



تداخلات دارویی در بیماری آسم

دکتر بهاره توکلی فر
دانشیار فارماکولوژی
دانشگاه علوم پزشکی البرز

سر فصل مطالب

آسم و پاتوفیزیولوژی آن

انواع دارو درمانی بیماری آسم

اهمیت تداخل دارویی و انواع آن

فاکتورهای مستعد کننده تداخل دارویی

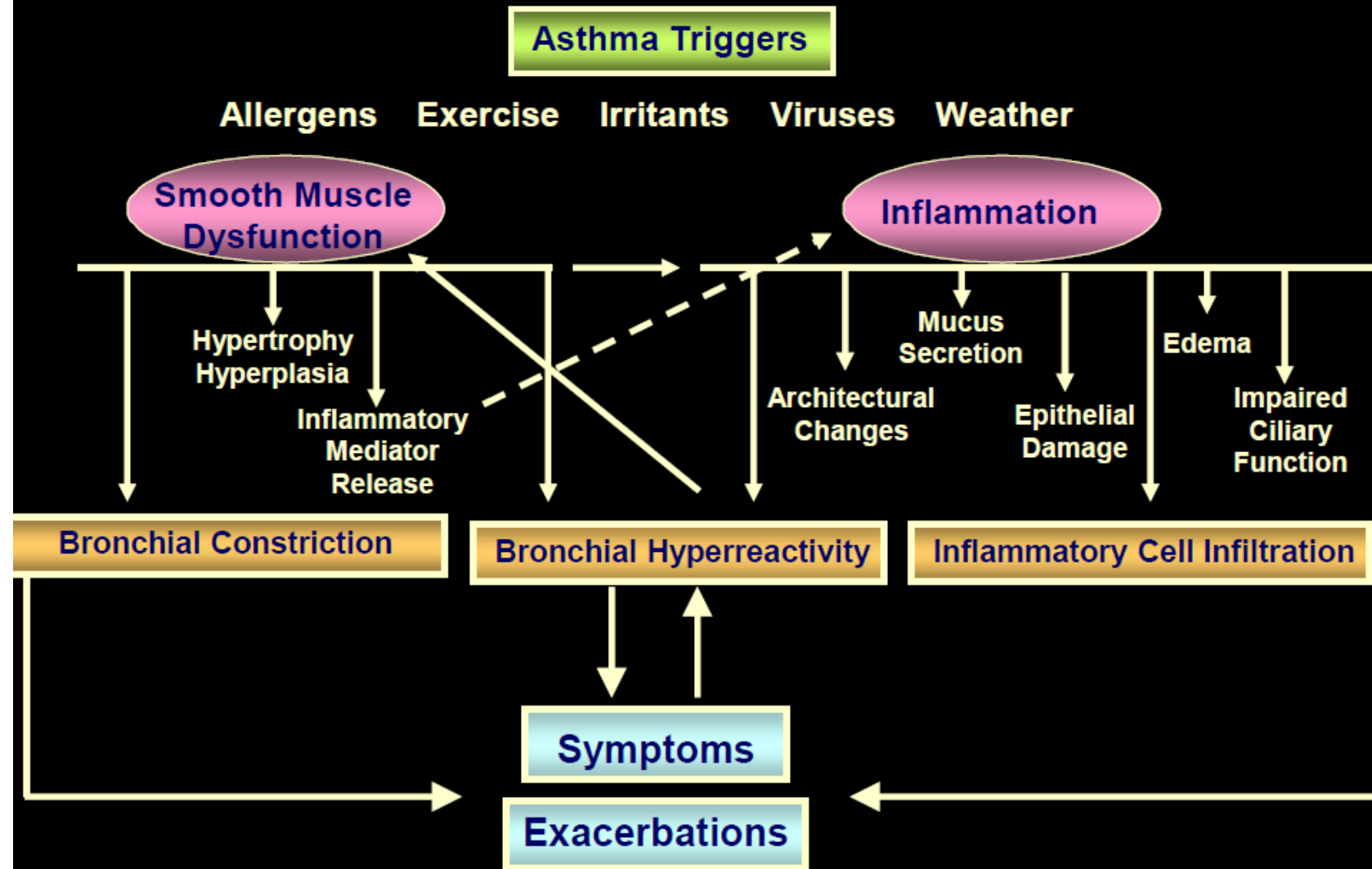
تداخلات دارویی مهم در بیماری آسم

سوالات مهم در بیماری آسم

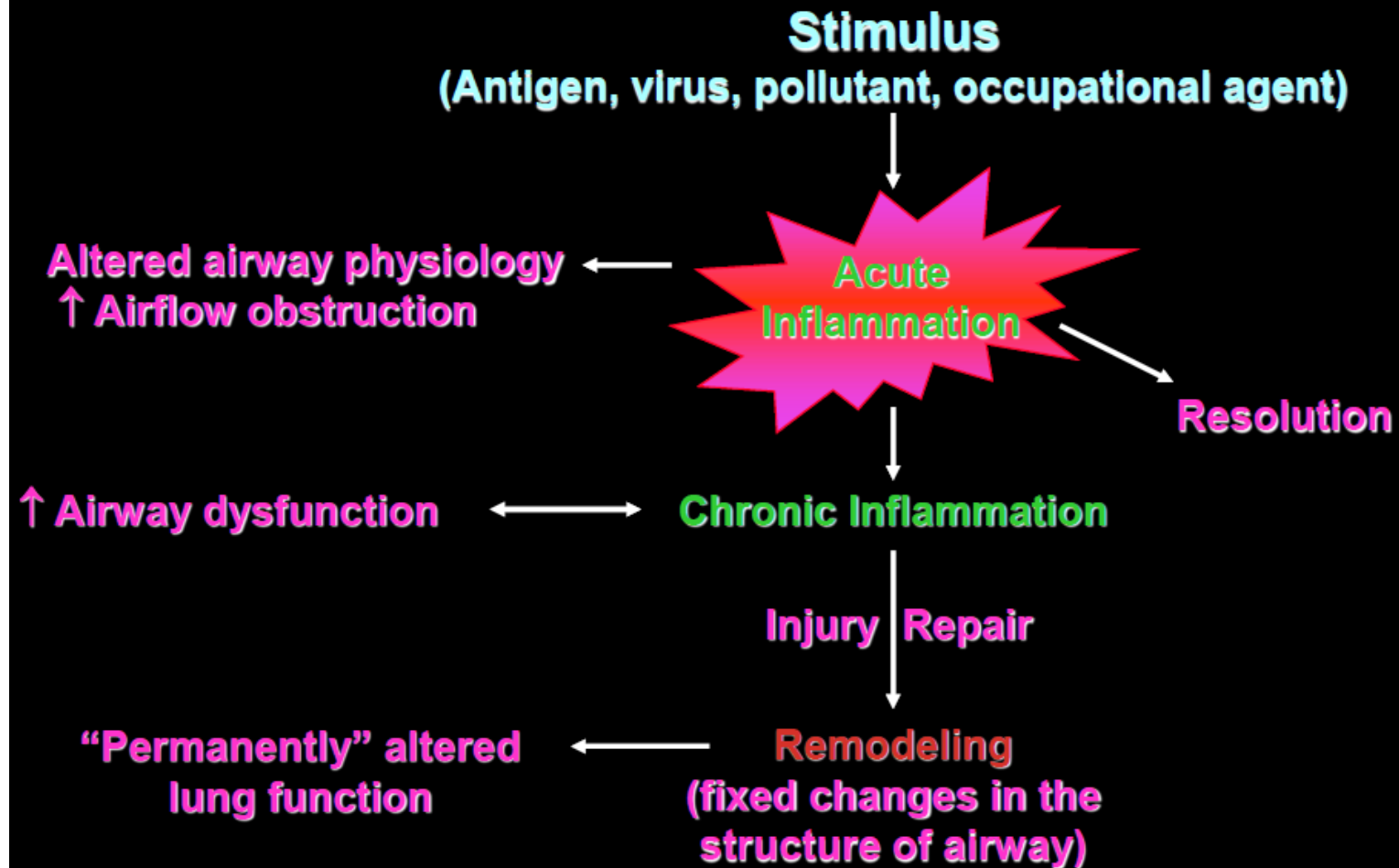
آسم

- ❑ حدود ۲۱ میلیون مبتلا در امریکا
- ❑ شایع ترین بیماری مزمن دوران کودکی (حدود ۶ میلیون مبتلا)
- ❑ در دهه قبل میزان ابتلا ۷۶ درصد رشد داشته است.
- ❑ ۵ تا ۱۵ درصد در کشور.
- ❑ حدود ۵/۶ میلیون نفر در ایران مبتلا به آسم هستند.
- ❑ بیشترین دلیل بستری در کودکان (۴۷۰ هزار در سال)
- ❑ شایع ترین عامل مرگ و میر دوران کودکی
- ❑ ۴ تا ۵ هزار مرگ در سال
- ❑ عوامل مستعد کننده: ژنتیک و محیطی و تولید IgE

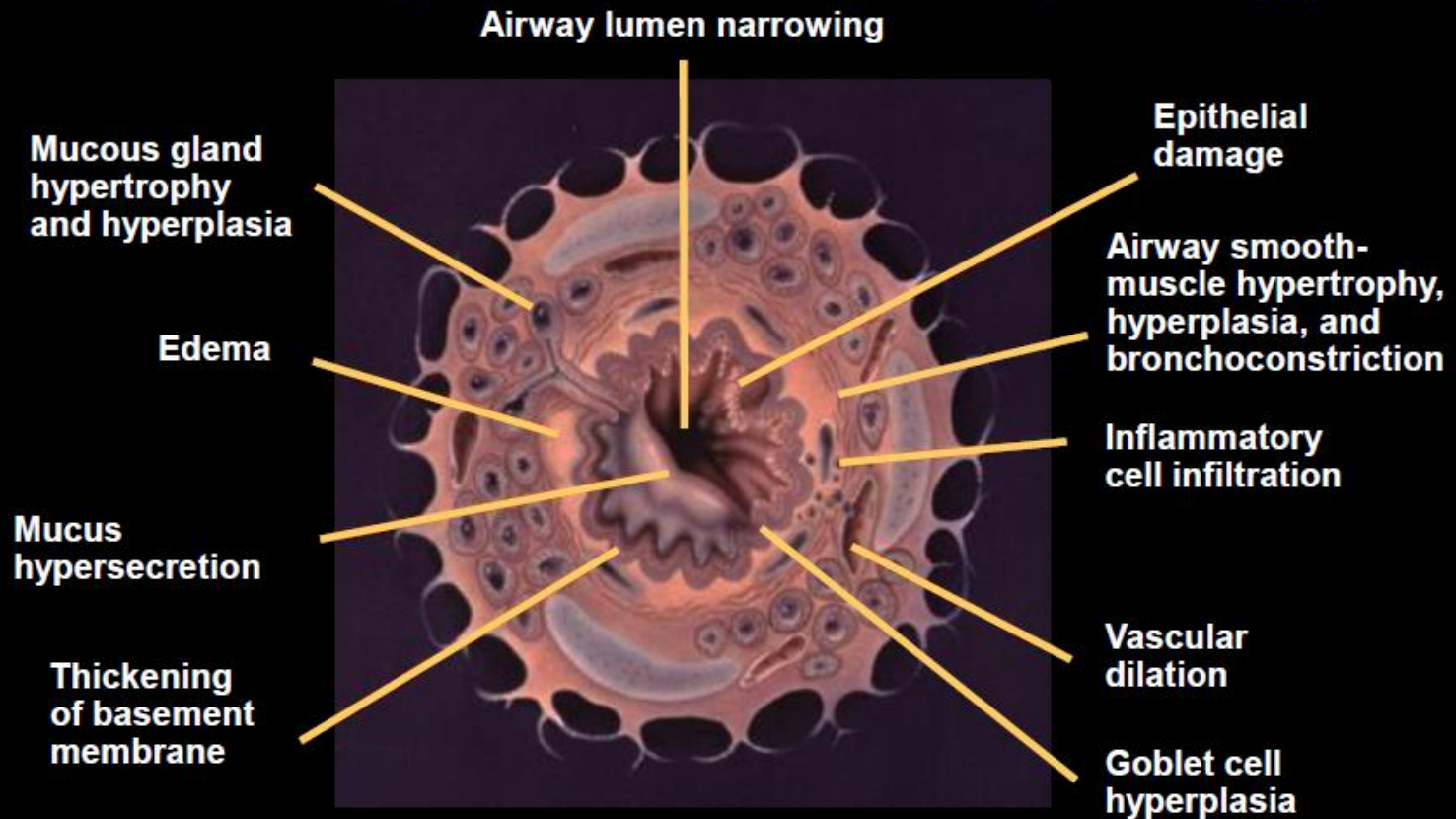
Components of Asthma



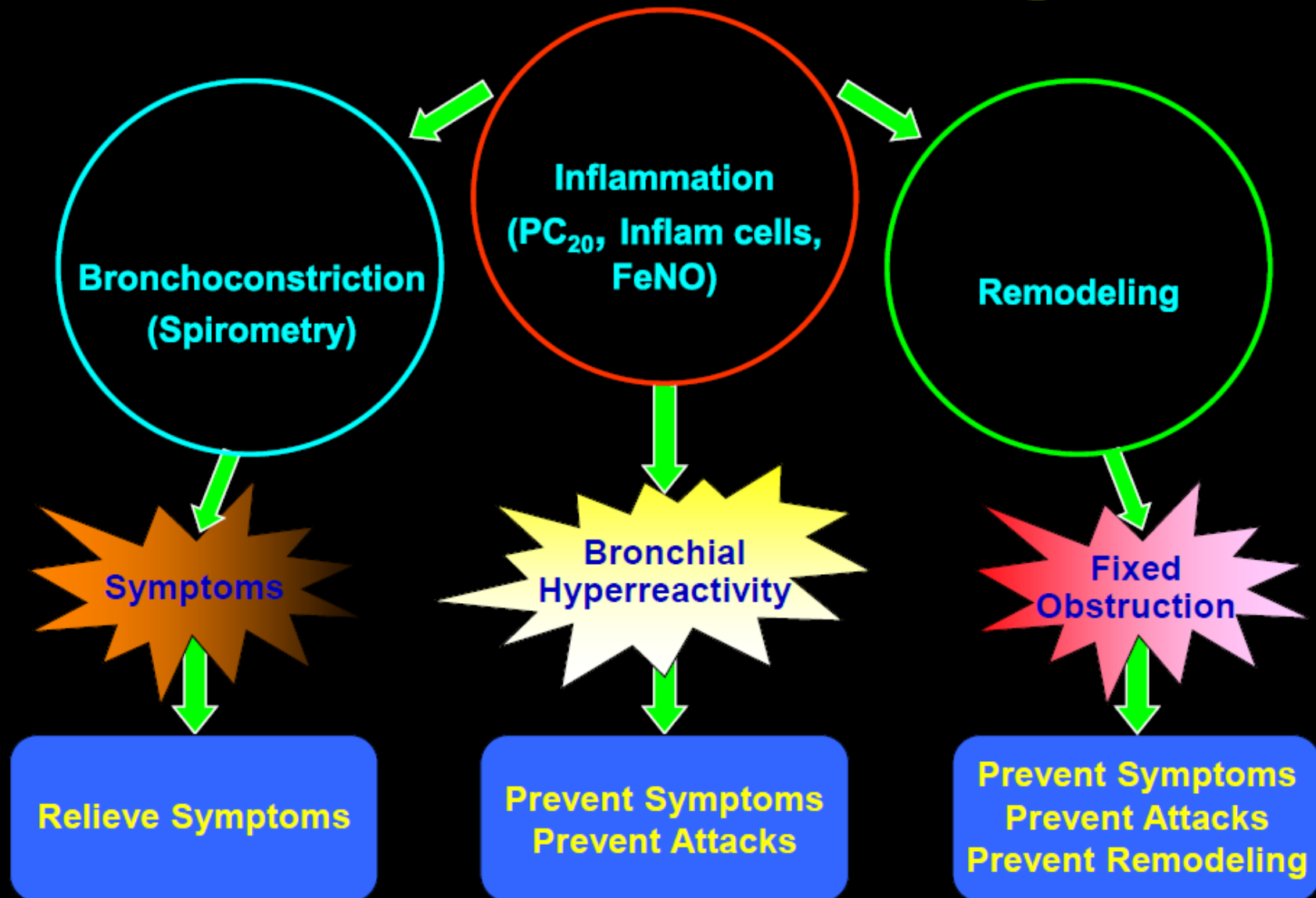
Consequences of Inflammation in Asthma



Asthma: Pathophysiologic Features and Changes in Airway Morphology



Evolution of Asthma Paradigms



داروها و شرایط ایجاد کننده برونکواسپاسم و سرفه

ACE inhibitors 15-39%

❑ کاهش دوز دارو، تغییر دارو به ARB، تجویز باکلوفن، آمیتريپتیلین و فروس سولفات (مکانیسم نامعلوم)

❑ متوتروکسات: فیروز ریوی / پنومونی (سرفه، تاکی پنه، درد قفسه سینه، خستگی) و درگیری CRX

❑ آمیو دارون: هر ۴ تا ۶ ماه CRX

❑ قطع متوتروکسات، تجویز کورتون به دلیل نقش سیستم ایمنی در ایجاد فیروز (۸۰-۴۰) mg

❑ درگیری ریوی در بیماریهای روماتولوژیک

آسم و رینیت آلرژیک

آسم: ۷۸ درصد بیماران آسمی دارای رینیت آلرژیک هستند و ۳۸ درصد کسانی که رینیت آلرژیک دارند آسم هم دارند .

درمان رینیت آلرژیک باعث کاهش حملات آسم می شود و میزان مراجعات بیماران آسمی و بستری شدن آنها را کاهش می دهد .

داروهای مستعد کننده

B-Blockers

NK

بتا بلاکرها حتی چشمی: تشدید آسم و افزایش شدت و تعداد حملات
استفاده از بتا بلاکرهاى انتخابی مانند بتاکسولول (هر چند مشکل کامل رفع نمى شود)
استفاده از تکنیک انسداد محرای بینى - چشمى

Aspirin

6-34%

در افراد آسمى ترجیح می دهیم از استامینوفن به جای آسپرین استفاده کنیم.

Stepwise Approach for Managing Asthma in Patients Aged ≥ 12 Years: NAEPP EPR-3 Guidelines

Severe Persistent					
Intermittent	Mild Persistent	Moderate Persistent			
Step 1 Preferred: SABA prn	Step 2 Preferred: Low-dose inhaled corticosteroid (ICS) Alternative: Mast cell stabilizer (Cromolyn nedocromil), leukotriene receptor antagonist (LTRA), or theophylline	Step 3 Preferred: Medium-dose ICS or Low-dose ICS + LABA Alternative: Low-dose ICS and either LTRA, theophylline, or zileuton	Step 4 Preferred: Medium-dose ICS + LABA Alternative: Medium-dose ICS and either LTRA, theophylline, or zileuton	Step 5 Preferred: High-dose ICS + LABA and omalizumab use can be considered for patients who have allergies.	Step 6 Preferred: High-dose ICS + LABA + oral corticosteroid and consider omalizumab for patients who have allergies

مصرف منطقی دارو



اهمیت مصرف منطقی دارو
تداخلات دارویی

مبانی تداخلات دارویی

□ تعریف: هر گونه تغییر در عملکرد و انتظار از دارو در هر جهت

انواع تداخلات دارویی :

➤ تداخل دارو با دارو

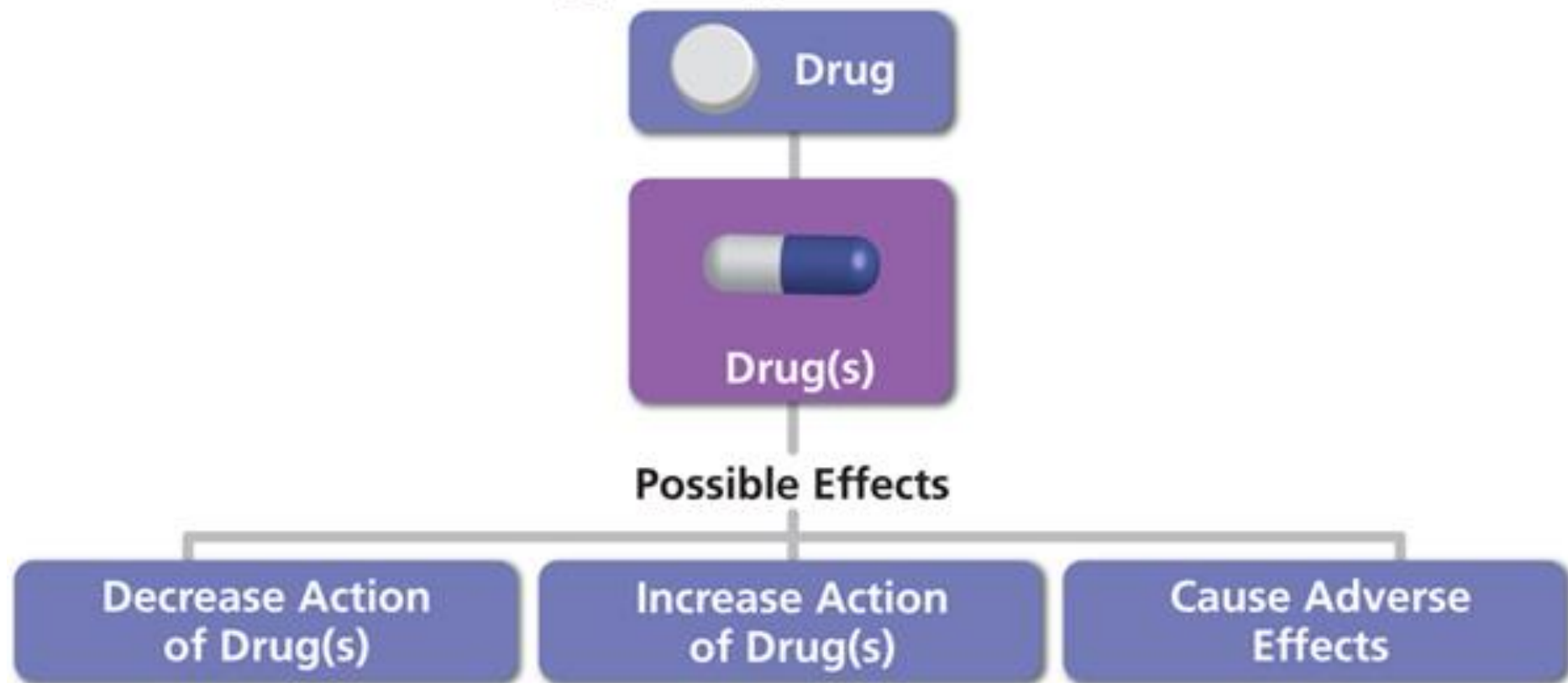
➤ تداخل دارو با غذا یا مواد نوشیدنی (حتی کافئین و سیگار)

➤ تداخل دارو با یک وضعیت یا بیماری خاص :

مصرف آنتی هیستامین در فرد دارای فشارخون بالا

➤ تداخل با تست های آزمایشگاهی

Drug-Drug Interaction



اثرات تداخلات دارویی

➤ کمی (عموما): کاهش یا افزایش اثر

➤ کیفی (به ندرت): اثر سریع تر یا آهسته تر

➤ ظهور عارضه جانبی جدید یا افزایش عوارض

فاکتورهای شخصی مانند سن، وزن، جنس و مقدار مصرف در بروز تداخلات مهم می باشند.

تداخل داروئی

مطالعه بر روی ۱۰۰۰ بیمار بالای ۷۰ سال:

➤ بیش از ۵۰ درصد پتانسیل تداخل داروئی بالا

➤ ۱۳ درصد: بروز تداخل داروئی

فاکتورهای مستعد کننده تداخل دارویی

مصرف همزمان چند دارو

اثرات متعدد فارماکولوژیک دارو

تجویز کنندگان متعدد

حساسیت دارویی

وجود بیماریهای مختلف و بیماریهای مستعد کننده

پذیرش ضعیف بیمار در درمان

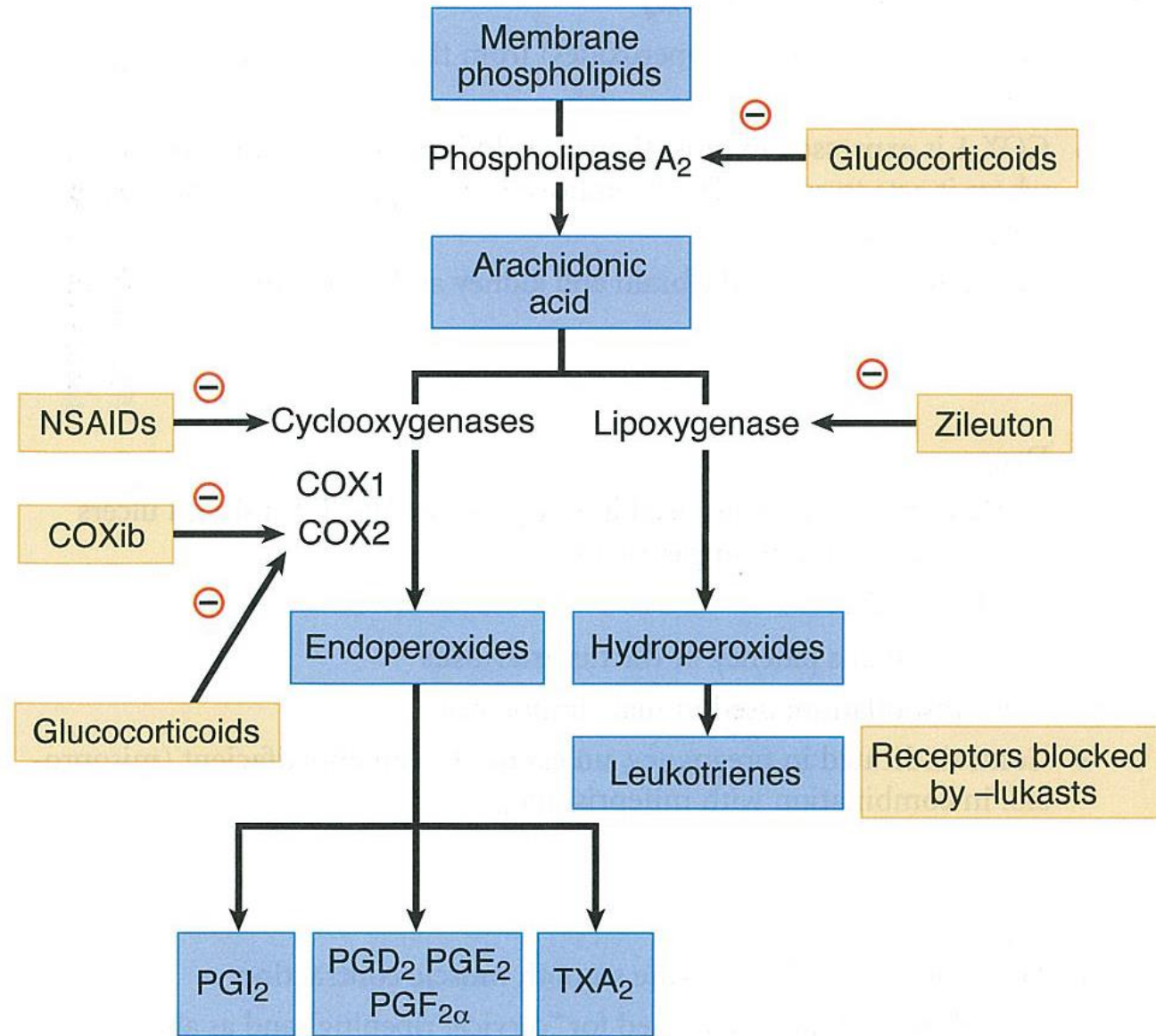
سن بالای بیمار

فاکتورهای مرتبط با دارو

مکانیسم تداخلات دارویی

- **Pharmaceutical interactions**
- Pharmacokinetic interactions
- Pharmacodynamic interactions

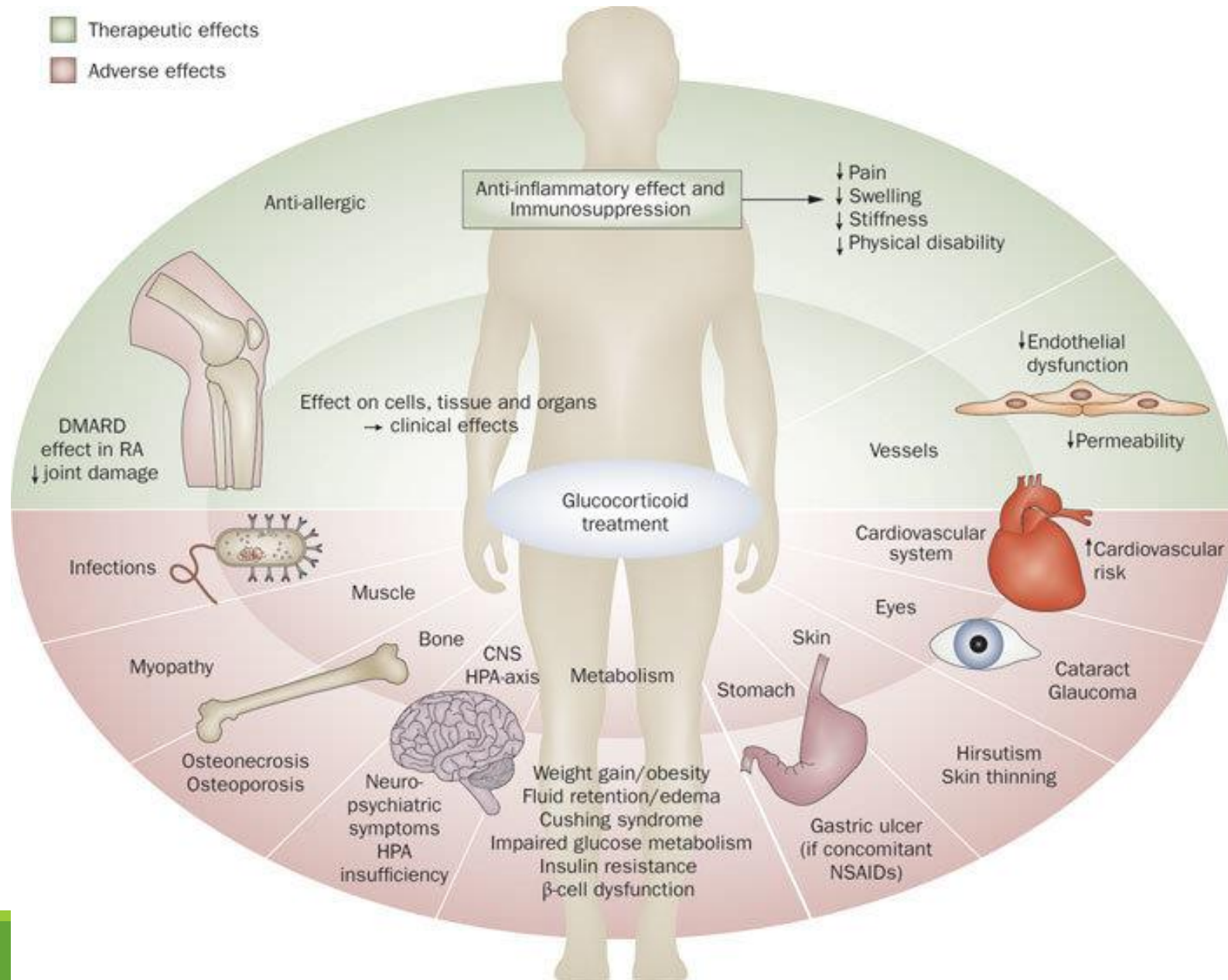
کورٹیکو اسٹروئیڈھا



Synthetic Derivatives of Cortisol

Drugs	Glucocorticoid Activity	Mineralocorticoid Activity	Duration
Cortisol	1	1	Short
Prednisone	4	0.3	Medium
Triamcinolone	5	0	Intermediate
Betamethasone	25	0	Long-acting
Dexamethasone	30	0	Long-acting

-
- Mechanisms of action:
 - Cellular effects
 - ↓ leukocyte migration
 - ↑ lysosomal membrane stability → ↓ phagocytosis
 - ↓ capillary permeability
 - Biochemical actions
 - Inhibit PLA_2 (via lipocortin expression) → ↓ PGs and ↓ LTs
 - ↓ expression of COX 2
 - ↓ platelet-activating factor
 - ↓ interleukins (e.g., IL-2)
 - Uses: antiinflammatory and immunosuppressive



Inhaled Corticosteroids

- Examples
 - Beclomethasone (Beclovent, Vanceril)
 - Budesonide (Pulmicort turbuhaler)
 - Flunisolide (Aerobid)
 - Fluticasone (Flovent)
 - Triamcinolone Acetonide (Azmacort)
 - Mometasone (Asmanex)

اثرات سیستمیک

مومتازون و فلوتیکازون: کمترین فراهمی زیستی سیستمیک، اثر موضعی مناسب و حداقل عوارض

مومتازون قابل استفاده برای کودکان بالای ۲ سال

فلوتیکازون قابل استفاده برای کودکان بالای ۴ سال

سایر اسپری های بینی به علت عوارض سیستمیک توصیه شده بعد از ۶ سالگی

بکلومتازون: جذب بالا، بیشترین عوارض سیستمیک (متابولیت ۱۷-مونوپروپیونات)

بکلومتازون در کودکان هرگز انتخاب اول نخواهد بود.

در صورت تزریق واکسن زنده در کنار کورتیکواستروئیدها احتمال فعال شدن واکسن وجود دارد.

قطع داروها تدریجی

تداخل های دارویی

افزایش اثربخشی داروهای بتا آگونیست (جلوگیری از down regulation گیرنده ها)

افزایش غلظت کورتیکواستروئیدها (حتی فرمهای استنشاقی) در کنار داروهای مهار کننده های 3A4 (ماکرولید، ضد قارچ آزول، سایمتدین)

دوز بالای مترونیدازول: افزایش غلظت بودزوناید

در کنار داروهای NSAIDs: افزایش زخم زائی و خونریزی گوارشی

کورتیکواستروئیدهای نازال

بیشترین Potency: فلونیزولاید

کمترین Potency: مومتازون

مکانیسم عمل: مهار آنزیم فسفولیپاز A2، مهار COX2 در آبشار التهابی



موسسه خدمات دارویی رضوی | مشاوره دارویی
WWW.RPSI.IR



www.rpsl.ir



WWW.RPSI.IR

موسسه خدمات دارویی رضوی

کورتیکواستروئیدهای سیستمیک

در صورت وجود **علائم شدید و آزاردهنده** و وجود اختلال در زندگی طبیعی

استفاده کوتاه مدت

در منوتراپی کاربرد ندارد

توصیه به استفاده از پردنیزولون: 40 mg/day در بزرگسال

$1-2 \text{ mg/kg/day}$ در کودکان

مصرف دارو صبح ها

در صورت استفاده از سایر داروها دوز معادل بر اساس پردنیزولون محاسبه می گردد.

فارنژیت، دیسفونی، کاندیدیاز دهانی



آگونیستهای بتا

SABA:2/Week ☐

LABA:سالمترول پیشگیری از آسم ورزشی و حملات شبانه ☐

☐ منع مصرف در مشکلات قلبی و تاکی دیس ریتمی

☐ تشدید اضطراب ، بی خوابی

☐ افزایش فشار خون در افراد مستعد

☐ در صورت عدم تحمل استفاده از داروهای آنتی کولینرژیک لازم است.

تداخل های دارویی

❑ بتا بلاکرها

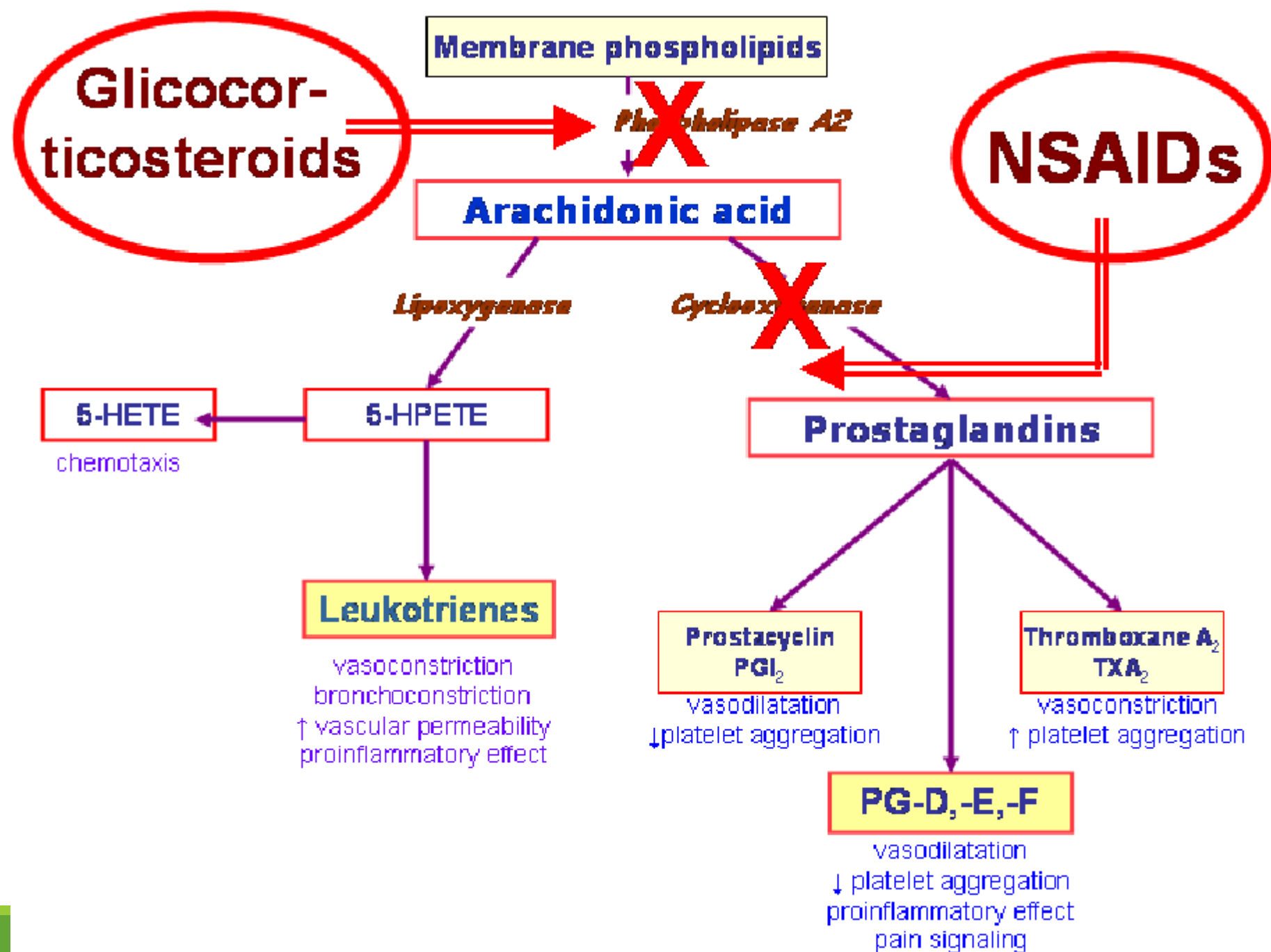
❑ داروهای کنترل فشار خون

❑ داروهای تنگ کننده عروق

❑ سودوافدرین: افزایش اثر آگونیستهای بتا



آنتاگونیستهای گیرنده لکوترین



آنتاگونیستهای لکوترین

❑ لکوترین ها: ادم مجاری هوایی، انقباض عضلات صاف، التهاب

❑ مونته لوکاست (Singulair) در ایران: 10mg/day

❑ مهار کننده گیرنده لکوترین

❑ عوارض: سردرد، خستگی، سرگیجه

❑ استفاده پیشگیرانه

❑ عوارض: سردرد و عوارض گوارشی

❑ قابل استفاده در کودکان

❑ بارداری: B

❑ فنوباربیتال: کاهش غلظت دارو اما نیاز به تنظیم دوز ندارد.

Montelukast (Singulair)

- (Montelukast) Singulair
 - 4 mg Granules once daily: 12 – 23 months
 - 4 mg tablet for children 2 - 5 years of age
 - 5mg qhs for ages 6-14
 - 10mg qhs for ages 15 and older

متیل گز انتین ها

تئو فیلین

- ❑ مهار کننده فسفودی استراز
- ❑ برونکودیلاتور و افزایش انقباض دیافراگم
- ❑ استفاده بالای ۶ سال
- ❑ در آسم متوسط تا شدید
- ❑ بیشترین احتمال تداخل و عوارض دارویی

Theophylline

- Theophylline levels (normal 6-15mcg/dL)
 - 15-25: GI upset, N/V, diarrhea, abdominal pain
 - 25-35: Tachycardia, occasional PVC's
 - >35: Ventricular tachycardia, seizures
- Category: C

کم شدن اثر تنوفیلین

❑ غذای پر پروتئین و کم کربوهیدرات

❑ رژیم لاغری: افزایش کلیرانس دارو

❑ سیگار

❑ فنوباربیتال، تنوفیلین و کاربامازپین

افزایش غلظت و اثر تئوفیلین

❑ فرآورده SR با غذای پرچرب: آزاد شدن ناگهانی دارو (Dose Dumping)

❑ مصرف با فاصله از غذا

❑ ماکرولیدها: اریترومايسين و کلاریترومايسين

❑ کمترین تداخل: آزیترومايسين

❑ مصرف برخی داروها با کاهش سطح K همراه است (تغییر EKG)

❑ برونکودیلاتورها، دیورتیک ها: همراه تئوفیلین افزایش احتمال آریتمی مطرح است.

❑ پایش سطح پتاسیم در بیمار

❑ احتمال تشنج و آریتمی

افزایش غلظت و اثر تنوفیلین

□ با کتامین: افزایش احتمال تشنج

□ CCB: بویژه وراپامیل و دیلتیازم

□ تنوفیلین روتارد + آمینوفیلین

تداخل تئوفیلین و داروهای کینولونی

✓ مصرف هم زمان تئوفیلین (مزمن از قبل) و داروهای کینولونی : **بروز حملات تشنج** ، افزایش

احتمال مسمومیت ناشی از تئوفیلین با مهار متابولیسم کبدی تئوفیلین

پیشگیری از بروز تداخل:

اندازه گیری سطح خونی تئوفیلین پیش از شروع آنتی بیوتیک های کینولونی و انتخاب آنتی

بیوتیک کینولونی مناسب تر. تداخل با سیپروفلاکسازین زیاد است (کاهش کلیرانس تئوفیلین

به میزان ۳۰ - ۸۴٪)

✓ تداخل کمتر با گاتی فلوکساسین ، لووفلوکساسین و موکسی فلوکساسین

آنتی کولینرژیک ها

ایپراتروپیوم بروماید و تیوتروپیوم (طولانی اثر ۲۴ ساعت)

جایگزین بتا آگونیستها در افراد حساس

عوارض: **خشکی دهان**، **تأکی کاردی**، احتباس ادراری، گلوکوم (مصرف با احتیاط فراوان)

در رینیت آلرژیک که بیمار دچار **آبریزش شدید** باشد به کار می رود و به خوبی جلوی ترشحات را می گیرد



افزایش عوارض آنتی کولینرژیک با سایر داروها:

□ آنتی هیستامینها: دیفن هیدرامین

□ آنتی کولینرژیک های گوارشی

□ ضد افسردگی های سه حلقه ای



تثبیت کننده های Mast cell

اسپری نازال کرومولین

تثبیت غشاء Mast cell و جلوگیری از

آزاد شده هیستامین و لوکوترینها و... از سلولهای التهابی

نسبت به بقیه داروها کارایی کمتری دارد

مصرف به صورت پیشگیرانه موثر است.

در آسم می توانند هایپراکتیویته برنش در پاسخ به آلرژن ها را کم کنند.

سمیت سیستمیک کم (۱/۱۰۰۰۰ نفر) در حد سرفه و تحریک گلو، راش و تهوع

مزیت: قابل استفاده در کودکان و دوره بارداری

نقش مکمل ها

ویتامین C: موثر در مکانیسم های دفاعی سیستم تنفسی در بزرگسالان، کاهش شدت، مدت و شیوع سرماخوردگی و آنفلونزا

در بچه ها؟

اکیناسه: مطالعات نشان می دهد در بزرگسالان برتری نسبت به پلاسبو در بهبود سرماخوردگی نداشته است.

در کودکان: افزایش شیوع راش بدون اثبات اثر درمانی

زینک سولفات: موثر در کاهش شدت، مدت و شیوع سرماخوردگی در بزرگسالان

شروع دارو در ۲۴ ساعت اول ارزشمند است.

تاثیر در کودکان اثبات نشده است.

نمونه هایی از تداخلات دارویی ایجاد شده



Case 1

آقای ۵۰ ساله مبتلا به COPD, سابقه ۳۰ ساله مصرف روزی یک پاکت سیگار

Syr Theophyllin-G q6h5cc

Tab Theophyllin 200mg SR q12h2 tab

Spraye Salbutamol 100 mcg/puff prn

Tab Loratadin 10mg 1/day

Case 1

به دلیل بی خوابی و اضطراب: مراجعه به روانپزشک

Tab fluvoxamine 50mg ½ tab

Tab Clonazepam 1mg ¼ tab

بی قراری, سردرد, نفخ, دل پیچه, تهوع

پیشنهاد داروخانه: دایجستیو

ارزیابی عوارض مشاهده شده

افزایش سطح خونی تئوفیلین ناشی از مصرف فلووکسامین (مهار کننده آنزیمی)
عوارض با فلووکسامین: سردرد، بی قراری، تهوع، کرامپهای شکمی، اضطراب ($< 10\%$)
دیس پپسی و نفخ: ۱-۱۰٪

توصیه: ارجاع به روانپزشک درباره تجدید نظر درباره فلووکسامین
تنظیم دوز تئوفیلین

Case 2

آقای ۸۰ ساله با سابقه ۴۵ سال سیگار، از ۱۴ سال پیش تحت درمان COPD

Spray Salbutamol

Spray Flixotide®

Tab Theophyllin 200 mg

Cap Inhaler Foradil 12 mg

Tab Calcium D

Tab Multi-daily® (*Nature Made*)

از چند سال پیش به دلیل ابتلا مکرر به سنگهای کلیوی

مراجعه به ارولوژیست: آلوپورینول و هیدروکلروتیازید

□ شکایت از دفع ناقص ادرار

تشدید تنگی نفس, مراجعه به پزشک خود, ارجاع به پزشک متخصص قلب

□ دارودرمانی برای ادم دو پا (شکایت اصلی بیمار)

Verapamil tab 40 mg

Digoxin tab 0. 25 mg

Warfarin 5 mg

ارزیابی ادم

دفع ناقص ادرار: احتمال انسداد ادراری با توجه به سابقه قبلی سنگهای کلسیم اگزالات

ادم محیطی ناشی از کلسیم بلاکرها (وراپامیل ۳-۲٪) و وارفارین

سن بالا: ۸۰ ساله

نکات مهم:

مدر تیازیدی و سالبوتامول: هیپوکالمی افزایش سمیت دیگوکسین

تداخل مهم: وراپامیل و دیگوکسین افزایش سطح سرمی دیگوکسین

کلسیم دی و کلسیم موجود در مولتی ویلی: ریسک فاکتور موجود در سنگ کلیه

ویتامین A, E: افزایش فعالیت وارفارین

توصیه

اجتناب از مصرف کلسیم دی و مولتی دیلی

جایگزینی مولتی دیلی با فراورده های ویتامینی فاقد ویتامینهای A, E یا دارای مقادیر کنترل شده آنها

ارزیابی عملکرد کلیوی بیمار و توجه به احتمال انسداد و نارسائی

پایش منظم بیمار توسط متخصص قلب و اورولوگ

Case 3

خانم ۲۶ ساله از دیروز به دلیل خس خس سینه داروهای زیر برایش تجویز شده است

Syr Salbutamol 2 mg/5ml

Tab Cetirizine 10 mg

بیمار با علائم زیر به پزشک مراجعه کرده است:

سردرد سرگیجه, بی خوابی, بی قراری, ترمور (عوارض CNS)

هیپرتانسیون, تپش قلب, تاکی کاردی, برافروختگی, آریتمی (عوارض کاردیوواسکولار)

توصیه

اگر عوارض فوق قابل تحمل نبود، جایگزینی شربت سالبوتامول یا اسپری سالبوتامول منطقی تر خواهد بود.

- آیا مصرف اسپری سالبوتامول بصورت رگولار (هر ۶ یا ۸ ساعت) یا بصورت “prn” صحیح است؟

- مثال عملی: در نسخه ای با دستور مصرف هر ۶ ساعت برای اسپری سالبوتامول مواجه میشوید.

Rx

Salbutamol spray
2 puffs qid



- طول اثر اسپری سالبوتامول چند ساعت است؟

- کاربرد عملی: مصرف اسپری سالبوتامول تا چند ساعت
من را از حمله مجدد محافظت میکند؟ (اگر بیمار مجبور
به استفاده متوالی از اسپری سالبوتامول شود نشانه
چیست؟) و توصیه به بیمار چیست؟

- آیا تقدم یا تاخّر در مصرف دو اسپری استنشاقی مهم است؟

- مثال عملی: آیا اول اسپری سالبوتامول را استفاده کنم یا اسپری بکلومتازون را؟



- روش پیشگیری از بروز حمله در یک بیمار آسمی ، قبل از فعالیت بدنی چگونه است ؟

- مثال عملی: پسر ۱۲ ساله من اسپری سالبوتامول مصرف میکند؛ قبل از بازی کردن بچه آن را چه جوری به او بدهم؟



- آیا میتوان سالمتروл را بجای سالبوتامول برای درمان حمله آسم استفاده نمود؟
مورد اصلي مصرف سالمتروл چیست؟

- مثال عملی: من سالمتروл را یک بار بجای سالبوتامول استفاده کردم و خوب جواب داد، پس میتوانم آن را هم در موقع حمله آسم استفاده کنم؟

جمع بندی

❑ مورتالیتی در بیماری آسم به دو دلیل رخ می دهد:

❑ ذات بیماری

❑ داروهای مصرفی

❑ توجه به علائم ، پیگیری و تشخیص به موقع و مدیریت بیمار جهت استفاده از داروها

❑ توجه به تداخلات دارویی احتمالی

