

اطلاعات دارویی

خطاهای دارویی / عوارض ناخواسته دارویی / داروی جدید / عوارض ناخواسته دارویی

Amphotericin B

با توجه به افزایش مصرف داروی آمفوتریسین B و درخواست همکاران محترم و بمنظور پیشگیری از بروز خطای تجویز با این دارو، مطالب زیر جهت استحضار اساتید/پزشکان و پرستاران محترم تقدیم می گردد:

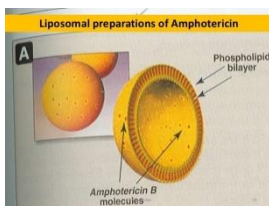
موارد مصرف: عفونت قارچی اسپورتريکوزیس، اسپرژیلوس، کاندیدیازیس، مننژیت کریپتوکوکی در افراد مبتلا به ضعف سیستم ایمنی، عفونت تک‌یاخته ای مانند لیشمانیاز احشایی

۱- اشکال دارویی: آمفوتریسین B در دو نوع معمولی (ملح desoxycholate یا Cholesteryl sulphate) و لیپوزومال در دوز ۵۰ میلی گرمی در دسترس می باشد.

نام دارو	نام تجاری معروف	شکل دارویی	دوز	راه مصرف	موارد مصرف / توضیحات
Amphotericin-B	Fungizone Amphocin,	INJECTION, POWDER, LYOPHILIZED	50 mg	PARENTERAL	شکل دارویی معمولی با ملح desoxycholate
Amphotericin-B		INJECTION, POWDER, LYOPHILIZED	50 mg	PARENTERAL	As Complex with Sodium Cholesteryl Sulphate
Amphotericin-B Liposome	AmBiosome	INJECTION, POWDER	50 mg	PARENTERAL	Treatment of invasive protothecosis. Treatment of invasive sporotrichosis. Treatment of invasive coccidioidomycosis. Treatment of invasive zygomycosis. Treatment of invasive candidiasis. Treatment of invasive fungal infections.

۲- تفاوت آمفوتریسین بی لیپوزومال با نوع ساده آن چیست؟

Liposomal amphotericin B (L-AMB) فرمولاسیونی از دارو است که مولکولهای دارو توسط یک غشاء لیپیدی احاطه شده است. این امر منجر به کاهش عوارض جانبی دارو بدون تغییر در میزان اثر بخشی دارو می شود. غلظت پلاسمایی ایجاد شده با L-AMB بیشتر از نوع ساده می باشد و تجمع و نفوذ آن به بافت های چربی و مغز بیشتر می شود. بنابراین با غلظت و سرعت ثابتی به بافت عفونی می رسد. علت اصلی تولید فرم لیپوزومال دارو کاهش عوارض ناخواسته دارویی بود. آمفوتریسین لیپوزومال به همراه ۵ میکرونی عرضه می گردد. آمفوتریسین معمولی در یخچال و نوع لیپوزومال در دمای محیط قابل نگهداری می باشد.



Thrush infections are usually treated with amphotericin B

نکته: نوع لیپوزومال دارو در صورت وجود نارسایی کلیوی یا احتیاج به تجویز دوز های بالا تجویز شده و قابل جایگزینی با سایر انواع دارو نمی باشد.

۳- عوارض جانبی:

تب و لرز، سردرد، نوروپاتی محیطی. احساس درد در اعصاب محیطی، پارستزی (در تزریق اینترانکال)، تب، بدحالی، تشنج، درد ژنرالیزه. افت فشارخون، آریتمی، آسیتول، فلاشینگ، هایپرتانسیون، فلبیت، ترومبوفلیت. بی‌اشتهایی، کاهش وزن بدن، تهوع، استفراغ، سوءهاضمه، اسهال، کرامپ قسمت فوقانی شکم، گاستروانتریت خونریزی دهنده، ملنا. عملکرد غیرطبیعی کلیوی همراه با هایپوکالمی، ازتمی، ترشح ادرار رقیق (**hyposthenuria**)، اسیدوز توبولی، رسوب فسفات کلسیم در نرونها. اختلال دائمی عملکرد کلیه‌ها، آنوری و اولیگوری (با مصرف مقدار زیاد دارو)، نفروکلکسینوز.

آنمی نورموکروم نورموسیتز، آگرانولوسیتوز، آنوزینوفیلی، لکوسیتوز، لکوپنی، ترومبوسیتوپنی. دوبینی، تاری دید، کاهش شنوایی، وز وز گوش، سرگیجه. نارسایی حاد کبد، هپاتیت، یرقان. هایپوکالمی، هایپومنیزیمی، کاهش وزن. برونکواسپاسم، تنگی نفس، تاکی‌پنه، خس‌خس. سوزش، احساس گزش، تحریک، آسیب بافتی همراه با نشت دارو از رگ به بافت‌های اطراف، ترومبوفلیت، احساس درد در محل تزریق، خارش، راش ماکولوپاپولر. درد مفصلی، درد عضلانی، ضعف عضلانی ناشی از هایپوکالمی، تب، لرز، واکنش‌های آنافیلاکسی، احساس کسالت، احساس درد عمومی.

- مسمومیت و درمان: تظاهرات بالینی: مصرف بیش از حد دارو ممکن است بر عملکرد دستگاه تنفسی و قلبی - عروقی تأثیر بگذارد.

درمان: عمدتاً انجام اقدامات حمایتی است. همدیالیز در مسمومیت آمفوتریسین **B** مؤثر نیست. اغلب لازم است که اختلالات الکترولیتی اصلاح گردد.

۴- موارد منع مصرف و احتیاط:

موارد منع مصرف: حساسیت مفرط به دارو (مگر آنکه درمان دیگری مؤثر نباشد).

موارد احتیاط: در بیماران دچار نارسایی کلیوی با احتیاط مصرف شود.

۵- تداخل دارویی:

در حد امکان باید از مصرف همزمان با آمینوگلیکوزیدها، سیس‌پلاتین، پنتامیدین و دیگر داروهای نفروتوکسیک خودداری شود، زیرا اثرات سمی این داروها برای کلیه افزایش می‌یابد. از آنجا که آمفوتریسین **B** موجب بروز هایپوکالمی می‌شود، مصرف همزمان آن با دیگوکسین خطر بروز مسمومیت با گلیکوزیدهای دیژیتال را افزایش می‌دهد. در صورت مصرف همزمان با گلوکوکورتیکوئیدها، به دلیل کاهش شدید پتاسیم خون، غلظت الکترولیت‌های سرم و عملکرد قلب باید به دقت پیگیری شود. هایپوکالمی ناشی از مصرف آمفوتریسین **B** ممکن است اثرات شل‌کننده‌های عضلات اسکلتی را تشدید کند.

این دارو احتمالاً با افزایش نفوذپذیری غشای سلولی، اثرات فلوسیتوزین و دیگر آنتی‌بیوتیک‌ها را افزایش می‌دهد. زی‌دودین ممکن است اثرات نفروتوکسیک و میلویتوکسیک را افزایش دهد، عملکرد کلیه و خون‌پیگیری شود. کلوتریمازول، فلوکونازول، ایتراکونازول، کتوکونازول و میکونازول می‌توانند مانع اثربخشی آمفوتریسین **B** شوند. کورتیکوستروئیدها و کورتیکوتروپین در مصرف همزمان با آمفوتریسین **B** می‌توانند منجر به ایجاد اختلالات الکترولیتی شده و لازم است بیمار از نظر الکترولیت‌ها و عملکرد قلب مانیتور گردد.

روش آماده‌سازی آمفوتریسین **B**:

محلول قابل انفوزیون، طبق دستور شرکت سازنده و با رعایت شرایط آسپتیک آماده می‌گردد. برای تهیه محلول تزریقی، ۱۰ میلی‌لیتر آب استریل به هر ویال اضافه

می‌شود. برای جلوگیری از رسوب، از محلولهای حاوی سدیم کلراید، الکترولیت‌های دیگر، یا مواد باکتریوستاتیک (مانند بنزیل الکل) نباید استفاده کرد .

از محلول‌های آماده تزریق حاوی رسوبات یا سایر ذرات خارجی نباید استفاده کرد. از قرار دادن دارو در معرض نور خودداری شود. برای انفوزیون وریدی، دارو باید ابتدا از فیلتر که قطر متوسط منافذ آن از یک میکرون بیشتر باشد (۵ میکرون)، استفاده کرد . توصیه شده برای هر ویال یک فیلتر استفاده شود.

انفوزیون باید آهسته صورت گیرد. انفوزیون سریع ممکن است موجب کلاپس قلبی - عروقی شود .

آنتی‌بیوتیک‌ها را نباید با انفوزیون آمفوتریسین B مخلوط کرد. به نظر می‌رسد محلول تزریق وریدی این دارو با مقدار کمی از هیپارین سدیم، هیدروکورتیزون سدیم

سوکسینات و متیل پردنیزولون سدیم سوکسینات سازگار است .

برای تزریق وریدهای انتهایی انتخاب شوند. محل تزریق از نظر بروز ناراحتی یا ترومبوز بررسی شود. در صورت بروز ترومبوز، درمان یک روز در میان در نظر گرفته شود.

آماده سازی آمفوتریسین B لیپوزومال:

برای آماده سازی، پس از افزودن ۱۲ میلی لیتر آب استریل به ویال باید آن را به آرامی تکان داده تا هیچ نشانه ای از رسوب زرد رنگ وجود نداشته باشد. بسته به دوز تجویز شده برای بیمار تعداد مورد نیاز ویال دارو را آماده کرده و در یک سرنگ ۲۰ میلی لیتر استریل با سوزن شماره ۱۸ کشیده می شود. سپس فیلتر را بین سرنگ و سر سرنگ قرار داده و دارو را وارد حجم مورد نظر از سرم دکستروز ۵ درصد نموده و انفوزیون می نماییم. با استفاده از یک فیلتر می توان محتویات ۴ ویال را فیلتر نمود. حجم مورد نیاز از دکستروز طوری انتخاب می شود که پس از رقیق سازی غلظت انفوزیون نهایی ۱ میلی گرم / میلی لیتر برسد. برای کودکان بیمار و بیماران مبتلا به بیماری های قلبی عروقی این دارو بهتر است به غلظت انفوزیون نهایی ۲ میلی گرم / میلی لیتر برسد. اگر ویال در شرایط عادی در بخش و توسط پرستار آماده شود، داروی باید بلافاصله استفاده یا پس از یک ساعت دور ریخته شود. در صورتیکه دارو در شرایط تمیز و آسپتیک آماده / حل شود در خود ویال در دمای محیط تا ۲۴ ساعت و در خود ویال و سرنگ پلی پروپیلنی در یخچال تا یک هفته قابل نگهداری می باشد.

نکته: اطلاعات آماده سازی و نگهداری دارو مربوط به برند Ambisome بوده و ممکن است برای سایر برند های دارو متفاوت باشد.

پایش درمان:

- در بیمارانی که ضعف ایمنی ندارند، قبل از شروع درمان با آمفوتریسین B ، آزمونهای مربوط به حساسیت، بافت شناسی و کشتها باید کامل شده و تشخیص بیماری تأیید شود .
- برای بررسی تحمل دارو و احتمال بروز حساسیت، دارو با غلظت $1\text{mg}/20\text{ ml DW5\%}$ تهیه و طی ۳۰-۱۰ دقیقه انفوزیون شود. از زمان شروع انفوزیون تا ۴ ساعت بعد هد ۳۰ دقیقه فشار خون، ضربان قلب، تعدا تنفس و دمای بدن چک شود.
- حداقل تا چهار ساعت بعد از شروع انفوزیون وریدی، علائم حیاتی هر ۳۰ دقیقه پیگیری شود. تب ممکن است طی ۲-۱ ساعت بروز کند، ولی طی چهار ساعت بعد از قطع مصرف دارو متوقف خواهد شد .
- میزان مصرف و دفع مایعات و همچنین تغییر حجم و رنگ ادرار پیگیری شود. آسیب کلیوی در صورت قطع مصرف دارو هنگام بروز اولین علائم اختلال عملکرد کلیه ممکن است برگشت پذیر باشد .
- غلظت‌های پتاسیم و منیزیم به دقت پیگیری شود. غلظت‌های کلسیم و منیزیم دو بار در هفته اندازه گیری گردد. آزمون‌های عملکرد کلیه و کبد و همچنین شمارش سلولهای خون به طور منظم انجام شود (اغلب ۲ بار در هفته .
- شدت بعضی از عوارض جانبی را می توان با تجویز آسپیرین، استامینوفن، آنتی‌هیستامین‌ها، ضداسفراغ‌ها، مپریدین، و یا دوزهای اندکی از کورتیکواستروئیدها؛ اضافه کردن بافر فسفات به محلول؛ و همچنین با مصرف یک روز در میان دارو کاهش داد. در صورت بروز واکنش‌های شدید باید مصرف دارو تا مدتی قطع گردد .
- هر ویال آمفوتریسین لیپوزومال حاوی ۹۰۰ میلیگرم سوکروز می باشد که در بیماران دیابتی باید مد نظر قرار گیرد.
- در بیماران تحت دیالیز احتیاجی به تنظیم دوز آمفوتریسین لیپوزومال وجود ندارد.

دکتر ناصر هداوند

بخش خدمات و مراقبتهای دارویی - مرکز آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی

- 1- **Aspergillus (systemic infection):** 3 to 5 mg/kg/day
 - 2- **Aspergillosis (invasive) in HIV-infected patients (alternative to preferred therapy) (off-label use):** 5 mg/kg/day until infection resolution and CD4 count >200 cells/mm³ (HHS [OI adult 2015])
 - 3- **Candidiasis:**
 - *Empiric therapy:* 3 to 5 mg/kg/day (Pappas 2009)
 - *Endocarditis:* 3 to 5 mg/kg/day (with or without flucytosine) for 6 weeks after valve replacement; **Note:** If isolates susceptible and/or clearance demonstrated, guidelines recommend step-down to fluconazole; also for long-term suppression therapy if valve replacement is not possible (Pappas 2009)
 - *General invasive disease:* 3 to 5 mg/kg/day with oral flucytosine (off-label combination; Pappas 2009)
 - *Meningitis:* 3 to 5 mg/kg/day with or without oral flucytosine (off-label combination; Pappas 2009)
 - *Osteoarticular:* 3 to 5 mg/kg/day for several weeks, followed by fluconazole for 6 to 12 months (osteomyelitis) or 6 weeks (septic arthritis) (Pappas 2009)
- Systemic infection:* Manufacturer's labeling: 3 to 5 mg/kg/day

٤ - عوارض دارویی:

Cardiovascular: Hypertension , tachycardia, peripheral edema, edema , hypotension, chest pain localized phlebitis,

Central nervous system: Chills, insomnia , headache, pain, anxiety, confusion

Dermatologic: Skin rash (5% to 25%), pruritus (11%)

Endocrine & metabolic: Hypokalemia (31% to 51%), hypomagnesemia (15% to 50%), hyperglycemia (8% to 23%), hypocalcemia (5% to 18%), hyponatremia (9% to 12%), hypervolemia (8% to 12%)

Gastrointestinal: Nausea (16% to 40%), vomiting (11% to 32%), diarrhea (11% to 30%), abdominal pain (7% to 20%), constipation (15%), anorexia (10% to 14%)

Genitourinary: Nephrotoxicity (14% to 47%), hematuria (14%)

Hematologic & oncologic: Anemia (27% to 48%), leukopenia (15% to 17%), thrombocytopenia (6% to 13%)

Hepatic: Increased serum alkaline phosphatase (7% to 22%), hyperbilirubinemia ($\leq 18\%$), increased serum ALT (15%), increased serum AST (13%), abnormal hepatic function tests (not specified) (4% to 13%)

Hypersensitivity: Transfusion reaction (9% to 18%)

Infection: Sepsis (7% to 14%), infection (11% to 13%)

Neuromuscular & skeletal: Weakness (6% to 13%), back pain (12%)

Renal: Increased serum creatinine (18% to 40%), increased blood urea nitrogen (7% to 21%)

Respiratory: Dyspnea (18% to 23%), pulmonary disease (14% to 18%), cough (2% to 18%), epistaxis (9% to 15%), pleural effusion (13%), rhinitis (11%)

Miscellaneous: Infusion related reactions (4% to 21%; fever [7% to 24%], chills [6% to 24%], vomiting [4% to 16%], nausea [8% to 14%], dyspnea [5% to 10%], tachycardia [2% to 10%], hypertension [2% to 9%], vasodilation [5%], hypotension [4%], hyperventilation [1%], hypoxia [$\leq 1\%$])

2% to 10%:

Cardiovascular: Atrial fibrillation, bradycardia, cardiac arrest, cardiac arrhythmia, cardiomegaly, facial edema, flushing, heart valve disease, orthostatic hypotension, vascular disorder, vasodilatation

Central nervous system: Dizziness (7% to 9%), abnormality in thinking, agitation, coma, depression, drowsiness, dysesthesia, dystonia, hallucination, malaise, nervousness, paresthesia, rigors, seizure

Dermatologic: Diaphoresis (7%), alopecia, cellulitis, dermal ulcer, dermatological reaction, maculopapular rash, skin discoloration, urticaria, vesiculobullous dermatitis, xeroderma

Endocrine & metabolic: Hyponatremia (4%), acidosis, hyperchloremia, hyperkalemia, hypermagnesemia, hyperphosphatemia, hypophosphatemia, increased lactate dehydrogenase, increased nonprotein nitrogen

Gastrointestinal: Gastrointestinal hemorrhage (10%), aphthous stomatitis, dyspepsia, dysphagia, enlargement of abdomen, eructation, fecal incontinence, flatulence, gingival hemorrhage, hematemesis, hemorrhoids, hiccups, increased serum amylase, intestinal obstruction, mucositis, rectal disease, stomatitis, xerostomia

Genitourinary: Dysuria, toxic nephrosis, urinary incontinence, vaginal hemorrhage

Hematologic & oncologic: Blood coagulation disorder, bruise, decreased prothrombin time, hemophthalmos, hemorrhage, hypoproteinemia, increased prothrombin time, oral hemorrhage, petechia, purpura

Hepatic: Hepatic injury, hepatic veno-occlusive disease, hepatomegaly

Hypersensitivity: Delayed hypersensitivity, hypersensitivity reaction

Immunologic: Graft versus host disease

Infection: Herpes simplex infection

Local: Inflammation at injection site

Neuromuscular & skeletal: Arthralgia, myalgia, neck pain, ostealgia, tremor

Ophthalmic: Conjunctivitis, dry eyes

Renal: Acute renal failure, renal failure, renal function abnormality

Respiratory: Hypoxia (6% to 8%), asthma, atelectasis, dry nose, flu-like symptoms, hemoptysis, hyperventilation, pharyngitis, pneumonia, pulmonary edema, respiratory alkalosis, respiratory failure, respiratory insufficiency, sinusitis