

تداخلات لعنتی

راهنمای جامع انواع تداخلات بااهمیت داروهای قلب
و عروق و نحوه مدیریت آنها

نویسنده :

دکتر ساغر براتی

متخصص فارماکوتراپی (داروسازی بالینی)

تقديم به ...

به نام خدا

پیش گفتار

به شما تبریک می‌گوییم. زیرا که درصد کمی از افراد پس از آغاز به فعالیت در بازار کار، به دنبال یادگیری بیشتر، پیشرفت و ارائه خدمات بهتر به بیماران هستند. شما جزو آن درصد کم هستید.

تداخلات دارویی همواره بحث بسیار مهمی در تمام زمینه‌های مربوط به دارودرمانی بوده است و مدیریت صحیح این تداخلات بر عهده داروسازان می‌باشد.

حتما شما نیز با بیمارانی برخورد داشته‌اید که به پزشکان مختلفی جهت درمان بیماری‌های مختلف خود مراجعه می‌کنند و داروهای متنوعی برایشان تجویز می‌شود. به‌عنوان مثال فردی به دلیل گرفتگی عروق قلبی، تحت نظر متخصص قلب و عروق قرار دارد و از طرفی دیگر با توجه به سردردهای شدیدش به متخصص مغز و اعصاب مراجعه می‌کند. هر کدام از این پزشکان با تخصص متفاوت، ممکن است داروهایی برای بیمار تجویز نمایند که احتمال دارد با یکدیگر تداخل جدی و حتی مرگبار داشته‌باشند. وظیفه داروساز است که هنگام تحویل دارو و نسخه بیمار، درباره سایر داروهای مصرفی بیمار سوال پرسیده و در صورت مشاهده تداخل، آن را مدیریت نماید. همچنین تداخلات دارویی احتمالی در نسخه بیمار را جستجو کند.

کتاب‌ها و منابع نرم‌افزاری متعددی در ارتباط با تداخلات دارویی وجود دارند. نرم‌افزارهای مرتبط با تداخلات دارویی گاهی بی‌اهمیت‌ترین تداخل‌ها را نیز جدی در نظر گرفته و توصیه به عدم مصرف همزمان می‌نمایند که لزوماً صحیح نیست. گاهی بیمار مجبور به دریافت ۲ دارو است که با یکدیگر تداخل دارند و صرفاً باید فاکتورهایی را پایش نماید تا خطر این تداخل به حداقل برسد.

حفظ کردن جداول متعدد تداخلات دارویی نیز کاری بسیار مشکل است و عموماً در ذهن باقی نمی‌ماند.

در کتاب پیش رو تداخلات شایع و حائز اهمیت داروهای قلب و عروق، به تفصیل، مورد بحث قرار گرفته و نحوه مدیریت صحیح این تداخلات نیز آموزش داده شده است تا بتوانید حین برخورد با یک تداخل مهم در حیطه داروهای پر مصرف قلبی عروقی، تصمیم درست را گرفته و بیمار را با مشاهده نحوه خدمت‌رسانی خود شگفت‌زده نمایید!

نکته متمایزی که در مورد این کتاب وجود دارد این است که سعی شده است تا حد امکان از زبان محاوره و طنز، جهت بیان نکات و تداخلات دارویی مهم استفاده شود که جهت به‌خاطر سپاری بهتر مطلب، کمک شایانی به خواننده می‌کند.

قولی که به شما می‌توانم بدهم این است که در صورت مطالعه گام به گام کتاب و سعی در بکارگیری نکات آموخته‌شده در محل کار (داروخانه یا بیمارستان)،

تداخلات مهم به مرور، ملکه ذهن شما شده، دیگر از یادتان نخواهد رفت و از این رو حس شیرین خدمت‌رسانی صحیح به بیماران، مفید و موثر واقع شدن و رضایت بیماران را تجربه خواهید کرد.

در پایان تقاضامندم چنانچه حین مطالعه کتاب، نکته، پیشنهاد و یا ایده‌ای به ذهنتان رسید به آدرس info@farapharm.com ارسال نمایید تا در چاپ‌های بعدی کتاب از پیشنهادهای ارزنده شما با ذکر نام، استفاده شود.

جهت مشاهده آموزش‌های بیشتر نیز می‌توانید به وبسایت www.farapharm.com مراجعه نمایید.

امیدوارم از خواندن این کتاب لذت برده و خدمت‌رسانی به بیماران را با بهترین کیفیت انجام دهید.

دکتر ساغر براتی

متخصص فارماکوتراپی (داروسازی بالینی)

فهرست مطالب

۱۱	دست گرمی	فصل اول
۱۹	مهارکننده‌های ACE و آنتاگونیست‌های رسپتور آنژیوتانسین II	فصل دوم
۲۹	بتابلاکرها	فصل سوم
۳۷	مهارکننده‌های کانال کلسیم	فصل چهارم
۴۹	دیورتیک‌ها	فصل پنجم
۶۲	آلفا بلاکرها	فصل ششم
۶۴	مهارکننده‌های گیرنده آلفای مرکزی	فصل هفتم
۷۰	نیترات‌ها	فصل هشتم
۷۳	گشاد کننده‌های مستقیم شریانی	فصل نهم
۷۵	داروهای کاهنده چربی خون	فصل دهم
۸۷	داروهای ضد پلاکت	فصل یازدهم
۱۰۱	داروهای ضد انعقاد	فصل دوازدهم
۱۲۰	داروهای ضد آریتمی	فصل سیزدهم
۱۲۶	دیگوکسین	فصل چهاردهم
۱۲۹	داروهای متفرقه	فصل پانزدهم
۱۳۵	منابع	

فصل اول

دست‌گرمی

قبل از اینکه وارد مباحث اصلی شویم و به تداخلات مربوط به داروهای قلبی عروقی بپردازیم، ذکر چند نکته حائز اهمیت است:

بسیاری از داروها توسط سیستم CYP450 متابولیزه می‌شوند و عواملی که روی این سیستم تاثیر می‌گذارند، می‌توانند متابولیسم آن داروها را تغییر دهند. داروهای مختلفی وجود دارند که می‌توانند باعث القا یا مهار آنزیم‌های متابولیزه‌کننده کبدی شوند. در نتیجه هر داروی دیگری که در کنار داروهای القا یا مهارکننده قوی آنزیم‌های کبدی مصرف شود، سطح خونی‌اش ممکن است دستخوش تغییر شود. به این صورت که اگر دارویی بطور همزمان با دارویی دیگر که باعث مهار متابولیسم آن می‌شود مصرف شود، بالطبع سطح خونی‌اش افزایش می‌یابد و احتمال وقوع سمیت با دارو و عوارض جانبی وجود دارد. اگر دارویی همزمان با دارویی دیگر که باعث القای متابولیسم آن می‌شود، مصرف شود، طبیعتاً سطح خونی آن کاهش می‌یابد و ممکن است اثر مورد انتظار از آن گرفته نشود. خوشبختانه داروهایی که بطور قوی باعث القا و مهار آنزیم‌های کبدی می‌شوند، انگشت‌شمار هستند. شما با

با شناخت این داروها، درصد زیادی از تداخلات دارویی را تشخیص داده‌اید. در واقع در هر نسخه‌ای که سر و کله یکی از داروهای مهارکننده یا القاکننده پیدا شود، تداخلات مربوط به آن دارو را در نظر بگیرید. اینک با هم داروهایی را که بطور قوی باعث القا یا مهار آنزیم‌های کبدی می‌شوند، مرور می‌کنیم:

القاکننده‌های مهم آنزیم‌های کبدی:

فنی توئین - فنوباریتال - پریمیدون - کاربامازپین - ریفامپین

گیاه علف چای (st John's-wort) - گریزئوفولوین

این دسته، متابولیسم سایر داروها را افزایش می‌دهند و در هر نسخه‌ای وجود داشته باشند، پتانسیل این را دارند که سطح خونی سایر داروها را کاهش دهند و بنابراین افزایش دوز سایر داروها را در صورت نیاز در نظر بگیرید. جهت به‌خاطر سپاری بهتر این دسته می‌توانید از این عبارت استفاده نمایید:

GPRS Cell Phone

G: Griseofulvine

P: Phenytoin

R: Rifampin

S: St John's-wort

Cell: Carbamazepine

Phone: Phenobarbital & primidone

بیشتر پرا پریمیدون رو کنار فنوباربیتال گذاشتین نه فنی توئین؟

- پریمیدون در بدن به فنوباربیتال تبدیل می‌شود. یعنی فنوباربیتال در واقع

متابولیت پریمیدون است! پس هر جا پریمیدون هست فنوباربیتال هم هست!

در مقابل داروهای القاکننده آنزیم‌های کبدی، داروهای مهارکننده آنزیم‌های کبدی

را داریم که در صورت مصرف همزمان با سایر داروها، پتانسیل این را دارند که

سطح خونی آن‌ها را افزایش دهند و ممکن است کاهش دوز سایر داروها ضروری

باشد.

داروهای بااهمیتی که مهارکننده آنزیمهای کبدی و در نتیجه مهارکننده متابولیسم سایر داروها هستند، در زیر بیان شده‌اند:

ایزونیازید - سایمتیدین - کتوکونازول - وراپامیل و دیلتیازم
اریترومایسین - مهارکننده‌های پروتئاز - آب گریپ فروت

جهت به‌خاطر سپاری بهتر این دسته عبارت زیبایی پیدا نکردیم!
ولیکن می‌توانید ۶ صفت معروف مردم ایران را به خاطر بیاورید و این دسته داروها را راحت‌تر حفظ کنید:

Iranian

Cute!

Clever!

Kind!

Excellent!

Perfect!

Great!

Iranian: Isoniazide

Cute: Cimetidine

Clever: CCBs (verapamil - diltiazem)

Kind: Ketoconazole

Excellent: Erythromycin

Perfect: Protease inhibitors

Great: Grapefrute juice

به همین راحتی!

البته این نکته را هم بگویم که کتوکونازول و اریتروماي سين در واقع نماينده گروه خود هستند. کتوکونازول نماينده گروه ضد قارچ‌های آزولی و اریترومايسين نماينده گروه ماکرولیدها است. نماينده با شدت بیشتری مهار آنزيم را انجام می‌دهد.

مهارکننده‌های پروتئاز تمام داروهایی هستند که به «ناویر» ختم می‌شوند. مانند ریتوناویر، ایندیناویر، لوپیناویر و ...

در فصول بعد به تداخلاتی که مربوط به القاکننده‌ها و مهارکننده‌های آنزيم‌های کبدی هستند کمتر می‌پردازیم و این به این معنی نیست که تداخلی وجود ندارد.

بلکه به جای اینکه تکرار مکررات داشته باشیم، همین جا اعلام می کنیم که داروهای القا و مهارکننده آنزیمی می توانند سطح خونی تعداد زیادی از داروها را تغییر دهند و در نتیجه تداخلات دارویی فراوانی داشته باشند. این فصل، دست گرمی بود. امیدوارم به اندازه کافی گرم شده باشید. پیشنهاد می کنم تا جزغاله نشده اید، فصول اصلی را آغاز کنیم. این شما و این تداخلات مهم داروهای قلبی عروقی...

فصل دوم

مهارکننده‌های ACE و

آنتاگونیست‌های رسپتور آنژیوتانسین II

با سلام و خسته نباشید، این داروها فیلی پر مصرف هستند! واسه همین پیز نگفته باقی نذارید لطفا که هر موقع تداخلی دیدیم رو هوا بزنیم.

- بله چشم...

اولا که ما فیلی وقتا می بینیم این دو دسته دارو با هم تبویز می شن. مثلا لاپتوپریل و لوزارتان. اتالاپریل و والزارتان. این کار، درست و علمی هست یا خیر؟

- در زمان های قدیم، اندیکاسیون هایی برای مصرف همزمان این دو دسته دارویی مطرح بود. از جمله پروتئینوری. زیرا که تجویز همزمان این دو دسته دارو باعث کاهش بیشتر در میزان پروتئینوری می شود. ولیکن طبق مطالعات اخیر، تجویز همزمان این دو دسته دارو جهت کنترل پروتئینوری دیگر توصیه نمی شود. زیرا

که احتمال هایپرکالمی، افت فشار خون و آسیب کلیوی را افزایش می‌دهد. در واقع لازم نکرده پروتئینوری را برایمان کنترل کند، وقتی اینقدر عوارض به بیمار تحمیل می‌کند!

به طور کلی استفاده از ترکیب این دو دارو به هیچ عنوان توصیه نمی‌شود. چه برای درمان فشار خون باشد، چه کنترل پروتئینوری و چه نارسایی قلبی. جهت درمان نارسایی قلبی ممکن است در فردی که در حال مصرف یکی از داروهای انالاپریل، کاپتوپریل و لیزینوپریل می‌باشد و در عین حال منع مصرفی برای اسپرونولاکتون یا اپلرنون دارد، والزارتان به رژیم درمانی اضافه شود، که این احتمال بسیار ضعیف است. زیرا که عموماً موارد منع مصرف اسپرونولاکتون یا اپلرنون با موارد منع مصرف آنتاگونیست‌های رسپتور آنژیوتانسین هم‌پوشانی دارند.

اولاً که ممنون، دوما شرمندۀ در مورد الکل هم یک مقدار توضیح می‌دید؟
شئیریم نباید با داروهای فشار خون مصرف بشه؟

- اولاً که خواهش می‌کنم! ثانیاً دوما غلطه! وقتی تنوین استفاده می‌کنید، نباید کلمه دوم را بکار ببرید! زیرا که «دوم» کلمه فارسی است! ثالثاً این همه تداخل

مهم... زود رفتید سراغ الکل ؟

بدانید و آگاه باشید که الکل اگر بصورت حاد یا مزمن مصرف شود تداخلی که ایجاد می کند متفاوت است.

مصرف الکل به صورت حاد، منجر به کاهش فشار خون می شود. با توجه به اینکه این داروها نیز افت فشار خون ایجاد می کنند، افزایش شدید فشار خون ممکن است دیده شود.

از طرفی مصرف الکل بصورت مزمن منجر به افزایش فشار خون می شود و می تواند اثر افت فشار خون ناشی از این داروها را تحت تاثیر قرار دهد.

این هایپرکالمی با این داروها قفیه‌ش می‌پیه ؟ یارمونه که یه نکته‌ای داشت؟^۱

- بله دقیقا تداخلاتی که منجر به هایپرکالمی می‌شوند در این بیماران اهمیت دارند.

این داروها باعث افزایش سطح پتاسیم خون می‌شوند. چجوری ؟ اینجوری:

سیستم سه تفنگدار (رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون) همان طور که از نامش نیز پیداست، در نهایت منجر به آزادسازی آلدوسترون می‌شود. آلدوسترون باعث دفع پتاسیم و احتباس آب و نمک می‌شود. اگر این سیستم توسط مهارکننده‌های ACE^۱ و آنتاگونیست‌های رسپتور آنژیوتانسین مهار شود، آلدوسترون تولید نشده و پتاسیم در بدن محبوس می‌شود. در نتیجه احتمال افزایش پتاسیم خون وجود دارد. هر دارویی که احتمال هایپرکالمی را در فرد بالا ببرد می‌تواند با این داروها تداخل داشته باشد. مانند مهارکننده‌های رسپتور آلدوسترون (اسپیرونولاکتون و اپلرنون)، بتابلاکرها، هپارین و انوکسپارین. حتی

^۱ Angiotensin converting enzyme

تری متوپریم موجود در کوتریموکسازول، اگر در بیماری با نارسایی کلیوی همزمان با مهارکننده‌های ACE و ARB^۲ ها استفاده شود، می‌تواند منجر به هایپرکالمی شود.

البته توجه به این نکته بسیار ضروری است که مصرف همزمان این داروها با هم **منعی ندارد**. در موارد بسیاری بیمار مجبور به دریافت دو دارو با عارضه هایپرکالمی است. ولیکن توجه زیادی باید به این عارضه داشته و بیمار را تحت نظر داشته باشیم.

فب یعنی به بیمار بگیریم برو هر وقت هایپرکالمی کردی بیا ؟

- نخیر... باید علائم هایپرکالمی را به بیمار آموزش دهیم. هر علامتی که ما را به شک بی‌اندازد که این بیمار پتاسیم خونش افزایش پیدا کرده، باید ما را نگران کند. مانند ضعف. بیماری را در نظر بگیرید که قبلا در راه رفتن، نشستن و برخاستن مشکلی نداشته است. اخیرا گزارش می‌کند، یک مقدار سخت می‌تواند موهایش را شانه بزند، یا از جایش بلند شود، دچار ضعف اندام‌ها است. در این مورد باید نگران افزایش پتاسیم خون ناشی از یک تداخل دارویی باشیم.

^۲ Angiotensin receptor blockers

می‌توانیم به بیمار گوشزد نماییم که هر موقع احساس ضعف غیر طبیعی کرد، پزشک یا داروساز را در جریان گذاشته و از مصرف بیش از حد غذاهایی با محتوای بالای پتاسیم مانند موز و کیوی پرهیز کند.

نوبتی هم باشه نوبت NSAID ها است. تداخل NSAID ها با این داروها مهمه ؟

NSAID^۳ ها بهتر است در بیماران که همزمان داروهای مهارکننده ACE و ARB ها را دریافت می‌کنند، مصرف نشوند. زیرا می‌توانند در اثرات کاهندگی فشار خون این داروها، تداخل ایجاد نمایند. NSAID ها می‌توانند باعث احتباس آب و نمک شوند و با مهار تولید پروستاگلاندین‌های گشاد کننده عروق، فشار خون را افزایش دهند. استامینوفن در این بیماران قابل استفاده است. اگر بیمار به هر دلیلی حتماً باید NSAID دریافت کند، توصیه می‌شود تا حد امکان طول دوره درمان کوتاه شود.

تداخلات مهم باز هم داریم یا همیثا بور ؟

۳ Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

- لیتیم کربنات که در بیماران با اختلال خلق دوقطبی تجویز می‌شود، تداخل مهمی با این داروها دارد. مهارکننده‌های ACE بواسطه کاهش دفع کلیوی لیتیم می‌توانند سطح خونی آن را افزایش دهند و در نتیجه احتمال مسمومیت با لیتیم افزایش می‌یابد. در بیماری که همزمان لیتیم و این داروها را دریافت می‌کند، بهتر است سطح خونی لیتیم اندازه‌گیری شود و علائم مسمومیت با لیتیم در فرد پایش شوند. علائمی که می‌توانند نشان دهنده مسمومیت با لیتیم باشند عبارت‌اند از: گیجی، عدم تعادل، ناراحتی گوارشی و لرزش.

- چنانچه بیمار به قصد کاهش فشار خون این داروها را دریافت کند و دچار مسمومیت با لیتیم شود، باید از دسته‌های دیگر داروهای ضد فشار خون از جمله مهارکننده‌های کانال کلسیم و بتابلاکرها استفاده نماید. دیورتیک‌های تیازیدی نیز می‌توانند سطح خونی لیتیم را افزایش دهند و نباید در این بیماران استفاده شوند. در صورتی که درمان با مهارکننده‌های ACE یا ARB ها همزمان با لیتیم، در بیماری الزامی باشد، دوز لیتیم باید به دقت تنظیم شود و سطح خونی آن گرفته شود.

نکته آخر؟

- به طور کلی مصرف همزمان سایر داروهای کاهنده فشار خون (از جمله مهارکننده‌های کانال کلسیم، بتا بلاکرها و دیورتیک‌ها) با مهارکننده‌های ACE و ARB ها می‌تواند منجر به افت بیش از حد فشار خون گردد و در صورت مصرف همزمان، فشار خون بیمار باید پایش شود.

داروهای دیگری نیز وجود دارند که به‌عنوان داروی ضد فشار خون شناخته نمی‌شوند. ولیکن احتمال افت فشار خون در صورت مصرف همزمان آن‌ها با مهارکننده‌های ACE و آنتاگونیست‌های رسپتور آنژیوتانسین وجود دارد. از جمله لوودوپا-کربی‌دوپا، آنتی‌سایکوتیک‌ها، ترازودون، مهارکننده‌های فسفودی استراز تیپ ۵ از جمله سیلدنافیل، تادالافیل و آگونیست‌های دوپامین شامل پرامی‌پکسول و روپینیپرول. شل‌کننده‌های عضلانی همچون تیزانیدین و باکلوفن نیز از آن‌جا که باعث افت فشار خون می‌شوند، در صورتی که همزمان با این داروها مصرف شوند، فشار خون بیمار باید تحت نظر باشد.

فصل سوم

بتابلا کرھا

در این فصل می‌خواهیم درباره بتابلاکرهای دوست‌داشتنی صحبت کنیم.

دوست‌داشتنی رو که مطمئن نیستیم! ولی به هر حال مهم نیست.
ادامه بپذیرید...

- این داروها از آن جهت دوست‌داشتنی محسوب می‌شوند که تداخل دارویی خطرناک چندانی ندارند و صرفاً باید با توجه به تداخلات ملایمی که دارند، بیمار پایش شود.

- فنوباریتال و فنی‌توئین و ریفامپین را که یادتان می‌آید! با توجه به خاصیت القای متابولیسمی که دارند، می‌توانند سطح خونی بسیاری از داروها را کاهش دهند. در بین بتابلاکرها نیز، پروپرانولول و متوپرولول از ترکش این سه القاگر در امان نماندند و در مصرف همزمان با داروهای القاگر متابولیسم، سطح خونیشان کاهش می‌یابد. بنابراین شاید نیاز باشد دوزهای بیشتری از پروپرانولول و متوپرولول در این بیماران تجویز شود. از طرفی دیگر سایمتیدین را هم که

می‌شناسید! بواسطه مهار متابولیسم آنزیمی که انجام می‌دهد، باعث افزایش سطح خونی تعداد زیادی از داروها می‌شود. متوپرولول و پروپرانولول بخت-برگشته این بار از دست سایمتیدین نیز در امان نماندند و سطح خونیشان در مصرف همزمان با سایمتیدین افزایش می‌یابد. ممکن است نیاز باشد، دوز کمتری از این دو دارو در بیماران دریافت کننده سایمتیدین دریافت شود. خوشبختانه امروزه سایمتیدین خیلی استفاده نمی‌شود و معمولاً از دخترخاله-هایش که رانیتیدین و فاموتیدین هستند، برای مشکلات معده استفاده می‌شود.

ما شنیدیم NSAID ها کلاً با تمام داروهای فشار خون مشکل دارند!
این قضیه درست است؟

- NSAID ها از آنجا که تولید پروستاگلاندین‌های گشادکننده عروق را مهار می‌کنند، می‌توانند اثر افت فشار خون ناشی از داروهای کاهنده فشار خون را تحت تاثیر قرار دهند. بنابراین تا جایی که ممکن است در بیماران تحت درمان با داروهای ضد فشار خون، از NSAID ها استفاده نمی‌کنیم. در مورد بتابلاکرها، NSAID هایی که این تداخل را به وجود می‌آورند عبارت اند از:

ایندومتاسین، پیروکسیکام و با شدت کمتر ایبوپروفن و ناپروکسن. خوشبختانه این تداخل با بتابلاکرها نسبت به سایر NSAID ها دیده نشده است.

ما فیلی وقتاً می بینیم مثلاً دیلتیازم یا وراپامیل با بتابلاکرها با هم تمویز می‌شن. این تمویز منطقی هست آیا ؟

- اگر هر کدام از مهارکننده‌های کانال کلسیمی **غیر دی‌هیدروپیریدینی** مانند وراپامیل و دیلتیازم با بتابلاکرها مصرف شوند، احتمال افت فشار خون، افت ضربان قلب و کاهش قدرت انقباضی قلب وجود دارد. بنابراین هر زمان که بیمار مثلاً متوپرولول را با وراپامیل مصرف کرد، باید حواسمان به افت ضربان قلب باشد، که از ۶۰-۵۵ ضربان در دقیقه (در افراد عادی) پایین تر نباشد. نکته دیگر آن است که وراپامیل و دیلتیازم خودشان می‌توانند باعث افزایش سطح خونی بتابلاکرها شوند، و از این جهت هم احتمال افزایش اثر بتابلاکرها وجود دارد. در صورت نیاز به مصرف همزمان بتابلاکرها و مهارکننده‌های کانال کلسیم، بهتر است از آملودیپین که از نوع دی‌هیدروپیریدینی است و اثر اینوتروپ منفی ندارد، استفاده شود.

- تداخل دیگری که در مورد بتابلاکرها، حائز اهمیت می‌باشد، تداخل آن با دیگوکسین است. از آن جا که دیگوکسین و بتابلاکرها، هر دو می‌توانند باعث افت ضربان قلب شوند، در بیماری که همزمان این داروها را استفاده می‌کند، احتمال افت بیش از حد ضربان قلب وجود دارد و ریتم قلب بیمار باید پایش شود.

به طور کلی هر دارویی که بتواند افت ضربان قلب ایجاد نماید، در مصرف همزمان با بتابلاکرها باید ما را نگران کند. زیرا که احتمال افت بیش از حد ضربان قلب وجود دارد.

نوه عمومی ممانم به فاطر افسردگی فلوکستین می‌گرفت و اتفاقاً روی کرودیلول هم بود. سردردهای شدید می‌گرفت که کسی دلیلشو نمی‌دونست. می‌تونه تداخل دارویی باشه؟

- بتابلاکرها توسط CYP2D6 متابولیزه می‌شوند. هر دارویی که این سیستم را مهار بکند، می‌تواند منجر به افزایش سطح خونی آن‌ها شود. از قضا فلوکستین یک مهارکننده CYP2D6 محسوب می‌شود. احتمال دارد که سطح خونی کرودیلول در مصرف همزمان با فلوکستین افزایش یافته و عارضه افت فشار

و سردرد ایجاد کرده باشد. در این بیمار راهکار منطقی تعویض فلوکستین با سرتالین است.

- یک نکته دیگر نیز باقی مانده است که جا دارد اینجا به آن اشاره کنیم. حتما می‌دانید که اپی نفرین، درمان انتخابی در شوک آنافیلاکسی است. فردی را در نظر بگیرید که بدلیل یک واکنش حساسیتی شدید، تحت درمان با اپی نفرین قرار می‌گیرد. اپی نفرین آگونیست آلفا و بتا است. اگر فردی در حال دریافت بتا بلاکر باشد و اپی نفرین دریافت بکند، ممکن است پاسخ خوبی به اپی نفرین ندهد. بنابراین هر گاه با بیماری برخورد داشتید که از درمان با اپی نفرین، سودی نمی‌برد، بین داروهای دریافتی اش دنبال یک بتابلاکر بگردید تا تمام تقصیرها را به گردن آن بی‌اندازید!

و اما...

بین بتابلاکرها، پروپرانولول یک تداخل جدی و مهم دیگر نیز دارد که صبر کردیم تا به عنوان نکته آخر و گل این فصل مطرح نماییم:

همان طور که مستحضرید، خیلی از بیماران مبتلا به میگرن، هنگام حمله میگرن ممکن است ریزاتریپتان استفاده نمایند و جهت پروفیلاکسی میگرن هم پروپرانولول دریافت بکنند. بنابراین بطور خیلی شایع ممکن است این دو دارو با

هم تجویز بشوند. جالب است بدانید که سطح خونی ریزاتریپتان در مصرف همزمان با پروپرانولول می‌تواند ۲ برابر شود. الان لطفا بگویید دوز معمول ریزاتریپتان جهت درمان میگرن به چه صورت است ؟

الان می‌گیرم یه لفظه... ۱۰ میلی‌گرم هنگام حمله. اگر درد بیمار بهبود پیدا نکرد هر ۲ ساعت تمدید باید بشه تا حداکثر ۳۰ میلی‌گرم در هر حمله میگرن. درسته ؟

- آفرین... حالا اگر بیمار در حال دریافت پروپرانولول جهت پروفیلاکسی میگرن باشد، دوزها باید نصف شوند. یعنی ۵ میلی‌گرم در هر حمله که هر ۲ ساعت می‌توانیم آن را تمدید کنیم تا حداکثر ۱۵ میلی‌گرم در هر حمله میگرن (۳ قرص ۵ میلی‌گرم)

فصل چهارم

مهارکننده‌های کانال کلسیم

مهارکننده‌های کانال کلسیم به دو دسته دی‌هیدروپیریدینی و غیر دی‌هیدروپیریدینی تقسیم می‌شوند.

آملودیپین و نیفدیپین (که یه جورایی منسوخ شده تقریباً) جزو دی‌هیدروپیریدینی‌ها و وراپامیل و دیلتیازم جزو غیر دی‌هیدروپیریدینی‌ها هستند. آملودیپین، بچه خوب و سربه‌راهی است! تقریباً تداخل دارویی مهمی با هیچ داروی خاصی ندارد. اما امان از وراپامیل و دیلتیازم! (آقاروباه و گربه‌نره). همان طور که در فصل دست‌گرمی هم اشاره کردیم، این داروها از آن‌جا که ۲ ویژگی مهم دارند، می‌توانند تداخلات دارویی زیادی داشته باشند: ویژگی اول اینکه مهارکننده CYP3A4 هستند و به همین دلیل می‌توانند سطح خونی داروهای متعددی را که توسط این سیستم متابولیزه می‌شوند، افزایش دهند. ویژگی دوم این است که مهارکننده P-glycoprotein هستند و به همین واسطه، سطح خونی داروهایی را که تحت تاثیر این سیستم هستند، می‌توانند افزایش دهند.

آخ... آخ... پقدر از این P-glycoprotein بدمون می‌اومد... هیچ وقت هم درست باهاش ارتباط برقرار نکردیم... قضیه ش پی بود کلا؟

- چیز سختی نیست بنده خدا! یه پمپ افلاکس هست که دارو را به بیرون از سلول پمپ می‌کند. در واقع هر دارویی که این پمپ را مهار بکند، می‌تواند باعث افزایش سطح خونی داروهای دیگری که تحت تاثیر این پمپ هستند، بشود و هر دارویی که القاگر این پمپ باشد می‌تواند سطح خونی داروهای مربوطه را کاهش دهد.

فب این درست! ولی این طوری اگر ما بفوایم تداخلات اینا رو مفظ باشیم که فیلی سفت می‌شه. باید بدونیم هر دارویی توسط چه آنزیمی متابولیزه می‌شه و اون وقت تشفیص بریم که با وراپامیل و دیلتیازم مشکل داره یا نه! کی می‌ره این همه راهو...

- اولاً که قرار نیست شما تمام تداخلات را حفظ باشید. درثانی سعی می‌کنیم بعضی تداخلات مهم و شایع را اینجا مورد بررسی قرار دهیم که احتمال برخورد با این تداخلات زیاد باشد. قبل از اینکه به بحث تداخلات مربوط به مهار آنزیمی

و P-glycoprotein توسط این داروها پیردازیم ، چند تا جوجه‌نکته را با هم مرور کنیم...

- در فصل بتابلاکرها گفته بودیم که اگر بتابلاکرها با وراپامیل و دیلتیازم مصرف شوند، احتمال افت فشار خون، کاهش قدرت انقباضی قلب و افت ضربان قلب، وجود دارد. بنابراین بهتر است تا حد امکان بتابلاکرها را با مهارکننده‌های کانال کلسیمی غیر دی‌هیدروپیریدینی استفاده نکنیم.

پس منطقاً مهارکننده‌های کانال کلسیم با دیگوسکین هم باید تداخل داشته باشن. درسته؟

- احسنت... این آقاروباه و گربه‌نره (وراپامیل و دیلتیازم) کلاً همیشه نسبت به بتابلاکرها حس حسادت داشتند. به همین علت تا آن‌جا که در توانشان بود، تمام خواص بتابلاکرها را تقلید کردند. این داروها نیز مانند بتابلاکرها اگر همزمان با دیگوسکین استفاده شوند، احتمال افت ضربان قلب وجود دارد. بنابراین اگر هرکدام از داروهای دیگوسکین، وراپامیل، دیلتیازم، متوپرولول، کروتیلول و آتنولول با همدیگر مصرف شوند، بیمار باید از نظر ضربان قلب پایش شود.

این نکته را هم مد نظر داشته باشید که تداخل بین مهارکننده‌های کانال کلسیم و دیگوکسین مقداری هم به P-glycoprotein بر می‌گردد. زیرا که وراپامیل به‌واسطه مهار P-glycoprotein، می‌تواند فراهمی زیستی دیگوکسین را افزایش دهد.

حالا اون تداخلات بااهمیت مربوط به مهار آنزیمی رو می‌شه بگیر که فقط مربوط به مهارکننده‌های کانال کلسیمه؟

- بله... اولین تداخل مهمی که در این زمینه وجود دارد، تداخل وراپامیل و دیلتیازم با مهارکننده‌های کلسی‌نورین شامل سیکلوسپورین و تاکرولیموس است که عموماً جهت تضعیف سیستم ایمنی در بیمارانی که پیوند عضو انجام داده‌اند به کار می‌روند. وراپامیل و دیلتیازم می‌توانند سطح خونی این داروها را افزایش دهند. (هم از طریق مهار CYP3A4 و هم از طریق مهار P-glycoprotein). بنابراین عوارض سیکلوسپورین و تاکرولیموس از جمله افزایش فشار خون، سمیت کلیوی، سمیت عصبی و عوارض گوارشی را باید در بیمار پایش نماییم. البته این را هم بگوییم که گاهی از این تداخل، اثر مفید گرفته می‌شود. به‌عنوان مثال ممکن است در مورد فردی که در حال دریافت سیکلوسپورین است، دیلتیازم

به رژیم درمانی اضافه شود تا میزان نیاز روزانه به سیکلوسپورین کاهش یابد. زیرا که دیلتیازم سطح خونی آن را افزایش می‌دهد. تداخل مهم دیگری که در این زمینه وجود دارد، تداخل وراپامیل و دیلتیازم (علی‌الخصوص وراپامیل) با دابی‌گاتران و ریواروکسابان است. آپیکسابان به میزان کمتری تحت تاثیر این تداخل قرار می‌گیرد. وراپامیل و دیلتیازم هم از طریق مهار CYP3A4 و هم از طریق مهار P-glycoprotein سطح خونی این داروها را افزایش می‌دهند.

فب حالا اگر بیماری رو دیدیم که داشت اینا رو با هم مصرف می‌کرد یا اینکه مثلا داخل نسخه دیدیم هم وراپامیل داره هم ریواروکسابان پیکار باید بکنیم؟ بگیم قطعش کنه؟

- هر دارویی را که نمی‌توانیم قطع کنیم. زیرا که خطرات دیگری از جمله ترومبوز بیمار را تهدید می‌کند. بهتر است که با در جریان قرار دادن پزشک و بیمار، تنظیم دوز برای این داروها در نظر گرفته شود. در مورد ریواروکسابان در فردی که در حال دریافت وراپامیل یا دیلتیازم است تنظیم دوز به شکل زیر انجام می‌شود:

در صورت کارکرد کلیوی نرمال، حداکثر دوز ریواروکسaban ۱۵ میلی‌گرم روزانه باید باشد.

– در صورت نارسایی کلیوی ($GFR < 30ml/min$)، حداکثر دوز ریواروکسaban ۱۰ میلی‌گرم روزانه باید باشد.

در مورد آپیکسaban، تنظیم دوز به شکل زیر انجام می‌شود:

اگر بیمار در حال دریافت دوزی بیشتر از ۲/۵ میلی‌گرم دو بار در روز است، دوز دریافتی باید نصف شود. در غیر این صورت نیازی به تغییر دوز نیست.

در مورد دابی‌گاتران، تنظیم دوز به شکل زیر انجام می‌شود:

در صورت مصرف همزمان با وراپامیل، در بیمار با عملکرد کلیوی سالم، دابی‌گاتران به صورت ۱۵۰ میلی‌گرم روزانه و در بیمار با نارسایی کلیوی ۷۵ میلی‌گرم روزانه مصرف می‌شود.

بقدر نلته داشتن اینا... باز مونه پیزی ؟

- وراپامیل، آملودیپین و دیلتیازم می‌توانند روی استاتین‌ها نیز تاثیراتی بگذارند و سطح خونی آن‌ها را افزایش دهند. تداخل آملودیپین با استاتین‌ها چندان اهمیت بالینی ندارد. با این حال کارخانه سازنده پیشنهاد می‌کند، دوز سیمواستاتین در بیمارانی که همزمان، آملودیپین دریافت می‌کنند، به ۲۰ میلی‌گرم روزانه محدود شود تا خطر بروز رابدومیولیز ناشی از سیمواستاتین به حداقل برسد. یک راهکار دیگر آن است که سیمواستاتین بیمار با سایر اقوامشون از جمله رزوواستاتین یا آتورواستاتین تعویض شود. زیرا که آملودیپین منجر به افزایش سطح خونی این داروها نمی‌شود.

- در مورد وراپامیل و دیلتیازم، گزارشاتی از افزایش بروز میوپاتی ناشی از استاتین‌ها در مصرف همزمان با این داروها ارائه شده‌است. این داروها به‌واسطه مهار CYP3A4 می‌توانند سطح خونی استاتین‌ها را افزایش دهند. بنابراین توصیه می‌شود اگر بیماری وراپامیل و دیلتیازم مصرف می‌کند، از حداقل دوز موثر استاتین‌ها استفاده نماید. کارخانه سازنده توصیه می‌کند دوز روزانه سیمواستاتین و لوواستاتین در صورت مصرف همزمان با وراپامیل و دیلتیازم به

۲۰ میلی‌گرم روزانه محدود شود یا اینکه استاتین بیمار با رزواستاتین تعویض شود.

بیشتر این تعویض پوری انجام می‌شود؟ مثلاً بیماری داریم که روزانه ۲۰ میلی‌گرم آتورواستاتین می‌گیرد، می‌خوایم ببریمش روی رزواستاتین. رزواستاتین رو با چه دوزی باید ببریم؟

- دوز معادل استاتین‌ها به صورت زیر است:

رزواستاتین ۵ = آتورواستاتین ۱۰ = سیمواستاتین ۲۰ = لوواستاتین ۴۰

بنابراین ۲۰ میلی‌گرم آتورواستاتین معادل است با ۱۰ میلی‌گرم رزواستاتین. - نوبتی هم باشد نوبت ضد قارچ‌های آزولی است. ضد قارچ‌های آزولی از جمله ایتراکونازول، می‌توانند منجر به افزایش سطح خونی مهارکننده‌های کانال کلسیم (وراپامیل، دیلتیازم و آملودیپین) شوند. اثرات اینوتروپ منفی ناشی از وراپامیل و دیلتیازم در مصرف همزمان با ایتراکونازول می‌تواند افزایش یابد. همچنین افزایش ریسک بروز ادم و یبوست ناشی از آملودیپین در مصرف همزمان با ضد قارچ‌های آزولی وجود دارد. فلوکونازول کمترین ریسک را دارد.

- فنی توئین و مهارکننده‌های کانال کلسیم نیز با یکدیگر خود درگیری دارند!
- به این صورت که سطح خونی فنی توئین توسط این داروها افزایش می‌یابد و از طرفی سطح خونی این داروها توسط فنی توئین کاهش می‌یابد!
- بنابراین در بیمارانی که همزمان فنی توئین را با وراپامیل یا دیلتیازم مصرف می‌کنند، با توجه به اندکس درمانی باریک فنی توئین بهتر است سطح خونی آن بررسی شود و علائمی همچون گیجی و عدم تعادل را که از علائم مسمومیت با فنی توئین هستند، در بیمار پایش کنیم.
- تتوفیلین نیز دارویی است که بواسطه اندکس درمانی باریک، تداخلات زیادی دارد. وراپامیل می‌تواند سطح خونی تتوفیلین را افزایش دهد و گزارشاتی داشته‌ایم که سطح خونی تتوفیلین در بیماری که همزمان وراپامیل دریافت می‌نموده‌است، در حدی افزایش یافته که بیمار دچار مسمومیت با تتوفیلین شده‌است، بنابراین هر بیماری که وراپامیل یا دیلتیازم (به خصوص وراپامیل) مصرف می‌کند، بهتر است که اگر تتوفیلین نیز استفاده می‌کند، علائم مسمومیت با تتوفیلین شامل تهوع، استفراغ، تاکی کاردی، عوارض عصبی و تشنج را مد نظر داشته باشد.

- به طور کلی هر دارویی که بتواند منجر به برادی کاردی شود، اگر همزمان با وراپامیل و دیلتیازم استفاده شود، ضربان قلب بیمار باید پایش شود. حتی داروهایی که کاربرد قلب و عروق ندارند، ولی برادی کاردی جزو عوارضشان است.

- به عنوان مثال بیماری را در نظر بگیرید که در حال دریافت آسپیرین، کوئتیاپین، دونپزیل، هیدروکلروتیازید و دیلتیازم می‌باشد و پس از مدتی به دلیل افت ضربان قلب به بیمارستان مراجعه می‌کند.

علت چیست به نظر شما؟

با توجه به توضیحات قبلیتون حتما یک دارویی می‌گرفته که عارضه برادی کاردی داشته! درست گفتیم؟

- خسته نباشید واقعا! دونپزیل مهارکننده آنزیم استیل کولین استراز است و می‌تواند منجر به برادی کاردی شود. حتما دیده‌اید که هنگام ایست قلبی به بیمار آتروپین تزریق می‌کنند که یک داروی آنتی کولینرژیک است. بنابراین منطقی

به نظر می‌رسد که دارویی مانند دونپزیل که باعث افزایش استیل کولین می‌شود

دارای عارضه افت ضربان قلب باشد!

در این بیمار راهکار منطقی این است که دونپزیل بیمار با ممانتین که از یک

خانواده دیگر است تعویض شود.

فصل پنجم

دیورتیک‌ها

دیورتیک‌ها نیز مانند سایر داروهای ضد فشار خون از جمله مهارکننده‌های ACE، ARB ها، بتابلاکرها و... اگر همزمان با سایر داروهای ضد فشار خون استفاده شوند، بیمار باید از لحاظ علائم مربوط به افت فشار خون پایش شود. نکته‌ای که در مورد تاثیر الکل بر فشار خون مطرح کردیم، در مورد این داروها نیز صدق می‌کند. این دسته دارویی نیز مانند سایر داروهای ضد فشار خون، همان تداخل مرتبط با مصرف NSAIDS را دارند و استامینوفن در بیماران دریافت‌کننده دیورتیک‌ها نیز مسکن انتخابی است.

در این فصل سعی می‌کنیم به تداخلات اختصاصی مربوط به دیورتیک‌ها بپردازیم.

دیورتیک‌های تیازیدی

هیدروکلروتیازید یک دیورتیک تیازیدی است که در بسیاری از مواقع به‌عنوان انتخاب اول، برای درمان فشار خون مورد استفاده قرار می‌گیرد. تیازیدها همان‌طور که قبلاً اشاره شد، باعث کاهش ترشح لیتیم از توبول کلیوی می‌شوند و در نتیجه

سطح خونی لیتیم در مصرف همزمان با آن‌ها می‌تواند افزایش پیدا کند. بهتر است در بیماران مصرف‌کننده همزمان این داروها، سطح خونی لیتیم پایش شود. دیورتیک‌های لوپ در بیماران دریافت‌کننده لیتیم، انتخاب ایمن‌تری هستند. (هر چند که دیورتیک‌های لوپ نیز این تداخل را با لیتیم دارند، ولی نسبت به تiazیدها ارجح هستند.)

دیورتیک‌ها عمده تداخلاتشون باید مربوط به اختلالات الکترولیتی باشه...
درسته؟

- احسنست... تiazیدها باعث هایپوناترمی، هایپوکالمی، هایپومیزمی، هایپرکلسمی، هایپرگلیسمی و هایپراورسمی می‌شوند. بنابراین هر داروی دیگری که این اختلالات را ایجاد کند، در مصرف همزمان با تiazیدها، باید احتیاط‌های لازم در نظر گرفته شود.
از هایپوناترمی شروع کنیم. چه داروهایی را می‌شناسید که هایپوناترمی ایجاد می‌کنند؟

دیگه ما تا همین باشو بلر بودریم، توقعتون خوری نره بالا لطفا! فودتون بگید.

- داروهایی مانند^۴ SSRI ها و کاربامازپین دارای عارضه^۵ SIADH یا سندرم ترشح نامناسب هورمون آنتی دیورتیک هستند. وقتی ADH (هورمون آنتی دیورتیک) ترشح می شود، با توجه به اینکه میزان آب بدن و رقت، زیاد می شود، هایپوناترمی ایجاد می شود.

- اگر تیازیدها با این داروها استفاده شوند، احتمال تشدید هایپوناترمی وجود دارد. بیماران مسن، جنس مونث، وزن پایین و سطح سدیم پایه کمتر، از فاکتورهای خطر مهم هستند و در این بیماران باید دقت بیشتری به عارضه هایپوناترمی داشته باشیم و علائمی همچون سردرد و تهوع را در بیمار پایش نماییم. علائم، در هفته های ابتدایی درمان ممکن است ایجاد شوند و طی ۲ هفته پس از قطع بهبود یابند.

- برسیم به هایپرگلیسمی... تیازیدها ممکن در اثرات افت قند خون ناشی از سولفونیل اوره ها (گلی بنکلامید و گلی کلازید) اختلال ایجاد نمایند و بنابراین در این بیماران توصیه نمی شوند. بطور کلی تیازیدها در بیماران مبتلا به دیابت گزینه چندان دلچسبی نیستند!
و اما هایپوکالمی...

۴ Selective serotonin reuptake inhibitors

۵ Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone

- چه داروهایی را می‌شناسید که باعث هایپوکالمی بشوند؟

می‌دونیم موز پتاسیم زیادی داره! دیگه برعکسشو نمی‌دونیم! شما بگین!

- مثلاً آمفوتریسین - بی‌دارویی است که بطور شایع، باعث هایپوکالمی می‌شود و در بیمارستان‌ها بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو اگر با تیازیدها استفاده شود، احتمال هایپوکالمی افزایش می‌یابد. آگونست‌های بتا مانند سالبوتامول، برونکودیلاتورهای همچون تئوفیلین و کورتیکواستروئیدها نیز می‌توانند منجر به هایپوکالمی شوند.

- یک جوجه‌نکته دیگر نیز در مورد هایپوکالمی مطرح کنیم:

هایپوکالمی ریسک مسمومیت با دیگوکسین را افزایش می‌دهد، بنابراین هر عاملی که باعث هایپوکالمی در بیمار دریافت‌کننده دیگوکسین شود، بیمار را در ریسک مسمومیت با دیگوکسین قرار می‌دهد. در این موارد باید به بیمار توصیه کنیم، غذاهای سرشار از پتاسیم استفاده کند. مانند موز!! آلو و خرماى خشک، سیب‌زمینی و قارچ.

این نکته در مورد آنتی‌سایکوتیک‌ها که در صورت هایپوکالمی می‌توانند باعث اختلالات ریتم قلب شوند، نیز اهمیت دارد.

- در مورد هایپراورسمی نیز نکات جالبی وجود دارد. داروهایی از جمله سیکلوسپورین که باعث هایپر اورسمی می‌شوند، باید با احتیاط در این افراد استفاده شوند.

آلوپورینول یک داروی مهارکننده گزانتین اکسیداز است که جهت کنترل هایپراورسمی مصرف می‌شود و اگر همزمان با تیازیدها استفاده شود، ممکن است، در اثرات کاهنده اسیداوریک آن اختلال ایجاد شود. ولی این تنها مشکل مصرف همزمان آلوپورینول و هیدروکلروتیازید نیست!

آلوپورینول دارای عارضه حساسیت پوستی است. اگر همزمان با هیدروکلروتیازید استفاده شود، ریسک بروز واکنش‌های پوستی افزایش می‌یابد. به‌خصوص اگر بیمار کلیه درست حسابی هم نداشته باشد!

بنابراین حتما این مورد را مد نظر داشته باشید.

با توجه به عارضه هایپرکلسمی تیازیدها، مصرف همزمان آن با مکمل‌های کلسیم و ویتامین دی نیز می‌تواند، ریسک هایپرکلسمی را افزایش دهد و بهتر است سطح کلسیم بیماران پایش شود.

دیورتیک‌های لوپ

دیورتیک‌های لوپ مانند فورزماید یا لازیکس دیورز بسیار خوبی ایجاد می‌کنند. فورزماید می‌تواند باعث هایپوکالمی، هایپوناترمی، هایپومنیزمی، هایپوکلسمی و هایپرواورسمی شود. بنابراین داروهایی که می‌توانند منجر به این اختلالات الکترولیتی شوند، باید با احتیاط در کنار فورزماید مصرف شوند.

تداخلاتی که اختصاصاً مربوط به دیورتیک‌های لوپ باشند را اینجا بررسی می‌کنیم: فورزماید دارای عارضه سمیت گوشه است که معمولاً در دوز بالا این اتفاق می‌افتد. البته این به این معنی نیست که هر فردی که فورزماید دریافت می‌کند، عارضه گوشه پیدا می‌کند! ریسک بروز این عارضه پایین است. چنانچه داروهایی با عارضه سمیت گوشه همزمان با فورزماید استفاده شوند، ریسک سمیت گوشه ناشی از فورزماید، می‌تواند افزایش پیدا کند. چه داروهایی را می‌شناسید که باعث سمیت گوشه بشوند؟!

آمینوگلیکوزیدها! درست‌ه؟؟

- چه عجب! آفرین... آمینوگلیکوزیدها مخصوصاً جنتامایسین دارای عارضه سمیت گوشه هستند که حین مصرف همزمان با فورزماید باید مد نظر قرار گیرد.

همچنین کولیسیتین که یک آنتی‌بیوتیک بیمارستانی است و آسپیرین در دوزهای بالا، دارای عارضه سمیت گوشه هستند و در صورت مصرف همزمان، بیمار باید از لحاظ علائم شنوایی پایش شود.

فورزماید عارضه هایپرگلیسمی نداشت؟؟ پس در دیابت هیچ مشکلی ندارد. درسته؟

- بله... عارضه هایپرگلیسمی نداشت. ولی یک نکته در مورد دیابت و فورزماید مطرح است که باید به اطلاعاتان برسد. بعضی از بیماران مبتلا به دیابت ممکن است که تحت درمان با امپاگلیفلوزین قرار بگیرند. این دارو باعث افزایش دفع گلوکز از طریق ادرار می‌شود. از آنجا که گلوکز بدون آب نمی‌تواند از بدن دفع شود، هنگام دفع شدن، آب هم با خودش دفع می‌کند و می‌تواند منجر به پلی‌اورمی شود. از طرفی گفته بودیم که فورزماید می‌تواند دیورز قوی ایجاد کند. بنابراین مصرف همزمان این دو دارو می‌تواند منجر به از دست رفتن آب زیادی از بدن شود و ممکن است بیمار دهیدره شود که حتما باید مد نظر قرار گیرد. زیرا که احتمال افت فشار خون وجود دارد.

- تداخل قابل توجه دیگری که با دیورتیک‌های لوپ وجود دارد، مصرف همزمان آن‌ها با متوترکسات است. متوترکسات در اختلالات متعددی از جمله آرتريت روماتوئید، سوریازیس و در انکولوژی مصرف می‌شود. فورزماید می‌تواند سطح خونی متوترکسات را افزایش دهد و در نتیجه عوارض ناشی از متوترکسات می‌توانند خودشان را نشان دهند. عوارضی همچون سمیت کبدی و اختلالات گوارشی و خونی.

دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم

دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم شامل تریامترن، آمیلورید و آنتاگونیست‌های آلدوسترون (اسپیرونولاکتون و اپرنون) هستند. مهم‌ترین نکته‌ای که باعث عمده تداخلات دارویی این دسته می‌شود، اثر آن‌ها بر روی پتاسیم است. این دسته دارویی بر خلاف سایر دیورتیک‌ها باعث احتباس پتاسیم می‌شوند و بنابراین هایپرکالمی ایجاد می‌کنند. هر دارویی که دارای عارضه هایپرکالمی باشد، می‌تواند در مصرف همزمان با دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم باعث افزایش محسوس پتاسیم خون و ایجاد علائم هایپرکالمی همچون ضعف در بیمار شود. چه داروهایی را می‌شناسید که باعث هایپرکالمی شوند؟! به جز موز!!

مهارکننده‌های ACE، ARB ها، بتابلاکرها، سیکلوسپورین و هپارین.
درسته ؟

- آفرین... تری متوپریم رو یادتون رفت! اونم مهمه!

- یک نکته مهم دیگر نیز اینجا مطرح می‌شود:

همان طور که می‌دانید، اسپرونولاکتون کاربرد هورمونی نیز دارد. در واقع دارای اثرات آنتی‌آندروژنی است و می‌تواند جهت درمان آکنه و ریزش مو مورد مصرف قرار گیرد. از قضا قرص یاسمین نیز یک داروی ضد بارداری ترکیبی است که حاوی دروسپیرنون و اتینیل‌استرادیول می‌باشد. این دارو ممکن است توسط پزشکان در کنار اسپرونولاکتون جهت کنترل بیماری‌هایی از جمله کیست تخمدان برای بیمار تجویز شود. جالب است بدانید که دروسپیرنون مشتقی از اسپرونولاکتون و دارای عارضه هایپرکالمی است. بنابراین هر فردی که یاسمین مصرف می‌کند، اگر همزمان داروی دیگری با عارضه هایپرکالمی مصرف نماید، ریسک افزایش پتاسیم خون بالا خواهد رفت.

می‌شه بگید چه فرآورده‌های جلوگیری کننده از بارداری دافلشون
دروسپیرنون دارن ؟

- تمام انواع و اقسام یاسمین و یاز با برندهای مختلف! از جمله روکین، کنتراسمین،

دروسبیلین، دروسبلا، دروسپیل

به جز بمب هاپیرکالمی، تدافلات ریگه‌ای واسه این داروها مطرح هست ؟

- بله... فکر کن که نباشه!

- ماکرولیدها علی‌الخصوص اریترومایسین می‌توانند منجر به افزایش سطح خونی اپلرنون شوند و در نتیجه ریسک افت فشار خون و هاپیرکالمی افزایش می‌یابد.

دوز روزانه اپلرنون در صورت مصرف همزمان با اریترومایسین
نباید از ۲۵ میلی‌گرم فراتر رود. همچنین اپلرنون اگر کنار
وراپامیل و دیلتیازم، مصرف شود، حداکثر دوز روزانه‌اش باید
۲۵ میلی‌گرم باشد. (مهار CYP3A4)

این داروها هم در دیابت نکته‌ای دارند؟

- این دیابت دست از سر ما بر نمی‌دارد متأسفانه!
- دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم می‌توانند اثر افت قند خون ناشی از رپاگلینید را تحت تاثیر قرار دهند و احتمالاً دوزهای بیشتری از رپاگلینید جهت کنترل قند خون مورد نیاز باشد.

فصل ششم

آلفا بلاکرها

مهارکننده‌های گیرنده آلفای مرکزی

آلفا بلاکرها

آلفابلاکرها شامل پرازوسین، ترازوسین و تامسولوسین هستند که جهت درمان فشار خون و بزرگی خوش خیم پروستات مصرف می‌شوند. این دسته داروها نیز چنانچه با سایر داروهای ضد فشار خون مصرف شوند، احتمال افت بیش از حد فشار خون وجود دارد و بیمار باید از لحاظ علائم مرتبط با افت فشار خون پایش شود.

مهم‌ترین تداخلی که برای آلفابلاکرها در نظر گرفته می‌شود، تداخل آن‌ها با مهارکننده‌های فسفودی استراز تیپ ۵ (سیلدنافیل و تادالافیل) است که در صورت مصرف همزمان، احتمال افت بیش از حد فشار خون وجود دارد. البته اهمیت این تداخل نسبت به تداخل مهارکننده‌های فسفودی استراز تیپ ۵ با نیترات‌ها خیلی کمتر است. (آن تداخل با کسی شوخی ندارد و از نوع کنتراندیکاسیون است). ولیکن در مورد تداخل آلفابلاکرها با مهارکننده‌های فسفودی استراز تیپ ۵، صرفاً بیمار باید فشار خون خود را پایش کند و از حداقل

دوز استفاده نماید. توصیه کارخانه سازنده برای تادالافیل اهمیت بیشتری نسبت به سیلدنافیل دارد.

ما فیلی وقتاً می‌بینیم از همین دسته، ۲ تا دارو برای بیمار تجویز شده. مثلاً بیمار هم پرازوسین می‌گیرد هم تامسولوسین! این روش تجویز درسته؟

- این نوع تجویز را معمولاً در مواردی می‌بینیم که تامسولوسین با هدف کاهش علائم بزرگی خوش‌خیم پروستات و پرازوسین با هدف کاهش فشار خون تجویز شده‌است. با توجه به این که هر دو دارو در یک دسته هستند، تجویز همزمان آن‌ها از نظر علمی صحیح نیست.

۲ دسته دارویی را که می‌توانند باعث احتباس آب و سدیم در بدن شوند فراموش نکنیم:

کورتیکواستروئیدها و استروژن‌ها

این دو دسته دارویی می‌توانند باعث احتباس آب و سدیم در بدن شوند. بنابراین وقتی بیماران دریافت‌کننده این داروها، داروهای ضد فشار خون مصرف می‌نمایند، ممکن است به دوز بیشتری جهت کنترل فشار خون نیاز داشته باشند.

یک جوجه‌نکته دیگر نیز در مورد پرازوسین وجود دارد که بهتر است با آن آشنا باشید. در بیماران پیوند کلیه که تحت درمان با سیکلوسپورین قرار دارند، پرازوسین می‌تواند باعث افت GFR^6 شود. بنابراین در این بیماران مصرف پرازوسین به عنوان داروی کاهشنده فشار خون توصیه نمی‌شود.

مهارکننده‌های گیرنده آلفای مرکزی

شرمندره... بسار تا این دسته کدوم داروها رو شامل می‌شن؟ همپین
اسمش ملموس نیست برامون!

- از میان داروهایی که در بازار دارویی کشور موجود است، متیل‌دوپا و کلونیدین در این دسته قرار دارند. این داروها با اثر بر گیرنده α_2 سیستم عصبی مرکزی منجر به کاهش برون‌ده سمپاتیک شده و در نتیجه باعث کاهش برون‌ده قلبی و مقاومت شریان‌ها و وریدها می‌شوند.

آهان... یارمون اوامر... حالا بهتر شد.

⁶ Glomerular filtration rate

- این داروها از آنجا که باعث افت فشار خون می‌شوند، در مصرف همزمان با سایر داروهای کاهش دهنده فشار خون، می‌توانند افت بیش از حد فشار خون را باعث شوند.

کلونیدین دارای اثرات تضعیف‌کنندگی سیستم عصبی مرکزی است و می‌تواند باعث خواب‌آلودگی و گیجی شود. بنابراین هر داروی دیگری که دارای این ویژگی باشد، باید با احتیاط توسط بیمار مصرف شود. داروهایی از جمله بنزودیازپین‌ها، شل‌کننده‌های عضلانی، اپیوئیدها، داروهای دسته Z (زولپیدم و زالپون) و الکل.

تداخلات دیگری برای این دسته دارویی مطرح هست که به آن‌ها اشاره می‌کنیم:

این دسته داروها کلاً با افسردگی یک مقدار مشکل دارند! متیل‌دوپا می‌تواند اثر داروهای ضد افسردگی را کاهش دهد. زیرا که خودش می‌تواند باعث افسردگی شود! بنابراین در بیمارانی که از افسردگی رنج می‌برند توصیه به عدم استفاده از متیل‌دوپا می‌شود. همچنین مهارکننده‌های MAO^y

y Monoamine oxidase

مانند ترانیل سیپرومین که در بازار دارویی موجود است، اگر همزمان با متیل دوپا مصرف شوند، می‌توانند عوارض ناشی از آن را افزایش دهند.

تازه هنوز تمام نشده! از طرف دیگر اثر داروهای ضد افسردگی‌های ۳ حلقه‌ای ممکن است با مصرف کلونیدین کاهش یابد. بنابراین بهتر است سری را که درد نمی‌کند دستمال نبندیم و در صورت افسردگی از این داروها، دوری کنیم!

تداخل دیگری که در این زمینه وجود دارد، تداخل متیل دوپا با لیتیم است.

ای بابا! این لیتیم همه جا هست که... پدر ما را در آورد والا! این بار هم بگیریم سطح لیتیم یک کتن هل می‌شه دیگه؟

- دقیقا مشکل این جاست که در این مورد سطح لیتیم هم قابل اعتماد نیست! متیل دوپا می‌تواند منجر به مسمومیت با لیتیم حتی با وجود سطوح درمانی لیتیم شود! بنابراین علائم مسمومیت با لیتیم را باید به دقت پایش کنیم.

این متیل دوپا توی پارکینسون مشکلی نداره؟ به اسمش می‌فوره داشته باشه؟

چرا داره... متیل دوپا می تواند باعث کاهش نیاز به لوودوپا شود. هر چند مواردی بوده که گزارش کردند در مصرف همزمان این دو دارو، دیسکینزی بیمار تشدید شده است. بهتر است در بیماران مبتلا به پارکینسون از داروی دیگری جهت کاهش فشار خون استفاده شود! این همه داروی ضد فشار خون! چه اصراریه! کلونیدین نیز اثر لوودوپا را تحت تاثیر قرار می دهد و ممکن است منجر به تشدید علائم پارکینسون شود!

- تازه این داروها باعث کاهش اثر آمانتادین نیز می شوند.

پیش تر گفتیم که این داروها در صورت مصرف همزمان با سایر داروهای کاهنده فشار خون می توانند افت بیش از حد فشار خون ایجاد کنند. این نکته در مورد بتابلاکرها اهمیت بیشتری دارد. زیرا که در صورت مصرف همزمان کلونیدین با بتابلاکرها یک اتفاق مهم دیگر نیز می افتد!

می دانیم که کلونیدین اگر به صورت یک باره و بدون کاهش تدریجی دوز قطع شود، افزایش شدید در فشار خون ایجاد می شود. حال اگر بیماران در حال دریافت بتابلاکر باشند، خطر این اتفاق بیشتر می شود.

در واقع هیچ گاه نباید در بیماری که در حال دریافت بتابلاکر است، کلونیدین را یک باره قطع کنیم. چنانچه تصمیم به قطع کلونیدین داریم، باید بتابلاکرها

را از چند روز قبل قطع نماییم و سپس آسه آسه، ریزه ریزه شروع به قطع کلونیدین نماییم!

عجب... تموم شد به سلامتی؟

- یک نکته کوچک باقی مانده و آن هم این است که مولتی ویتامین ها، ویتامین های محلول در چربی و علی الخصوص آهن می توانند، با متیل دوپا در لوله گوارش، شلات تشکیل دهند و جذب آن را کاهش دهند. بنابراین امکان دارد اثر مورد انتظار از متیل دوپا گرفته نشود.

فصل هفتم

نیترا ت ها

گشاد کننده های مستقیم شریانی

نیتراها

نیتراها (نیتروگلیسییرین، ایزوسوربید دی نیترا و ایزوسوربید مونونیترا) از آن جا که باعث کاهش فشار خون می شوند، در م صرف همزمان با سایر داروهای کاهنده فشار خون می توانند اثرات مضاعفی بر کاهش فشار خون ایجاد کنند.

مهم ترین تداخل نیتراها، همان طور که در فصل قبل اشاره شد، تداخل آن ها با مهارکننده های فسفودی استراز تیپ ۵ (شامل سیلدنافیل، تادالافیل و واردنافیل) جهت درمان اختلال نعوظ است. این تداخل در حدی است که م صرف همزمان این دو دسته با هم منع مطلق دارد. زیرا که می تواند به افت شدید فشار خون منجر شود. بیمارانی که نیاز به مصرف همزمان این داروها دارند، باید بین مصرف سیلدنافیل و واردنافیل با نیتراها حداقل ۲۴ ساعت فاصله زمانی و بین مصرف تادالافیل و نیتراها حداقل ۴۸ ساعت فاصله زمانی در نظر بگیرند.

اگر یک بیمار تحت هیچ شرایطی نمی‌توانست نیترا‌ت رو برای ۲۴ ساعت قطع کنه پی ۱؟ اون وقت تکلیف پیه؟

- در این صورت استفاده از یک جایگزین برای سیلدنافیل توصیه می‌شود. مثلاً یوهیمین. این دارو می‌تواند جهت درمان اختلال نعوظ به صورت خوراکی مصرف شود. نکته‌ای که در مورد یوهیمین وجود دارد این است که اثرات مفید آن با تاخیر آغاز می‌شوند و ممکن است ۱ تا ۲ هفته بعد از آغاز مصرف روزانه، اثرات مثبت آن ظاهر شوند! گزینه‌های تزریقی همچون آلپروستادیل و پاپاورین نیز در بازار دارویی موجود هستند.

ما فیلی وقتاً دیریم این داروها با هم تمویز می‌شن. حتی به صورت روزانه. مثلاً سیلدنافیل روزی ۳ بار! تازه بیمار داره نیتروگلیسیرین هم می‌گیره!! اینا پیه قضیه شون؟

- این بیماران احتمالاً از پرفشار خونی ربوی رنج می‌برند که می‌تواند در نتیجه نارسایی بطن راست قلب ایجاد شود. در بیماری^۸ PAH یا پرفشار خونی ربوی، سیلدنافیل یا تادالافیل همزمان با نیترا‌ت‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند

^۸ Pulmonary hypertension

و جالب آن است که این ترکیب در این بیماران تحمل می شود و این تداخل مهم، چنانچه به قصد درمان فشار خون ریوی باشد، ایمن محسوب می شود.

جل الفالو! پناه بر خدا... یعنی سیلدنافیل انقدر باهوشه که تشفیص می ده
اندیکاسیون مصرفش پی بوده و با فودش می گه اینبا بز نم فشار فون
بیمارو بندازم، های دیگه می گه ولش کن این بنده فرا فشار فون ریوی
داره ؟

- در پرفشار خونی ریوی، یک تئوری مطرح است که مپهارکننده های فسفودی استراز تیپ ۵ اختصاصا روی سیستم عروقی ریه اثر می گذارند و در نتیجه کمتر، افت فشار خون سیستمیک ایجاد می کنند.

ولی همین سیلدنافیل اگر جهت درمان اختلال نعوظ استفاده شود، مشاعر خود را از دست می دهد و فشار خون را کلا می اندازد پایین! شوخی هم ندارد با کسی!
از بحث شیرین سیلدنافیل و تادالافیل خارج شویم و به سایر داروها بپردازیم:
نیتراها چند تداخل مفید نیز دارند. از جمله اینکه خطر خونریزی ناشی از آسپیرین در مصرف همزمان با نیتراها می تواند کاهش پیدا کند.

تداخل مثبت دیگر اینکه سردرد ناشی از مهارکننده‌های ACE در بیمارانی که همزمان تحت درمان با نیترا‌ها هستند، می‌تواند کمتر شود.

گشاد کننده‌های مستقیم شریانی

این دسته، داروهای کم‌مصرفی هستند و صرفاً در موارد خاص مورد استفاده قرار می‌گیرند. در بازار دارویی، هیدرالازین و ماینوکسیدیل در این دسته قرار دارند. از آنجا که این داروها جهت درمان فشار خون مورد مصرف قرار می‌گیرند، در مصرف همزمان با سایر داروهای کاهنده فشار خون، احتمال افت بیش از حد فشار خون وجود دارد و در نتیجه فشار خون بیمار باید پایش شود. همچنین سایر داروهایی که باعث افزایش فشار خون به‌واسطه احتباس آب و نمک می‌شوند از جمله کورتیکواستروئیدها و NSAIDs، می‌توانند در اثرات کاهندگی فشار خون این داروها اختلال ایجاد نمایند.

در مورد هیدرالازین یک جوجه‌نکته مطرح است که بهتر است مد نظر قرار گیرد. از آنجا که این دارو با عارضه لوپوس دارویی همراه است، در مصرف همزمان با سایر داروهایی که جهت درمان لوپوس تجویز شده‌اند، از جمله

هیدروکسی کلروکین و آزاتیوپرین، ممکن است درک دقیقی از میزان اثربخشی این داروها ارائه ندهد و بنابراین بهتر است در بیماران مبتلا به لوپوس مصرف نشود.

فصل هشتم

داروهای کاهنده چربی خون

استاتین‌ها

استاتین‌ها داروهای بسیار خوب و قدرتمندی در زمینه کاهش کلسترول هستند. این داروها تری‌گلیسیرید را نیز به طور مطلوبی کاهش می‌دهند. ولی عمده اثرشان کاهش کلسترول^۹ LDL می‌باشد که همان فاکتوری است که در بروز وقایع قلبی عروقی نقش مهمی دارد.

از آنجا که این داروها بسیار پرمصرف هستند، لازم است که با تداخلات دارویی بااهمیت آن‌ها آشنا باشیم تا بتوانیم بیمار را راهنمایی نماییم.

استاتین‌های موجود در بازار دارویی عبارت‌اند از: رزوواستاتین، آتورواستاتین، سیمواستاتین و لوواستاتین.

یک فرآورده دیگر داریم به نام مخمر قرمز یا Red yeast rice که به‌عنوان یک مکمل در کاهش کلسترول خون در داروخانه‌ها وجود دارد. این فرآورده در واقع حاوی لوواستاتین است که حین تجویز، باید این موضوع را در نظر بگیریم.

^۹Low density lipoprotein

هر ۶۰۰ میلی گرم مخمر قرمز، حاوی ۲/۴ میلی گرم لوواستاتین است. کلیه

تداخلات مربوط به استاتین‌ها مربوط به این فرآورده نیز می‌شود.

سیمواستاتین، لوواستاتین و به میزان کمتری آتورواستاتین توسط CYP3A4 متابولیزه می‌شوند. بنابراین داروهایی که روی این سیستم تاثیر می‌گذارند، می‌توانند با متابولیسم این داروها تداخل داشته باشند. پیش‌تر گفتیم که مهارکننده‌های کانال کلسیم غیر دی‌هیدروپیریدینی شامل وراپامیل و دیلتیازم، CYP3A4 را مهار می‌کنند. بنابراین کاملاً منطقی است که سطح خونی استاتین‌ها در مصرف همزمان با وراپامیل و دیلتیازم افزایش یابد.

این نکته هم در فصل مربوط به مهارکننده‌های کانال کلسیم مطرح کردیم که حداکثر دوز سیمواستاتین در مصرف همزمان با آملودیپین ۲۰ میلی گرم باید باشد. علاوه بر مهارکننده‌های کانال کلسیم، ماکرولیدها شامل اریترومايسين و کلاریترومايسين و ضد قارچ‌های آزولی نیز می‌توانند منجر به افزایش سطح خونی استاتین‌ها و در نتیجه اختلالات عضلانی شوند.

رزوواستاتین توسط این سیستم متابولیزه نمی‌شود؟ پس اصولاً تداخلی
نباید داشته باشد با این دسته. درسته؟

- بله... در بیمارانی که همزمان داروهای مهارکننده CYP3A4 را استفاده می‌کنند، تغییر استاتین مورد نظر با رزواستاتین می‌تواند منطقی به نظر برسد. البته این را هم مد نظر داشته باشید که آتورواستاتین دارای خواص ضد التهابی و ضد پروتئینوری است. در حالیکه رزواستاتین فاقد این خواص است و می‌تواند پروتئینوری را تشدید نیز بکند. بنابراین در مواردی که هدف از تجویز استاتین، صرفاً کاهش کلسترول و تری‌گلیسیرید باشد این تعویض منطقی به نظر می‌رسد. هزینه بیشتر درمان با رزواستاتین نیز موضوع مهمی است که باید در نظر گرفته شود.

نکته جالب در مورد رزواستاتین این است که زمانی که داشت به واسطه تداخلات کمترش نسبت به سایر استاتین‌ها جولان می‌داد، بر و بیچ استاتین طی یک گردهمایی دور هم جمع شدند و گفتند « این رزواستاتین چون تداخلاتش کمتر از ماست، بدجوری داره خودشو تو دل همه جا می‌کنه! » خلاصه با توجه به احساس خطری که می‌کردند، زی‌راب رزواستاتین را زدند و نتیجه این شد که رزواستاتین تنها استاتینی است که در مصرف همزمان با آنتی‌اسیدها سطح خونی اش احتمالاً بدلیل کاهش جذب گوارشی، افت پیدا

می‌کند و حتما باید با ۲ ساعت فاصله از آنتی‌اسیدها مصرف شود. سایر استاتین‌ها این تداخل را با آنتی‌اسیدها ندارند!

این گریپ‌فروت همیشه یارمونه نلته هاش زیار بور؟! این سیستم CYP3A4، رو مهار می‌کرد یا القا؟!

- همان‌طور که در فصل دست‌گرمی اشاره شد، آب گریپ‌فروت مهارکننده CYP3A4 است و بنابراین می‌تواند متابولیسم این داروها (به جز رزوواستاتین) را کاهش دهد. با این حال آب گریپ‌فروت در مقادیر کمتر از ۲۴۰ سی‌سی تاثیر چندانی بر متابولیسم سایر داروها نمی‌گذارد.

لوواستاتین و سیمواستاتین می‌توانند در مصرف همزمان با وارفارین، ریسک خونریزی ناشی از آن را افزایش دهند. این خطر در مورد استفاده همزمان از آتورواستاتین با وارفارین وجود ندارد.

تداخل مهم بعدی با استاتین‌ها تداخل آن‌ها با آمیودارون است.

این آمیودارون هم که قربونش برم با آب هم تداخل داره، این‌جا هم می‌شه رزوواستاتین رو بعنوان استاتین انتقابی در نظر بگیریم؟

- بله... آمیودارون به واسطه مهار CYP3A4 و P-glycoprotein روده‌ای می‌تواند سطح خونی استاتین‌ها را افزایش داده و منجر به تشدید ریسک بروز میوپاتی شود. سیمواستاتین و آتورواستاتین بیش‌تر تحت تاثیر قرار گرفته‌اند.

حداکثر دوز سیمواستاتین در مصرف همزمان با آمیودارون، ۲۰ میلی‌گرم و در مورد آتورواستاتین ۴۰ میلی‌گرم است. رزوواستاتین هیچ‌گونه تداخلی با آمیودارون ندارد.

یادمون میار سیکلوسپورین و تاکرولیموس هم یه سری نکات هین مصرف استاتین‌ها داشتن. اونا پی بور ؟

- بله... سیکلوسپورین با کسی شوخی ندارد! سطح خونی تمام استاتین‌ها را افزایش می‌دهد. حتی رزوواستاتین هم نتوانست این وسط کاری از پیش ببرد!

- استاتین‌های موجود در بازار دارویی ایران (فلوواستاتین و پراواستاتین در ایران موجود نیستند)، اگر همزمان با سیکلوسپورین استفاده شوند، ریسک میوپاتی و رابدومیولیز افزایش می‌یابد. در صورت نیاز به مصرف همزمان استاتین‌ها با سیکلوسپورین، استاتین‌ها باید با حداقل دوز، مورد تجویز قرار بگیرند و آنزیم‌های کبدی و کراتین فسفوکیناز بیمار بررسی شود. باید به بیمار آموزش

- داده شود که چنانچه هر گونه علائمی دال بر درد عضلانی و ادرار تیره (احتمال رابدومیولیز) پیدا کرد، فوراً مراجعه نماید. این تداخلات استاتین‌ها در مورد مصرف همزمان با تاکرولیموس و سیرولیموس نیز، با شدت کمتر وجود دارند.
- فنی توئین، کاربامازپین، فنوباریتال و ریفامپین نیز از آن دسته داروهای هستند که با توجه خاصیت القای متابولیسم زیادی که دارند، می‌تواند سطح خونی بسیاری از داروها را کاهش دهند. استاتین‌ها نیز از این قاعده مستثنی نیستند. سطح خونی آتورواستاتین و سیمواستاتین در مصرف همزمان با این داروها کاهش می‌یابد و ممکن است به دوزهای بیشتری از آن‌ها نیاز باشد.
- تداخل دیگری که با استاتین‌ها مطرح است، تداخل آن‌ها با کلشی‌سین می‌باشد، که جهت کنترل حملات نفرس استفاده می‌شود. کلشی‌سین ممکن است ریسک میوپاتی و اختلالات عضلانی ناشی از تمام استاتین‌ها را افزایش دهد و باید به بیمار هشدار داد که در صورت هرگونه درد عضلانی و افزایش کراتین فسفو کیناز، پزشک یا داروساز را در جریان بگذارد.
- و اما یک تداخل مهم دیگر که به کرات ممکن است با آن مواجه شویم، تداخل استاتین‌ها با جم‌فیروزیل از دسته فیبرات‌ها است.

- جم فیروزیل یک داروی کاهنده تری گلیسیرید از دسته فیبرات‌ها است. در صورت مصرف همزمان جم فیروزیل و استاتین‌ها، ریسک میوپاتی و رابدومیولیز افزایش می‌یابد. چنانچه مصرف همزمان استاتین‌ها و فیبرات‌ها ضروری باشد، فیبرات انتخابی فنوفیبرات است و نباید از جم فیروزیل استفاده شود.

فیبرات‌ها

فنوفیبرات، جم فیروزیل و کلوفیبرات، فیبرات‌های موجود در بازار دارویی ایران هستند که عمده اثرشان بر روی کاهش تری گلیسیرید است. کلوفیبرات با توجه به عوارض متعددی که دارد کمتر استفاده می‌شود.

در ارتباط با تداخل بین استاتین‌ها و جم فیروزیل صحبت شد.

فیبرات‌ها با بعضی از داروهای دیابت مشکل دارند! از آنجا که احتمال زیادی وجود دارد که فیبرات‌ها در بیماران مبتلا به دیابت تجویز شوند، باید با تداخلات مهم آن‌ها با داروهای دیابت آشنا باشیم.

اولین تداخل مهم، در ارتباط با مصرف همزمان جم فیروزیل و رپاگلینید است. رپاگلینید بعد از وعده‌های غذایی جهت کاهش قند خون بعد از غذا تجویز می‌شود. جم فیروزیل به واسطه مهار CYP2C8 می‌تواند، سطح خونی رپاگلینید

را افزایش دهد. حالا در نظر بگیرید رپاگلینید خودش احتمال هایپوگلاسیمی دارد. سطح خونی آن هم افزایش پیدا کند دیگر می‌شود نور علی نور!

بنابراین در مصرف همزمان جم‌فیروزیل و رپاگلینید احتمال افت قند خون وجود دارد و در صورت نیاز به مصرف همزمان، فنوفیبرات، فیبرات انتخابی است و نباید از جم‌فیروزیل استفاده کرد.

تداخل بعدی مربوط به مصرف همزمان جم‌فیروزیل و پیوگلیتازون است.

سطح خونی پیوگلیتازون در مصرف همزمان با جم‌فیروزیل می‌تواند ۲ برابر شود! در واقع حداکثر دوز پیوگلیتازون در مصرف همزمان با جم‌فیروزیل نباید از ۱۵ میلی گرم روزانه فراتر رود.

فنوفیبرات طفلی عیب داروی خوبی بودا هیچ تداخل مهمی نداشت. درست؟

- تداخلات فنوفیبرات نسبت به جم‌فیروزیل کمتر است. ولی در مورد وارفارین

دیگر جم‌فیروزیل یا فنوفیبرات نداریم!

جم‌فیروزیل و فنوفیبرات هر دو می‌توانند به‌واسطه افزایش سطح خونی وارفارین، ریسک خونریزی ناشی از آن را تشدید کنند و بیمار باید از لحاظ علائم خونریزی تحت نظر باشد.

ازتیمایب

ازتیمایب منجر به مهار جذب کلسترول از منابع غذایی و صفراوی از دستگاه گوارش می‌شود.

این دارو چند جوجه‌تداخل دارد که بهتر است با آن‌ها آشنا باشیم:

مصرف همزمان ازتیمایب با فیبرات‌ها می‌تواند ریسک ایجاد سنگ‌های صفراوی را افزایش دهد.

مصرف همزمان سیکلوسپورین و ازتیمایب می‌تواند سطح خونی هر دو دارو را افزایش دهد. در صورت مصرف همزمان، باید علائم مسمومیت با سیکلوسپورین را در بیمار پایش نماییم.

نیاسین (Vitamin B₃)

نیاسین که جهت کاهش تری گلیسیرید می تواند مورد مصرف قرار گیرد تداخلات دارویی چندانی ندارد.

از آن جا که این دارو، دارای عارضه سمیت کبدی است، به عنوان یک اصل! در صورتی که همزمان با سایر داروهای هیپاتوتوکسیک مصرف شود، می تواند ریسک سمیت کبدی را تشدید نماید و در این گونه مواقع، بهتر است آنزیم های کبدی را در بیمار بررسی نماییم.

کلستیرامین

اوه اوه اوه... یادمونه این دارو پر نکته بود. با همه پی تداخل داشت!

- این دارو در دستگاه گوارش به نمک های صفراوی متصل می شود و باعث مهار جذب کلسترول می شود.

- کلستیرامین منجر به کاهش جذب تعداد کثیری از داروهای آنیونی از طریق دستگاه گوارش می شود. از جمله لووتیروکسین، دیورتیک ها، وارفارین و... در

نتیجه اثر بخشی آن داروها می‌تواند دستخوش تغییر قرار گرفته و کاهش یابد.

- از آنجا که حفظ کردن تمام داروهای آنیونی کاری بسیار مشکل است، به‌عنوان یک اصل، تمام داروها را ۱ ساعت قبل یا ۴ ساعت بعد از کلستیرامین تجویز نمایید و خیال خودتان را راحت کنید!!

امگا ۳

امگا ۳، در دوزهای بالا (حدود ۳ گرم روزانه) می‌تواند منجر به کاهش تری‌گلیسیرید شود.

نکته‌ای را که در مورد این مکمل باید در نظر گرفت، این است که دارای خواص ضد انعقادی است و در مصرف همزمان با سایر داروهایی که ریسک خونریزی را افزایش می‌دهند از جمله ضد پلاکت‌ها و ضد انعقادها، باید علائم خونریزی را در بیمار پایش نماییم.

فصل نهم

داروهای ضد پلاکت

آسپیرین

نوبتی هم باشد، نوبت سردمدار داروهای قلبی عروقی است. آسپیرین پرمصرف‌ترین داروی قلب و عروق است که تقریباً در تمام بیماران بالای ۶۰ سال در حال مصرف است. بنابراین حتماً باید با تداخلات دارویی بااهمیت آن آشنا باشیم.

به‌عنوان یک نکته کلی، تمام داروهای ضد پلاکتی و ضد انعقادی، ریسک خونریزی را افزایش می‌دهند. بنابراین هر کدام از این داروها اگر همزمان با هم مصرف شوند، علائم خونریزی باید در بیمار پایش شود. معروف‌ترین ترکیب ۲ ضد پلاکت، مصرف همزمان آسپیرین و کلوپیدوگرل (پلاویکس) است. در مواردی لازم است که بیمار برای مدتی ۲ ضد پلاکت دریافت نماید. در این گونه مواقع ریسک خونریزی گوارشی در بیمار افزایش می‌یابد و معمولاً جهت محافظت معده یک PPI^{۱۰}، به رژیم درمانی فرد اضافه می‌شود.

۱۰ Proton pump inhibitor

می‌تونیم به هر فردی که آسپیرین و پلاویکس رو با هم می‌گرفت و PPI دریافت نمی‌کرد، توصیه کنیم که دریافت بکنه؟

- بله... در تمام بیماران سالمندی که به هر دلیلی (از جمله سندرم حاد کرونری یا انجام PCI^{۱۱}) برای مدتی مجبور به دریافت ۲ ضد پلاکت هستند و هیچ‌گونه PPI دریافت نمی‌کنند، جهت محافظت معده‌شان، می‌توانید به آن‌ها یک PPI مناسب را توصیه نمایید.

می‌شه داروها و مکمل‌های شایعی که اثر ضد پلاکتی و ضد انعقادی دارن بهمون بگین؟ تابلوهاشو بلدیما... مثلا وارفارین و ریواروکسابان و... اونایی که ممکنه هواسمون بهشون نباشه رو بگین!

- بله... داروهای ضد انعقاد معروف شامل هپارین، انوکسپارین، وارفارین، ریواروکسابان، دابی‌گاتران و آپیکسابان هستند. این داروها کلا کار شان این است که جلوی انعقاد را بگیرند و در فصل بعد با تک‌تک آن‌ها آشنا خواهید شد. داروهای ضد پلاکت به‌جز آسپیرین نیز شامل کلوپیدوگرل، پراسوگرل،

۱۱ Percutaneous coronary intervention

تیکاگرلور و داروهای سخت دیگری هستند که انتهای همین فصل با آنها آشنا می‌شوید.

- علاوه بر این داروها، مکمل‌هایی در بازار دارویی وجود دارند که کار اصلی آنها ضد پلاکت و ضد انعقاد بودن نیست و به‌عنوان یک اثر جانبی، خواص ضد انعقادی نیز دارند و دقیقاً همین داروها هستند که از نظرها مخفی می‌مانند و ممکن است تداخل آنها با آسپیرین در نظر گرفته نشود! این شما و این هم لیست این دارو و مکمل‌ها:

- داروهای دسته SSRI

ای نامردا... اصلاً فکرش نمی‌کردیم... یعنی با آسپیرین تداخل دارند؟

- منع مصرف همزمان با آسپیرین ندارند. ولی دارای اثرات ضد پلاکتی هستند. این داروها می‌توانند باعث کاهش تجمع پلاکتی و ایجاد ترومبوسایتوپنی شوند و در نتیجه بهتر است با دوز بالای آسپیرین مصرف نشوند. در دوزهای معمول آسپیرین، علائم خونریزی و ترومبوسایتوپنی باید در فرد پایش شود و در صورت هر گونه خونریزی و افت پلاکت، این تداخل مد نظر قرار گیرد.

این مسئله در مورد داروهای^{۱۲} SNRI (شامل ونلافاکسین و دولوکستین) نیز با شدت کمتر وجود دارد.

– NSAID ها. این داروها که دارای اثرات ضد التهابی هستند، در مصرف همزمان با آسپیرین ریسک بروز خونریزی گوارشی را افزایش می دهند. بهتر است از مصرف همزمان این ۲ دسته دارو پرهیز شود و در صورت نیاز به مصرف همزمان، یک PPI جهت محافظت معده در رژیم درمانی بیمار در نظر گرفته شود. جدا از این بحث، مصرف همزمان NSAIDs با آسپیرین یک مشکل دیگر هم دارد و آن کاهش اثرات ضد پلاکتی و محافظتی آسپیرین بر روی قلب و عروق، به واسطه مصرف همزمان با NSAIDs است. این تداخل در مورد ایبوپروفن اهمیت بیشتری دارد. زیرا که دقیقاً جایگاه اتصال مشترک با آسپیرین بر روی پلاکت دارد و سر اتصال با همدیگر دعوا می کنند تا یکیشان پیروز شود!

۱۲ Serotonin norepinephrine reuptake inhibitor

فب اگر کسی این دو تا رو با هم می‌گرفت یکیشو قطع کنیم؟ یا میشه به بوری این تداخل رو مدیریت کرد؟

- تا حد امکان توصیه می‌شود این داروها با هم استفاده نشوند. در صورتی که نیاز به مصرف همزمان آسپیرین و ایبوپروفن وجود داشت، به این شکل باید عمل کنیم:

بیمار، آسپیرین را که استفاده می‌کند بعد از ۲ ساعت شروع کند به ایبوپروفن استفاده کردن و هر وقت ایبوپروفن را استفاده کرد ۸ ساعت که گذشت، بعد آسپیرین را استفاده کند. در این صورت تا حد ممکن از این تداخل جلوگیری می‌شود.

- مورد بعدی امگا ۳ است. امگا ۳ دارای اثرات ضد انعقادی است و در مصرف همزمان با آسپیرین می‌تواند ریسک خونریزی را افزایش دهد. گاهی ممکن است فردی آسپیرین و امگا ۳ را با هم مصرف نماید و دچار خونریزی از بینی شود. هیچ وقت به ذهنش خطور هم نکند که ممکن است این خونریزی به علت مصرف همزمان آسپیرین و امگا ۳ باشد. بنابراین بیماران مصرف کننده همزمان این داروها را تحت نظر داشته باشید.

- جین‌سینگ و جینکوبیلوبا، اثرات ضد پلاکتی دارند و در مصرف همزمان با سایر ضد پلاکت‌ها می‌توانند، ریسک خونریزی را افزایش دهند.
- ویتامین E می‌تواند منجر به تقویت اثرات ضد پلاکتی آسپیرین شود و در نتیجه ریسک خونریزی افزایش پیدا می‌کند.
- قرص سیر در مصرف همزمان با آسپیرین می‌تواند منجر به افزایش ریسک خونریزی شود که باید مد نظر قرار گیرد.
- قرص چای سبز و عصاره هسته انگور نیز دارای اثرات ضد پلاکتی هستند و در مصرف همزمان با سایر ضد پلاکت‌ها احتمال افزایش خطر خونریزی باید در نظر گرفته شود.
- مصرف الکل (اتانول) در کنار آسپیرین، نیز می‌تواند ریسک خونریزی ناشی از آسپیرین را افزایش دهد. مصرف اتانول همچنین می‌تواند باعث کاهش اثرات درمانی آسپیرین شود.
- مصرف همزمان کورتیکواستروئیدها در کنار آسپیرین نیز می‌تواند منجر به ایجاد عوارض گوارشی شده و احتمال خونریزی گوارشی افزایش می‌یابد. در صورت مصرف همزمان آن‌ها بهتر است یک PPI جهت محافظت معده در رژیم درمانی بیمار گنجانده شود.

- جا دارد بین این همه تداخلی که منجر به افزایش ریسک بروز خونریزی گوارشی می‌شوند، یادی هم کرده باشیم از تداخل مفید نیترات‌ها با آسپیرین! از فصل نیترات‌ها به یاد دارید که، نیترات‌ها با آسپیرین یک تداخل سودمند داشتند و می‌توانستند ریسک خونریزی گوارشی ناشی از آسپیرین را **کاهش دهند**.

مکمل‌های پرم صرف و بااهمیتی که ریسک خونریزی را افزایش می‌دادند این موارد بودند. حالا بهتر است از بحث شیرین خونریزی خارج شویم و سایر تداخلات آسپیرین را بررسی نماییم:

- از تداخلات مهم آسپیرین می‌توان به مصرف همزمان آن با متوترکسات اشاره کرد.
 - متوترکسات یک داروی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی است و در طیف وسیعی از بیماری‌ها از جمله آرتریت روماتوئید، سوریازیس و بدخیمی‌ها استفاده می‌شود. آسپیرین می‌تواند متوترکسات را از محل اتصال آن به پروتئین جدا کند و در نتیجه سطح خونی متوترکسات افزایش می‌یابد.

- معمولاً در مواردی که دوزهای کمی از متوترکسات به صورت هفتگی استفاده می‌شود، (به‌عنوان مثال در بیماری آرتریت روماتوئید) نیازی به این کاهش دوز نیست. صرفاً باید عوارض ناشی از متوترکسات در بیمار پایش شوند.
- تداخل دارویی دیگری که مطرح است تداخل آسپیرین با قرص والپروات سدیم یا دپاکین می‌باشد. آسپیرین می‌تواند والپروات سدیم را نیز از محل اتصال آن به پروتئین جدا کند، به همین واسطه، عوارض والپروات می‌توانند بیشتر خودشان را نشان دهند. به‌عنوان مثال هر فردی که در حال مصرف دپاکین و آسپیرین باشد و دچار علائم خواب‌آلودگی و گیجی بیش از حد شود، این تداخل باید مد نظر قرار گیرد.

مهارکننده‌های P₂Y₁₂

- کلوپییدوگرل، پراشوگرل و تیکاگرلور در این دسته قرار دارند که دارای اثرات ضد پلاکتی هستند.
- از آن‌جا که این داروها نیز ضد پلاکت هستند، ریسک خونریزی را در مصرف همزمان با سایر ضد پلاکت‌ها و ضد انعقادها که پیش‌تر مطرح کردیم افزایش

می‌دهند و تداخلات مربوط به مصرف سایر داروها با خواص ضد پلاکتی با آسپیرین، برای این دسته نیز مطرح است.

جدا از بحث افزایش خونریزی، این داروها تداخلات مهم دیگری نیز دارند: مهم‌ترین این تداخلات، تداخل بین کلوییدوگرل و امپرازول می‌باشد. کلوییدوگرل یا پلاویکس، یک پیش‌دارو است و توسط CYP2C19 به فرم فعال خودش تبدیل می‌شود. امپرازول مهارکننده CYP2C19 است و جلوی این تبدیل را می‌گیرد. در واقع بیمارانی که همزمان از امپرازول و کلوییدوگرل استفاده می‌کنند، از آنجا که کلوییدوگرل دریافتی آن‌ها به فرم فعال تبدیل نمی‌شود که بخواهد به انجام وظایف مصوبش بپردازد، بیمار از اثرات ضد پلاکتی آن سودی نمی‌برد و در ریسک ترومبوز قرار می‌گیرد.

بیشتر ما یک سوال برامون پیش اومد. مگه همین پندر دقیقه پیش نگفتین کسانی که همزمان، آسپیرین و پلاویکس می‌گیرن باید یک PPI هم واسه محافظت از معده دریافت بکنن؟ الان می‌گین تداخل دارن که؟!

- آفرین... به نکته خوبی اشاره کردین! بله دقیقا این بیماران باید یک PPI دریافت نمایند. ولی این PPI نباید امپرازول یا اس امپرازول باشد و باید از سایر داروهای هم خانواده استفاده کرد. مانند پنتوپرازول یا لنزوپرازول.
- در مورد تیکاگرلور نیز مقداری جوجه نکته مطرح است:
- آقاروباه و گربه نره رو یادتون میاد؟ بله همون وراپامیل و دیلتیازم... این داروها اگر یادتان باشد، CYP3A4 را مهار می کردند. مقداری از تیکاگرلور توسط این آنزیم متابولیزه می شود. پس سطح خونی آن در مصرف همزمان با این داروها می تواند افزایش پیدا کند. کارخانه سازنده، توصیه به عدم استفاده همزمان از این داروها می نماید. این قضیه در مورد مصرف همزمان ضد قارچ های آزولی، آب گریپ فروت و ماکرولیدها با تیکاگرلور نیز صدق می کند.
- حداکثر دوز آسپیرین در مصرف همزمان با تیکاگرلور نباید از ۱۰۰ میلی گرم در روز فراتر رود.

مهارکننده های گیرنده II_b, III_a

- این دسته نیز دارای اثرات ضد پلاکتی هستند و کمتر مورد مصرف قرار می گیرند.
- این داروها عبارت اند از: ابسیکسیماب، اپتیفیباتید و تیروفیبان!

بیفشید ما کلا نتونسیم از روی اسماشون بفونیم! چه برسه به اینکه بفویم
تدائلاتشونو فقط کنیم!

– نگران نباشید. این داروها عموماً کاربرد بیمارستانی دارند و تداخلات چندانی هم ندارند. فقط بدانید که تمام ضد پلاکت‌ها که با آنها آشنا هستید و تمام ضد انعقادها که در فصل بعد با آنها آشنا می‌شوید، در مصرف همزمان با این داروها ریسک خونریزی را افزایش می‌دهند.

سیلواستازول

سیلواستازول یک ضد پلاکت و وازودیلاتور است و جهت درمان لنگش متناوب استفاده می‌شود. این دارو پس از PCI نیز در بیماران با سابقه حساسیت به یکی از داروهای آسپیرین یا کلوپیدوگرل به‌عنوان جایگزین یکی از آنها قابل استفاده است و با دوز معمول ۱۰۰ میلی گرم دو بار در روز مصرف می‌شود. این دارو توسط CYP2C19 و CYP3A4 متابولیزه می‌شود. بنابراین در مصرف همزمان با هر کدام از مهارکننده‌های این سیستم‌ها شامل ضد قارچ‌های آزولی،

امپرازول، ماکرولیدها و دیلتیازم، دوزینگ آن باید به ۵۰ میلی گرم دو بار در روز کاهش یابد.

در صورت مصرف همزمان سیلواستازول با سایر داروهای ضد پلاکت و ضد انعقاد نیز احتمال خونریزی افزایش می یابد.

دی پیریدامول

دی پیریدامول یک ضد پلاکت با خاصیت گشاد کنندگی عروق است که می تواند جهت پیش گیری از وقایع ترومبوامولی در بیماران با تعویض دریچه به کار رود. این دارو جهت تشخیص بیماری ایسکمیک قلب نیز بصورت وریدی مورد مصرف قرار می گیرد.

دی پیریدامول در مصرف همزمان با سایر ضد پلاکتها و ضد انعقادها ریسک خونریزی را افزایش می دهد و علائم خونریزی باید در فرد پایش شوند.

فصل دهم

داروهای ضد انعقاد

وارفارین

اوه... اوه... همش نگران همین لفظه بودیم! فکر کنیم پرتداخل ترین داروی قلب و عروق باشه. درسته؟

- پرتداخل ترین هم نباشه، حداقل یکی از پرتداخل ترین هاست! (آمیودارون رو فراموش نکنید!!)

دلیل این که وارفارین تداخلات دارویی زیادی دارد، این است که توسط مسیره‌های متابولیسمی متفاوتی متابولیزه می‌شود. وارفارین از طریق CYP2C9، CYP3A4، CYP1A2 و CYP2C19 متابولیزه می‌شود! پس منطقی هر دارویی که روی این سیستم‌ها اثر بگذارد، می‌تواند تداخلات دارویی زیادی با وارفارین داشته باشد.

وارفارین یک داروی ضد انعقاد است که از طریق مهار فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K شامل فاکتورهای ۲، ۷، ۹ و ۱۰ عمل می‌کند. در واقع

ویتامین K به عنوان آنتی‌دوت یا پادزهر وارفارین مطرح است و اثر آن را کاهش می‌دهد.

قبل از این که برسیم به توضیح تداخلات وارفارین در مورد $INR^{۱۳}$ مقداری توضیح دهیم.

به طور کلی INR مطلوب برای فردی که در حال دریافت وارفارین است عموماً بین ۲ تا ۳ است. این به این معنی است که اعداد کمتر و بیشتر از این محدوده به درد ما نمی‌خورند. چنانچه INR بیمار کمتر از ۲ باشد، ریسک ترومبوز افزایش می‌یابد و در واقع عملاً از درمان با وارفارین سودی ایجاد نمی‌شود! انگار که پلاسبو داریم می‌خوریم! از طرف دیگر اگر INR بیشتر از ۳ باشد، ریسک خونریزی در فرد افزایش می‌یابد! بنابراین INR مطلوب برای فردی که در حال دریافت وارفارین است در اکثر موارد بین ۲ تا ۳ باید باشد تا بهترین سود، از درمان با وارفارین گرفته شود.

^{۱۳} International normalized ratio

اول تداخلات غذایی وارفارین رو بگید تا بعد بریم سراغ تداخلات دارویی.
پارمونه با اسفناج و اینا به سری تداخلات داشت!

- به طور کلی تمام سبزیجات سبز از جمله اسفناج و کلم بروکلی به دلیل اینکه محتوای ویتامین K بالایی دارند، می‌توانند منجر به کاهش اثربخشی وارفارین شوند. از طرف دیگر میوه‌های قرمز از جمله شاه‌توت و آلبالو می‌توانند INR را افزایش دهند و منجر به افزایش اثربخشی وارفارین و ریسک خونریزی شوند.

وارفارین با رنگ‌ها مشکل داره انگار کلا یعنی به بیمار بگیم از سبز و قرمز دوری
کنه؟!؟

- خیر... منطقی نیست به بیمار بگوییم کلا سبزی نخور در زندگی‌ات! بلکه باید توصیه کنیم که تعادل را رعایت نماید. مثلا اگر امروز یک کاسه سبزی نوش جان می‌کند، فردا نیز همان یک کاسه را میل نماید و هوس پرخوری یا کم‌خوری به سرش نزند! و داخل محتویات دریافتیش تغییری ایجاد نکند. توصیه خوب این است که در محتوای دریافتی سبزیجات سبز و میوه‌های قرمزش تعادل را حفظ کند و سعی کند هر روز نسبت ثابتی از این مواد را مصرف

نماید و هر موقع تصمیم داشت روزی روزگاری مثلا اسفناج را ترک کند، مجدداً INR را بررسی کرده تا داخل محدوده مطلوب ۲ تا ۳ قرار بگیرد!

حالا فرض کنیم INR بیمار داخل اون محدوده مطلوب قرار نگرفت. مثلا همش کمتر از ۲ بود! اون وقت باید دوز وارفارین رو زیاد کنیم؟ پقدر زیاد کنیم؟

- افزایش دوز وارفارین همین طوری هر دمبیل نیست! یک سری قواعد دارد!
- اولاً که از وقتی که بیمار تغییری در رژیم غذایی خود یا تغییر در دوز وارفارین ایجاد می‌کند، حدود ۳ تا ۵ روز طول می‌کشد تا تاثیر خود را روی INR نشان دهد. پس اگر امروز دوز را تغییر دهیم، نباید انتظار داشته باشیم که فردا، INR بیمار در سطح درمانی قرار بگیرد. بلکه حدوداً بین ۳ تا ۵ روز باید شکیباً باشیم!
- درثانی، افزایش دوز وارفارین به این شکل انجام می‌شود:
- بین ۵٪ تا ۲۰٪ دوز هفتگی وارفارین، باید به دوز وارفارین بیمار اضافه کنیم.

درست نفهمیدیم. یه مثال می‌زنید؟!

- مثلاً فرض کنید بیماری روزانه ۵ میلی‌گرم وارفارین دریافت می‌کند. وقتی INR را بررسی می‌کند، می‌بیند که ای دل غافل... INR برابر ۱/۴ است که کمتر از ۲ است.

- در این بیمار باید ابتدا ۲۰٪ دوز هفتگی را حساب کنیم. دوز هفتگی دریافتی در این بیمار معادل ۳۵ میلی گرم می شود (۷ روز هفته ضرب در ۵ میلی گرم). حالا ۲۰٪ ضرب در ۳۵ مساوی است با ۷ میلی گرم.

- یعنی این بیمار باید در هفته کلا ۷ میلی گرم بیشتر وارفارین دریافت کند. (نه این که روزانه ۷ میلی گرم بگیرد ها...!). حالا این ۷ میلی گرم در هفته را به چه شکل اعمال کنیم؟! مثلا ۳ روز در هفته یکی و نصفی وارفارین بخورد (از قرص ۵ میلی گرم) که در این حالت ۷/۵ میلی گرم در هفته به وارفارین بیمار اضافه شده (۳ تا قرص ۲/۵ میلی گرم) که نزدیکترین حالت به ۷ میلی گرم در هفته است.

اگر قرص های ۱ و ۲ میلی گرم از وارفارین هم در دسترس داشتیم که کارمان راحت تر است.

در مورد داروهای مداخله گر با وارفارین، به عنوان یک اصل، تمام داروها و مکمل های ضد پلاکتی و ضد انعقادی که در فصل قبل مطرح کردیم، در صورت مصرف همزمان با وارفارین نیز ریسک خونریزی را افزایش می دهند و علائم خونریزی باید در بیمار پایش شود. برسیم به تداخلات با اهمیت دیگر وارفارین:

وارفارين در بیماران با اختلال تیروئید مشکلاتی دارد:

هورمون‌های تیروئیدی از جمله لووتیروکسین و لیوتیرونین به دلیل افزایش کاتابولیسم فاکتورهای انعقادی منجر به افزایش INR می‌شوند و در نتیجه ریسک خونریزی افزایش می‌یابد. از طرف دیگر داروهایی که جهت درمان پرکاری تیروئید مصرف می‌شوند، شامل متی‌مازول و پروپیل تیواوراسیل به دلیل کاهش کاتابولیسم فاکتورهای انعقادی می‌توانند منجر به کاهش INR و افزایش ریسک بروز ترومبوز شوند.

استامینوفن نیز که بصورت نقل و نبات در داروخانه استفاده می‌شود، در صورت مصرف همزمان با وارفارين مشکلاتی دارد. مصرف دوزهای بیش‌تر از ۱/۳ گرم استامینوفن برای مدت زمان بیش‌تر از ۱ هفته می‌تواند منجر به مهار متابولیسم وارفارين و در نتیجه افزایش INR و ریسک خونریزی شود.

در مورد مصرف مسکن با وارفارین هم توضیح می‌دهیم؛ NSAID ها که مشکل دارن. استامینوفن هم که مشکل داره. پس این بنده فداها آگه در دوشون گرفت پیکار کنن؛

- درست است که استامینوفن نیز با وارفارین دارای تداخلاتی است، ولیکن همچنان نسبت به NSAIDs در بیماران دریافت کننده وارفارین، مسکن انتخابی است. بهتر است محدودیت دوز دریافتی روزانه و محدودیت طول دوره مصرف استامینوفن، در صورت مصرف همزمان با وارفارین در نظر گرفته شود تا مشکلی ایجاد نشود.
- در مورد تداخل بین استاتین‌ها و فیبرات‌ها با وارفارین قبلا صحبت شد. گفته بودیم که سیمواستاتین و لوواستاتین (ولی نه آتورواستاتین) می‌توانند ریسک خونریزی ناشی از وارفارین را افزایش دهند.
- در مورد فیبرات‌ها نیز گفته بودیم که جم‌فیبروزیل و فنوفیبرات هر دو می‌توانند در صورت مصرف همزمان با وارفارین، ریسک خونریزی را افزایش دهند.
- مترونیدازول، کوتریموکسازول و فلوروکینولون‌ها نیز از آنتی‌بیوتیک‌هایی هستند که در مصرف همزمان با وارفارین می‌توانند، INR را افزایش دهند و بهتر است در

بیماران دریافت کننده وارفارین تجویز نشوند و اگر می‌شوند با بررسی INR باشد.

در مورد کوتریموکسازول و فلوروکینولون‌ها جایگزین راحت‌تر پیدا می‌شده! ولی
مثلا برای کسانی که به علت عفونت دندان آموکسی و مترو می‌توان پی‌های
مترونیدازول بدیم؟

- در این مورد جهت پوشش میکروارگانسیم‌های گرم مثبت و بی‌هوازی دندانی می‌توان به جای ترکیب آموکسی سیلین و مترونیدازول، از کوآموکسی کلاو یا کلیندامایسین استفاده نمود.

- آلپورینول و آمبودارون نیز با وارفارین تداخل بااهمیت دارند. آلپورینول می‌تواند ریسک خونریزی ناشی از وارفارین را افزایش دهد و در صورت نیاز به مصرف همزمان و عدم جایگزین مناسب، بیمار باید INR خود را بررسی کرده و دوز وارفارین متناسب با آن تنظیم شود.

- آمبودارون که کلا دیگر آخرش است. این دارو در صورت مصرف همزمان با وارفارین، INR را ۱۰۰٪ افزایش می‌دهد! و اثر این تداخل تا یک ماه گزارشاتی داشتیم که تا ۱۶ هفته) بعد از قطع آمبودارون نیز باقی می‌ماند! بنابراین تنظیم دوز وارفارین حین مصرف همزمان با آمبودارون و تا یک ماه پس از قطع آن باید در نظر گرفته شود.

توصیه می‌شود حین مصرف همزمان وارفارین با آمیودارون، دوز وارفارین ۳۰٪ تا ۵۰٪ کاهش داده شود. نکته دیگری که باید در اینجا به آن اشاره کنیم این است که بدبختی یکی دو تا نیست متأسفانه. از آنجا که آمیودارون باعث اختلالات تیروئید می‌شود و اختلالات تیروئید هم بر عملکرد وارفارین تاثیر می‌گذارد، در صورتی که حین مصرف همزمان آمیودارون و وارفارین، پس از پایدار شدن INR، مجدداً افزایش ناگهانی INR ایجاد شد، حتماً TSH، جهت بررسی کارکرد تیروئید در بیمار اندازه‌گیری شود.

- وارفارین نیز مانند بسیاری از داروها در صورت مصرف همزمان با ضد قارچ‌های آزولی، ماکرولیدها و سایمتیدین سطح خونی‌اش افزایش می‌یابد و در مصرف همزمان با فنی‌توئین، فنوباریتال، کاربامازپین و ریفامپین سطح خونی‌اش کاهش می‌یابد!
- به‌عنوان جوجه‌نکته انتهایی این را هم مدنظر داشته باشید که آزاتیوپرین، ویتامین سی و کورتیکواستروئیدها در مصرف همزمان با وارفارین می‌توانند منجر به کاهش INR شوند.

NOACs^{۱۴}

ضد انعقادهای خوراکی جدید شامل دابی گاتران، ریواروکسابان و آپیکسابان هستند.

دابی گاتران که مهارکننده فاکتور ۲ (ترومبین) است، خوشبختانه با هیچ کدام از سیتوکرومها (بر خلاف وارفارین که رکوردار این زمینه بود) تداخلی ندارد. با غذای خاصی هم مشکلی ندارد! تنها مشکل دابی گاتران با مهارکننده‌ها و القاکننده‌های P-glycoprotein است. اگر یادتان باشد در فصل مهارکننده‌های کانال کلسیم نیز به این نکته اشاره کردیم که وراپامیل و دیلتیازم از آنجا که مهارکننده P-glycoprotein هستند، سطح خونی دابی گاتران را افزایش می‌دهند و تنظیم دوز برای دابی گاتران باید در نظر گرفته شود. مصرف همزمان دابی گاتران با بعضی داروها از جمله ضد قارچ‌های آزولی و القاگرهای معروف (کاربامازپین، فنی توئین، فنوباریتال و ریفامپین) ممنوع است.

دابی گاتران نیز مانند سایر ضد انعقادها در مصرف همزمان با سایر داروها و مکمل‌هایی که ریسک خونریزی را افزایش می‌دهند، باید با احتیاط مصرف شود.

۱۴ New oral antocoagulants

ریواروکسابان و آپیکسابان مهارکننده‌های فاکتور ۱۰ هستند. این داروها نیز تداخلات مربوط به P-glycoprotein را دارا می‌باشند. ولی جدا از بحث P-glycoprotein از آنجا که توسط CYP3A4 متابولیزه می‌شوند، پتانسیل تداخلات دارویی بیشتری نسبت به دابی‌گاتران دارند. این داروها نیز در مصرف همزمان با وراپامیل و دیلتیازم باید تنظیم دوز، برایشان در نظر گرفته شود که در فصل مهارکننده‌های کانال کلسیمی به آن اشاره کردیم. آمیودارون نیز یکی دیگر از داروهایی است که در این مورد باید با احتیاط مصرف شود. در بیماری‌هایی همچون فیبریلاسیون دهلیزی، مصرف همزمان ضد انعقادها و آمیودارون شایع است و بنابراین باید با تداخلات مهم آن‌ها آشنا باشید. تنظیم دوز ریواروکسابان در مصرف همزمان با آمیودارون به این شکل انجام می‌شود:

در صورت کارکرد کلیوی نرمال، حداکثر دوز ریواروکسابان

۱۵ میلی‌گرم روزانه باید باشد.

– در صورت نارسایی کلیوی ($GFR < 30ml/min$)، حداکثر

دوز ریواروکسابان ۱۰ میلی‌گرم روزانه باید باشد.

این دارو نیز در مصرف همزمان با سایر ضد انعقادها ریسک خونریزی را افزایش می‌دهد. در صورتی که ریواروکسابان به صورت همزمان با ۲ ضد پلاکت (مثلا آسپیرین و کلوپیدوگرل) مصرف شود، تنظیم دوز به این شکل برای آن در نظر گرفته می‌شود:

**حداکثر دوز ریواروکسابان در مصرف همزمان با ۲ ضد پلاکت،
نباید از ۱۵ میلی‌گرم روزانه فراتر رود.**

القاگرهای معروف، با ریواروکسابان نیز مشکل دارند. زیرا که سطح خونی آن را کاهش می‌دهند و بیمار در ریسک ترومبوز قرار می‌گیرد.
در مورد آپیکسابان تنظیم دوز برای مهارکننده‌های CYP3A4 و P-glycoprotein به این شکل انجام می‌شود:

**اگر دوز مورد استفاده از آپیکسابان بیش‌تر از ۲/۵ میلی‌گرم دو
بار در روز باشد، دوز آن باید نصف شود.**

این بنده فراهایی که این ضد انعقادها رو می‌گیرن، اگر دچار تشنج بشن چی استفاده کنن پس؟!

- لوتیراستام مگه چشمه؟! در این بیماران لوتیراستام جایگزین مناسبی است. البته گزار شاتی از تداخل بین ریواروکسابان و لوتیراستام نیز وجود دارد که نسبت به فنی توئین، فنوباریتال و کاربامازپین اهمیت کمتری دارد.

یه سوال دیگه!! در مورد وارفارین یه پییزی مثل INR داشتیم که اندازه بگیریم و یه راهنمایی بهمون بده که دوز وارفارین رو در برنورد با تداخلات کم یا زیاد کنیم! اینها چیکار کنیم؟

- در مورد این داروها، تنظیم دوز اصولی، بر مبنای یک شاخص وجود ندارد. در مورد دابی گاتران^{۱۵} aPTT مقداری به ما کمک می‌کند. اگر تراف بیش‌تر از ۲ برابر نرمال باشد، می‌تواند نشان دهنده افزایش ریسک خونریزی باشد. تراف به معنی سطح خونی اندازه‌گیری شده قبل از دریافت دوز بعدی است.
^{۱۶}PT و INR در این مورد به درد لای جرز هم نمی‌خورند!

^{۱۵} Activated partial thromboplastin time

^{۱۶} Prothrombin time

- در مورد ریواروکسابان، طولانی شدن PT، ممکن است، نشان‌دهنده افزایش ریسک خونریزی باشد. INR و PTT در این مورد، مفت نمی‌ارزند!
- در مورد آپیکسابان، کلا هیچ‌کدام به درد نمی‌خورند!

هپارین و انوکسپارین

مهم‌ترین تداخلات این داروها، با سایر داروهای ضد انعقاد و ضد پلاکت است که می‌تواند منجر به افزایش ریسک خونریزی شود. برای بررسی عملکرد هپارین هنگامی که بصورت درمانی (و نه پروفیلاکسی) استفاده می‌شود از aPTT استفاده می‌کنیم که هر ۶ ساعت اندازه‌گیری می‌شود و در بیماری که در حال دریافت هپارین است باید بین ۶۰ تا ۱۰۰ باشد تا اثرات ضد انعقادی مفید از درمان با هپارین ایجاد گردد.

برای پایش اثرات انوکسپارین در صورت نیاز از Anti factor Xa استفاده می‌شود.

منظور تون از در صورت نیاز پی بود ؟ چه وقتایی باید اندازه بگیریم؟

- در صورت چاقی، بارداری، نارسایی کلیوی و خونریزی، توصیه به اندازه‌گیری

Anti factor Xa می‌شود که باید ۴ ساعت پس از تجویز دارو اندازه‌گیری شود. نکته دیگری که در مورد هپارین و انوکسپارین باید بدانید این است که این داروها به‌واسطه مهار ساخت آلدو استرون می‌توانند باعث هایپرکالمی شوند، که حتی در مصرف دوزهای پایین نیز این احتمال وجود دارد. بنابراین در صورت مصرف همزمان با سایر داروهایی که باعث هایپرکالمی می‌شوند که در فصول پیش به تفصیل درباره‌شان صحبت کردیم، پتاسیم بیمار باید پایش شود و علائم هایپرکالمی به بیمار آموزش داده شوند.

ما قبلی وقتاً دیدیم، بیمار هم هپارین یا انوکسپارین می‌گیره و هم وارفارین! مگه یکیش کافی نیست؟ ریسک فونریزی زیار همیشه اینجوری؟

- وارفارین دارای شروع اثر تاخیری است و بر روی فاکتورهای ساخته شده از قبل تاثیری ندارد. در ابتدای شروع درمان با وارفارین، ریسک بروز مشکلات انعقادی و ترومبوز به خصوص در بیماران با کمبود پروتئین C و S افزایش می‌یابد. به همین دلیل وارفارین همزمان با یک ضد انعقاد تزریقی مانند هپارین یا انوکسپارین، تجویز می‌شود و هر زمان که برای مدت ۵ روز این داروها با هم مصرف شدند و INR برای مدت ۲۴ ساعت در محدوده درمانی

قرار داشت، درمان با هپارین یا انوکسپارین قطع شده و وارفارین به تنهایی ادامه می‌یابد.

مهارکننده‌های تزریقی مستقیم ترومبین

این دسته داروها شامل لپیرودین، بیوالیرودین و آرگاتروبان هستند. عموماً در صورت بروز ترومبو سایتوپنی ناشی از هپارین، به عنوان جایگزین آن مصرف می‌شوند. عمده تداخلات بااهمیت آنها مربوط به مصرف همزمان با سایر داروهای ضد پلاکت و ضد انعقاد است که منجر به افزایش ریسک خونریزی می‌شود و نکته خاصی الحمد لله ندارند!

ترومبولیتیک‌ها

این داروها که شامل استرپتوکیناز، آلتپلاز، رتپلاز و تنکتپلاز هستند، با تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین، باعث شکسته شدن رشته‌های نامحلول فیبرین در داخل لخته می‌شوند. این داروها کاربرد بیمارستانی دارند و مهم‌ترین تداخلات آنها با سایر داروهای ضد انعقاد است که ریسک خونریزی را افزایش می‌دهند.

فصل یازدهم

داروهای ضد آریتمی و دیگوکسین

داروهای ضد آریتمی

داروهای ضد آریتمی ۴ کلاس مختلف دارند.

کلاس ۱ باعث مهار کانال‌های سدیمی سریع می‌شوند که خود بر اساس اثر بر روی پتانسیل عمل به سه دسته Ia، Ib و Ic تقسیم می‌شوند. دسته اول و دوم به ترتیب باعث افزایش و کاهش پتانسیل عمل می‌شوند و دسته سوم تاثیری بر پتانسیل عمل ندارند. دسته اول شامل کینیدین، دیژوپیرامید و پروکائین‌آمید هستند که بسیار کم مصرف هستند. دسته دوم شامل لیدوکائین و مگزیتین و دسته سوم شامل فلکائینید و پروپافنون می‌باشند.

کلاس دوم شامل بتابلاکرها هستند که خوشبختانه به تفصیل درباره‌شان صحبت کردیم.

کلاس سوم از طریق مهار کانال‌های پتاسیم، باعث طولانی شدن مدت زمان پتانسیل عمل می‌شوند و شامل سوتالول، آمیودارون، ایبوتیلید و دوفتیلید هستند.

کلاس چهارم نیز مهارکننده کانال کلسیم هستند که درباره آنها نیز به تفصیل صحبت کرده ایم.

وای که همیشه از مبحث آریتمی برهون می اومد. واسه امتحان هم اکثرًا مزخشی می کردیم! فیلی سفت بود.

- خوشبختانه این داروها کم مصرف هستند و بدبختانه اینکه این داروها خود آریتموژن هستند و به همین علت در مصرف همزمان با سایر داروهایی که اختلال ریتم قلب ایجاد می کنند (مانند سیتالوپرام) می توانند باعث آریتمی های جدی شوند که مهم ترین تداخل آنها است.

این QT prolongation پدر ما رو در اوردا یادمونه از هر ۲ تا تداخلی که چک می کردیم یکیش مربوط به افزایش QT interval بود. به جز داروهای ضد آریتمی که باعث این تداخل می شن، داروهای شایع و پر مصرفی که می تونن این عارضه رو به وجود بیان بهمون می گین که در مصرف همزمان یارمون باشه؟

- بله... تمام داروهای شایعی که باعث افزایش QT می شوند را در این جا لیست می کنیم:

- داروهای ضد آریتمی دسته a و کلاس سوم

- آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولید و کینولون‌ها
- ضد افسردگی‌های ۳ حلقه‌ای، سیتالوپرام، اس‌سیتالوپرام و ترازودون
- ضد تهوع‌ها شامل اندانسترون، دومپریدون و متوکلوپرامید
- دونپزیل
- ضد قارچ‌های آزولی
- متادون
- دیورتیک‌ها (به واسطه ایجاد هایپوکالمی و هایپومینزمی)
- کلروکین و هیدروکسی کلروکین
- آنتی‌سایکوتیک‌ها (مخصوصا هالوپریدول، پیموزید، تیوریدازین و کلرپرومازین)
- اتوموکستین و رانولازین
- این نکته را مد نظر داشته باشید که تداخل بین ۲ دارو که باعث QT prolongation می‌شوند به‌تنهایی اهمیت چندانی ندارد. این تداخل زمانی اهمیت پیدا می‌کند که فرد چندین دارو، با این عارضه دریافت بکند و یا اینکه بیمار از قبل مبتلا به اختلالات ریتم قلب و یا اختلالات الکترولیتی باشد. به‌عنوان مثال، مصرف دیورتیک‌ها بدلیل اختلالات الکترولیتی زیادی که می‌توانند ایجاد کنند، بیمار را در ریسک ایجاد QT prolongation

قرار می‌دهد. جنس مونث نیز فاکتور خطری برای ابتلا به این عارضه است. بنابراین خانمی که در حال دریافت لازیکس، اندانسترون، سیپروفلوکساسین و سیتالوپرام باشد، در ریسک بالای ایجاد QT prolongation است. و اختلالات الکترولیتی در این فرد حتما باید اصلاح شوند.

از بین داروهای دسته سوم، آمیودارون جزو پرتداخل‌ترین داروهای قلب و عروق است و از این جهت تنگاتنگ با وارفارین دارد!

با توجه به این که آمیودارون در کلاس سوم داروهای ضد آریتمی قرار دارد، خود به شدت آریتموژن است و در مصرف همزمان با سایر داروهایی که باعث اختلال ریتم قلب می‌شوند، می‌تواند باعث آریتمی شود.

مورد بعدی این که آمیودارون به واسطه مهار CYP3A4 و P-glycoprotein می‌تواند باعث افزایش سطح خونی داروهای زیادی شود. یک نمونه از آن، تداخل آمیودارون با وارفارین و سایر ضد انعقادها می‌باشد. خوراکی بود که به تفصیل در فصل پیش درباره آن صحبت شد. مورد بااهمیت دیگر سیکلوسپورین و تاکرولیموس هستند که در مصرف همزمان با آمیودارون سطح خونیشان افزایش می‌یابد و می‌توانند منجر به آسیب کلیوی

شوند. در صورت مصرف همزمان سیکلوسپورین و تاکرولیموس با آمیودارون، کاهش دوز آن‌ها باید در نظر گرفته شود.

با توجه به اینکه آمیودارون و لیتیم هر دو می‌توانند باعث هایپوتیروئیدی شوند، در مصرف همزمان لازم است که تست‌های تیروئیدی هر ۳ تا ۶ ماه در فرد اندازه‌گیری شوند. زیرا که این اثر آن‌ها می‌تواند تجمیع یابد!

بیشتر اگر کسی از قبل، دارای افتلالات تیروئیدی باشد (کم‌کاری یا پرکاری) بطور؟ چه نکته‌ای رو همین مصرف آمیودارون باید در نظر بگیره؟

- آمیودارون با توجه به دارا بودن ید در ساختار شیمیایی‌اش می‌تواند هم باعث هایپوتیروئیدی و هم هایپر تیروئیدی شود. توصیه می‌شود حین مصرف همزمان، تست‌های تیروئیدی هر ۶ ماه بررسی شوند.

تداخل مهم دیگری که آمیودارون دارد، تداخل آن با دیگوکسین می‌باشد. سطح خونی دیگوکسین در مصرف همزمان با آمیودارون با توجه به مهار P-glycoprotein توسط آمیودارون، می‌تواند تا ۴ برابر افزایش یابد. دوز دیگوکسین در مصرف همزمان با آمیودارون باید یک دوم تا یک سوم کاهش یافته و علائم مسمومیت با دیگوکسین در بیمار پایش شوند.

علائم مسمومیت با دیگوکسین به بار می‌گین چیا بود؟ به هاله نور می‌دیرن یارمونه!

- علائم مسمومیت حاد با دیگوکسین عبارت‌اند از تاکی‌کاردی یا برادی‌کاردی، تهوع و استفراغ، کاهش هوشیاری و علائم مرتبط با هایپرکالمی
- علائم مسمومیت مزمن با دیگوکسین عبارت‌اند از اختلالات بینایی، ضعف و برادی‌کاردی
- این نکته را مد نظر داشته باشید که هایپوکالمی می‌تواند احتمال مسمومیت با دیگوکسین را تشدید کند. ولی به هنگام مسمومیت با دیگوکسین، بیمار هایپرکالمیک است.
- مصرف همزمان دیورتیک‌ها و ملین‌های محرک، به دلیل ایجاد هایپوکالمی می‌تواند ریسک ایجاد آریتمی‌های قلبی را افزایش دهد. هایپوکالمی و هایپومینزمی باید حتما در بیمار اصلاح شوند. با توجه به خواص دیورتیکی شیرین‌بیان، این تداخل در مصرف همزمان قرص‌های حاوی شیرین‌بیان (مانند د-رگلیس) و آمیودارون نیز باید در نظر گرفته شود.
- در مورد تداخل بین استاتین‌ها و آمیودارون نیز در فصل استاتین‌ها صحبت شد.

دیگوکسین

وقتی اسم دیگوکسین میار ما همش یار این می افتیم که اندکس درمانیش باریکه و خوری می تونه به سطوح سمی برسه. عمده تداخلاتش هم بایر مربوط به همین قهویه باشه... درسته؟

- بله... در مورد تداخل مهم آمیودارون و دیگوکسین صحبت شد. بعضی داروهای دیگر که اصولاً سطح همه چیز را افزایش می دهند از جمله ماکرولیدها، وراپامیل و دیلتیازم، ایتراکونازول و سیکلو سپورین نیز در م صرف همزمان با دیگوکسین می توانند سطح خونی آن را افزایش دهند و حواسمان باید به این نکته باشد.

- نکته بااهمیت دیگر در مورد دیگوکسین این است که هایپوکالمی، هایپرکلسمی و هایپومیزمی احتمال مسمومیت با دیگوکسین را افزایش می دهند و در مصرف همزمان با داروهایی که باعث این عارضه می شوند، علائم مسمومیت با دیگوکسین باید در فرد پایش شوند. مثلاً کورتیکواستروئیدها می توانند باعث هایپوکالمی شوند و اگر همزمان با دیگوکسین م صرف شوند احتمال مسمومیت با دیگوکسین افزایش می یابد.

- با عنایت به همین مورد تزریق کلسیم وریدی با توجه به افزایش احتمال بروز مسمومیت با دیگوکسین، در بیماران دریافت کننده آن توصیه نمی شود.
- رانولازین نیز می تواند به واسطه مهار P-glycoprotein منجر به افزایش سطح خونی دیگوکسین شود.
- این همه دارو مثال زدیم که سطح خونی دیگوکسین را افزایش می دهند. مثالی هم بزنییم از داروهایی که باعث کاهش سطح خونی دیگوکسین می شوند:
- سوکرافیت در مصرف همزمان با دیگوکسین به واسطه کاهش جذب آن از لوله گوارش، می تواند سطح سرمی آن را کاهش دهد. در صورت مصرف همزمان، دیگوکسین باید حداقل ۲ ساعت قبل یا ۶ ساعت پس از مصرف سوکرافیت تجویز شود.

فصل دوازدهم

داروهای متفرقه

رانولازین

رانولازین، دارویی است که جهت درمان آنژین صدری با دوز معمول ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز مورد استفاده قرار می‌گیرد. مکانیسم آن به این صورت است که سبب افزایش ورود کلسیم به سلول از طریق پمپ سدیم/کلسیم می‌شود. این دارو بر خلاف سایر داروهایی که جهت درمان آنژین صدری مصرف می‌شوند با عارضه افت فشار خون همراه نیست. ولیکن متاسفانه از آنجا که به شدت، توسط آنزیم‌های کبدی متابولیزه می‌شود، می‌تواند تداخلات دارویی زیادی داشته باشد. مثلاً داروهای القاکننده شامل فنی‌توئین، فنوباریتال، ریفامپین و کاربامازپین می‌توانند سطح خونی رانولازین را کاهش دهند.

در فصل داروهای ضد آریتمی اشاره کردیم که این دارو می‌تواند باعث QT-prolongation شود و احتیاطات مربوط به این مشکل که در فصل قبل بررسی شد، حین مصرف این دارو نیز باید در نظر گرفته شود.

با توجه به اینکه در آنژین صدری احتمال زیادی وجود دارد که استاتین‌ها در کنار رانولازین مصرف شوند. ذکر این نکته نیز مهم است که سطح خونی سیمواستاتین، لوواستاتین و آتورواستاتین در مصرف همزمان با رانولازین می‌تواند افزایش یابد و لذا علائم درد عضلانی حین مصرف همزمان آن‌ها باید در بیمار پایش شوند.

وراپامیل و دیلتیازم نیز از داروهای مصرفی در آنژین صدری هستند و باید تداخلات مهم آن‌ها را با رانولازین بدانید. این دو دارو نیز که در این مورد دید طولانی دارند، می‌توانند باعث افزایش سطح خونی رانولازین شوند و در صورت مصرف همزمان، دوز مصرفی رانولازین باید کاهش یابد.

با توجه به اینکه متوپرولول نیز نقل و نبات نسخه‌های مرتبط با آنژین است، این جوجه‌نکته را هم بدانید که رانولازین به‌واسطه مهار CYP2D6 می‌تواند سطح خونی متوپرولول را افزایش داده و منجر به افت بیش از حد فشار خون و ضربان قلب شود.

این رانولازین هم اعجوبه‌ای بود واسه فودش‌ها...

- بله... آن هم چه اعجوبه‌ای!

ایوآبرادین

ایوآبرادین از داروهای مورد مصرف در نارسایی قلبی است که با مهار کانال f در گره سینوسی می‌تواند سبب کندی ضربان قلب شود و تنها می‌تواند در بیماران با ریتم سینوسی مصرف شود.

مهم‌ترین و عمده‌ترین تداخلات این دارو مربوط به اختلالات ریتم قلب است که در مصرف همزمان با داروهای ضد آریتمی کلاس Ia و III شامل آمیودارون و سوتالول می‌تواند ایجاد شود و بنابراین نوار قلب بیمار در مصرف همزمان باید بررسی شود.

وراپامیل و دیلتیازم، ضد قارچ‌های آزولی و آب‌گریپ‌فروت نیز می‌توانند سطح خونی ایوآبرادین را افزایش دهند، که البته بعید است تداخل بین وراپامیل و دیلتیازم را با ایوآبرادین ببینیم! زیرا که وراپامیل و دیلتیازم اصولاً در نارسایی قلبی مصرف نمی‌شوند!

پنتوکسی‌فیلین

پنتوکسی‌فیلین یک داروی کاهنده ویسکوزیته خون است و منجر به بهبود جریان خون می‌شود. با توجه به اینکه پنتوکسی‌فیلین دارای خواص ضد پلاکتی نیز

هست، در مصرف همزمان آن با ضد انعقادها، ریسک خونریزی افزایش می‌یابد و بیمار باید از لحاظ علائم خونریزی پایش شود.

در مصرف همزمان NSAID ها و پنتوکسی‌فیلین نیز ریسک خونریزی افزایش می‌یابد. مصرف کتورولاک با این دارو توصیه نمی‌شود.

داروهای اینوتروپ و وازوپرسور

این داروها که شامل کاتکول‌آمین‌ها (اپی‌نفرین، نوراپی‌نفرین و دوپامین)، دوبوتامین و میلرینون هستند، باعث افزایش قدرت انقباضی و تعداد ضربان قلب می‌شوند. این داروها به مدت محدود برای درمان شوک، افت شدید فشار خون و ایست قلبی استفاده می‌شوند.

در مورد تداخل اپی‌نفرین و بتابلاکرها در فصل بتابلاکرها صحبت شد. گفتیم که اپی‌نفرین در افرادی که بتابلاکر دریافت می‌کنند ممکن است پاسخ مناسبی ندهد.

نکته دیگری که شایان توجه است این است که اپی‌نفرین می‌تواند منجر به آزادسازی گلوکز از کبد شده و کنترل قند افراد دیابتی را با اختلال مواجه کند.

بنابراین ممکن است دوزهای بیشتری از داروهای ضد دیابت، حین دریافت اپی نفرین در بیماران دیابتی نیاز شود.

با توجه به طول دوره درمان کوتاه با این داروها، تداخل دارویی جدی برایشان مطرح نمی‌باشد.

منابع

- Adverse Drug Interactions: A Handbook for Prescribers, Second Edition, Lakshman Delgoda Karalliedde (Editor) , Ursula Gotel nee Collignon (Editor) , Janaka Karalliedde (Editor)
- Clinician's Guide to Common Drug Interactions in Primary Care by Eric Christianson
- Applied therapeutics, Eleventh edition
- Lexi interact