

## پرسش و پاسخ علمی

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

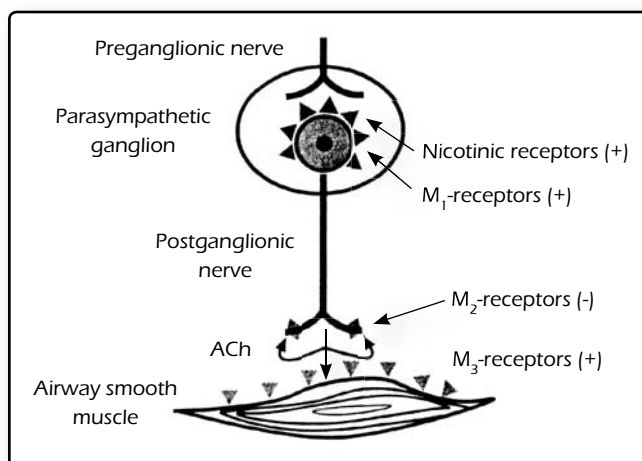
می‌دهند و لذا اثر برونکودایلاتوری ایجاد می‌کنند که این اثر برای تیوتروپیوم به مراتب طولانی‌تر از دو داروی دیگر است. در یک مطالعه مشاهده شده که پس از wash-out اثر آتروپین تقریباً ۳۰ دقیقه دیگر و اثر ایپراتروپیوم بروماید پس از یک ساعت و اثر تیوتروپیوم بروماید پس از نه ساعت ناپدید می‌شود. در بیماران مبتلا به آسم، تیوتروپیوم بروماید با دوز ۱۰ تا ۸۰ میکروگرم به صورت وابسته به دوز ایجاد گشادی در راه‌های هوایی می‌کند که حداقل ۳۶ ساعت باقی می‌ماند و به این جهت این

**پرسش‌کننده:** آقای محمد امیری‌زند از تهران دو سؤال به شرح زیر مطرح کرده‌اند:  
۱ - تیوتروپیوم چه تفاوتی با ایپراتروپیوم دارد؟ در پاسخ این سؤال آقای امیری‌زند عرض می‌کنیم که هر دو دارو از داروهای آنتی‌کولینرژیک هستند که به صورت بروماید اسپری برای درمان آسم و COPD مصرف می‌شوند. مقدمتاً باید یادآوری نمود که آتروپین، ایپراتروپیوم و تیوتروپیوم در برونش‌ها با اتصال به گیرنده‌های موسکارینی، تنگ شدن راه‌های هوایی ناشی از استیل‌کولین را کاهش

سریع‌تر از سرعت جدا شدن آن از گیرنده‌های  $M_1$  و  $M_3$  است به طوری که نیمه عمر روی این سه نوع گیرنده به ترتیب  $3/6$ ،  $14/6$  و  $34/7$  ساعت است. در تراشه کوچک هندسی، ایپراتروپیوم بروماید یک افزایش اولیه در آزاد شدن استیل کولین ایجاد می‌کند ولی این اثر فقط حدود ۲ ساعت طول می‌کشد در صورتی که اتصال آن به گیرنده  $M_3$  حداقل ۹ ساعت ادامه می‌یابد. در بیماران مبتلا به COPD، تیوتروپیوم با دوز ۱۰ تا ۶۰ میکروگرم ایجاد اثر برونکودایلاتوری وابسته به دوز و طولانی می‌کند که حدود ۲۴ ساعت ادامه می‌یابد و در ثانیه اول FEV1 (forced expiratory volume) را افزایش می‌دهد که نشان‌دهنده مناسب بودن دارو به صورت تک دوز در روز می‌باشد. خلاصه این که تیوتروپیوم خاصیت Kinetic Selectivity انحصاری برای گیرنده‌های  $M_1$  و  $M_3$  دارد و ایجاد مهار طولانی در مقابل عصب کولینرژیک می‌کند و

دارو طولانی‌اثرترین دارو در درمان آسم می‌باشد. در بیماران مبتلا به آسم تحت چالش متاکولین، اثر حفاظتی تیوتروپیوم بروماید ۴۸ تا ۷۲ ساعت باقی می‌ماند. تفاوت دیگر ایپراتروپیوم و تیوتروپیوم در سرعت دیسوسیاسیون از گیرنده‌های  $M_2$  موسکارینی است. یادآور می‌شویم که ایپراتروپیوم بروماید یک آنتی‌کولینرژیک غیرانتخابی است به طوری که با بلاک گیرنده‌های  $M_3$  پس‌سیناپسی اثر استیل کولین را خنثی می‌کند در حالی که با بلاک گیرنده‌ها  $M_2$  پیش‌سیناپسی باعث افزایش آزاد شدن استیل کولین می‌شود و بالطبع این اثر ایپراتروپیوم از اثر سودمند آن روی گیرنده‌های  $M_3$  پس‌سیناپسی می‌کاهد (شکل ۱).

تیوتروپیوم بروماید کینتیک انتخابی دارد به این معنی که ضمن اتصال به زیرگروه‌های مختلف موسکارینی (تقریباً ۱۰ برابر قوی‌تر از ایپراتروپیوم)، سرعت جدا شدن آن از گیرنده‌های  $M_2$  خیلی



شکل ۱- زیرگروه‌های گیرنده‌های موسکارینی در راه‌های هوایی

در آسم و COPD، برونکودایلایشن طولانی ایجاد می‌کند و در COPD با once-daily dosing مناسب می‌باشد.

**۲ - سفوروکسیم سدیم و سفوروکسیم اکستیل چه تفاوتی دارند؟** سفوروکسیم سدیم از راه خوراکی جذب نمی‌شود و لذا باید از راه تزریقی مورد استفاده قرار گیرد ولی سفوروکسیم اکستیل که استرسفوروکسیم است از راه خوراکی به‌ویژه اگر همراه غذا مصرف شود به خوبی جذب می‌شود و لذا به‌صورت سوسپانسیون خوراکی (oral suspension) مورد استفاده قرار می‌گیرد. برای کسب اطلاعات بیشتر نظر آقای امیری‌زند را برای مطالعه مقاله‌ای تحت عنوان «سفوروکسیم» که در شماره ۹ (مهر ماه ۸۵) ماهنامه رازی در صفحات ۶ الی ۱۱ چاپ شده است جلب می‌کنیم.

**پرسش‌کننده:** خانم مریم اسبقی از تهران سئوالی به‌صورت زیر مرقوم فرموده‌اند: در یک مورد جراحی از سفازولین (Kefzol) برای پروفیلاکسی استفاده شده و در روزهای بعد از جراحی نیز سفالکسین تجویز شده است. اگر به جای سفازولین قبل از جراحی از سفوروکسیم استفاده شود و قرار باشد بعد از جراحی نیز بیمار آنتی‌بیوتیک بگیرد از کدام سفالوسپورین باید استفاده شود. در پاسخ خانم اسبقی عرض می‌کنیم که در مورد اول چون سفازولین فرم خوراکی ندارد به‌نظر می‌رسد که از یک سفالوسپورین نسل اول دیگر یعنی سفالکسین استفاده شده است. در مورد سفوروکسیم سدیم تزریقی، می‌توان از فرم خوراکی

آن یعنی سفوروکسیم اکستیل در روزهای پس از جراحی استفاده کرد.

**پرسش‌کننده:** آقای دکتر بابک رضوانجو از تهران، مواردی را از مقاله‌ای در ماهنامه دی ماه سال ۸۵ تحت عنوان «انفلوآنزای پرندگان» مطرح کرده‌اند. عین نامه آقای دکتر رضوانجو ذیلاً چاپ می‌شود و از همکار گرامی آقای دکتر پوستی خواهشمندیم که پاسخ لازم را به دفتر ماهنامه رازی تحویل فرمایند تا در شماره‌های بعدی رازی در پرسش و پاسخ چاپ شوند.

اینجانب دکتر بابک رضوانجو از تهران، در مورد مقاله انفلوآنزای پرندگان (نوشته آقای دکتر پوستی در ماهنامه شماره ۱۲، دی ماه ۱۳۸۵) چند نکته نظر داشتم و خواهشمندم که پاسخ آن‌ها در ماهنامه رازی داده شود.

**نکته اول:** در صفحه ۶ آمده است که انفلوآنزای نوع B و C تنها در انسان یافت شده است - در صورتی که انفلوآنزای نوع C در خوک و سگ نیز دیده شده است.

**نکته دوم:** در صفحه ۷ نوشته شده ویروس انفلوآنزا بر مبنای پروتئین سطحی به دو زیرگروه تقسیم می‌شود. ۱ - هم‌آگلوتینین ۲ - نورآمینیداز یعنی این که ما دو نوع ویروس هم‌آگلوتینین و ویروس نورآمینیداز داریم، در صورتی که ویروس انفلوآنزای A بر اساس آنتی‌ژن‌های هم‌آگلوتینین H و نورآمینیداز N به تحت تیپ‌های مختلف تقسیم می‌شود و هر ویروس دارای یک تحت تیپ N و یک تحت تیپ H است مانند: H7N7.

**نکته سوم:** در صفحه ۹ آمده است که انفلوآنزای

که راپامایسین یا سیرولیموس از داروهای سرکوبگر ایمنی است که فعال شدن و تکثیر T- لنفوسیت‌ها را در پاسخ به تحریک آنتی‌ژنیک و سایتوکین مهار می‌کند و برای مهار کردن پس زدن حاد آلوگرافت‌ها و طولانی کردن graft survival از آن استفاده می‌شود. این اثر دارو خود را با مکانیسم متفاوت از سیکلوسپورین و تاکرولیموس اعمال می‌کند به طوری که بعد از اتصال به ایمونوفیلین‌ها به جای مهار کردن کلسی‌نورین، باعث مهار کیناز و نهایتاً مهار پیام‌رسانی  $IL_2$  می‌شود. این دارو در افراد بالای ۴۰kg از راه خوراکی با دوز حمله ۶ میلی‌گرم در روز اول و دوز نگهدارنده ۲ میلی‌گرم در روز مصرف می‌شود. این دوز ۴ ساعت پس از سیکلوسپورین خورده می‌شود. در بچه‌های ۱۳ ساله یا بالاتر یا آدولتهای زیر ۴۰ سال با دوز حمله  $3mg/m^2$  (در روز اول) و بعداً با دوز نگهدارنده  $1mg/m^2/day$  از راه خوراکی مصرف می‌شود. راپامایسین به سرعت جذب شده ولی بهره‌دهی بیولوژیک آن ۱۴ درصد است. نیمه عمر آن به‌طور متوسط ۶۲ ساعت است و شدیداً در کبد از طریق CYP3A4 متابولیزه و عمدتاً از طریق روده دفع می‌شود. برای پیشگیری از پس زدن کلیه در بیمارانی که renal transplant دریافت کرده‌اند همراه سیکلوسپورین و کورتیکواستروئیدها مصرف می‌شود. از عوارض جانبی مهم راپامایسین می‌توان به هیپرتانسیون، ادم محیطی و درد در سینه، تب و سردرد، بی‌خوابی و هیپرلیپیدمی و هیپوفسفاتی و اختلالات گوارشی اشاره نمود.

**پرسش کننده:** آقای ناصر صوفی زاده از

پرندگان اولین بار در سال ۱۸۷۸ در ایتالیا مشخص شد، در صورتی که در سال ۱۸۷۸ این بیماری طاعون مرغی نامیده شده و در سال ۱۹۰۱ نشان داده شده که میکروارگانیزم آن باید نوعی ویروس باشد اما تا سال ۱۹۵۵ قرابت آن با ویروس‌های انفلوآنزای A پستانداران (که اولین بار در دهه ۱۹۳۰ جدا شدند) به اثبات نرسیده بود.

**نکته چهارم:** در صفحه ۹ نوشته شده که در میان پرندگان اثرات نوع ضعیف ویروس خفیف است و به‌صورت کاهش تولید یا ژولیده شدن پرها ظاهر می‌کند.

در صورتی که ویروس‌های با حدت کم نیز ممکن است موجب بیماری شدید شوند و علایمی شامل: کاهش تولید تخم‌مرغ یا توقف آن، بیماری تنفسی، بی‌اشتهایی، کز کردن، سینوزیت و تلفات بالا و پیشرونده است.

**نکته پنجم:** در صفحه ۹ در ادامه آمده است که نوع شدید عفونت ویروسی شامل: اختلال تنفسی و اغلب ۱۰۰ درصد مرگ پرندگان حساس است.

در صورتی که نشانه‌های بالینی ویروس‌های حدت بالا شامل: توقف تخم‌گذاری، نشانه‌های تنفسی رال‌ها، آبریزش از چشم، سینوزیت، ادم سر و صورت، خونریزی زیرجلدی با کبودی پوست خصوصاً کبودی سر و ریش و اسهال می‌باشد و شروع بیماری ناگهانی و مرگ و میر بالا است.

**پرسش کننده:** خانم زهرا شفاذهی دانشجوی زنجان اطلاعاتی درباره راپامایسین خواسته‌اند. خدمت خانم شفاذهی عرض می‌کنیم

سندج درباره اثرات ضدآریتمی آدنوزین اطلاعاتی را خواسته‌اند.

در پاسخ آقای صوفی‌زاده عرض می‌کنیم که آدنوزین به صورت آمپول‌های ۳ میلی‌گرم در میلی‌لیتر (۲ و ۴ میلی‌لیتری) تحت نام تجارتي آدنوکارد (Adenocard®) عرضه شده که برای درمان PSVT (تاکیکاردی فوق بطنی گهگیر) مصرف می‌شود و در این مورد داروی انتخابی است. این دارو هدایت در گره دهلیزی بطنی (AV) را آهسته کرده و مسیرهای ورود مجدد از طریق گره AV را قطع کرده و بنابراین آریتمی را به ریتم نرمال سینوس (NSR) برمی‌گرداند. آدنوزین در درمان سایر آریتمی‌های دهلیزی مثل فلوتر و فیبریلاسیون دهلیزی موثر نیست و در ضمن در درمان آریتمی‌های بطنی نیز موثر نمی‌باشد. این دارو سریعاً توسط آنزیم تجزیه شده یا توسط سلول‌های آندوتلیال عروق از جریان خون ناپدید می‌شود به طوری که نیمه عمر آن تقریباً ۶ تا ۱۰ ثانیه است. دوز دارو برای بزرگسالان ۶mg است که سریع از راه داخل وریدی در عرض ۱ تا ۲ ثانیه تزریق می‌شود (push). اگر این دوز موثر نباشد ۱۲mg تزریق می‌شود و برای هر تزریق بولوس آن باید از جریان نرمال سالیین استفاده شود. غالباً پس از تجویز آدنوزین، فلاشینگ، درد سینه و دیسپنه ایجاد می‌شود ولی این عوارض بسیار کوتاه‌مدت هستند. در بدن به اینوزین و سپس آدنوزین منوفسفات (AMP) و هیپوگزانتین تبدیل می‌شود. دی‌پیریدامول و متیل‌گزانتین‌ها (کافئین و تئوفیلین) به ترتیب باعث تشدید و خنثی شدن اثر آدنوزین می‌شود.

**پرسش‌کننده:** آقای محمود صفاری از شیراز اطلاعاتی درباره Tizaparin یا Innohep® خواسته‌اند.

در این رابطه باید عرض شود که تینزاپارین یک هپارین با وزن ملکولی کوچک (LMW) است که در درمان ترومبوز ورید عمقی حاد با یا بدون آمبولیسم ریوی همراه با وارفارین سدیم مصرف می‌شود. وزن ملکولی متوسط تینزاپارین بین ۵۵۰۰ تا ۷۵۰۰ دالتون است در صورتی که هپارین‌های با وزن ملکولی بالا (HMW) به‌طور متوسط وزن ملکولی ۱۶۰۰۰ دالتون دارند. تینزاپارین بیشتر فاکتور  $X_a$  را مهار می‌کند و اثر کمی روی زمان activated partial thromboplastin دارد. معمولاً ۱۷۵ واحد برای هر کیلوگرم وزن بدن یک بار در روز از راه زیرجلدی تزریق می‌شود. این دارو حداقل ۶ روز باید مصرف شود تا اثر وارفارین در بیمار به‌طور کامل ایجاد شود. تینزاپارین به‌صورت محلول تزریقی ۲ میلی‌لیتر که حاوی ۲۰۰۰۰ واحد آنتی  $X_a$  در هر میلی‌لیتر است عرضه می‌شود.

**پرسش‌کننده:** خانم دکتر نیره خانچی نامه‌ای نوشته‌اند که حاکی از علاقه‌مند بودن ایشان به مطالب نوشته شده در پرسش و پاسخ است زیرا که ارایه طریقی که فرموده‌اند مبنی بر این که چند صفحه از پرسش و پاسخ به نوشته شدن مطالبی صرف نشود که بعداً بدون پاسخ می‌مانند و به جای آن سئوالاتی نوشته شوند که پاسخ آن‌ها همراه سئوال است. این پیشنهاد علاقه خانم دکتر خانچی را به مطالب علمی می‌رساند. برای این که موضوع برای خوانندگان پرسش و پاسخ روشن

سئوالات توسط آن‌ها به دفتر مجله ارسال نمی‌شود. اگر سئوالات مطرح شده از مقالات کنار گذاشته شوند اولاً نوعی بی‌احترامی به طرح‌کننده سئوالات است و ثانیاً چاپ آن‌ها ضمن احترام به نظر طراح سؤال، لاقلاً نصف مساله را حل می‌کند زیرا سایر خوانندگان نیز با این نکات موجود در مقاله آشنا می‌شوند و از زحمتی که طراح سؤال کشیده بهره‌مند می‌شوند و چه بسا بعضی از خوانندگان روی اصل کنجکاوی با مراجعه به منابع جواب سئوالات را خودشان پیدا می‌کنند و این کار بسیار مثبتی است. بهتر بود خانم دکتر خانچی در نامه خود، تقاضایی نیز از نویسندگان مقالات داشتند که عنایت فرموده پاسخ مناسب برای سئوالات مطرح شده در اختیار ماهنامه قرار دهند زیرا که در تمام مجلات دنیا، اصل این است که نویسنده هر مطلبی مسؤلیت نوشته خود را باید بپذیرد و جواب خوانندگان را درباره مطالب مقاله بدهد در خیلی موارد ممکن است با توضیح بیشتر نکته مبهم برای خواننده روشن شود که مورد تشکر خواننده خواهد بود. در بعضی موارد نیز اگر واقعاً اشتباهی در نوشتار بوده و خواننده‌ای به آن اشاره کرده باید با داشتن انتقادپذیری و با خضوع، ضمن تشکر اصلاح شده مطلب را چاپ نمود تا همه خوانندگان مطلب، به اصلاح شده آن دسترسی پیدا کنند.



شود ابتدا قسمت‌هایی از نامه خانم دکتر خانچی را چاپ می‌کنیم و سپس نقطه نظر خودمان را عرض می‌کنیم.

حضور محترم جناب آقای دکتر ثمینی، مسؤؤل بخش پاسخ‌های علمی ماهنامه رازی: با سلام و تشکر از شما به خاطر زحمتی که در پاسخ دادن به سئوالات می‌کشید و پاسخ‌های کامل و علمی ارایه می‌دهید (البته این‌ها تعارف و چوب‌کاری هستند) خواستم تقاضایی داشته باشم و آن این است که در این چند صفحه پرسش و پاسخ که به‌نظر من آن‌ها را بهترین صفحات مجله می‌توان انتخاب کرد و اولین انتخاب من برای خواندن است با مطرح کردن سئوال‌های خوانندگان از مقالات چاپ شده و خواستن جواب سئوالات از نویسندگان که لطفاً در شماره‌های آینده به آن‌ها پاسخ گویند صفحات را هدر ندهید زیرا گاهی مطرح کردن این سئوالات یکی دو صفحه از صفحات مربوط به پرسش و پاسخ علمی را اشغال می‌کند و به‌نظر من کار بیهوده‌ای است زیرا که معمولاً پاسخی به آن‌ها داده نمی‌شود. اگر امکان داشته باشد طرح سئوالات مطرح شده از مقالات را موقعی در مجله چاپ کنید که سؤال مورد نظر توسط نویسنده مقاله جواب داده شده باشد و ...

ضمن تشکر از خانم دکتر نیره خانچی عرض می‌کنیم که اگر روش پیشنهادی شما را روال کار قرار دهیم شاید هرگز نباید سئوالات خوانندگان گرامی که زحمت کشیده و با دقت نظر و کامل مقالات را مطالعه کرده و سئوالاتی را مطرح می‌کنند در ماهنامه چاپ کنیم زیرا که در اکثر موارد به علت کم‌لطفی نویسندگان مقالات پاسخ