



مروری بر نسخ

(لسیدو کائین، دی‌زوپیرامید)، دی‌ژنرالین، آنستزیوتیک‌های آمینو گلیکوزید (جنتامایسین)، ضد حاملگی‌های خوراکی داروهای ضد سرطان و سرکوبگر ایمنی (متوترکسات و آزانوپرین)، داروهای ضد

زیادی فشار خون و... میباشند. بنابراین موقع تجویز وارفارین باید به شرایطی که باعث افزایش غلظت خونی این دارو میشوند توجه شود زیرا افزایش کم در غلظت خونی آن، میتواند برای بیمار شرایط خطرناکی را بوجود آورد.

عده زیادی از داروها اثرات وارفارین را تشدید می‌کنند و در مصرف همزمان آنها با وارفارین باید کاملاً احتیاط شود. این داروها شامل گروههای مختلف دارویی هستند و عمل تشدید اثر وارفارین را با مکانیسم‌های مختلف انجام میدهند. گروهی از داروها با مهار کردن متابولیسم وارفارین در بدن اثر آنها تشدید می‌کنند، مثل سایمتیدین، مترونیدازول، کولفین پیرازون، کوتریموکسازول، کلرامفنیکول، نورترپ‌تیلین، آلوپورینول، آمبودارون، اریترومایسین، فنیل بوتازون و دی‌سولفیرام. گروهی از داروها باعث میشوند که وارفارین از محل اتصال خود به پروتئینهای خون جدا شود و لذا غلظت فرم آزاد وارفارین

در این شماره به بررسی نسخی می‌پردازیم که حاوی وارفارین هستند و همراه آن داروهای دیگری نیز تجویز میشوند. وارفارین یک ضد انعقاد خوراکی کومارینی یا یک آنتاگونیست ویتامین K است که یکی از مشکلات اصلی موجود در زمینه تجویز آن، ایجاد تداخل اثرهای دارویی با سایر داروهایی است که همراه آن مصرف میشوند. تداخل بین ضد انعقاد های خوراکی با سایر داروها از لحاظ عارضه‌زایی و مرگ و میراژ خطرناکترین و جدی‌ترین تداخلات آنها هستند. از لحاظ تمایل به ایجاد تداخل نیز، بیشترین تمایل را داروهای جزء داروهای با ضریب درمانی کوچک و بعبارت دیگر با دامنه سلامتی یا منطقه ایمنی (safety margin) باریک است. نظیر میرسد که اشاره به تعدادی از داروها که ضریب درمانی کوچک دارند بی‌ارتباط نخواهد بود. اینها داروهایی هستند که افزایش کم در دوز درمانی آنها، ممکن است ایجاد اثرات سمی کند. این داروها شامل ضد انعقادها (وارفارین و هپارین)، داروهای ضد دیابت (انسولین، سولفونیل اوره‌ها)، داروهای ضد آرنیمی

* معاونت دارویی و غذایی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

در خون بالا رود، مثل کلوپیرات، دیازو کساید، سالیسیلاتها، سولفو نامیدها، نالیدیکسیک اسید، سولفونیل اوره‌ها، کلرال هیدراته، فنیل بوتازون، ایندومتاسین،

● هنگام تجویز وارفارین باید به شرایطی که باعث افزایش غلظت خونی این دارو می‌شوند توجه شود، زیرا افزایش کم در غلظت خونی آن، می‌تواند برای بیمار شرایط خطرناکی را بوجود آورد.

آسپیرین و سایر داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی همچنین اثر وارفارین را از طریق کم کردن سنتز عوامل انعقادی و کم کردن چسبیدن پلاکتها بهم، افزایش میدهند. استروئیدهای آنابولیک و کینیدین، احتمالاً با کم کردن سنتز فاکتورهای انعقادی باعث تشدید اثر وارفارین میشوند.

برعکس، داروهائی نیز وجود دارند که مصرف توام آنها با وارفارین، اثر وارفارین را کاهش می‌دهند. لذا هدف از مصرف وارفارین که افزایش زمان پروترومبین میباشند، تامین نمیگردد. این داروها نیز با مکانیسم اثرهای متفاوت باعث کاهش اثر وارفارین میشوند. گروهی با ایجاد اینداکشن آنزیم به حذف وارفارین سرعت می‌بخشند، مثل باریتوراتها، کاربامازپین، گلو تیتیمید، گریزئوفولوین، ریفامپین، آمینو گلو تیتیمید. گروهی مثل کلاستیرامین باعث کاهش جذب وارفارین میشوند و بالاخره عده‌ای با افزایش عوامل

انعقادی عمل می‌نمایند مثل دوز زیاد ویتامین K. به نسخه زیر که توسط يك متخصص بیماریهای قلب و عروق نوشته شده است توجه فرمائید:

نیترو گلیسرین رتارد، آلوپورینول، دیگوکسین، کوردارون (آمیودارون)، فروزوماید، پتاسیم، وارفارین.

بطوریکه ملاحظه میشود در این نسخه آمیودارون و آلوپورینول از داروهائی هستند که اثر وارفارین را تشدید می‌کنند و فروزوماید با اینکه بمقدار کم اثر وارفارین را افزایش می‌دهد و وقتی به تنهایی با وارفارین مصرف شود تداخل، چندان از لحاظ بالینی مهم نمی‌باشد ولی وقتی همراه دو داروی دیگر تشدید کننده اثر وارفارین مصرف میشود مسلماً اثر وارفارین بطور قابل توجهی افزایش خواهد یافت.

تداخل اثر آمیودارون با وارفارین از تداخل اثرهایی است که از لحاظ بالینی اهمیت فراوان دارد و میتواند برای بیمار بشدت خطرناک باشد بطوریکه در سری تداخل اثرهای

● تداخل اثر آمیودارون با وارفارین از تداخل اثرهایی است که از لحاظ بالینی اهمیت دارد و می‌تواند برای بیمار بشدت خطرناک باشد.

major clinical significance طبقه بندی شده است. این دارو باعث افزایش پاسخ هیپوپروترومبینیک وارفارین میشود. مکانیسم اثر تداخل آمیودارون با وارفارین

اینست که آمیودارون متابولیسم وارفارین را مهار می‌کند. از طرف دیگر چون هیپروتروئیدسم پاسخ به وارفارین را افزایش می‌دهد و بیمارانی که آمیودارون میگیرند بعثت

● **آمیودارون باعث افزایش سمیت دیگوکسین می‌شود و غلظت خونی آنرا در بیماران تحت درمان طولانی با دیگوکسین ۷۰الی ۹۰ درصد افزایش می‌دهد.**

اینکه هر ملکول آمیودارون دو آتم بد دارد و از اثرات جانبی آن ایجاد هیپروتروئیدسم میباشد، لذا از این طریق نیز میتواند باعث تشدید اثر وارفارین شود. بیمارانی که تحت درمان طولانی با وارفارین بوده‌اند بدنال شروع درمان با آمیودارون، هیپوپروتروئیدسمی شدید در آنها ظاهر شده و اغلب آنها دچار خونریزی شده‌اند. آمیودارون زمان پروترومبین را ۵۰-۱۰۰ درصد افزایش داده و کلیرنس وارفارین را ۳۵-۶۵ درصد کم میکند. پس از شروع درمان با آمیودارون، تشدید اثر وارفارین در عرض يك هفته شروع میشود و پس از یکماه تثبیت شده و ممکن است پس از قطع مصرف آمیودارون تا چند ماه ادامه داشته باشد. در ۳۳ بیمار تحت درمان با وارفارین، مصرف آمیودارون اثر ضد انعقادی وارفارین را ۵۰-۳۰ درصد افزایش داده است بطوریکه کم کردن دوز وارفارین و اندازه‌گیری مکرر زمان پروترومبین، لازم میشود. لذا توصیه شده که در بیماران تحت درمان با ضد انعقاد

خوراکی، زمان پروترومبین باید دقیقاً زیر نظر باشد. امکان دارد که نیاز به کاهش دوز وارفارین تا حد $\frac{1}{3}$ تا $\frac{1}{4}$ باشد تا زمان پروترومبین در محدوده درمانی ابقاء شود. از آنجایی که آغاز (onset) و پایان اثر (offset) این تداخل در بعضی از بیماران با تاخیر است، پس از شروع مصرف آمیودارون و چند هفته پس از قطع مصرف آن باید بمدت چند هفته زمان پروترومبین دقیقاً زیر نظر باشد. تداخل اثر وارفارین با آلپورینول از نوع moderate clinical significance می‌باشد. این دارو نیز احتمالاً با مهار متابولیسم کبدی ضد انعقادهای خوراکی، باعث افزایش پاسخ هیپوپروترومبینیک شده و اپیزودهای خونریزی در بعضی موارد گزارش شده‌اند. باین جهت در صورت مصرف توام آن با وارفارین باید دوز وارفارین تنظیم شود. در نسخه یاد شده هر دو تداخل یاد شده یکجا اتفاق می‌افتد.

تداخل اثر دیگر این نسخه مربوط به مصرف توام آمیودارون با دیگوکسین است که

● **کینیدین بطور مشخصی اثر ضد انعقادی وارفارین را افزایش داده و بدین ترتیب باعث تشدید اثر این دارو می‌گردد.**

از نوع تداخل‌های moderate clinical significance میباشد. آمیودارون باعث افزایش سمیت دیگوکسین میشود و غلظت خونی آنرا در بیماران تحت

درمان طولانی با دیگوکسین ۷۰ الی ۹۰ درصد افزایش میدهد. در این شرایط نیاز به کاهش دوز نگهدارنده دیگوکسین میباشد. فروزوماید میتواند ایجاد هیپوکالمی کند و هیپوکالمی اثر دیگوکسین را تشدید نموده و باعث کاهش اثر ضد آریتمی داروهای ضد آریتمی مثل پروکائین آمید و کینیدین می گردد ولی خوشبختانه در نسخه مورد بحث، قرص پتاسیم تجویز شده که اثر جانبی یاد شده (هیپوکالمی) توسط فروزوماید را خنثی میکند.

به نسخه دیگری که حاوی وارفارین است توجه فرمائید :

کینیدین، آمیودارون، وارفارین، نیتروکانتین ۶/۴، پروپرانولول ۴۰ میلی گرمی، بسکوپان (هیوسین N- بوتیل بروماید).

در این نسخه دو دارو یعنی آمیودارون و کینیدین باعث تشدید اثر وارفارین میشوند. کینیدین بطور مشخص اثر ضد انعقادی وارفارین را افزایش می دهد. مکانیسم اثر این تداخل احتمالاً اثر مهار مستقیم کینیدین روی سنتز عوامل انعقادی وابسته به ویتامین K است و با این اثر، ایجاد اثر هیپوپروترومبیمیک میکند که با اثر وارفارین جمع میشود. گزارش شده که در بیمارانی که وارفارین دریافت کرده اند مصرف کینیدین در مواردی که بیمار مستعد باشد همورژی ایجاد می کند. بنابراین موقعی که کینیدین به وارفارین اضافه می شود یا مصرف کینیدین قطع میشود باید بطور مکرر زمان پروترومبین اندازه گیری شود.

در این نسخه کینیدین با دو داروی دیگر یعنی آمیودارون و پروپرانولول نیز تداخل اثر دارد. بطوریکه آمیودارون غلظت پلاسمایی کینیدین را افزایش میدهد. احتمالاً تداخل از نوع فارماکو کینتیکی است. در این بیماران وضع قلب بیمار (طولانی شدن فاصله QT) و غلظت پلاسمایی کینیدین باید زیر نظر باشد. کینیدین متابولیسم بتا-بلاکرها را نیز کاهش میدهد و هر دوی این داروها روی قلب اثر اینوتروپ منفی دارند.

در نسخه دیگری در همین زمینه وارفارین با سایمتیدین نوشته شده است :

دایجستینو، سایمتیدین، وارفارین، اگسازپام، B- کمپلکس

سایمتیدین بطور قابل توجهی باعث افزایش غلظت وارفارین میشود و جزء تداخل اثرهای major clinical significance میباشد. در بعضی از بیماران با مصرف توام این دو دارو خونریزی اتفاق افتاده است. سایمتیدین متابولیسم کبدی وارفارین را مهار می کند. لذا باید توجه کرد که سایمتیدین پاسخ هیپوپروترومبیمیک را تا حدی که از لحاظ بالینی مهم باشد، افزایش می دهد. در صورتیکه بیمار تحت درمان با وارفارین، نیاز به H_2 - بلاکر هم داشته باشد بهتر است رانیتیدین، فاموتیدین یا نیزاتیدین بجای سایمتیدین مصرف شود. در غیر اینصورت باید اثر ضد انعقادی داروهای ضد انعقاد در موقع شروع درمان یا قطع درمان با سایمتیدین زیر نظر باشد و در صورت لزوم دوز وارفارین را تغییر داد.