها نقش دارند (۳۹). کوشش‌های بسیاری برای تعیین قابلیت و میزان کلیرانس کبدی توسط غلظت بیلیروبین و یا به کارگیری Antipyrine و نیز Indocyanine green صورت پذیرفته اما چنین به نظر می‌رسد که اندازه گیری غلظت داروها و تعیین رفتارهای فارماکودینامیکی روش‌های مناسبتری جهت بررسی عملکرد کبد باشند. از جمله داروهایی قابل ذکر تئوفیلین، پروکایین آمید، فنوباربیتال، فنی تویین و والپروپیک اسید می‌باشند که به گونه‌ای در کبد متابولیزه می‌شوند. کلیرانس کبدی (CLH) به دو عامل مهم بستگی دارد.

نوع عفونت، محل عفونت و میکرووارگانیسم مربوطه همراه با یافته‌های دموگرافیکی نظیر سن، جنسیت، قد، وزن و میزان غلظت کراتینین در خون همگی در تنظیم رژیم دارو - درمانی مناسب نقش اساسی دارند (۲۳-۲۷). افزایش نیمه عمر پنی سیلین‌های هم گروه با Pipracillin باعث تجمع این داروها نیز می‌شوند، کاهش سرعت حذف نهایی (kel) در این دسته از پنی سیلین‌ها باعث پایین آمدن غلظت آمینوگلیکوژیدها می‌گردد. به منظور جلوگیری از بروز این تداخل اضافه نمودن آنزیم پنی سیلین‌باز در لوله آزمایش حاوی نمونه سرمی بیمار پیشنهاد می‌گردد (۲۸).

داروهای آنتاگونیست گیرنده H2 عموماً برای پیشگیری از خون‌ریزی‌های سطحی و درمان خونریزی‌های گوارشی در ICU به کار گرفته می‌شوند و چون عمدۀ راه دفعشان توسط کلیه است. بنابراین، غلظت و نیمه عمر این داروها (سایمتیدین، رانیتیدین و فاموتیدین) در نارسایی‌های حاد کلیوی به میزان قابل ملاحظه ای اضافه می‌گردد. آریتمی میوکارد و کاهش سطح هوشیاری از جمله عوارضی است که در نارسایی حاد کلیوی تشديد می‌شود (۲۹). افزایش ترکیبات ازته و نیتروژن دار در نارسایی کلیوی سبب افزایش غلظت آزاد داروهای متصل به پروتئین‌های سرم می‌گردد. بالا رفتن حجم توزیع ( $Vd$ ) فنی تویین در شرایط هیپوآلبومینی به واسطه همین مساله است (۳۰). چنانچه دیالیز بیمار لازم باشد میزان دارویی که در طول مدت عمل دیالیز به هدر می‌رود، حائز



اتصال به پروتئین‌های سرم و کلیرانس ذاتی کبد مربوط است. از این بین داروهای آمپیسیلین، سایمتیدین، دیازپام، تئوفیلین و وارفارین همگی در زمرة داروهای این دست محسوب می‌شوند. صدمه‌های ناشی از شوک سپتیک و تروما سبب افزایش بیلی روبین و آنزیم‌های ترانس آمیناز در سرم می‌شود و این تعییر نمایانگر صدمه به سلول‌های کبدی است (۴۳، ۴۴) اما تعیین میزان آسیب و برآورد خسارت واردہ بر کبد کار ساده‌ای نیست. تحقیقات انجام شده بر جانوران آزمایشگاهی، همگی حاکی از این مساله هستند که فعالیت‌های آنزیمی نظیر Glucuronation، Sulfation، Oxylation P-450 از سیتوکروم P-450 ناشی از سیتوکروم P-450 (۴۱). در شرایط آسیب هپاتوسیت‌ها کاهش می‌یابد (۴۱). تحقیق‌های انجام شده بر داروی تئوفیلین در بیماران ICU حاکی از آن است که میزان کلیرانس این دارو در CHF ۴۳ درصد، پنومونی ۳۷ درصد و بیماران مبتلا به انسداد برونشیوت‌ها تا مرز ۸۰ درصد تقلیل می‌یابد. این تعییر باعث افزایش غلظت دارو در بدن شده، بنابراین، کم کردن مقدار مصرف نگهدارنده تا حدود ۲۰ الی ۶۰ درصد توصیه می‌شود.

داروهای اسیدی نظیر فنی‌توبین به آلبومین متصل می‌شوند که در شرایط سیروز کبدی و سندروم نفروتیک، میزان آلبومین کم شده و غلظت آزاد دارو زیاد می‌شود. داروهای قلیایی عمدتاً به پروتئین آلفا - یک - اسید‌گلیکوپروتئین متصل می‌شوند. صدمه‌های بافتی حاصل از تروما و یا

## ■ جریان خون کبدی (Q).

Extraction Ratio عبور از کبد از خون برداشت می‌شود (E)  $\frac{Ca \cdot Cv}{Ca}$ . اندازه غلظت دارو در جریان سرخرگی و CV ذاتی کبدی است. قابلیت کلیرانس Intrinsic Clearance و میزان اتصال داروها به پروتئین‌های پلاسمای همگی در تعیین (E) دخیل هستند (۳۹).

$$CL_H = Q \times E / E = \frac{Ca \cdot Cv}{Ca} / E = [fu \times CL_{in}] / [Q + (fu \times CL_{in})]$$

داروهایی که از نسبت برداشت بالایی برخوردار هستند ( $E > 0/7$ ) عمدتاً تحت تاثیر نارسایی کبدی قرار نمی‌گیرند، زیرا ظرفیت متابولیکی کبد به مراتب بیشتر است. کلیرانس کبدی این دسته داروها به جریان خون کبدی بستگی داشته و ارتباطی با میزان اتصال به پروتئین‌های پلاسمای ندارد، در Shunt کبد که جریان خون کبدی کاهش می‌یابد تصفیه کبدی این داروها کم می‌شود (۴۱).

در بیماری سیروز کبدی، نیمه عمر و فرآیند زیستی داروهای نظیر پروپانولول و وراپامیل خوراکی بالا می‌رود. در ساعت‌های اولیه ضربه (trauma) به واسطه افزایش غلظت اپی نفرین و نوراپی نفرین از سرعت جریان خون کبدی و میزان آن کاسته می‌گردد و طبعاً متابولیسم لیدوکایین، پروپانولول، وراپامیل و داروهای مخدوش به تریاک دچار نقصان می‌شود (۴۲-۴۳). داروهایی که  $E < 0/3$  دارند، به میزان کمتری وابسته به جریان خون کبدی بوده و تصفیه کبدی آن‌ها به میزان

**زیرنویس**

تذکر: بقیه منابع مورد اشاره در این مقاله در دفتر مجله موجود است. علاوه‌نمایان در صورت نیاز می‌توانند جهت دسترسی به این منابع با دفتر مجله تماس حاصل نمایند.

**منابع**

1. Shargel L. YU ABC. Applied Biopharmaceutics and pharmacokinetics, Nor walk , Connecticut, Appleton, Century, Crofts; 1992.
2. Mackchan JJ. Pharmacokinetic Consequences of drug displacement from blood and tissue proteins. Clin Pharmacokinet; 1984, 9[Suppl. 1]: 32.
3. Pentel P. Benowitz N. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in drug therapy of cardiac emergencies. Clin Pharmacokinet; 1984: 273.
4. Elam JO. The intrapulmonary route for CPK drugs. in Advauces in Cardiopulmonary Resuscitation, P safar, J.O. Elam. Newyork; 1987: 132 - 140.
5. Dal sauto G. Absorption capacity of the airway and lungs, in Nonrespiratory Functions of the lung and Anesthesia G. Dal santo, editor, Bastion, Little, Brown, and CO; 1977: 61 - 90.

استرس سبب افزایش این پروتئین شده و بنابراین سرنوشت داروهایی چون لیدوکایین را تحت الشاعر قرار می‌دهند. کلیرانس داروهای مخدر شبه تریاک و باریتیورات‌ها در سیروز کبدی کاهش یافته و نیمه عمر آن‌ها افزایش می‌یابد. تکرار مقدار مصرف دارویی در چنین شرایطی سبب بروز مسمومیت و وحامت هر چه بیشتر شرایط بیمار می‌گردد. نیمه عمر دیازپام در این موقع تا ۵۰ درصد افزایش می‌یابد (۴۱). جالب توجه است که تغییر محسوسی در نیمه عمر متابولیت فعال آن به وجود نمی‌آید. کلیرانس کبدی سایمیدین کم شده و نیمه عمر دارو در این شرایط دو برابر می‌شود (۳۴).

**نتیجه**

شکی نیست که میزان ضایعه‌های قلبی-عروقی، کلیوی و کبدی همگی در تعیین سرنوشت بیماران در ICU نقش ایفا می‌کنند. متاسفانه، در مراقبت‌های ویژه عموماً این نارسایی‌ها همزمان و توأمًا گریبانگیر بیمار گشته، تنظیم یک رژیم داروی صحیح و مناسب را دچار اشکال می‌کنند. انجام فارماکوکینتیک در این شرایط سریع التغییر راه حل منطقی و مناسبی در راستای بهبودی نهایی بیماران می‌باشد.



## کنیت اجتماعی

### در افزاد مسن

ترجمه: دکتر ثریا منظری



کنترل یک دارو توصیف می‌شود. انکار مصرف دارو از سوی فرد معتاد معمولاً تلاش برای بهبود وی را مشکل می‌کند. اعتیاد نسبت به سایر اختلال‌های پزشکی و روانی، ثانویه نیست و به عنوان اختلال‌های اولیه، هم‌زیستی در نظر گرفته می‌شود.

■ **یافته‌های مربوط به سن**  
به نظر می‌رسد که اعتیاد به داروهای نسخه

اطلاعات موجود درباره وا استگی افراد مسن به داروهای تجویزی با نسخه کافی نیست. این وا استگی سبب ایجاد ناراحتی در جامعه پزشکی می‌گردد، زیرا تجویز این گونه داروها به صورتی غیرمستقیم به بدتر شدن وضع بیمار کمک می‌کند.

#### ■ تعریف

اعتیاد یا وا استگی به دارو یک مشکل مزمن پیش‌روند است که با استفاده مداوم و غیرقابل

مسن معتاد دیده شده، فقط در ۳۶ درصد بیماران جوان‌تر و معتاد ایجاد می‌گردد. در مقایسه، افراد مسن سابقه بیشتری از کاهش حافظه، اغتشاش در خواب، تحریک‌پذیری، توهمن، رفتار تن و کاهش قدرت در انجام کارهای روزمره زندگی داشتند. به علاوه در بیماران مسن، احتمال دروغ گفتن درباره مقدار مصرف الكل و سایر داروها بیشتر بود و در مورد مراقبت‌های پزشکی، عدم پذیرش بیشتری وجود داشت. احتمال بیشتری برای تجربه black out در بیماران جوان‌تر وجود داشته و آنان از نتایج اجتماعی رفتار اعتیادآمیز رنج برده‌اند (این مساله به صورت مشکلات با همسر، شغل و مسایل قانونی می‌باشد).

### ■ علایم همه‌گیرشناسی

یافته‌های همه‌گیرشناسانه درباره وابستگی داروهای تجویزی با نسخه در دسترس نمی‌باشد، اگرچه به نظر می‌رسد که اختلال به دشواری قابل تشخیص باشد.

درمان طولانی مدت بنزوپیازپین‌ها یا مخدراها در افراد مسن بیش از سایر گروه‌های سنی توصیه شده است. یک بررسی نشان می‌دهد که ۱/۵ درصد آمریکایی‌ها بنزوپیازپین‌ها را روزانه مصرف می‌کرند و از این گروه ۷۱ درصد بالای ۵۰ سال و ۶۱ درصد زن بودند. بررسی اخیر در کبک کانادا نشان داد که ۳۰/۸ درصد از جمعیت کل افراد مسن، بنزوپیازپین‌ها را برای مدت بیش از ۳۰ روز متوالی استفاده کرده و این داروها برای زنان بیشتر

شده در بیماران مسن، نسبت به بیماران جوان‌تر، تظاهرات متفاوتی داشته باشد. منع تجویز بیشتر داروهای مورد استفاده توسط این گروه از بیماران، پژوهش آن‌ها می‌باشد. بیماران سالمند داروهای غیرمحاجز کمتر و نیز دسته‌های دارویی محدودتری را مصرف می‌کنند که عمدت‌ترین آن‌ها داروهای سداتیو، خواب‌آور، ضداضطراب و اوپیوییدها می‌باشند. نویسنده‌گان مقاله دو الگوی سوء مصرف (abuse) از بنزوپیازپین و وابستگی به آن را شرح داده‌اند:

**الف** - بیمارانی که فقط بنزوپیازپین‌ها را مصرف می‌کرند و عمدتاً سالم‌تر بودند، روزانه مقدار کمتری را برای مدت طولانی تری استفاده نموده و مشکلات بیشتری برای قطع آن داشتند.

**ب** - بیمارانی که بنزوپیازپین‌ها را همزمان با چند دارو مصرف می‌کرند، جوان‌تر بودند که مقدار بیشتری استفاده نموده و مشکل کمتری با قطع آن داشتند. بنزوپیازپین‌ها داروی انتخابی اولیه در حداقل افراد (۳۲ درصد) این گروه جوان‌تر از بیماران وابسته به بنزوپیازپین بود.

**۹۹ به نظر می‌رسد که اعتیاد به داروهای نسخه شده در بیماران مسن نسبت به بیماران جوان‌تر، تظاهرات متفاوتی داشته باشد. ۶۶**

Solomon و Starck می‌کنند که سایر تشخیص‌های اولیه روانی که در ۸۵ درصد بیماران



که آیا مشکل بیمار ناشی از دارو، علایم مربوط به قطع دارو، اثرات پاتولوژیک فیزیکی یا روانی و یا همان طور که در اغلب موارد وجود دارد، تداخل همراه، این موارد و سایر عوامل است، مشکل می‌باشد.

**۹۹ یک پزشک نباید از درمان مؤثر به خاطر لطمه خوردن بیمار خودداری کند و از مسایلی که مربوط به استفاده داروها است، چشمپوشی نماید. ۶۶**

داروهایی که ممکن است برای کاهش اضطراب یا درد به کار روند و هم اکنون قسمتی از گرفتاری

از مردان نسخه شده بود.

صرف داروهای تجویزی با نسخه، متراffد با سوء استفاده یا اعتیاد نمی‌باشد. با این وصف، سوء استفاده و اعتیاد در میان بیماران مسن روی می‌دهد.

### ■ تشخیص

پزشکان اغلب تشخیص سوء استفاده دارویی در بیماران مسن را فراموش کرده و این بیماران را برای درمان نمی‌فرستند. ممکن است یکی از دلایل عدم اعزام این بیماران به برنامه‌های بازیزبوری، تعداد کم آن‌ها باشد. دلایل شکست تشخیص و مداخله در این گروه از بیماران پیچیده است. بیماران می‌توانند به صورت فیزیکی به آرامبخش‌های خواب‌آور و مخدّرها وابسته شوند ولی درک نتایج منفی استفاده از این داروها که می‌تواند به عنوان اعتیاد تشخیص داده شود، اغلب مشکل است. اعتیاد در صورتی واضح‌تر است که بیمار به طور نامناسب الكل یا داروهای غیرمجاز مصرف کند، نسخه جعلی باشد، از منابع غیرپزشکی یا چندین پزشک استفاده شود، از مقادیر بیش از حد لازم برای درمان استفاده گردد و یا دارو برای موارد تجویز نشده مصرف شود. به هر حال، نتایج منفی مصرف سوء داروهای تجویز شده با نسخه: مشکل حافظه، نارسایی در حرکات ارادی، تصادفات، تشدید ناگهانی علایم بیماری افسردگی و اضطراب، وابستگی فیزیکی با علایم سندروم قطع دارو و اعتیاد می‌تواند به سایر علت‌ها نسبت داده شود. هم‌چنین اغتشاش شعور وابسته به اعتیاد ممکن است مشاهده گردد. تعیین این



- برخی ملاحظات در استفاده منطقی از داروهای بالقوه اعتیادآور تجویز شده با نسخه در افراد مسن شامل موارد زیر می‌باشد:
- \* آیا تشخیص، استفاده از دارو را تصدیق می‌کند؟
  - \* آیا در زمان تعیین شده از درمان‌های غیردارویی مناسب استفاده شده است؟
  - \* آیا از ترکیب‌های دارویی با قدرت اثر کمتر برای مشکلات و وابستگی‌های طولانی‌مدت به طور مناسب استفاده شده است؟ (برای مثال بوسپیرون Buspirone هیدروکلراید برای اضطراب یا مسکن‌های غیرمخدّر برای درد).
  - \* آیا دارو با استفاده از مقادیر مناسب، پاسخ درمان قابل قبولی ایجاد می‌کند؟ (اغلب در افراد مسن کمتر از بیماران جوان) و اگر نه آیا تشخیص و درمان مورد ملاحظه مجدد قرار گرفته است؟
  - \* آیا بیمار وابستگی به داروی خاص، الكل و یا مشکلات سوء استفاده دارویی در گذشته داشته است؟ (یک تداخل نسبتاً زیاد برای استفاده از داروهای اعتیادآور).
  - \* آیا هر یک از یافته‌ها، احتمال اعتیاد را برای داروهای تجویز شده با نسخه پیشنهاد می‌کند؟ (برای مثال ذخیره کردن داروها، مقدار مصرف تصویب نشده یا به دست آوردن داروها از چند پزشک).
  - \* آیا سایر صدمات وابسته به دارو آشکار است؟ (مانند مشکلات حافظه یا روانی).
  - \* آیا عضوی از خانواده یا فرد دیگری می‌تواند

بیمار شده‌اند، باید مورد توجه قرار گیرند. بیماران ممکن است با استدلال، تشخیص اعتیاد را نپذیرند، به خاطر آن که در حال مصرف داروهای تجویز شده با نسخه توسط پزشک خود می‌باشند. پزشک هم ممکن است دخالت داروهای تجویزی را با اعمال غیرطبیعی بیمار، انکار نماید. به علاوه، ممکن است مقدار داروهای اعتیادآور بیمار کمتر برآورد شده و در نتیجه، مشکل به حداقل برسد. مشاهده مشکلی با داروها باید توسط بیمار، خانواده و پزشک بررسی شده و از سرزنش کردن بیمار اجتناب گردد ولی درمان با این طرز تلقی که خواص سمی داروها از بین رفته و درمان مناسب بتواند به طور قابل ملاحظه‌ای اعمال بیمار را اصلاح نماید، پی‌گیری شود.

### ■ توصیه‌ها

پزشکانی که داروهای بالقوه اعتیادآمیز را در هر گروهی از بیماران تجویز می‌کنند، باید آگاه باشند که با این تجویز ممکن است مشکلاتی بر مسایل قبلی افزوده شود و این که بیماران مسن‌تر، حساس‌ترین گروه نسبت با اثرات داروها هستند. یک پزشک نباید از درمان مؤثر به خاطر لطمہ خوردن به بیمار خودداری کند و از مسایلی که مربوط به استفاده داروها می‌باشد، چشم‌پوشی نماید. ارزیابی مجدد عوامل فارماکولوژیک برای اثربخشی و مشکلات بالقوه باید در فواصل معین انجام گیرد. نسخه‌های با دفعات مصرف مکرر نباید برای داروهای بالقوه اعتیادآور نوشته شود.



## ■ نتیجه

شاید به خاطر پیچیدگی شرایط افراد مسن و معتاد به داروهای تجویز شده با نسخه جهت تصمیم‌گیری تشخیص و درمان، در مقاله‌های پزشکی توجه اندکی به آن‌ها شده است. روشن شدن قدرت وابستگی داروهای تجویز شده با نسخه، می‌تواند یادآوری مناسبی برای پزشکان جهت پی‌گیری مصرف چنین ترکیباتی در گروه افراد مسن باشد.

تأثیر دارو را هم سنگ عدم اعتیاد و نارسانی، تأیید کند؟

\* آیا کم کردن مقدار دارو (بعد از آزمایش مناسب) به تعیین این که مشکلات موجود مربوط به دارو می‌باشد یا این که درمان دیگری مورد نیاز است، کمک می‌کند؟

در یک بیمار مسن با عملکرد ضعیف که داروی بالقوه اعتیادآور را مصرف می‌کند، درمان پزشک با کم کردن مقدار دارو و سپس قطع درمان، ممکن است ایجاد بحران نماید. امکان دارد پس از قطع به ارزیابی نیاز باشد که آیا دارو علت تمام یا قسمی از مشکلات بوده است یا خیر.

## منابع

Juergens SM. Prescription drug dependence among elderly persons, Mayo Clin Proc. 1994; 69: 1215 - 1217.