

پرسش و پاسخ علمی

دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

مجله رازی در جواب سؤال شماره ۹ نوشته شده بود مطالبی را نوشته و به پیوست آن یک صفحه مطلب بزبان انگلیسی ارسال داشته‌اند. ابتدا عین نامه ایشان را برای خوانندگان عزیز چاپ کرده و سپس نظر خود را درباره اظهار نظر ایشان بیان می‌نمایم.

با تقدیم سلام و ادب

احتراماً در پی پاسخ حضرت عالی به سوال همکار محترم جناب آقای دکتر بختیاری در خصوص میزان استفاده از قطره‌های چشمی، گوشی و بینی در صفحه ۱۵ و ۱۶ ماهنامه دارویی رازی، شماره ۹ سال یازدهم (مهر ۷۹) نکاتی را به نظر آن استاد عزیز گرامی می‌رسانم:

در ابتدا برای ادامه یافتن بخش پرسش و پاسخ و پربارتر کردن آن برای خوانندگان عزیز، از کلیه نویسندگان مقالات در مجله رازی، که سؤالاتی درباره مقالات آنها توسط خوانندگان مجله مطرح می‌شود و ما اقدام به چاپ این سؤالات می‌نماییم تقاضا داریم که به محض مطالعه سؤالات در شماره‌های مختلف رازی، دست به قلم شده و پاسخ لازم را برای رفع ابهام از خوانندگان رازی، برای دفتر مجله بفرستند و با این کار جذابیت علمی بخش پرسش و پاسخ و اعتبار علمی مقاله خود را فراهم نمایند.

■ همکار گرامی آقای دکتر حسام الدین تفرشی طی نامه‌ای درباره مقدار استفاده از قطره‌های چشمی که در صفحه ۱۶ شماره ۹ سال ۱۳۷۹

گنجایش حجمی چشم در حالت عادی حدود ۷ میکرولیتر است. این حجم بدون پلک زدن حداکثر ۳۰ میکرولیتر و با پلک زدن ۱۰ میکرولیتر است. در صورتی که هر ۲۰ قطره را ۱ میلی لیتر در نظر بگیریم حجم هر قطره ۵۰ میکرولیتر بدست می آید و این بدان معنی است که در صورت تجویز حتی ۱ قطره از قطره های چشمی مقدار زیادی از آن به هدر می رود. بنابراین برخلاف قطره های گوشه و بینی در مورد قطره های چشمی عین میلی گرم محاسبه شده به چشم (محل اثر دارو) نمی رسد. در همان مثال قطره سولفاستامید ۱۰٪ اگر در چشم بدون پلک زدن ۱ قطره بریزیم حداکثر ۳ میلی گرم آن در موضع اثر دارو باقی مانده و بقیه هدر می رود. بدیهی است با افزایش تعداد قطرات در یک مرحله از تجویز دارو، مقدار زیادتری از دارو به چشم نمی رسد.

گاهی برخی از همکاران محترم به جای قطره سولفاستامید ۲۰٪، قطره سولفاستامید ۱۰٪ را به مریض تحویل داده و توصیه می کنند به جای هر قطره از محلول سولفاستامید ۲۰٪، ۲ قطره از محلول سولفاستامید ۱۰٪ و در یک مرحله استفاده شود که با توجه به مطالب فوق کار صحیحی به نظر نمی رسد.

برای رسیدن دز موثر از قطره های چشمی به چشم چند راه پیشنهاد شده است:

- ۱- در نظر گرفتن یک فاصله زمانی ۵ دقیقه ای بین چکاندن ۲ قطره از قطره چشمی مورد نظر
 - ۲- استفاده از دارو با غلظت بالاتر در قطره چشمی
 - ۳- افزایش نوبت مصرف دارو
- رازی: نامه همکار گرامی قسمتی از همان مطلب

به زبان انگلیسی است که به پیوست نامه خود به دفتر مجله ارسال داشته اند ولی در قسمت دیگری از همین مطلب که توسط آقای دکتر تفرشی ترجمه نشده است آمده که: چون معمولاً قطره های چشمی با دوز میکرولیتر در دسترس نیستند لذا به هدر رفتن داروی ریخته شده در چشم با استفاده از قطره های چشمی استاندارد یک اتفاق معمول است. به اطلاع همکار گرامی می رسانیم که در همه کتاب های معتبر دستور مصرف قطره های چشمی به همان صورتی است که در پاسخ سوال ۹ پرسش و پاسخ نوشته ایم. مثلاً در مورد قطره پیلوکارپین در medical drug reference سال ۲۰۰۰، دستور مصرف به صورت زیر نوشته شده است: ۱ تا ۲ قطره هر ۸ ساعت.

در همین رفرنس برای قطره سولفاستامید در تراخم دستور مصرف به صورت: ۲ قطره محلول ۳۰٪ هر ۲ ساعت و برای قطره اپی نفرین جهت درمان گلوکوم یک قطره bid - qd نوشته شده است و عملاً نیز وقتی همین دوزها در چشم ریخته می شوند اثر آنها را مشاهده می کنیم. مثلاً میوزیس یا میدریاز حاصله از پیلوکارپین و اپی نفرین را به چشم می بینید و لذا آنچه که از دوز ریخته شده در چشم به هدر می رود باعث حذف اثر دارو نمی شود و احتمالاً همین مسأله در تهیه قطره های چشمی با اثر مناسب مدنظر بوده است زیرا دارو پس از هدر رفتن اثر مناسبی را در چشم ایجاد می کند. به عبارت دیگر لازم نیست که همه ۲ یا ۳ قطره ای که در چشم ریخته می شود حتماً در چشم باید باقی بماند. به نظر نمی رسد که استفاده چندباره یا افزایش نوبت مصرف دارو برای بیماران خیلی راحت و عملی باشد.

۵۷- خانم رویا خالقی از مشهد پرسیده‌اند آیا برای بنزودیازپین‌ها در خارج از سیستم عصبی مرکزی، گیرنده شناخته شده است؟

بنزودیازپین‌ها در دنیا از پرمصرف‌ترین داروها هستند که طیف فعالیت آنها از اثر ضد اضطرابی تا خواب آوری و از ضد تشنج تا شل کنندگی عضلانی می‌باشد. هدف شناخته شده برای این داروها، گیرنده، $GABA_A$ آیونوتروپیک است که در سیستم عصبی مرکزی پیدا شده است. گیرنده‌های $GABA_A$ کانال‌های Cl هستند که توسط $GABA$ باز می‌شوند و از گیرنده‌های اصلی ناقل مهارتی در سیستم عصبی مرکزی هستند. انواع مختلف داروها مثل بنزودیازپین‌ها، باربیتوراتها و استروئیدهای نورواکتیو، بیهوش کننده‌ها و تشنج‌زها، حداقل قسمتی از اثرات خود را از طریق ترکیب شدن با محل‌های اتصال آلوستریک جداگانه‌ای روی گیرنده‌های $GABA_A$ ایجاد می‌کنند. بهر حال برای بعضی از اثرات بالینی بنزودیازپین‌ها، بویژه توانایی آنها برای بالا بردن جریان خون کورنری و کاهش دادن فشار خون، اساس سلولی اثر هنوز کاملاً روشن نیست. اخیراً در Eur. J. Pharmacol (جلد ۴۰۲، صفحات ۲۰۹ تا ۲۱۹ سال ۲۰۰۰) مقاله‌ای تحت عنوان: دیازپام، گابا و پروژسترون، کانال‌های پتاسیم را در میوسیت‌های جدا شده از شریان‌های کورنری باز می‌کنند، به چاپ رسیده است. در این مقاله برای گشاد شدن عروق کورنری توسط بنزودیازپین‌ها، دلیل ملکولی ارایه شده یعنی این گشاد شدن را به باز شدن کانال‌های پتاسیم وابسته به کلسیم (BKCa) نسبت داده‌اند. بطوری که تاثیر دیازپام، گابا و پروژسترون روی میوسیت‌های جدا شده از

شریان‌های کورنری فعالیت کانال‌های پتاسیم وابسته به کلسیم را تشدید کرده است. ورود یون‌های پتاسیم از طریق کانال‌های BKCa، غشاء را رپولاریزه کرده و در نتیجه باعث شل شدن عضله صاف شریانی می‌شود. این اثر تحریکی دیازپام، گابا و پروژسترون روی کانال‌های BKCa غیر مستقیم است و از طریق فعال سازی گیرنده‌های $GABA_A$ واسطه‌گری می‌شود زیرا این اثر توسط بی‌کوکولین و با تحریک ورود Ca^{2+} در آن ناحیه بلاک می‌شود. به نظر نمی‌رسد که پیام بر ثانویه cAMP و cGMP، در این اثر دخیل باشند. بنابراین یک مکانیسم ملکولی که بتواند اثرات عروقی بنزودیازپین‌ها، گابا و پروژسترون را توضیح دهد مشخص شده است. این یافته می‌تواند راه جدیدی را برای پیدایش آگونیست‌های انتخابی یا مودولاتورهای جدید گیرنده‌های $GABA_A$ را که در محیط پیدا شده‌اند باز کند و این داروها می‌توانند برای اجتناب از اثرات مرکزی، در کنترل جریان خون کورنری و کنترل فشار خون مصرف شوند.

■ آقای دکتر محمد رضا مواجی از سمنان طی نامه‌ای شش سؤال مطرح کرده‌اند که ذیلاً به آنها پاسخ داده می‌شود:

۵۸- آیا برای درمان فارنژیت شدید تجویز هر ۱۲ ساعت یک آمپول پروکائین پنی سیلین G به مدت ۳ روز و سپس تزریق یک آمپول بنزاتین پنی سیلین G، ۱/۲ میلیون واحد صحیح است؟

در پاسخ آقای دکتر مواجی عرض می‌کنیم که معمولاً برنامه‌های درمان برای فارنژیت حاد استرپتوکوکی، پروکائین پنی سیلین G به مدت ۱۰ روز یا پس از چند روز اولیه، ادامه درمان با

پنی سیلین ۷ به مدت مجموعاً ۱۰ روز است. در برنامه پیشنهادی جنابعالی نیز چون پس از سه روز درمان با PPG یک دوز BPG غلظت طولانی ایجاد می‌کند به احتمال زیاد کافی برای درمان کامل خواهد بود.

۵۹- آیا می‌توان PPG, BPG را با هم مخلوط و یک جا تزریق نمود؟

احتمالاً بلی، چون خیلی از فراورده‌ها وجود دارند که این دو به صورت مخلوط با هم به بازار عرضه شده‌اند.

۶۰- آیا می‌توان آمپول 3-3-6 را همراه PG تجویز نمود؟

البته هر آمپول 3-3-6 خود حاوی ۳۰۰/۰۰۰ واحد پنی سیلین G می‌باشد ولی اگر لازم باشد در شروع درمان غلظت پنی سیلین را خیلی بالا برد تزریق مقداری PG همراه 3-3-6 نیز منعی نخواهد داشت.

۶۱- آیا تجویز همزمان متیل دوپا و پروپرانولول صحیح است؟

گزارشاتی وجود دارد که بیمارانی که این دو دارو را با هم دریافت کرده‌اند گاهی دچار هیپرتانسیون شده‌اند. علت این تداخل این است که متیل دوپا در بدن به α -متیل نوراپی نفرین تبدیل می‌شود که در انتهای نوروهای آدرنرژیک ذخیره می‌گردد. چون α -متیل نوراپی نفرین فعالیت β -آدرنرژیک (کشادکنندگی عروق) بیشتر از نوراپی نفرین دارد به عنوان عامل بالا برنده فشار خون ضعیف‌تر از نورآدرنالین است. حالا اگر پروپرانولول همزمان با این دارو تجویز شود اثر تحریکی α -متیل نوراپی نفرین روی گیرنده‌های بتا مهار می‌شود و این باعث unopposed شدن

گیرنده‌های α -آدرنرژیک شده و منجر به بالا رفتن فشار خون می‌گردد.

۶۲- آیا تجویز همزمان اومپرازول و رانیتیدین برای درمان زخم معده صحیح است؟

اصولاً نباید با هم مصرف شوند زیرا اومپرازول یک پیش دارو است و پس از جذب و رسیدن به کانالیکول‌های ترش‌شی سلول‌های اسیدساز در pH خیلی اسیدی فعال شده و سپس پمپ پروتون را مهار می‌کند. مسلماً مصرف داروهایی که pH را افزایش می‌دهند مانع از فعال شدن اومپرازول خواهد شد.

۶۳- با توجه به اینکه متوکلوپرامید خاصیت کولینرژیک و هیوسین خاصیت آنتی‌کولینرژیک دارد آیا تجویز همزمان این دو در درمان دل پیچه و استفراغ صحیح است؟

اثر پروکاینیتیک متوکلوپرامید توسط آتروپین یا هیوسین خنثی می‌شود. بنابراین اگر هدف ایجاد اثر پروکاینیتیک باشد نباید این دو با هم مصرف شوند ولی اگر هدف ایجاد شل شدن در عضلات صاف توسط هیوسین و ایجاد اثر ضد استفراغی از متوکلوپرامید باشد به نظر نمی‌رسد مصرف همزمان آن‌ها منعی داشته باشد.

۶۴- آقای حمید ایمانی از تهران پرسیده‌اند که تفاوت بین نالبوفن و نالمفن در چیست؟

در پاسخ این سوال باید بگوییم که نالبوفن یک ضد درد نارکوتیک آگونست - آنتاگونست است در حالی که نالمفن یک آنتاگونست ضد دردهای نارکوتیک (اوپیوئیدها) می‌باشد. نالبوفن باتاثر در نخاع شوکی اثر ضد دردی

قوی ایجاد می‌کند. این دارو از طریق گیرنده‌های اوپیوئیدی عمل می‌کند. فعالیت آگونیستی آن بر اساس میلی گرم معادل ۴ برابر مورفین بوده و فعالیت آنتاگونیستی آن ۱/۲ نالورفین و ۱۰ برابر پنتازوسین می‌باشد. نالمفن از اثرات اوپیوئیدها جلوگیری کرده یا اثر آنها مثل ضعف تنفسی، تسکین روانی و هیپوتانسیون را حثی می‌کند و هیچگونه فعالیت آگونیست اوپیوئیدی ندارد.

نالوفن برای تسکین دردهای با شدت متوسط تا شدید به‌کار می‌رود. می‌تواند به عنوان مکمل در بیهوشی متعادل، برای ایجاد بیدردی قبل از جراحی و بعد از جراحی و نیز برای ایجاد بیدردی در مامایی در ضمن زایمان مصرف شود. نالمفن برای معکوس کردن نسبی یا کامل اثرات داروهای اوپیوئیدی مثل ضعف تنفسی به‌کار می‌رود. دوز نالوفن ۱۰ تا ۲۰ میلی گرم هر ۳ تا ۶ ساعت برحسب نیاز است و نباید بیش از ۱۶۰ میلی گرم در روز مصرف شود. دوز نالمفن ۵/۰ تا ۱ میلی گرم برای ۷۰ کیلوگرم است. هر دو دارو در حاملگی از Category B می‌باشند.

■ آقای دکتر محمد علی گریانی از طبس طی نامه‌ای ۴ سوال درباره caking سوسپانسیون‌ها مطرح کرده‌اند که نامه ایشان به همکار گرامی آقای دکتر شهرام اجتماعی مهر تحویل شد و پاسخ‌های لازم توسط ایشان داده شده که به شرح زیر می‌باشند:

بنا به تعریف سوسپانسیون دارویی یک سیستم پراکنده از ذرات نسبتاً درشت درون یک محیط مائی است. برای تهیه سوسپانسیون‌های دارویی، ابتدا ماده دارویی جامد را که درشت بوده و عمدتاً تمایلی به آب ندارد خرد کرده و

سپس ذرات خرد شده را درون فاز مائی پراکنده می‌کنیم. بنابراین در این سیستم با مسأله افزایش مساحت سطحی (surface area) و به تبع آن افزایش انرژی آزاد سطحی مواجه هستیم و این حالت از لحاظ ترمودینامیکی ناپایدار است و ذرات موجود در سیستم تمایل به بهم چسبیدن دارند تا به این ترتیب سطح را کاهش داده و از لحاظ انرژی به یک حالت پایدار برسند. لذا ذرات در یک سوسپانسیون در ست فرموله نشده تمایل به فلوکوله شدن دارند. ذرات فلوکوله توده‌های سبکی هستند که اجزاء تشکیل دهنده آنها با نیروهای ضعیف و اندروالس بهم متصل شده‌اند ولی تحت شرایط خاص این ذرات می‌توانند به سختی بهم متصل و اصطلاحاً aggregate شوند که این حالت caking نامیده می‌شود. ذراتی که فلوکوله شده‌اند وقتی در محیط سوسپانسیون رسوب می‌کنند هنوز به قدر کافی از هم فاصله دارند لذا یک تجمع سست در ته شیشه ایجاد کرده و به راحتی مجدداً پراکنده می‌شوند ولی اگر ذرات فلوکوله نشود وقتی در ته شیشه رسوب می‌کنند ذراتی که قسمت پایین تر رسوب هستند توسط ذرات بالایی فشرده شده و به هم نزدیک‌تر شده و بر نیروهای دافعه بین ذرات غلبه شده و به سختی به هم متصل می‌شوند. لذا حالت caking رخ می‌دهد که برعکس ذرات فلوکوله به راحتی با تکان دادن از هم قابل جدا شدن و پخش شدن در فاز پیوسته نیستند. در یک فرمولاسیون صحیح برای فلوکوله شدن ذرات یک سوسپانسیون می‌بایست از ترکیبات فلوکوله کننده و یا سوسپانسیون کننده مناسب برحسب نوع ماده موثره و به مقدار مناسب به نسبت مقدار ماده موثره استفاده شود که محاسبات و

اصول خاص خود را دارد و هر عاملی این نسبت را بهم بزند موجب ناپایداری در سوسپانسیون خواهد شد. با توجه به این توضیح کلی پاسخ سوالات به شرح زیر خواهد بود:

۶۵- در صورتی که سوسپانسیون فرمولاسیون مناسبی داشته باشد سکون در محدوده shelf life در ایجاد پدیده caking بی تاثیر است ولی در مورد درجه حرارت باید گفت اگر منظور سوال کننده حرارت بسیار بالا و بیش از حد باشد مسلماً موجب بهم خوردن تعادل ترمودینامیکی سوسپانسیون شده و احتمال ایجاد caking بیشتر خواهد شد، ولی در مورد حرارت‌های معمولی بسته به نوع عامل سوسپانسیون کننده تاثیر حرارت متفاوت می‌باشد. تحقیقات نشان داده‌اند که در مورد سوسپانسیون کننده‌های غیر یونی افزایش حرارت موجب فلوکولاسیون ذرات می‌شود ولی باید توجه شود که این افزایش تمایل ذرات به یکدیگر تا حد مشخصی قابل قبول است چرا که ذرات فلوکوله سرعت رسوب بیشتری نسبت به ذرات دفلوکوله دارند. همچنین تغییرات شدید حرارت هم در ایجاد ناپایداری در سوسپانسیون اهمیت دارد چرا که موجب ایجاد کریستال و میل به ایجاد کریستال در سوسپانسیون می‌شود.

نور هم در صورتی که موجب تخریب ماده موثره یا عامل فلوکوله کننده شود موجب ناپایداری سوسپانسیون می‌شود.

۶۶- به دلیل این که در طراحی صحیح یک سوسپانسیون مقدار عامل فلوکوله کننده نسبت به ماده موثره که می‌بایست توسط عامل سوسپانسیون کننده به شکل مناسب در سیستم پراکنده شود باید در حد مشخصی باشد که همان

طور که گفته شد به دقت محاسبه می‌گردد لذا به هم خوردن این تعادل مثلاً افزایش بیش از حد ماده موثره هم می‌تواند موجب caking شود.

۶۷- در پدیده caking افزایش حجم وجود ندارد ولی در فلوکولاسیون افزایش حجم وجود دارد بطوری که هر چه نسبت ارتفاع رسوب به ارتفاع کل سوسپانسیون بیشتر شود فرمولاسیون مناسب‌تر می‌باشد. چون همان طور که گفته شده در فلوکولاسیون ذرات با نیروهای ضعیفی بهم متصل شده و توده‌های سبک و توخالی را به وجود آورده‌اند لذا در رسوب فاصله ذرات زیاد می‌باشد.

۶۸- اصولاً این پدیده برگشت‌ناپذیر است و با نیروی مکانیکی و افزایش حجم مایع شکل حل نخواهد شد.

۶۹- خانم محبوبه نصیرزاده خواسته‌اند که درباره Alprostadil توضیحات کلی داده شود. ■ در این باره باید گفت که آلپروستادیل یک پروستاگلاندین E_1 (PGE_1) است که عضله صاف عروق را بویژه در کانال شریانی و کورپوس کاور نوزوم شل می‌کند و به این جهت برای باز نگهداشتن موقتی کانال شریانی و نیز برای درمان اختلال در نعوظ از آن استفاده می‌شود. این دارو به صورت محلول تزریقی و پلت داخل میزراهی وجود دارد. از عوارض جانبی مهم آن ایجاد خونریزی مغزی، حملات، نارسایی قلبی، هیپوتانسیون، فیبریلاسیون بطنی، ایجاد هماتوم و فیبروز پنیس پس از تزریق داخل اینتراکاوری نوزوم، خونریزی، ترومبوسیتوپنی و آپنه می‌باشند.