

انچه باید داروسازان بدانند
دارو درمانی منطقی تب با استفاده از داروهای بدون نسخه

Fever

Proff. Vahid khori

Department of parmacology, GOUMS University

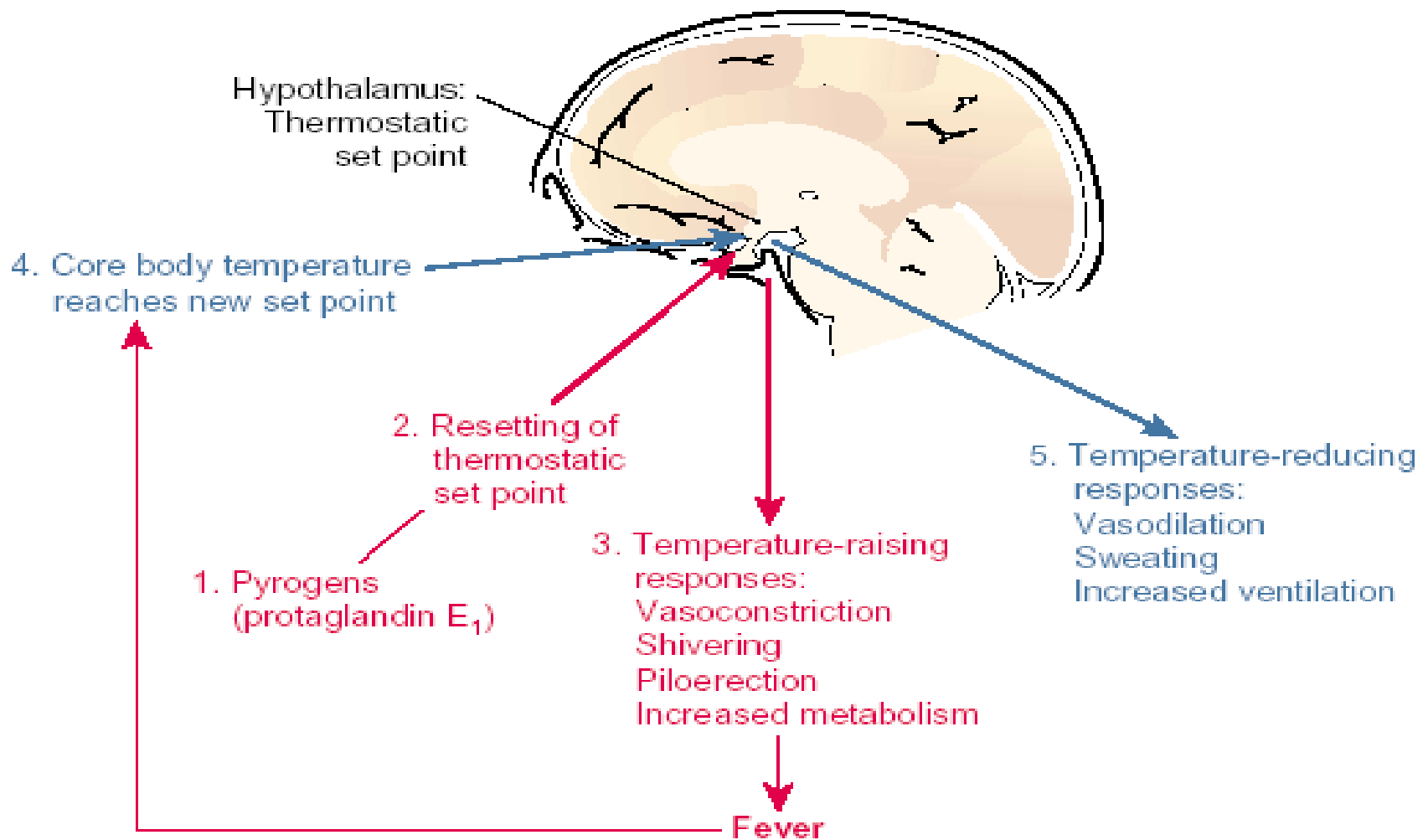
Educational targets:

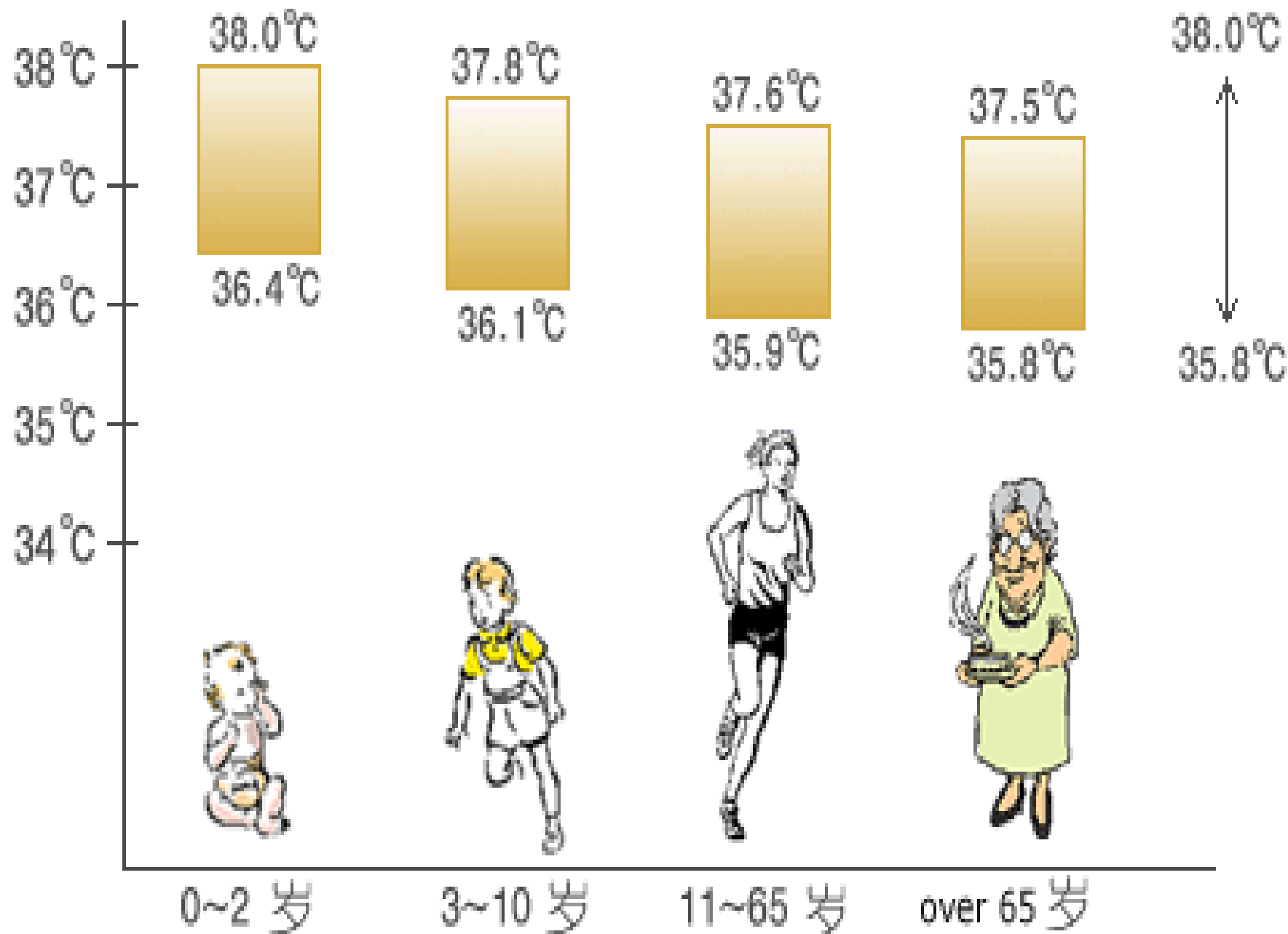
- ۱- هیپرترمی را تعریف نمایید و دلایل آن را شرح دهید .
- ۲- تب را تعریف نمایید .
- ۳- علائمی که سبب افزایش درجه حرارت بدن می شوند را نام ببرید .
- ۴- نام سر گروه داروهای تب زا را ذکر نمایید .
- ۵- مخاطرات تب را شرح دهید .
- ۶- تشخیص افتراقی تب حاد را در مسیر سینوزیت ، التهاب روده ، سل شرح دهید .
- ۷- استفاده از داروهای ضد تب را با ذکر سه مثال توضیح دهید .
- ۸- مسمومیت با داروهای ضد تب را توضیح دهید .
- ۹- موارد منع مصرف ایبوپروفن را شرح دهید .

Fever phobia

- بوده و کوشش جهت کاهش تب برای پوشاندن علائم فوق انجام می شود .
- - تب می تواند راهنمای مؤثری برای تشخیص بیماری باشد .
- - تب نشانه عفونتی است که باید سریعاً درمان شود .
- - تب بیانگر کاهش فعالیت جهت تسریع در بهبود بیماری است .
- - تب شاخص خوبی از پیشرفت و یا سرکوب بیماری است .
- الگوی تب در تشخیص عامل پاتوژن مسبب بیماری، مؤثر است (تب های دوره ای ، تب همراه با گلودرد ، تب همراه با بثورات پوستی) .

Mechanisms of fever





1.Introduction

(1) Normal body temperature

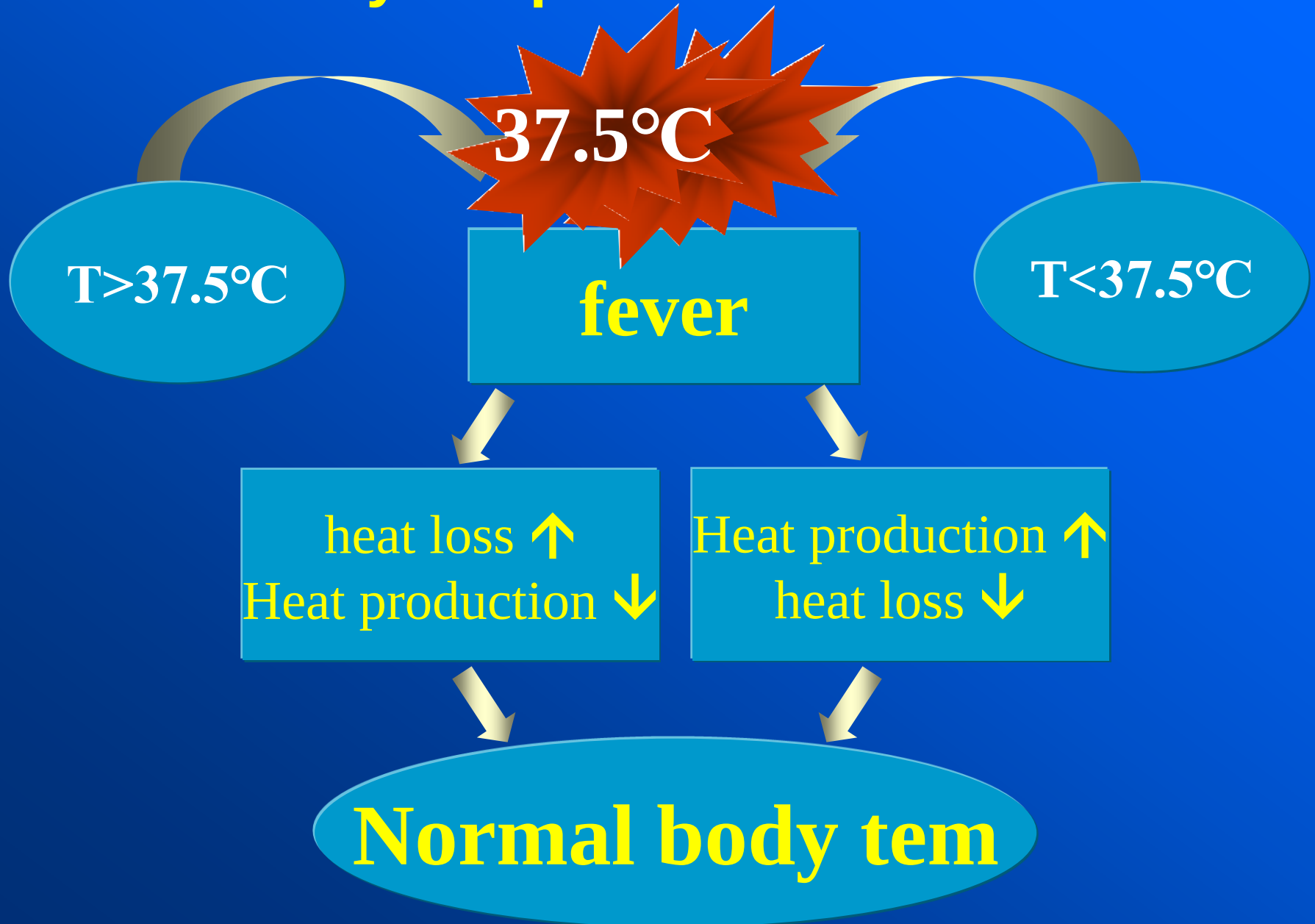
Axillary 36~37 .4 °C

Oral 36.7~37.7 °C

Rectal 36.9~37.9 °C

- الف) تغییر معیار مرکز تنظیم درجه حرارت در هیپوتالاموس
- ب) افزایش در تولید حرارت
- ج) کاهش در دفع حرارت

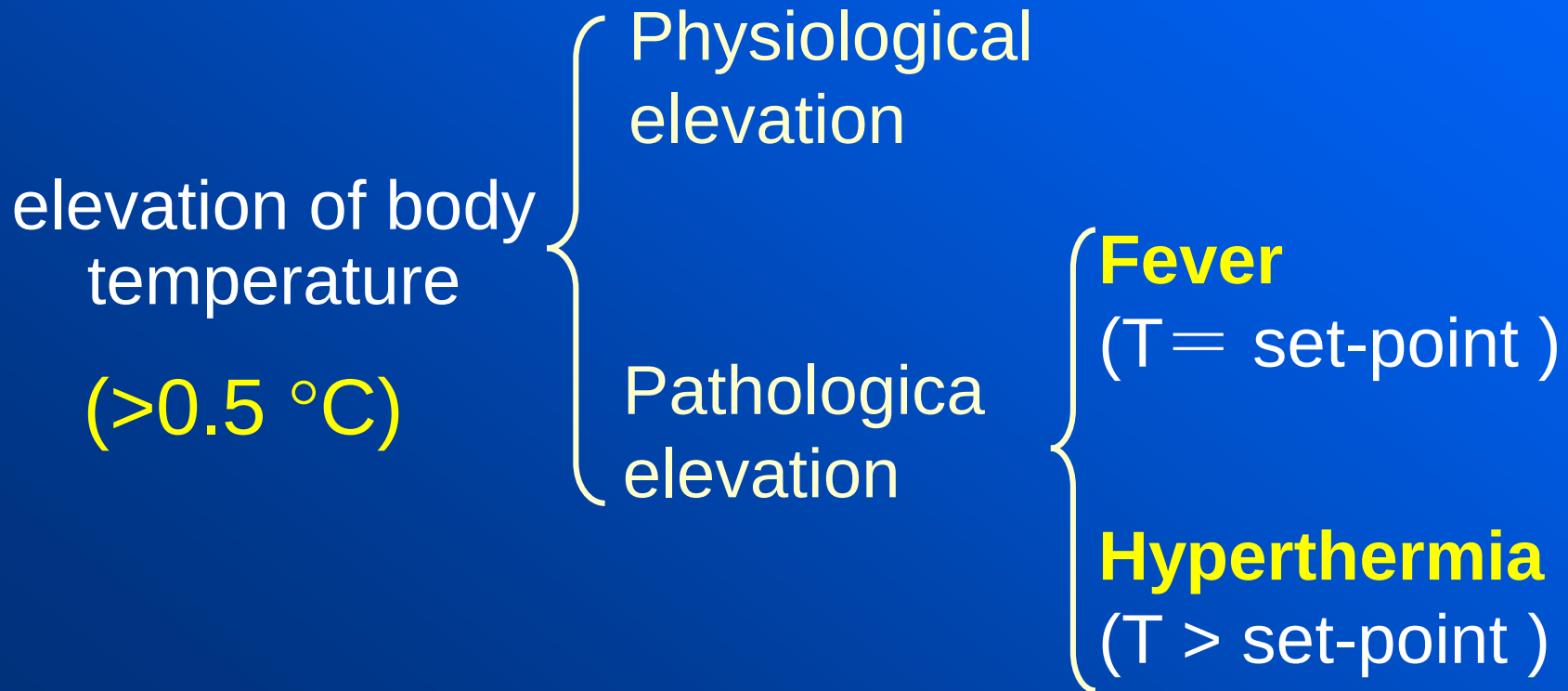
Normal body temperature homeostasis



(2) Elevation of body temperature ?

An elevation of body temperature above the normal amplitude of daily variation(>0.5°C)

Types of the elevation of body temperature



fever

Fever is a complicated pathological process characterized by a regulated elevation of core body temperature that exceeds the normal daily variation ($>0.5^{\circ}\text{C}$), in which pyrogens cause a temporary upward resetting of the hypothalamic thermostatic setpoint.

Fever

Pyrogens



Elevated set-point



Maintaining an abnormally elevated Temperature

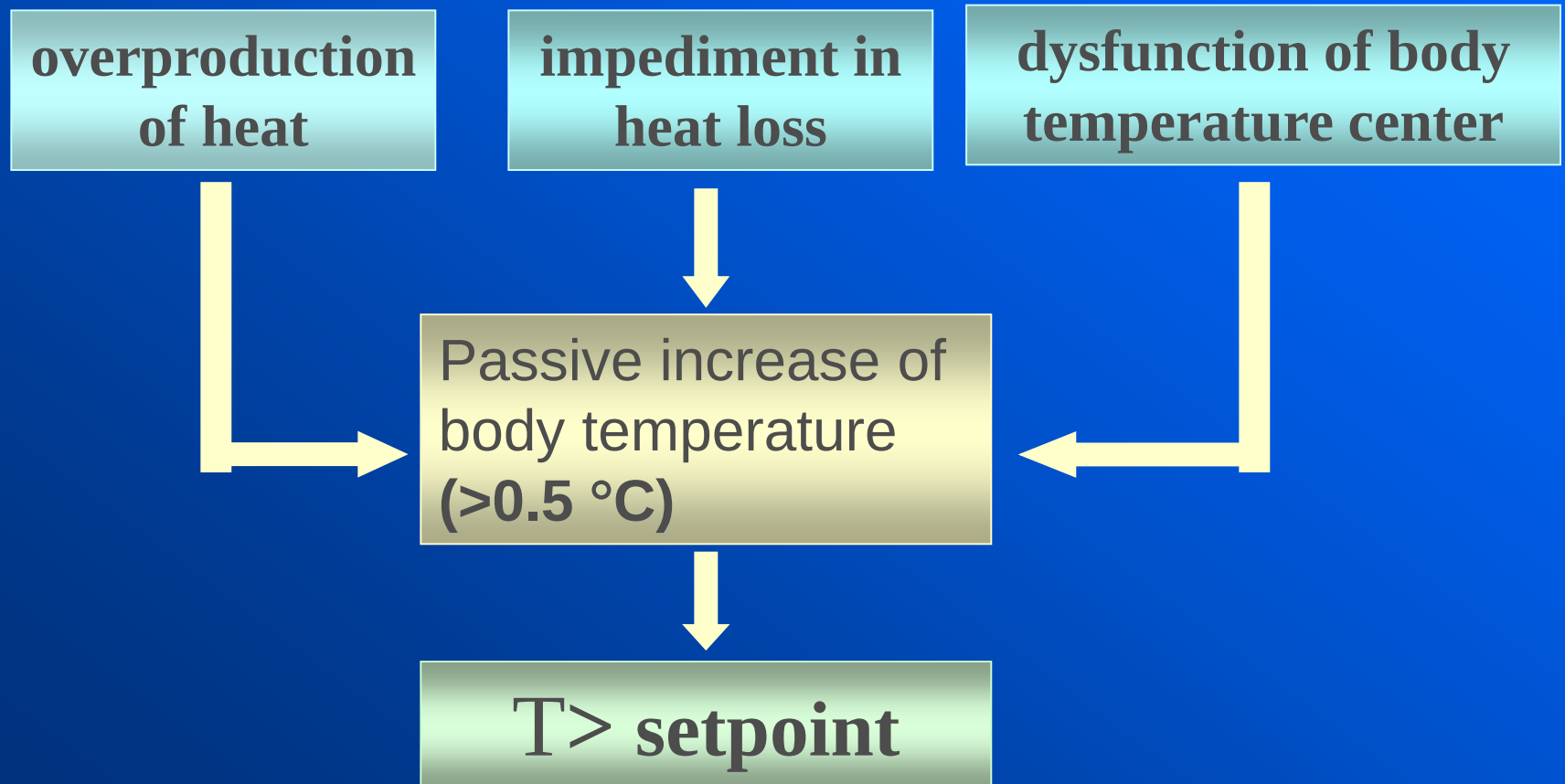


BMR(basal metabolic rate) increases



T ↑ = Elevated set-point

Hyperthermia



Comparison between hyperthermia and fever

Hyperthermia	Fever
Arising from changes within the body or by changes in environment	Resulting from pyrogen
Set-point remains unchanged or damaged, or effector organs fails	Ability to regulate set-point remains intact, but is turned up at a high level functionally
Body temperature may rise to a very high level	Rise of body temperature has an upper limit
Treatment with water-alcohol bathing	Treatment with antipyretics and measures and drugs to eliminate the causes

2. Causes and mechanisms of fever

(1) Pyrogenic activator

Pyrogenic activator

A fever-inducing substances that can activate endogenous pyrogen-generating cells to generate and release endogenous pyrogens.

Category of pyrogenic activator

- Infectious factors: microbes and microbial products
- Non-infectious factors: non-microbe pyrogenic activators

- **Infectious factors: microbes and microbial products**

- * G⁻ bacteria, Lipopolysaccharide (LPS)/endotoxin

- * G⁺ bacteria, Exotoxins, Cell wall peptidoglycans

- * Viruses

- * Other microorganisms

- **Non-infectious factors: non-microbe pyrogenic activators**

- * Ag-Ab complexes

- * Non-infectious inflammation-genesis irritants

- * Steroids: etiocholanolone

(2)Endogenous pyrogen

Concept of endogenous pyrogen (EP)

EPs are fever-inducing cytokines via elevating the hypothalamic thermostatic setpoint, and derived from mononuclear cells, macrophages, Kupffer cell, endothelia cells and etc under the action of pyrogenic activators.

EP generating cells

- Monocyte
- Macrophage
- T lymphocyte
- Kupffer cells
- endothelia cells
- Some tumor cells

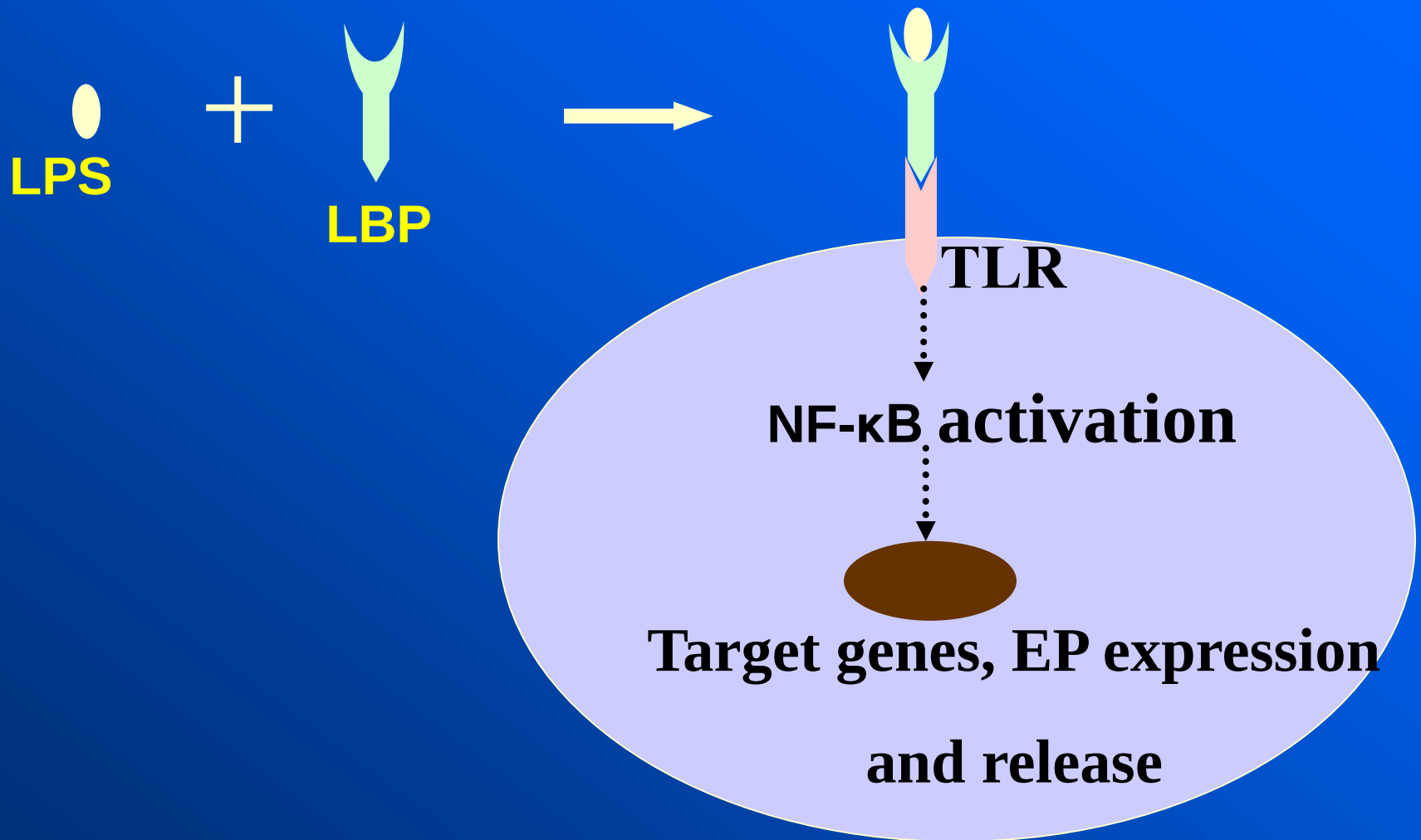
Category of endogenous pyrogen

- ❖ Interleukin-1 (IL-1)
- ❖ Tumor necrosis factor (TNF)
- ❖ Interferon (IFN)
- ❖ Macrophage inflammatory protein-1 (MIP-1)
- ❖ Interleukin-6 (IL-6)
- ❖ Others

Endogenous Pyrogenic cytokines

Endogenous pyrogen	Principle source	Inducers
IL-1 α IL-1 β	Macrophages and other cell types	LPS, TNF, Other microbial products
TNF- α TNF- β	Macrophages Lymphocytes(T&B)	LPS, Other microbial products antigen, mitogen stimulation
IFN- α IFN- β	Leukocytes Fibroblasts	LPS, viral infection
IFN- γ IL-6	T-lymphocytes Many cell types	LPS, TNF
MIP-1 α MIP-1 β	Macrophages	LPS
IL-8	Many cell types	LPS, TNF, IL-1

Production and release of EP



EP-producing cells

(3)Mechanisms of setpoint elevation by EP

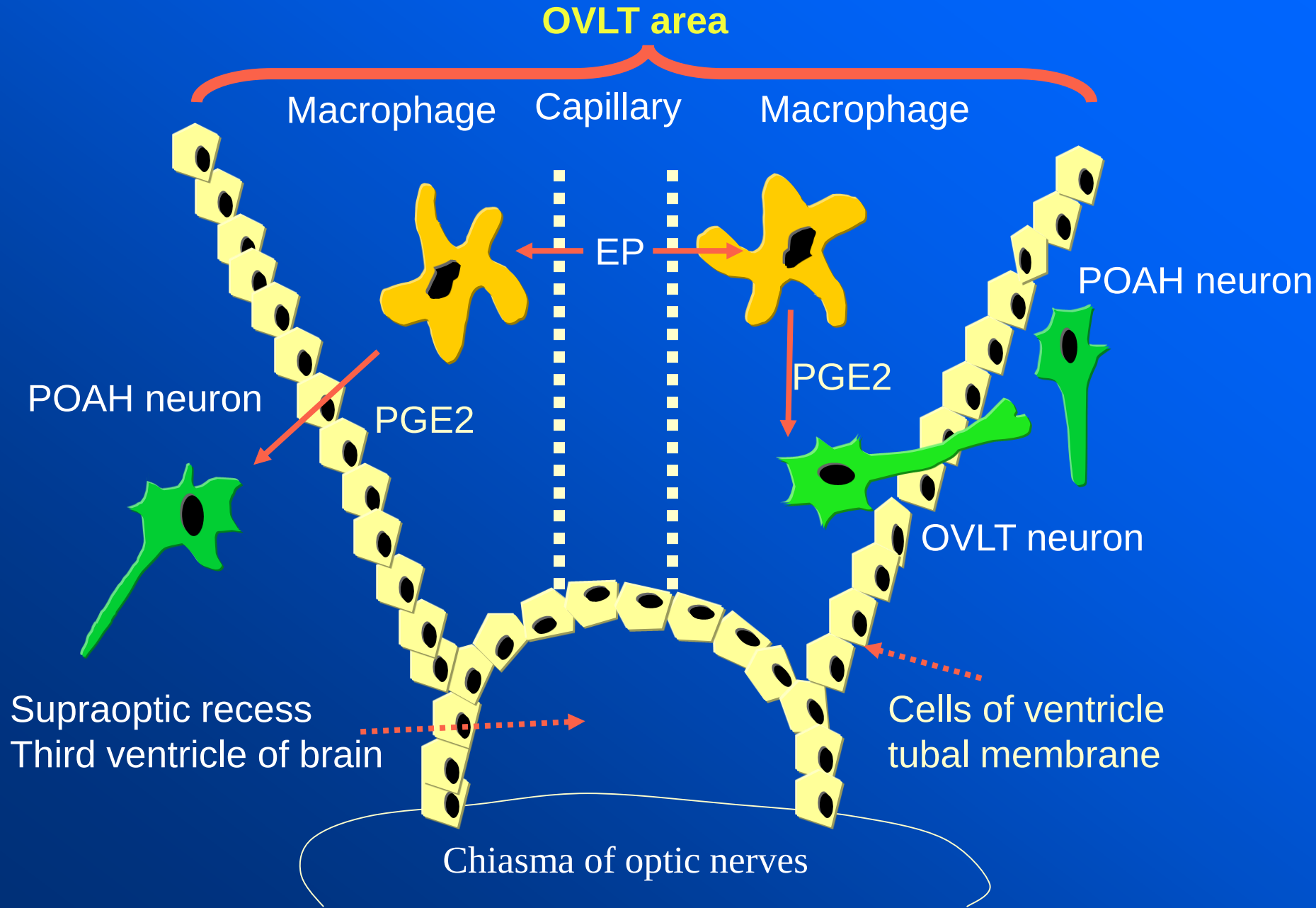
Thermoregulation center

- ❖ **Positive regulation center**
Preoptic anterior hypothalamus, POAH
 - * **Cold sensitive neuron**
 - * **Warm sensitive neuron**
- ❖ **Negative regulation center :**
Medial amygdaloid nucleus,MAN
Ventral septal area,VSA

Three pathways for EP signal transduction to the thermoregulation center

- ❖ Via organum vasculosum laminae terminalis, OVLT
- ❖ Via stimulation of vagus nerve
- ❖ Direct entry through blood-brain barrier

The Role of OVLT in pathogenesis of fever



Mechanisms of Setpoint Elevation by EP

Central mediators of fever

❖ The positive regulation mediators

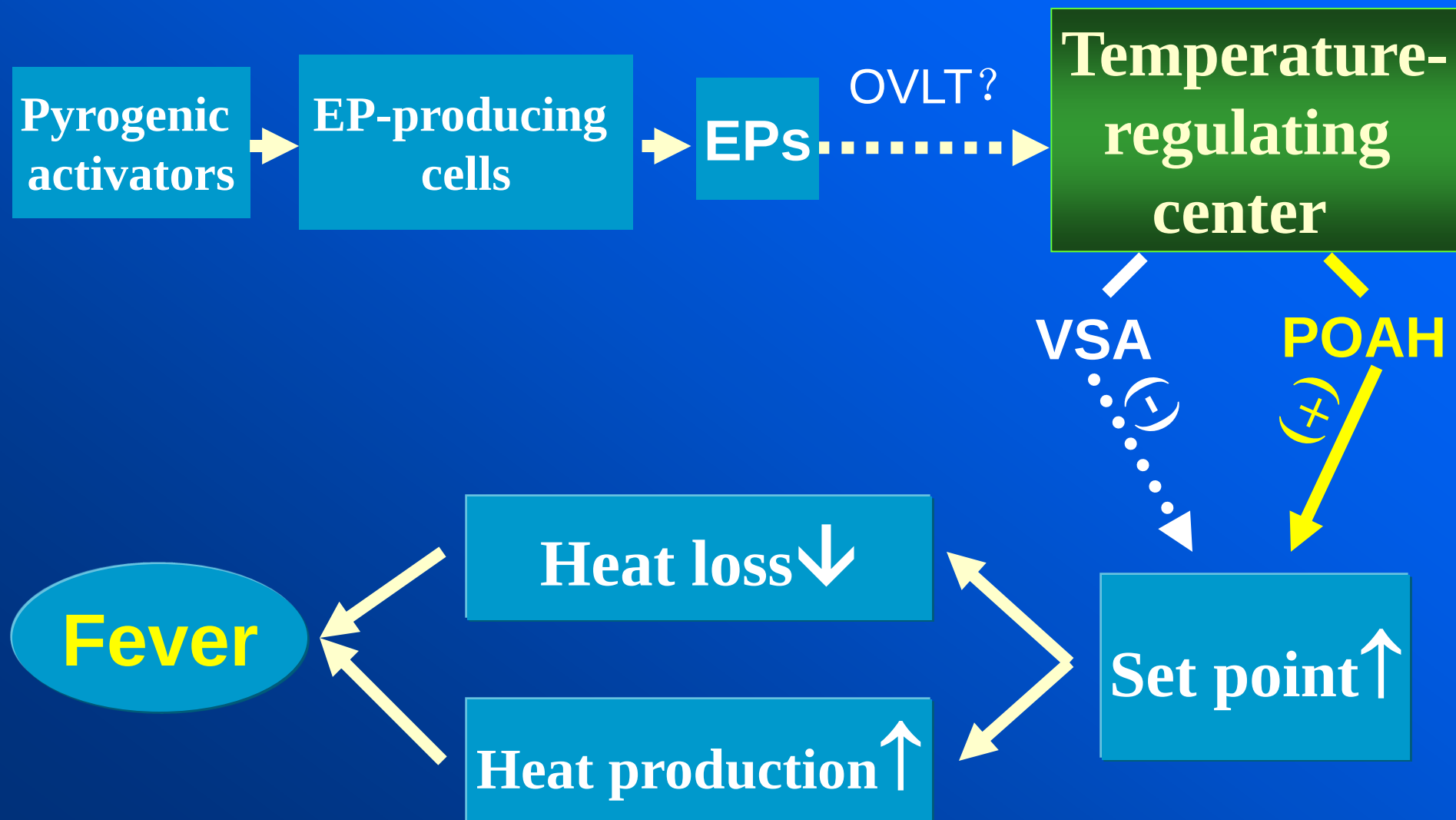
- Prostaglandins, PGE₂
- Corticotropin releasing hormone, CRH
- The ratio of central Na⁺/Ca²⁺
- cAMP
- Nitric oxide, NO

❖ The negative regulation mediators

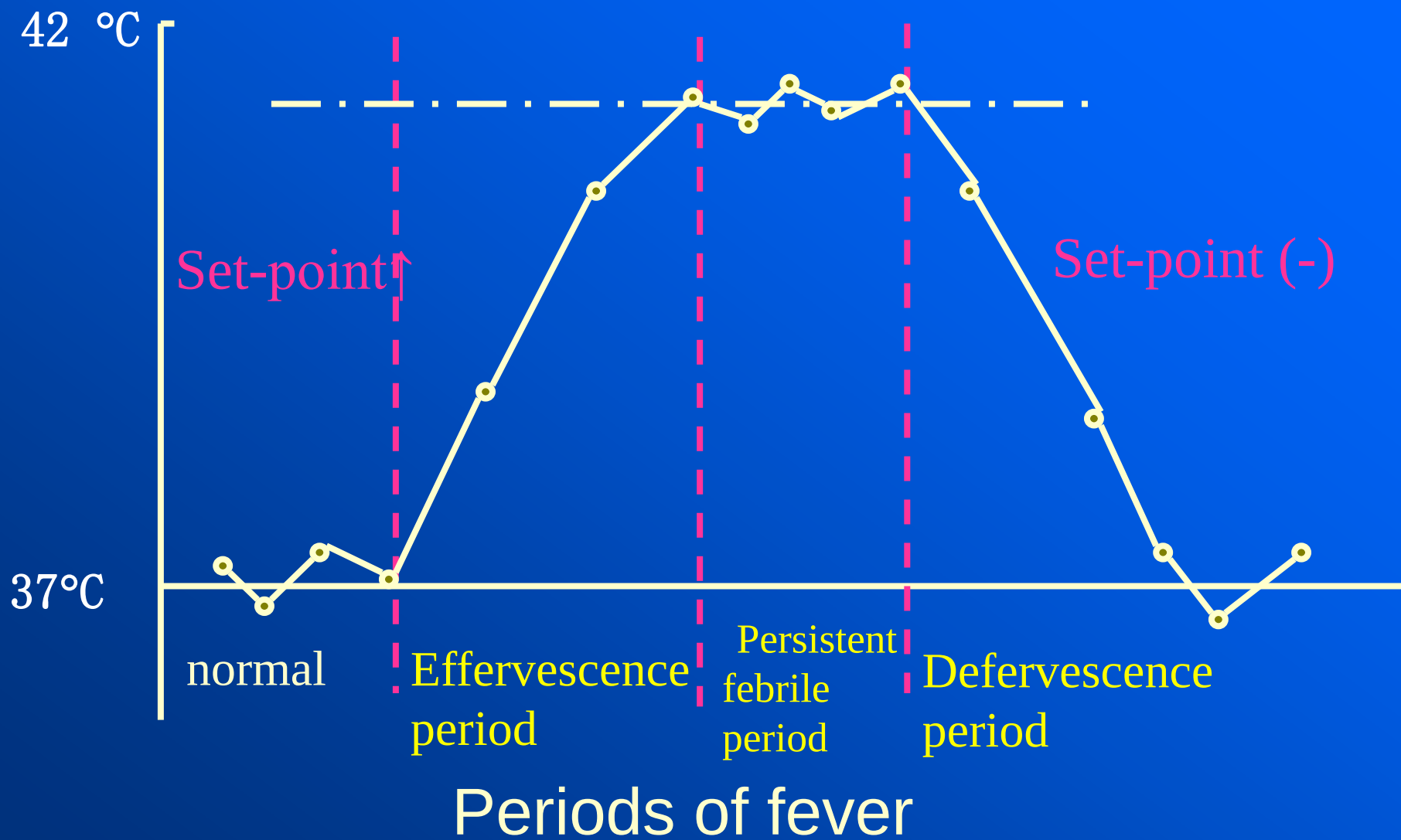
Febrile ceiling, Endogenous cryogen

- Arginine vasopressin, AVP
- α -melanocyte-stimulating hormone, α -MSH
- Lipocortin-1/Annexin A1

(4) Pathogenesis of fever



3. Febrile phases and the characteristics of thermo-metabolism



Phases of fever

- ❖ Effervescence period
Heat production > heat loss
- ❖ Persistent febrile period
Heat equipoise at a higher level
- ❖ Defervescence period
Heat loss > heat production

4.Functional and metabolic changes induced by febrile response

(1)Functional changes

◆Central nervous system

headache, irritability, delirium, hallucination, febrile convulsion (children)

◆Cardiovascular system

every 1°C rise in body T will lead to a 18 bpm increase in heart beats.

◆Respiratory system

hyperventilation, respiratory alkalosis

◆Digestive system

anorexia, abdominal distension, constipation, vomiting

◆Immune system

APP(complements), lymphocyte activation

(2) Changes of metabolism

- Sugar
 - Lipid
 - Protein
- 
- catabolism are all increased.
- Water, salts, vitamins

5. Pathophysiological basis of prevention and treatment for fever

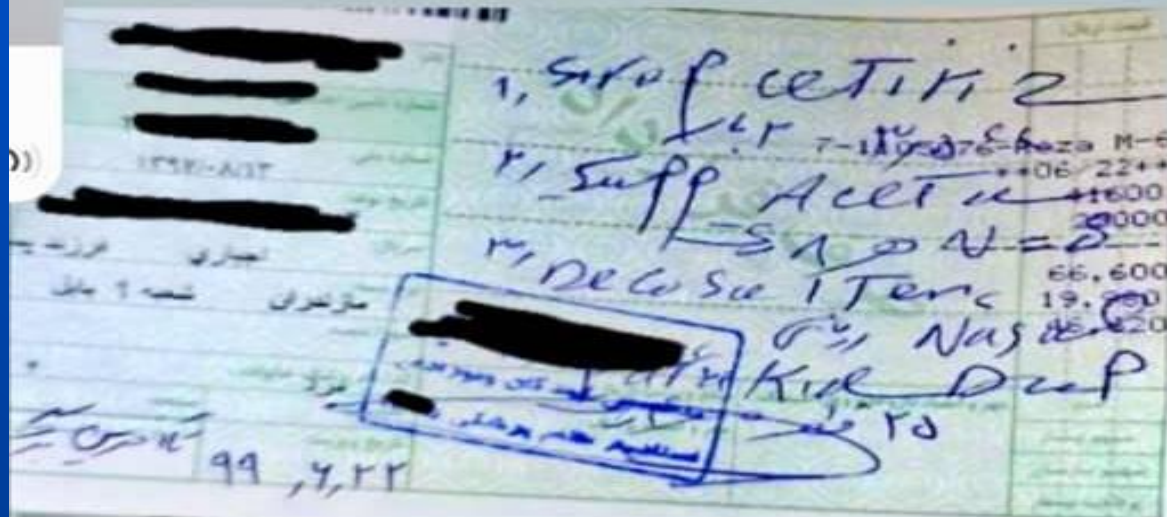
- Treatment of the primary disease
- Anti-pyretic medications drugs (salicylate)
($>40^{\circ}\text{C}$ except children, pregnant women and patients with severe heart disease)
- Fluid and carbohydrates

1

حال به بررسی یک نسخه با هم می پردازیم:

نسخه مربوط به **کودکی 2 ساله** با **وزن 12 کیلوگرم** می باشد که
با **علائم تب و آلرژی فصلی** مراجعه کرده است و داروهای زیر
برای بیمار تجویز شده است:

@NOOSHHE



1- Syrup Cetirizine n¹

• دو بار در روز هر بار 3.5 سی سی

شریت ستیریزین

2- Supp Acetaminophen n¹

• هر 8 ساعت یک عدد شیاف

شیاف استامینوفن

3- Nasal Spray Decosalin n¹

• در بینی

اسپری سدیم کلراید

4- Drop Parakid n¹

• هر 4 ساعت 25 قطره

قطره استامینوفن

▼ انواع قطره های موجود در بازار: ▼

3 قطره های استامینوفن موجود در بازار دارویی ایران به دو شکل می باشند یا بصورت **سوسپانسیون** (مانند قطره پاراکید) یا بصورت **قطره های ساده** می باشند

لذا تجویز به صورت «**دو برابر وزن طفل در هر دوز**» با توجه به اینکه هر سی سی از سوسپانسیون پاراکید معادل **10 قطره** می باشد منجر به **تجاوز از ماکسیمم دوز روزانه** و افزایش احتمال بروز عوارض دارویی می شود.



در مورد **قطره پاراکید** اگر بخواهیم دوزبندی را بصورت قطره تجویز کنیم در هر دوز به **عدد وزن بیمار** قطره تجویز می کنیم؛ هر چند همانطور که در ابتدا توضیح دادیم با توجه به تنوع شرکت های تولید کننده و ثابت نبودن این عدد و احتمال اشتباهات بعدی والدین در تنظیم دوز و استفاده از همین تعداد قطره برای همه شرکت ها، **تمایلی برای استفاده از واحد قطره نداریم**. همچنین با همین تناسب بالا میتوانیم بگیم برای شرکت هایی که **هر میلی لیترشون معادل ۲۰ قطره** است، اون فرمول «**دو برابر وزن**» میتونه درست باشه.

❖ قطره های استامینوفن موجود در بازار دارویی ایران به دو شکل می باشند یا بصورت سوسپانسیون (مانند پاراکید) یا قطره های ساده می باشند

2

تنظیم صحیح دوزبندی قطره: 📌

دوزینگ استامینوفن خوراکی برای نوزادان ترم بیشتر از 10 روز به صورت زیر محاسبه می گردد:

📌 **10-15 mg/kg/dose**

بصورت خوراکی با فاصله 4-6 ساعت تا حداکثر پنج بار در روز

(MAX= 75MG/KG/DAY)

@NODDSKHE

لذا اگر وزن نوزاد را **W** کیلوگرم و دوزینگ را

10mg/kg

هر 4 ساعت در نظر بگیریم:

↓↓↓

$$W \text{ kg} \times 10 \text{ mg/kg} = 10W \text{ mg}$$

با توجه به اینکه در هر میلی لیتر از قطره 100 میلی گرم دارو وجود دارد لذا تناسب زیر را انجام می دهیم:

$$100 \text{ mg} \rightsquigarrow 1 \text{ mL}$$

$$10W \text{ mg} \rightsquigarrow x \text{ mL}$$

$$\rightarrow x = 0.1W \text{ mL}$$

به عبارتی در هر دوز باید یک دهم از وزن طفل را محاسبه و به میلی لیتر تجویز کنیم. به عنوان مثال برای یک نوزاد 6 کیلوگرمی روزانه حداکثر پنج دوز 0.6 سی سی به فاصله هر چهار ساعت تنظیم می کنیم.

هر 4 ساعت 0.6 سی سی

▼ توضیحات نسخه: ▼

در این نسخه برای تنظیم دوز **قطره پاراکید** (سوسپانسیون) از روش غیر دقیق «تعداد قطره دو برابر وزن هر چهار ساعت» استفاده شده است؛ اما با توجه به اینکه **هر سی سی** از قطره سوسپانسیونی پاراکید شامل **حدود 10 قطره** می باشد لذا **25 قطره تقریباً معادل 2.5 سی سی** از دارو می باشد

و با توجه به اینکه در **هر سی سی** از قطره پاراکید **100mg** دارو می باشد، کودک در هر وعده تقریباً **250mg** دارو دریافت می کند. یا احتساب **پنج بار** مصرف قطره طی روز، این بیمار روزانه حدود **1250mg** استامینوفن از **راه قطره** خوراکی دریافت می کند.

همچنین با توجه به تجویز **3 بار** در روز **شیاف اطفال استامینوفن (125mg)**، کودک مقدار **375mg** استامینوفن نیز با **مصرف شیاف** دریافت می کند.

@NOODSKHE

به عبارتی با **مجموع قطره و شیاف** حدود **1625mg** استامینوفن طی **یک روز** دریافت می کند از طرفی به یاد داریم ماکسیمم دوز روزانه استامینوفن به صورت **75mg/kg** محاسبه می شود که بر اساس وزن بیمار (**12 کیلوگرم**)، حداکثر دوز مجاز روزانه برای این کودک **900mg** می باشد

$$1625 - 900 = 725$$

که یعنی کودک حدود **725 میلی گرم** دوز اضافی دریافت می کند.

با این توضیح در صورتی که داروهای مندرج در نسخه با همین دستور به مدت **بیش از 48 ساعت** مصرف گردند و نکته تکمیلی دیگری به **صورت شفاهی** توسط **پزشک یا داروساز** به والدین کودک تذکر داده نشده باشد، **ریسک مسمومیت** با استامینوفن در این بیمار وجود دارد.