



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی مازندران

معاونت غذا و دارو
دفتر تحقیق و توسعه

مانیتورینگ پارامترهای آزمایشگاهی داروهای پرعارضه



الحمد لله
الرحمن
الرحيم





مقدمه:

دارودرمانی در کنار سایر روش‌های غیردارویی یکی از اساسی‌ترین روش‌ها در پیشگیری، کنترل یا درمان بیماری‌ها می‌باشد. اما در بسیاری از موارد عوارض دارویی و یا عدم حصول غلظت درمانی مناسب، مانع از تحقق اهداف درمانی می‌گردد. عوارض درمانی ممکن است پذیرش بیمار را کاهش داده یا خطراتی را برای بیمار به دنبال داشته باشد، به گونه‌ای که حتی منجر به قطع روند درمان یا تغییر رژیم دارویی گردد. در برخی از موارد افتراق عوارض دارو با علائم بیماری به راحتی مقدر نبوده و ممکن است موجب گمراه شدن پزشک و کادر درمان، تشخیص نادرست و اتخاذ رویکرد درمانی نامناسب گردد. هم‌چنین در پاره‌ای از موارد ممکن است عوارض دارو از علائم بیماری پیشی گرفته و حتی سلامت و حیات بیمار را تهدید نماید. گاهی عوارض دارو برگشت‌ناپذیر بوده با قطع دارو بهبود نمی‌یابد یا بهبودی کامل آن به طول می‌انجامد. عوارض جانبی دارو در بسیاری از کشورها جزء ۱۰ علت اول مرگ و میر است و می‌تواند موجب افزایش مدت بستری شده و دولت‌ها را متحمل بار مالی سنگینی نماید.

از آن جایی که اغلب عوارض دارویی وابسته به دوز است، با تنظیم دوز دارو، عوارض کنترل شده و با افزایش دوز، عوارض تشدید می‌گردد. لیکن عوامل متعددی در تعیین سطح سرمی نهایی دارو تاثیرگذار هستند، در میان این عوامل می‌توان از تداخلات دارویی، دوزاژ نامناسب، شرایط فیزیولوژیک نظیر سن، جنس، بارداری، تغییرات وزن، نژاد و ...؛ شرایط پاتولوژیک نظیر بیماری‌های زمینه‌ای کبدی و کلیوی، بیماری‌های جذب، دیالیز، خونریزی، تغییر در خصوصیات اتصال پروتئینی دارو و ... نام برد.

به علاوه در بسیاری از موارد رابطه منحنی دوز-اثر خطی نبوده، کاهش یا افزایش دوز دارو نسبت مستقیمی با تغییرات سطح سرمی دارو ندارد. از سوی دیگر برای داروهای با پنجره درمانی باریک مساله تنظیم دوز دارو در محدوده درمانی، پیچیده‌تر شده و ممکن است غلظت دارو پائین‌تر از سطح درمانی بوده و منجر به ناکارآمدی دارو گردد، یا از محدوده درمانی تجاوز نموده و سمیت و بروز عوارض جانبی جدی را به دنبال داشته باشد. علاوه بر موارد فوق ضروری است عوارض ناشی از دارو در محدوده غلظت درمانی نیز به دقت پایش شده و با بررسی پارامترهای کلینیکی و پاراکلینیکی لازم رویکرد درمانی مناسب، در زمان مناسب اتخاذ شود. لذا به نظر می‌رسد انجام پایش‌های دقیق بالینی و آزمایشگاهی



عوارض و سطح سرمی داروها در فواصل زمانی مناسب، به ویژه در مورد داروهای با پنجره درمانی باریک نیازمند توجه ویژه و اتخاذ تصمیمات و ارائه راهکار در این راستا می‌باشد.

چالش‌های فوق از یک سو و پیشرفت علم آنالیز و تجهیزات آزمایشگاهی از سوی دیگر موجب شده پایش سطح سرمی دارو (Therapeutic Drug Monitoring) و سایر پارامترهای پاراکلینیکی متأثر از دارو (نظیر تعداد سلول‌های مختلف خونی، تست‌های عملکرد کبدی و کلیوی، تست‌های انعقادی، بررسی سطح هورمون‌ها، الکتروولیت‌ها، گلوکز، لیپیدها، مواد دفعی و ...) در سال‌های اخیر به طور جدی به حیطة درمان ورود پیدا کرده تا جایی که در کشورهای پیشرفته برای تعدادی از داروها به یکی از ارکان اصلی درمان تبدیل شده و از این باب تلاش می‌شود با انجام دارودرمانی صحیح، دقیق و متکی بر مستندات آزمایشگاهی بیمار از آسیب و روند درمان از خطا حفظ شود.



دسته دارویی	تست	پایش و فواصل زمانی انجام تست	علت	ملاحظات
ضدتشنج‌ها	تست عملکرد کبد		عوامل مرتبط با آسیب کبدی	کاربامازپین، اتوسوکسماید، فلبامات و والپروات، پایش عملکرد کبدی منظم نیاز دارند. *اکثر ضدتشنج‌ها، در اختلالات کبدی، به تنظیم دوز یا احتیاط در مصرف نیازمند هستند.
	شمارش کامل سلول‌های خونی	کاربامازپین: در شروع، ماهانه برای ۲-۳ ماه، سپس حداقل یک سال در میان. فلبامات: در شروع، به طور متناوب حین درمان و پس از گذشت مدت قابل توجهی از قطع	می‌تواند موجب سرکوب مغز استخوان شود.	
	عملکرد کلیه	کاربامازپین: تست ادرار و پایش BUN در شروع و به صورت دوره‌ای	می‌تواند موجب اختلال عملکرد کلیوی شود.	اکثر ضدتشنج‌ها در اختلالات کلیوی به تنظیم دوز یا احتیاط نیاز دارند.
	HLA-B * 1502 ژنوتیپ	کاربامازپین: در شروع برای بیماران در معرض خطر (به عنوان مثال افراد آسیایی تبار)	آل HLA-B * 1502 با بروز واکنش‌های جدی پوستی مرتبط است.	شیوع بالا (۱۵٪) در هنگ کنگ، تایلند، مالزی و بخش‌هایی از فیلیپین، و سپس در تایوان (۱۰٪)، چین شمالی (۴٪)، ژاپن و کره (۱٪) در آسیای جنوبی شامل هند احتمال خطر ۲-۴٪ است اما در برخی گروه‌ها خطر بیشتر است.
	شمارش پلاکت، تست انعقاد	والپروات: پایش تعداد پلاکت و تست انعقاد در شروع، به صورت دوره‌ای، و قبل از عمل جراحی. پارامترهای انعقادی در بارداری پایش شود.	می‌تواند موجب ترومبوسیتوپنی شود.	
	سطح آمونیاک	والپروات: در موارد لتارژی، تهوع، تغییر سطح هوشیاری، هپاتوآسیب، توپیرامات: در صورت بروز نشانه‌های آنسفالوپاتی	می‌تواند موجب افزایش سطح آمونیاک خون شود.	مصرف هم‌زمان والپروات/توپیرامات خطر را بیشتر می‌کند.
	بی‌کربنات	توپیرامات: در شروع و به صورت دوره‌ای ژونیسامااید: در شروع و به صورت دوره‌ای	می‌تواند موجب اسیدوز متابولیک شود	
	عملکرد تیروئید	اکس کاپازپین: ارزیابی سطح هورمون تیروئید در نظر گرفته شود (فواصل مشخص نیست).	ممکن است سطح تیروکسین Total (T4) یا آزاد را کاهش دهد.	T3 و TSH معمولاً بدون تغییر باقی می‌مانند.



دسته دارویی	تست	پایش و فواصل زمانی انجام تست	علت	ملاحظات
ضدتشنج‌ها	سدیم	<p>اکس کاربازپین:</p> <p>*پایش دوره‌ای به ویژه در صورت بروز علائم هایپوناترمی مثل تهوع، سردرد، احساس ناراحتی، لتارژی، تغییر سطح هوشیاری و تشنج.</p> <p>*در نارسایی قلب، در موارد بدتر شدن بیماری با احتیاط مایعات پایش صورت پذیرد.</p> <p>*در بیمارانی که اختلالات کلیوی همراه با کاهش سدیم دارند در شروع، در مدت ۲ هفته، ماهانه به مدت ۳ ماه و در صورت تشخیص بالینی، پایش صورت پذیرد.</p> <p>*در بیماران مصرف کننده داروهای کاهنده سدیم مثل دیورتیک‌ها پایش دوره‌ای در نظر گرفته شود. (Canadian labeling):</p> <p>در شروع، در مدت ۲ هفته، ماهانه به مدت ۳ ماه و در صورت تشخیص بالینی، پایش صورت پذیرد.)</p>	می‌تواند موجب کاهش سطح سدیم خون شود.	<p>هایپوناترمیا معمولاً در ۳ ماه اول درمان اتفاق می‌افتد. در صورت بروز، کاهش دوز، محدودیت مصرف مایعات یا قطع آن در نظر گرفته شود.</p> <p>Canadian labeling محدودیت مصرف مایعات در بیماران با نارسایی قلبی همراه با هایپوناترمی را توصیه می‌کند.</p>
	سطح سرمی ضدتشنج‌ها	<p>دلایل پایش سطح:</p> <p>*لودینگ دوز یا تغییر دوز</p> <p>*برای رسیدن به سطح هدف در بیمارانی که به طور مناسب کنترل شده‌اند و کمترین عوارض جانبی را نشان داده‌اند.</p> <p>*سمیت احتمالی</p> <p>*تغییر زیاد سطح (فنی توثین)</p> <p>*شروع/قطع داروهای دارای تداخل</p> <p>*بیماری یا تغییرات فیزیولوژیک (مانند بارداری، نقص عملکرد کلیه)</p> <p>*کنترل ضعیف</p> <p>*تغییر تجویز مصرف دارو همراه یا بدون غذا مثل والپروات</p> <p>*جذب ناقص مؤثر فنی توثین، کاربامازپین</p> <p>*تغییر شکل دارویی (فنی توثین، والپروات)</p> <p>*تغییر برند تجاری (فنی توثین)</p>	داروهای با شاخص درماتی باریک	<p>*سطح درمانی در بیشتر داروها به خوبی حاصل نشده است (مثلاً والپروات، داروهای جدید مثل لاموتریژین و غیره)</p> <p>*سودمندی پایش روتین سطح سرمی / خونی بدون تشخیص بالینی نامشخص است.</p> <p>*سطح خونی معمولاً صبح بلافاصله قبل از دوز اولیه پایش می‌شود.</p> <p>*پایش حداکثر غلظت ممکن است به ارزیابی سمیت برخی از داروها مثل کاربامازپین کمک کند (قرص: ۵-۴ ساعت بعد از دوز، سوسپانسیون: ۱/۵ ساعت بعد از دوز، قرص آهسته رهش: ۱۲-۳ ساعت بعد از دوز)</p> <p>*فنی توثین آهسته رهش ۱۲-۴ ساعت بعد از دوز، دی والپروات حدود ۴ ساعت بعد از دوز</p> <p>*پایش سطح معمولاً بعد از حداقل ۵-۴ نیمه عمر یعنی در سطح ثابت صورت پذیرد.</p> <p>*والپروات، فنی توثین: سطح آزاد دقیق‌تر از سطح کلی در بیماری کبد و کلیه، سالمندان و هایپرلیپیدمی است.</p>



دسته دارویی	تست	پایش و فواصل زمانی انجام تست	علت	ملاحظات
دیگوکسین	سطح دیگوکسین	دلایل پایش سطح دیگوکسین: مسمومیت احتمالی اطمینان از دستیابی به محدوده درمانی دارو Suspected non-adherence بیماری یا تغییر فیزیولوژیک مثل نقص عملکرد کلیه و بیماری تیروئید شروع یا توقف یک داروی دارای تداخل تغییر دوز دارو: بعد از ۵ تا ۷ روز پایش شود.	انديس درمانی باریک	دوز درمانی: نارسایی قلب: ۰/۵-۱ ng/ml فیبریلاسیون بطنی: ۲ ng/ml یا کمتر *پایش سطح حداقل ۸-۶ ساعت بعد از دوز صورت پذیرد. *در اختلال کلیوی شدید ممکن است رسیدن به غلظت خونی ثابت ۲۰-۱۵ روز طول بکشد.
	الکترولیت‌ها	دوره‌های	هایپوکلسمی، هایپومگنیزمی، و هایپرکلسمی احتمال مسمومیت را افزایش می‌دهد.	بیماران مصرف کننده دیورتیک‌ها یا آمفوتریسین به علت احتمال اختلالات الکترولیتی به دقت پایش شوند.
	کراتینین سرم	دوره‌های	حذف کلیوی	در اختلالات کلیوی تنظیم دوز لازم است.
دیورتیک‌ها (تیازیدی، لوپ)	الکترولیت‌ها (مثل پتاسیم، سدیم، منیزیم، کلسیم، بی‌کربنات)	طی یک هفته پس از شروع، به طور متناوب در طی چند ماه اول (دیورتیک‌های لوپ)، سپس به صورت دوره‌ای (حداقل سالانه). پایش سطح پتاسیم طی ۴ هفته پس از شروع یا افزایش دوز تکرار شود. در صورت تهوع و استفراغ یا دریافت داخل وریدی مایعات یا بروز علائم پایش صورت پذیرد. پایش دقیق در موارد سندرم کیدی-کلیوی مورد نیاز است.	دیورتیک‌های لوپ و تیازیدها ممکن است موجب هایپوکلسمی، هایپومگنیزمی و الکلوز متابولیک شوند. دیورتیک‌های لوپ موجب از دست دادن کلسیم و تیازیدها موجب احتباس آن می‌شوند.	نشانه‌های اختلال مایعات و الکترولیت شامل خشکی دهان، تشنگی، ضعف، لتارژی، خواب‌آلودگی، بی‌قراری، میالژی، کرامپ‌های عضلانی، هایپو‌ناترمی، کاهش خروج ادرار، ضریب قلب بالا، گیجی، تشنج و عوارض گوارشی مثل تهوع و استفراغ می‌باشد. هایپوکلسمی ناشی از دیورتیک وابسته به دوز است و در هفته اول ظاهر می‌شود و طی یک ماه به سطح ثابت می‌رسد. تصحیح کمبود منیزیم می‌تواند تصحیح کمبود پتاسیم را تسهیل نماید.
	گلوکز	در شروع، و حداقل سالی یک بار. به صورت دوره‌ای در بیماران دیابتی یا بیماران مشکوک به دیابت تاخیری	ممکن است موجب افزایش سطح گلوکز شود.	مقدار افزایش متفاوت و وابسته به دوز است. میزان افزایش در بیماران دیابتی یا پرده‌دیابتی بیشتر است.
	عملکرد کلیه (Scr، BUN)	در شروع، به طور متناوب طی چند ماه اول (دیورتیک‌های لوپ)، سپس دوره‌ای (یک یا دو بار در سال)	می‌تواند موجب کاهش جریان خون کلیه و نفریت بینابینی الرژیک شود.	ترشح بیش از حد ادرار به مدت طولانی و دهیدراته شدن ممکن است موجب ایسکمی کلیه و آسیب غیرقابل بازگشت به آن شود که مشخصه‌ی آن افزایش کراتینین سرم بوده که با دهیدراته کردن، بازگشت پذیر نیست.
	اوریک اسید	۶-۲ هفته بعد از شروع و به صورت مرتب	ممکن است سطح اسید اوریک را افزایش دهد.	معمولاً در بیمارانی که سابقه نقرس ندارند میزان این افزایش کم و از نظر بالینی بی‌اهمیت است. هیدروکلر تیازید: با دوز ۵۰mg در روز یا کمتر که رایج نیست. لوپ: رایج نیست.



دسته دارویی	تست	پایش و فواصل زمانی انجام تست	علت	ملاحظات
مشتقات فیبریکاسید (مثل جم فیبروزیل و فنونفیبرات)	تست کبدی		افزایش آنزیم‌های کبد، بیلی‌روبین و سنگ صفرا مشاهده شده است.	* کاهش هموگلوبین، هماتوکریت و گلبول سفید معمولاً تثبیت می‌شود، ولی آنمی، لکوپنی، ترومبوسیتوپنی و هایپوپلازی مغز استخوان گزارش شده است. * ریسک فاکتورهای التهاب میوسیت شامل مصرف جم فیبروزیل، استاتین‌ها و ضعف عملکرد کلیه می‌باشد.
	کراتین کیناز	در صورت بروز علائم (ضعف ماهیچه، سختی یا درد)	خطر التهاب میوسیت و رایدومیولیز	* در صورت افزایش کراتین کیناز به بیش از ۱۰ برابر حداکثر میزان نرمال و بروز هم‌زمان علائم عضلانی دارو قطع شود. فعالیت ورزشی یا تروما ممکن است کراتین کیناز را افزایش دهد. در اختلالات کبدی یا کلیوی تنظیم دوز یا اجتناب از مصرف ضروری است.
	شمارش کامل خون	جم فیبروزیل: دوره‌ای در طی ۱۲ ماه اول	ممکن است موجب کاهش هموگلوبین، هماتوکریت و گلبول سفید شود.	
لیتیم	عملکرد تیروئید	T4 و TSH در شروع و سالانه	می‌تواند موجب هایپوتیروئیدسم شود.	* دیورتیک های لوپ، تیازیدی، نگهدارنده‌ی پتاسیم، ACEIs/ARBs، مترونیدازول و NSAIDs سطح لیتیم را افزایش می‌دهند. * فلوکستین ممکن است باعث افزایش یا کاهش سطح آن شود. * استازولامید، توفیلین و کافئین سطح لیتیم را کاهش می‌دهد. * ۱۲-۸ ساعت بعد از دریافت دوز، پایش انجام شود. * سطح درمانی ۰/۶-۱/۲meq/l می‌باشد.
	شمارش کامل سلول‌های خونی	در شروع و در صورت بروز علائم	می‌تواند موجب لکوسیتوز شود.	
	الکترولیت‌ها	در شروع، سالانه و در صورت بروز علائم	در بیماران دهیدراته یا بیمارانی که سدیم از دست داده‌اند از مصرف آن اجتناب شود.	
	سطح سرمی لیتیم	۲ بار در هفته تا تثبیت غلظت سرمی و شرایط بالینی سپس حداقل هر ۲ ماه و در صورت بروز علائم * در صورت مصرف هم‌زمان با ACEI/ARB یا دیورتیک با تناوب بیشتری پایش شود (در صورت امکان از مصرف هم‌زمان خودداری شود). * در صورت مصرف هم‌زمان با مترونیدازول یا فلوکستین به دقت پایش شود. * هنگامی که بیمار مصرف NSAID ها را شروع یا قطع می‌کند، پایش شود.	شاخص درمانی باریک	
	تست بارداری	در زنان در سنین باروری، در شروع و در زمان شک به بارداری	در ۳ ماهه اول بارداری ممکن است ترانژن باشد	
عملکرد کلیه	کراتینین سرم، آنالیز ادرار، BUN، و وزن مخصوص ادرار یا اسمولالیته آن در شروع، سالانه و در صورت بروز علائم	عملکرد کلیه می‌تواند روی سطح لیتیم تاثیر بگذارد. لیتیم می‌تواند روی عملکرد کلیه تاثیر بگذارد.		



دسته دارویی	تست	پایش و فواصل زمانی انجام تست	علت	ملاحظات
گلیتازون‌ها (پیوگلیتازون)	تست کبدی (ALT)	در شروع و به صورت دوره‌ای، براساس نظر متخصصین بالینی، یا در صورت بروز علائم سمیت کبدی (مثل تهوع، استفراغ، دردهای شکمی، زردی، ادرار تیره، خستگی، از دست دادن اشتها) **بعضی از متخصصین هر ۳-۶ ماه پایش می‌کنند.	به ندرت با سمیت کبدی و نارسایی کبد مرتبط است.	در صورتی که ALT علی‌رغم پایش مجدد بیش از ۳ برابر حد نرمال بود یا بیمار دچار زردی بود، مصرف دارو قطع شود.
متفورمین	هموگلوبین، هماتوکریت، گلبول قرمز خون	در شروع و حداقل سالانه	می‌تواند موجب کمبود B12 و آنمی مگالوبلاستیک شود	در نارسایی کلیوی منع مصرف دارد (کراتینین سرم 1/4 mg/dL در زنان یا 1/5 mg/dL در مردان یا کلیترانس کراتینین غیرطبیعی)
	کراتینین سرم	در شروع و حداقل سالانه (Canadian labeling هر ۶ ماه توصیه می‌کند).	نارسایی کلیوی می‌تواند موجب تجمع متفورمین و اسیدوز لاکتیک شود.	Canadian labeling: در صورتی که کراتینین سرم 124 umol/L در زنان یا 136umol/L در مردان یا کلیترانس کراتینین <60 ml/min باشد منع مصرف دارد.
نیاسین	تست عملکرد کبد (AST، ALT)	در شروع، سپس هر ۱۲-۶ هفته به مدت یک سال سپس دوره ای (مثلاً هر ۶ ماه)	سمیت کبدی وابسته به دوز	اگر افزایش عملکرد کبد ۳ برابر حداکثر میزان نرمال باقی بماند یا با تهوع، تب و/یا احساس ناراحتی همراه باشد، مصرف دارو قطع شود.
	اوریک اسید	در شروع، سپس ۸-۶ هفته بعد، سپس سالانه یا در صورت تشخیص بالینی	ریسک هایپراورمی وابسته به دوز	در بیمارانی که مستعد نقرس هستند با احتیاط مصرف شود.
	گلوکز ناشتا	در شروع، ۶ تا ۸ هفته بعد سپس سالانه یا در صورت تشخیص بالینی	اختلال تحمل گلوکز وابسته به دوز	بیماران دیابتی یا در خطر دیابت باید در چند ماه اول بعد از شروع یا افزایش دوز گلوکزشان به صورت دقیق پایش شود.
	کراتین کیناز	به صورت دوره‌ای (U.S. Labeling): در صورت بروز درد عضلانی یا ضعف	خطر رابدومیولیز	ریسک فاکتورها شامل استفاده از استاتین‌ها به ویژه در سالمندان و بیماران مبتلا به دیابت، اختلال کلیوی یا کم کاری تیروئید کنترل نشده و هایپوکالمی می‌باشد.
	پتاسیم	دوره‌ای (U.S. Labeling): در صورت بروز درد عضلانی یا ضعف	خطر رابدومیولیز	هایپوکالمی زمینه خطر رابدومیولیز را مستعد می‌کند و رابدومیولیز می‌تواند موجب هایپرکالمی شود.
	فسفر	به صورت دوره‌ای در بیمارانی که در معرض خطر کاهش فسفات خون هستند.	خطر کاهش سطح فسفر وابسته به دوز	معمولاً کم و گذرا
داروهای آرتريت روماتوئید	متنوع		اغلب داروها زمینه سمیت جدی را دارند.	پایش جهت داروهای بیولوژیک و غیربیولوژیک ضد روماتوئید (DMARDs) انجام شود.



دسته دارویی	تست	پایش و فواصل زمانی انجام تست	علت	ملاحظات
آنتاگونیست آلدوسترون (اسپیرونولاکتون)	پتاسیم و عملکرد کلیه (مانند کراتینین سرم)	ارزیابی پتاسیم و عملکرد کلیه در شروع، ۳ و ۷ روز پس از شروع، ماهانه به مدت ۳ ماه و سپس هر ۳ ماه. شروع مجدد پایش در صورت افزودن مهارکننده‌های ACE یا ARB یا افزایش دوز آن‌ها.	آنتاگونیست‌های آلدوسترون می‌توانند موجب هایپرکالمی و بدتر شدن عملکرد کلیه شوند.	در صورتی که کراتینین سرم $2/5 \text{ mg/dL} < 221 \text{ umol/L}$ در مردان و $2 < \text{mg/dL}$ $176/8 \text{ umol/L}$ در زنان (برای اسپیرونولاکتون $\leq 200 \text{ umol/L}$ در CCS) یا $\text{CrCl} \leq 30 \text{ mL}$ یا $\text{min} \leq 5 \text{ mEq/L}$ (برای اسپیرونولاکتون $\leq 5.2 \text{ mmol/L}$ در CCS). در صورت پتاسیم سرم $> 5/5 \text{ mEq/L}$ دوز کاهش یابد یا قطع شود. *برچسب اسپیرونولاکتون: در صورت پتاسیم $> 5 \text{ mEq/L}$ یا $\text{SCr} > 4 \text{ mg/dL}$ قطع شود.
ARB یا ACEI	پتاسیم و سرم کراتینین	پایش سطح پتاسیم و کراتینین سرم در هفته اول تا دوم شروع دارو (در هفته اول برای سالمندان) و بعد از افزایش دوز، سپس در ۳-۴ هفته اگر ثابت ماند. اگر کراتینین سرم افزایش یافت مجدداً در ۳-۴ هفته و مجدداً در ۳-۴ هفته پایش شود. سپس یک یا دو بار در سال، یا در صورتی که وضعیت بیمار یا داروهایش تغییر کند. بیماران با ریسک کمتر با سطح سرمی پتاسیم $4/5 \text{ mEq/L}$ یا کمتر، می‌توانند ۳-۴ هفته قبل از پایش اولیه صبر کنند. برچسب محصول عموماً توصیه می‌کند اگر دارو همراه با پتاسیم یا دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم تجویز شده است، پایش پتاسیم به صورت متناوب انجام شود.	پرفیوژن کلیه در برخی از بیماران شدیداً به آنژیوتانسین وابسته است	اگر پتاسیم از $5/5 \text{ mEq/L}$ بیشتر شد دارو قطع شود. اگر کراتینین سرم در ۲ ماه اول شروع دارو علی‌رغم کاهش دوز بیشتر از ۳۰٪ افزایش پیدا کرد، دارو قطع شود. ریسک فاکتورها برای عوارض نامطلوب کلیوی: دیابت؛ مصرف NSAID؛ سیکلوسپورین، یا دیورتیک؛ سختی عروق کلیوی (ریسک‌ها: سالمندان، زنان، مصرف سیگار، کلسترول بالا)؛ $\text{GFR} < 60$ mL/min ؛ نارسایی قلبی؛ از دست دادن سدیم؛ پایین بودن آلومین؛ اترواسکلروزیس؛ دهیدراته بودن؛ فشار خون بالا یا پایین. شواهدی مبنی بر بی‌خطرتر بودن استفاده از ARB ها برای کلیه‌ها نسبت به ACEI وجود ندارد.



دسته دارویی	تست	پایش و فواصل زمانی انجام تست	علت	ملاحظات
ضد آریتمی‌ها	تست عملکرد کبدی	آمیودارون: در شروع و هر ۶ ماه	سمیت کبدی	آمیودارون: افزایش آنزیم‌های کبدی ممکن است بدون نشانه باشد، ممکن است علی‌رغم ادامه آمیودارون کاهش یابد یا به صورت هیپاتیت پیشرفت کند که می‌تواند کشنده باشد. آمیودارون: اگر تست‌های عملکرد کبدی بیشتر از ۳ برابر حداکثر میزان نرمال باشد، یا در بیماری که سطح اولیه LFTs بالا است ۲ برابر باشد، دوز کاهش یابد یا قطع شود.
	سطح پتاسیم	فلیکائینید: در شروع	اختلال پتاسیم ممکن است موجب تداخل در اثر دارو شود.	قبل از تجویز هایپوکالمی یا هایپرکالمی تصحیح شود.
	تست عملکرد تیروئید	آمیودارون: در شروع و هر ۶ ماه	ممکن است موجب کم کاری یا پرکاری تیروئید شود.	احتمال بروز پرکاری تیروئید ممکن است تا ۱۰٪ باشد. احتمال بروز کم کاری تیروئید ممکن است تا ۲۲٪ باشد. گزینه‌های درمانی شامل قطع دارو؛ لووتیروکسین برای کم کاری تیروئید؛ و کورتیکواستروئیدها، داروهای ضد تیروئید یا عمل جراحی برای پرکاری تیروئید است.
سطح آنتی آریتمی‌ها	فلکائینید: پایش منظم و دوره‌ای می‌تواند مفید باشد. نارسایی قلبی (غلظت هدف $0.7-1 \text{ mcg/mL}$ < توصیه می‌شود). نارسایی کبدی (پایش اولیه و متناوب جهت حصول دوز راهنما ضروری است) نارسایی شدید کلیوی $\text{CrCl } 35 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ یا کمتر) پایش متناوب - مطابق Cana - dian Labeling جهت حصول دوز راهنما ضروری است. نارسایی کلیوی متوسط (ممکن است) - حین تنظیم دوز مفید باشد) در مصرف همراه آمیودارون دوز راهنما اکیداً توصیه می‌شود. استفاده در سالمندان (مطابق - Canadi an Labeling جهت حصول دوز توصیه می‌شود) مگز پلتین: در صورت تداخلات دارویی احتمالی (فنی توئین، ریفامپین، فنوباربیتال، سایمتیدین)	شاخص درمانی باریک	محدوده درمانی فلکائینید $0.2-1 \text{ mcg/mL}$ می‌باشد. دوز فلکائینید را فقط زمانی افزایش دهید که حدود ۴ روز به سطح ثابت رسیده باشد (در نقص کلیه و کبد بیشتر) %محدوده درمانی مگز پلتین $0.5-2 \text{ mcg/mL}$ می‌باشد. حداکثر غلظت دارویی ۲-۳ ساعت بعد از دوز اتفاق می‌افتد. حداکثر غلظت را هنگامی که مسمومیت (مثل عوارض جانبی سیستم عصبی مرکزی) مورد نظر است، ارزیابی کنید. غلظت را هنگامی که تاثیر (کنترل آریتمی) مورد نظر است، ارزیابی کنید.	



دسته دارویی	تست	پایش و فواصل زمانی انجام تست	علت	ملاحظات
داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs)	کراتینین سرم	به صورت دوره‌ای. بیماران با خطر بالا، در چند هفته اول به صورت هفتگی پایش شوند.	مهار پروستاگلندین جریان خون کلیه را کاهش می‌دهد، سایر جراحات کلیه	<p>• اگر علائم و نشانه‌ها مویب گسترش بیماری کلیوی بود، مصرف قطع شود.</p> <p>• بیماران با خطر بالا: نارسایی قلبی، آسیب، اختلال کلیوی (با احتیاط مصرف شود)، مصرف دیورتیک یا ACEI/ARB، سن بالای ۶۰ سال با سایر بیماری‌های هم‌زمان، فشار خون بالا، از دست دادن سدیم یا حجم، مصرف طولانی مدت.</p> <p>• برخی NSAID ها در اختلال کلیه پیشرفته منع مصرف دارند (مانند: دیکلوفناک (کانادا)، ناپروکسن (کانادا)، کتورولاک) یا توصیه نمی‌شوند (مانند دیکلوفناک یا ناپروکسن).</p>
	شمارش کامل سلول‌های خونی	<p>• به صورت دوره‌ای</p> <p>• در صورت وجود علائم و نشانه‌های کم خونی هموگلوبین و هماتوکریت پایش شوند.</p>	می‌تواند موجب کم خونی و به ندرت سرکوب مغز استخوان شود.	کم خونی ناشی از NSAID ها می‌تواند در نتیجه‌ی احتیاس مایعات، خونریزی دستگاه گوارش یا تاثیر روی خونسازی باشد.
	تست عملکرد کبد (ALT)	<p>• به صورت دوره‌ای در تمامی بیماران</p> <p>• در بیمارانی که دیکلوفناک مصرف می‌کنند، در طی ۴ تا ۸ هفته از شروع پایش شود.</p> <p>• در بیمارانی که بیماری کبدی دارند، در طی ۸ هفته از شروع پایش شود.</p>	NSAID ها خطر سمیت کبدی نادر متفاوتی دارند.	<p>• اگر علائم و نشانه‌های بیماری کبدی گسترش یافت یا تست‌های کبدی غیرطبیعی پایدار بود یا بدتر شد، مصرف دارو قطع شود.</p> <p>• به ندرت سمیت کبدی شدید اتفاق می‌افتد. ریسک فاکتورها شامل بیماری کبد و مصرف دیکلوفناک است.</p> <p>• Canadian Labeling در بیماری‌های کبدی مهم، مصرف اغلب NSAID ها را منع می‌کند.</p>
Thyroid Replacement	TSH حساس	<p>• TSH در شروع، هر ۶ تا ۸ هفته تا رسیدن به سطح نرمال، سپس هر ۶ تا ۱۲ ماه</p> <p>• TSH هفته ۳ تا ۸ (۸ تا ۱۲ هفته مطابق لیبلیتینگ) بعد از تغییر دوز یا فرآورده</p> <p>• بیمار بالای ۵۰ سال با بیماری قلبی فواصل پایش ۴ تا ۶ هفته</p> <p>• بزرگسالان کمتر از ۵۰ سال با هایپوتیروئیدیسم شدید: فواصل پایش دو تا چهار هفته</p>	تأخیر حاصل اطمینان از دوز مناسب	<p>• بیمارانی که به پایش تمایل ندارند، بیشتر دچار عوارض جانبی می‌شوند.</p> <p>• در هنگام شروع یا قطع هورمون‌های تیروئیدی در بیماران مصرف کننده داروهای ضد انعقاد، INR پایش شود. ممکن است جهت حفظ INR مطلوب، نیاز به تنظیم دوز داروهای ضدانعقاد باشد.</p> <p>• بیمارانی که به سطح ثابت و طبیعی هورمون‌های تیروئید رسیده‌اند، به درمان با داروهای ضدانعقاد خون به صورت طبیعی پاسخ می‌دهند.</p> <p>• کنترل‌های لازم برای دیابت صورت پذیرد. ممکن است نیاز باشد دوز انسولین یا داروهای ضددیابت افزایش یابد.</p>



دسته دارویی	تست	پایش و فواصل زمانی انجام تست	علت	ملاحظات
داروهای پسروربازیس	کلسیم	کلسیپتربول: در شروع و به طور مرتب. در مطالعات بالینی (بنامتازون/کلسیپترین) کلسیم در هفته چهارم درمان بررسی شده است.	آنالوگ ویتامین دی؛ می تواند موجب افزایش سطح کلسیم شوند.	* اگر سطح کلسیم از حد نرمال بیشتر شد، مصرف قطع شود و تا رسیدن به سطح طبیعی هر هفته پایش شود. * پایش به خصوص در مواردی که سطح پوشش وسیع باشد، مهم است.
	تست عملکرد کبدی (AST- ALT- LDH)	آسیترتین: در شروع، هر یک تا دو هفته تا رسیدن به سطح ثابت و سپس در صورت تشخیص بالینی. Canadian Labeling در شروع، هر یک تا دو هفته در ۲ ماه اول، سپس هر ۳ ماه، و در صورت غیرطبیعی بودن نتایج پایش هفتگی را توصیه می کند.	سمیت کبدی	اگر عملکرد کبدی نرمال نشد و یا بدتر گردید، دارو قطع شود. در نارسایی عملکرد شدید کبدی منع مصرف دارد.
	لیپیدها	آسیترتین: هر یک تا دو هفته تا رسیدن به سطح ثابت (معمولا طی ۴-۸ هفته) در بیماران دیابتی، چاق، الکلی و با سابقه شخصی یا خانوادگی اختلال متابولیسم چربی، پایش دقیق را ادامه دهید.	ممکن است باعث افزایش LDL و TG و کاهش HDL شود.	در هایپرلیپیدمی منع مصرف دارد.
	گلوکز	آسیترتین: در بیماران دیابتی با دقت پایش شود.	ممکن است گلوکز خون را افزایش / کاهش دهد.	آسیترتین می تواند اثر کاهش قند خون گلی پینگلامید را تقویت نماید. شروع دیابت جدید با آن گزارش شده است. در مراحل اولیه درمان، پایش با تناوب بیشتری انجام شود.
استاتین ها	تست عملکرد کبدی (نظیر ALT)		ممکن است باعث افزایش وابسته به دوز و بدون نشانه ترانس آمیناز شود.	
	کراتین کیناز	در شروع و در صورت بروز علائم عضلانی نظیر درد و ضعف	می تواند موجب التهاب میوسیت و رابدومیولیز گردد.	* ریسک فاکتورها برای میوپاتی: سالمندی، جثه کوچک، دوز بالای استاتین، بیماری کبدی یا کلیوی، دیابت، هایپوتیروئیدسم کنترل نشده، تداخلات دارویی * برای بعضی استاتین ها تنظیم دوز کلیوی ضروری است.
	لیپیدها	لیپیدها ۶-۸ هفته بعد از شروع یا افزایش دوز پایش شوند.	برای حصول به اثربخشی	با فرض کامپلیانس، حداکثر تاثیر لیپیدها طی ۶ هفته از شروع درمان اتفاق می افتد.
هورمون های محرک تیروئید	چنانچه عوارض عضلانی ظاهر شود.	کم کاری تیروئید زمینه میوپاتی را فراهم می کند.		



ملاحظات	علت	پایش و فواصل زمانی انجام تست	تست	دسته دارویی
	ممکن است باعث افزایش LDL و TG و کاهش HDL شود.	ایزوترتینوئین: در شروع، سپس تا زمانی که به سطح ثابتی برسد (معمولا تا ۴ هفته). در بیماران دیابتی، چاقی، الکلی، و با سابقه شخصی یا خانوادگی اختلال متابولیسم چربی، پایش متناوب را ادامه دهید. آسیترتین: به بخش داروهای پسروریزیس مراجعه شود.	لیپیدها	رتینوئیدها
	سمیت کبدی		LFTs	
به بیمار آموزش دهید علائم شروع دیابت جدید را گزارش دهد (مثل تکرر ادرار، افزایش تشنگی).	ممکن است باعث ایجاد یا تشدید دیابت شود.	ایزوترتینوئین: در بیماران دیابتی گلوکز با تناوب بیشتری پایش شود. آسیترتین: به بخش داروهای پسروریزیس مراجعه شود.	گلوکز	
برای برخی از داروها احتیاط، تنظیم دوز یا اجتناب از مصرف در اختلالات کبدی و کلیوی ضروری است. خطر دیابت و هایپرلیپیدمی با داروهای مختلف، متفاوت است.		در شروع، پس از ۱۲ هفته تا ۴ ماه، سپس سالانه در صورت خطر بالای دیابت، تناوب دفعات پایش را افزایش دهید. برخی متخصصین بالینی هر ۳ تا ۶ ماه پایش می نمایند و تناوب پایش های اولیه در بیماران در معرض خطر بیشتر است. بیماران دیابتی به طور مرتب جهت و خیم تر شدن وضعیت گلوکز پایش شوند.	گلوکز ناشتا	آنتی سایکوتیک های آتیپیکال (اریپیپرازول، کلوزاپین، الاتزاپین، کوئنتیاپین، ریسپریدون)
	می تواند کلسترول تام، LDL و TG را افزایش دهد	در شروع، پس از ۱۲ هفته، سپس در صورت طبیعی بودن نتایج هر ۲-۵ سال. در صورت تشخیص بالینی، تناوب پایش ها بیشتر شود. بعضی متخصصین بالینی هر سه ماه الی یک سال پایش می کنند. پایش هر ۳ ماه، در سال اول پیشنهاد شده است.	لیپیدها	
	می تواند موجب آگرانولوسیتوز شود		شمارش گلبول سفید، Abso- lute، شمارش نوتروفیل	



دسته دارویی	تست	پایش و فواصل زمانی انجام تست	علت	ملاحظات
تثویلبین	سطح تثویلبین	در شروع درمان، قبل و بعد از افزایش دوز، هنگام شک به مسمومیت (مثل تاکیکاردی، عصبی بودن، ترمور، عوارض گوارشی، سردرد)، در صورت بروز یا تشدید بیماری‌های زمینه ساز مسمومیت، پس از استعمال دخانیات، بعد از اضافه کردن یا قطع داروهای دارای تداخل، و حداقل سالی یکبار.	شاخص درمانی باریک و تفاوت در متابولیسم افراد مختلف	<p>• محدوده درمانی تثویلبین 5-15 mcg/mL</p> <p>• پیک پس از حصول سطح ثابت (حداقل ۴۸ تا ۷۲ ساعت بعد با همان دوز) پایش شود.</p> <p>• ریسک فاکتورها برای کاهش کلیرانس: نارسایی کبدی، نارسایی قلبی، کورپولمونال، شوک سپتیک، تب ادامه دار (مثلا بالاتر از ۳۹ درجه سانتیگراد به مدت یک روز یا بیشتر) سالمندان، کم کاری تیروئید، داروهای دارای تداخل نظیر سیپروفلوکساسین، کلاریترومایسین و سایر مهارکننده‌های Cyp1A2 یا Cyp3A3.</p> <p>• گوشت کباب شده، رژیم کم کربوهیدرات/ پرپروتئین، تغذیه تزریقی، علف چای (یا گل راعی یا هزارچشم، هوفاریقون، مخمر یوحنای مقدس، دارمی رومی، یا هایپریکوم)، ریغامین، کاربامازپین و استعمال دخانیات باعث کاهش سطح آن می‌شود.</p>
وارفارین	INR	<ul style="list-style-type: none"> • در شروع تا ثابت شدن در محدوده درمانی، به صورت روزانه پایش شود. • سپس در صورت ثابت بودن محدوده درمانی به مدت چندین هفته هر هفته پایش شود. • بیماران مبتلا به CHF به جهت حساسیت بیشتر ممکن است به پایش متناوب تری نیاز داشته باشند. • بعد از هر تنظیم دوز، تعداد دفعات انجام پایش را تا رسیدن به سطح ثابت افزایش دهید. • بعد از مرخص شدن از بیمارستان، در صورت اضافه نمودن، قطع یا مصرف گاه به گاه داروهای دارای تداخل یا داروهای طبیعی، یا تغییر نام تجاری، دفعات پایش را افزایش دهید. 	شاخص درمانی باریک و تفاوت در متابولیسم افراد مختلف	
	CYP2c9 VKORC1 genotype		در شروع	افراد با تنوع ژنتیکی ممکن است به دوز کمتر و دفعات پایش بیشتر نیاز داشته باشند.



References :

1. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of chronic heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:e1-e90.
2. Product information for Inspra. Pfizer Inc. New York, NY 10017. August 2009.
3. Product monograph for Inspra. Pfizer Canada Inc. Kirkland, QC H9J 2M5. February 2009.
4. Product information for Aldactone. Pfizer Inc. New York, NY 10017. January 2008.
5. Arnold JM, Liu P, Demers C, et al. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management. *Can J Cardiol* 2006;22:23-45.
6. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000;160:685-93.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR. JNC 7 Express, the seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. US Department of Health and Human Services 2003. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jncintro.htm>. (Accessed March 4, 2010).
8. Nurko S. At what level of hyperkalemia or creatinine elevation should ACE inhibitor therapy be stopped or not started? *Cleve Clin J Med* 2001;68:754, 757-8, 760.
9. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bp/guide_11.htm#table123. (Accessed April 26, 2010).
10. Brophy DF. Acute renal failure. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Allredge BK, editors. *Applied therapeutics: the clinical use of drugs*. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
11. Singh H, Marrs JC. Heart failure. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Allredge BK, editors. *Applied therapeutics: the clinical use of drugs*. 9th ed Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
12. Brigham and Women's hospital. Renal artery stenosis. <http://www.brighamandwomens.org/vascularsurgery/RenalArtery.aspx>. (Accessed April 26, 2010).
13. O'Sullivan TA. Drug-induced kidney dysfunction. *Pharmacotherapy Self-Assessment Program*. Book 9, Pediatrics, Nephrology. 4th ed. Kansas City, MO: American College of Clinical Pharmacy, 2003.
14. Welty TE. The pharmacotherapy of epilepsy. *Pharmacotherapy Self-Assessment Program*. Book 7, Neurology, Psychiatry. 4th ed Kansas City, MO: American College of Clinical Pharmacy, 2002.
15. Malaty W, Stigleman S, Smith PC. FPN's clinical inquiries. Antiepileptic drug level monitoring. *Am Fam Physician* 2008;78:385-6.
16. Product information for Dilantin. Pfizer Inc. New York, NY 10017. September 2009.
17. McAuley JW, Lott RS. Seizure disorders. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Allredge BK, editors. *Applied therapeutics: the clinical use of drugs*. 9th ed Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
18. Product information for Tegretol. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, NJ 07936. February 2009.
19. Product information for Depakote. Abbott Laboratories. North Chicago, IL 60064. November 2009.
20. Product information for Depakene. Abbott Laboratories. North Chicago, IL 60064. November 2009.
21. Product monograph for Tegretol. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Dorval, QC H9S 1A9. September 2009.
22. Product monograph for Mylan-Divalproex. Mylan Pharmaceuticals ULC. Etobicoke, ON M8Z 2S6. March 2010.
23. Product monograph for Depakene. Abbott Laboratories, Limited. Saint-Laurent, QC H4S 1Z1. May 2008.
24. Product information for Topamax. Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc. Titusville, NJ 08560. December 2009.
25. Product information for Trileptal. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, NJ 07936. February 2009.
26. Product monograph for Trileptal. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Dorval, QC H9S 1A9. September 2009.
27. Product information for Zonegran. Eisai Inc. Woodcliff Lake, NJ 07677. April 2010.
28. Product information for Felbatol. MEDA Pharmaceuticals Inc. Somerset, NJ 08873. June 2008.
29. Product information for Gabitril. Cephalon, Inc. Frazer, PA 19355. September 2009.
30. Bickford CL, Spencer AP. Adherence to the NASPE guideline for amiodarone monitoring at a medical university. *J Manag Care Pharm* 2006;12:254-9.
31. Merck manual online medical library for healthcare professionals. Valproic acid and derivatives. Drug information



- provided by Lexi-Comp. December 2009. <http://www.merck.com/mmpe/print/lexicomp/valproic%20acid%20and%20derivatives.html>. (Accessed May 3, 2010).
32. Merck manual online medical library for healthcare professionals. Digoxin. Drug information provided by Lexi-Comp. January 2010. <http://www.merck.com/mmpe/lexicomp/digoxin.html>. (Accessed May 3, 2010).
33. Prescribing information for Lanoxin. GlaxoSmithKline. Research Triangle Park, NC 27709. August 2009.
34. Product monograph for Lanoxin. Pharmascience Inc. Montreal, QC H4P 2T4. July 2009.
35. Product information for flecainide. Barr Laboratories, Inc. Pomona, NY 10970. May 2001.
36. Product information for mexiletine. Teva Pharmaceuticals USA. Sellersville, PA 18960. August 2004.
37. Knight EL, Avorn J. Quality indicators for appropriate medication use in vulnerable elders. *Ann Intern Med* 2001;135:703-10.
38. Product monograph for Tambacor. Graceway Pharmaceuticals. London, ON N6A 5P6. April 2007.
39. Product information for Lasix. Sanofi-aventis U.S. LLC. Bridgewater, NJ 08807. July 2009.
40. Product information for hydrochlorothiazide. Teva Pharmaceuticals USA. Sellersville, PA 18960. May 2010.
41. Saseen JJ. Essential hypertension. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Alldredge BK, et al., eds. *Applied Therapeutics: the clinical use of drugs*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
42. Carter BL. Management of essential hypertension. *Pharmacotherapy Self-Assessment Program*. Book 1, Cardiovascular. 4th ed. Kansas City, MO: American College of Clinical Pharmacy, 2001.
43. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR. JNC 7 Express, the seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. US Department of Health and Human Services 2003. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jncintro.htm>. (Accessed May 5, 2010)
44. Singh H, Marrs JC. Heart failure. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Alldredge BK, et al., eds. *Applied Therapeutics: the clinical use of drugs*. 9th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
45. Merck manual online medical library for healthcare professionals. Furosemide. Drug information provided by Lexi-Comp. November 2009. <http://www.merck.com/mmpe/lexicomp/furosemide.html>. (Accessed May 5, 2010). Page 11 of 13 Detail-Document#: 260704: Pharmacist's Letter 7/19/2010 [http://www.pharmacistsletter.com/\(S\(rn03mky2ydch0cvuomq1fa45\)\)/pl/ArticleDD.aspx?cs=&s=...](http://www.pharmacistsletter.com/(S(rn03mky2ydch0cvuomq1fa45))/pl/ArticleDD.aspx?cs=&s=...)
46. Product monograph for Lasix. Sanofi-aventis Canada Inc. Laval, QC H7L 4A8. January 2010.
47. Product information for Lipid. Pfizer Inc. New York, NY 10017. September 2009.
48. Ito MK. Dyslipidemia, atherosclerosis, and coronary heart disease. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Alldredge BK, editors. *Applied therapeutics: the clinical use of drugs*. 9th ed Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
49. Veterans Health Administration Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group and The Medical Advisory Panel. Statin-fibrate report: focus on safety. September 2004. <http://www.pbm.va.gov/Safety%20Reports/87ry38statin-fibrate-Final.pdf>. (Accessed May 21, 2010).
50. Product information for TriCor. Abbott Laboratories. North Chicago, IL 60064. December 2008.
51. Product monograph for Lipid. Pfizer Canada Inc. Kirkland, QC H9J 2M5. January 2010.
52. Monitoring the metabolic effects of atypical antipsychotics. *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter* 2004;20(3):200306.
53. Balf G, Stewart TD, Whitehead R, Baker RA. Metabolic adverse events in patients with mental illness treated with antipsychotics: a primary care perspective. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008;10:15-24.
54. FDA patient safety news. June 2004. Warning about hyperglycemia and atypical antipsychotic drugs. <http://www.accessdata.fda.gov/psn/prnter-full.cfm?id=32>. (Accessed May 23, 2010).
55. Product information for Clozaril. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, NJ 07936. January 2010.
56. Product information for Actos. Takeda Pharmaceuticals America, Inc. Deerfield, IL 60015. November 2009.
57. Product information for Avandia. GlaxoSmithKline. Research Triangle Park, NC 27709. April 2010.
58. Product information for Glucophage and Glucophage XR. Bristol-Myers Squibb. Princeton, NJ 08543. February 2009.
59. Product monograph for Clozaril. Sanofi-aventis Canada, Inc. Laval, QC H7L 4A8. October 2009.
60. Niacin use: an update. *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter* 2005;21(12):211207.
61. Product information for Niaspan. Abbott Laboratories. North Chicago, IL 60064. March 2010.
62. Product information for Niacor. Upsher-Smith Laboratories, Inc. Minneapolis, MN 55447. June 2008.
63. eCPS [Internet]. Ottawa, ON: Canadian Pharmacists Association; c2010. Niaspan FCT monograph (August 18, 2009). <http://www.e-therapeutics.ca>. (Accessed June 21, 2010).
64. Lane R, Phillips M. Rhabdomyolysis. *BMJ* 2003;327:115-6.



65. Product information for EC-Naprosyn, Naprosyn, Anaprox, Anaprox DS. Roche Laboratories Inc. Nutley, NJ 07001. July 2008.
66. Chen SW. Rheumatic disorders. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Alldredge BK, editors. Applied therapeutics: the clinical use of drugs. . 9th ed Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
67. Lobo KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function-the "triple whammy." Br J Clin Pharmacol 2005;59:239-43.
68. Beebe FA, Barkin RL, Barkin S. A clinical and pharmacologic review of skeletal muscle relaxants for musculoskeletal conditions. Am J Ther 2005;12:151-71.
69. Product monograph for Voltaren, Voltaren SR. Novartis Pharmaceuticals Canada inc. Dorval, QC H9S 1A0. April 2010.
70. Product information for ketorolac. Teva Pharmaceuticals. Sellersville, PA 18960. October 2009.
71. Product monograph for Dovonex. LEO Pharma Inc. Thornhill, ON L3T 7W8. October 2007.
72. Product information for Taclonex. LEO Pharma, Inc. Parsippany, NJ 07054. March 2010.
73. Product information for Soriatane. Stiefel Laboratories, Inc. Coral Gables, FL 33134. July 2009.
74. Product monograph for Soriatane. Tribute Pharma Canada Inc. Milton, ON L9T 2R1. February 2009.
75. Geiger JM. Efficacy of acitretin in severe psoriasis. Skin Ther Lett 2003;8:1-3,7.
76. Product monograph for Dovobet. LEO Pharma Inc. Thornhill, ON L3T 7W8. November 2008.
77. Statin myopathy. Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter 2009;25(10):251008.
78. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106:3143-421.
79. Kallstrom TJ. Evidence-based asthma management. Respir Care 2004;49:783-92.
80. Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. N Engl J Med 1996;334:1380-8.
81. Product information for Theo-24. UCB Pharma, Inc. Smyrna, GA 30080. April 2005.
82. Product information for Cataflam. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, NJ 07936. March 2009.
83. Product information for Flector. King Pharmaceuticals, Inc. Bristol, TN 37620. October 2009.
84. Product information for Pennsaid. Mallinckrodt Brand Pharmaceuticals, Inc. Hazelwood, MO 63042. June 2010.
85. Product information for Voltaren gel. Endo Pharmaceuticals Inc. Chadds Ford, PA 19317. July 2009.
86. Stelfox HT, Ahmed SB, Fiskio J, Bates DW. An evaluation of the adequacy of outpatient monitoring of thyroid replacement therapy. J Eval Clin Pract 2004;10:525-30.
87. Product information for Synthroid. Abbott Laboratories. North Chicago, IL 60064. May 2009.
88. Product monograph for Synthroid. Abbott Laboratories, Limited. Saint-Laurent, QC H4S 1Z1. November 2008.
89. Clinically important drug interactions. Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter 2004;20(6):200601.
90. Product information for Coumadin. Bristol-Myers Squibb Company. Princeton, NJ 08543. January 2010.
91. Witt DM, Tillman DJ. Thrombosis. Pharmacotherapy Self-Assessment Program. Book 1, Cardiovascular. 4th ed. Kansas City, MO: American College of Clinical Pharmacy, 2001.
92. Product information for Cordarone. Wyeth Pharmaceuticals Inc. Philadelphia, PA 19101. August 2009.
93. Product monograph for Celebrex. Pfizer Canada Inc. Kirkland, QC H9J 2M5. April 2010.
94. Product monograph for Anaprox, Anaprox DS. Hoffman-La Roche Ltd. Mississauga, ON L5N 6L7. September 2007.
95. Product information for Lithobid. Noven Therapeutics, LLC. Miami, FL 33186. May 2009.
96. Product monograph for Euro Lithium. Montreal, QC. HIP 3H8. January 2008.
97. Gasper JJ, Borovicka MC, Love RC. Mood disorders II: bipolar disorders. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Alldredge BK, et al., eds. Applied Therapeutics: the clinical use of drugs. . 9th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
98. Product information for Tekturna. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, NJ 07936. February 2010.
99. Product information for Accutane. Roche Laboratories Inc. Nutley, NJ 07110. January 2010.
100. Aruna AS. Lithium toxicity secondary to lithium-losartan interaction. J Pharm Technol 2009;25:89-93.



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی مازندران

معاونت غذا و دارو

دفتر تحقیق و توسعه