

چیزی

## پرسش و پاسخ علجی

دکتر مرتضی شمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

- اکسیور در یک کودک با آمپی سیلین و پی پرازین  
یا بیندازول صحیح است؟  
۸- درمان آلوگی با اکسیور در دوران حاملگی  
چگونه است؟  
۹- فرق بین هنادیول و فیتومنادیون و موارد  
صرف آنها؟  
۱۰- موارد مصرف Transamin و وجه تمایز و  
تشابه مصرف آن با ویتامین ۹K  
۱۱- محدوده سلامتی استاندارد داروها؟

■ نامه‌ای از آقای بهمن نایب از تهران  
دریافت کردیم که در آن دو سؤال درباره  
مقاله‌ای تحت عنوان «فارماکولوژی بالینی  
کلوكورتيكويثیدها» که توسط آقای دکتر وحید  
خوری در شماره بهمن ماه ۷۴، صفحات ۸۶ تا ۹۲

در این شماره به سؤالات مطرح شده زیر  
پاسخ داده شده است:

۱- منظور از لیپیدهای وابسته به آهن چیست؟

۲- میفه پریستون، سیندرم کوشینگ و سقط  
جنین؟

۳- مطالبی درباره لاینسنرون.

۴- آیا مصرف لاینسنرون و مدرولکسی-  
پروژسترون در افراد مبتلا به گواتر منع  
است؟

۵- آیا استفاده از پروکائین بنزیل پنی سیلین  
همراه بنزاتین بنزیل پنی سیلین در درمان  
فارنژیت استرپتوکوکی صحیح است؟

۶- آیا درمان ایمپتیکو با پروکائین بنزیل  
پنی سیلین بمدت ۵ روز صحیح است؟

۷- آیا درمان همزمان پنومونی باکتریال و

بدلایل زیر استفاده از آن تاکنون صرفاً جنبه آزمایشگاهی و تحقیقاتی داشته و به تائید FDA نرسیده است.

(الف) دوز مورد نظر جهت بلوک رسپتور گلوکوکورتیکوئید بیشتر از دوز لازم برای اثرات ضد پروژسترون می‌باشد.

(ب) بعد از تجویز این دارو سطوح کورتیزول و ACTH تا حدود ۲ برابر در افراد تحت درمان افزایش می‌یابد.

(ج) علاوه بر بلوک گلوکورتیکوستروئید اندوژن این دارو قادر به بلوک اثرات هورمونهای اکزوژن تجویز شده (دگزامتاژون) نیز بوده و بنابراین ارزیابی جواب به درمان را در افراد کوشینگی مشکل می‌سازد.

در مورد مصرف mifepriston در القاء سقط به تنهایی تا هنگامی که جسم زرد فعالیت می‌کند (۹ هفتگی) کارائی دارد. (در این زمان حاملگی قویاً به پروژسترون متکی می‌باشد). ولی جدیداً موارد مصرف آنرا گسترش داده و به صورت زیر بیان می‌کنند:

(الف) ایجاد سقط در سه ماهه اول به همراه آنالوگهای<sub>1</sub> PGE<sub>1</sub>

(ب) ایجاد سقط در سه ماهه دوم به همراه آنالوگهای<sub>1</sub> PGE<sub>1</sub>

(ج) همراه با اکسیتوسین برای القاء سقط در سه ماهه سوم (به عنوان آماده‌سازی دهانه سرویکس)

(د) در هنگام مرگ جنین در سه ماهه سوم برای ایجاد سقط.

در هر حال همانطور که در اکثر منابع اشاره شده است، مصرف عده این دارو در سه ماهه اول (خصوصاً در ۴۹ روز اول بعد از آمنوره)

نوشته شده بود، مطرح کردۀ‌اند. عین نامه ایشان از طرف دفتر مجله به آقای دکتر خوری ارسال شد و اخیراً جوابیه ایشان درباره این دو سؤال را دریافت کردیم که ذیلاً سؤالات و پاسخ‌های داده شده از نظر آقای بهمن نایب و خوانندگان محترم می‌گذرد.

۱- منظور از لیپیدهای وابسته به آهن (ستون دوم - صفحه ۸۸) چیست؟

پاسخ آقای دکتر خوری:

۱- اکسیداسیون لیپیدهای وابسته به آهن (Iron dependent lipid peroxidation) به مجموعه واکنشهای بعد از وقوع یک تحریک (فعال شدن سیستم ایمنی، ترومما و...) در لایه لیپیدی غشاء اطلاق می‌شود که در طی آن با فعال شدن سیستم‌های آنزیمی (لیپوکسی ژنان، سیکلواکسی ژنان، منواکسی ژنان) که اکثراً دارای یک آتم آهن  $\text{Fe}^{++}$  در مرکز خود می‌باشند ایجاد عوامل مخرب (رادیکال آزاد، سیتوکین، اتوکوئید، لکوتین) کرده که در نهایت می‌توانند عوارض التهاب حاد و یا مزمن را در محل صدمه دیده ایجاد کنند.

۲- در باره mifepriston در مبحث گلوکوکورتیکوئید چرا از مصرفش در سندرم کوشینگ صحبت نشده است و ثانیاً این دارو در مبحث بیماریهای زنان بعنوان پایان دهنده early preynanacy تأکید است چرا در صفحه ۹۲ این مقاله برای سه ماهه دوم سوم معرفی شده است؟

پاسخ آقای دکتر خوری:

۲) در مورد مصرف mifepriston در سندرم کوشینگ اگر چه این دارو آنتاگونیست سپتور گلوکورتیکوستروئید می‌باشد ولی

نمی باشد. این قرصها بر عکس قرصهای توان که فقط ۲۱ روز در ماه خورده می شوند بطور مداوم خورده شده و اثر اصلی ضدبارداری خود را از طریق تغییر دادن ترشحات دهانه رحم انجام میدهدند. احتمال بروز خونریزی نامنظم با این نوع قرصها وجود دارد و اختلالات قاعده‌گی با آنها بیشتر است. در مقابل در موارد خاصی برای جلوگیری از حاملگی سودمند هستند مثلاً در مواردی که قرصهای توان خوب تحمل نشده و یا مصرف آنها ممنوع باشد (در خانمهای سیگاری). ضمناً چون این نوع قرصها در ترشح شیر تاثیر نمی‌گذارد در زمان شیردهی (during breast feeding) برای جلوگیری از بارداری مناسب می‌باشند. لاینسنترنول با دوز ۵۰۰ مایکروگرم در روز بطور مداوم از حاملگی جلوگیری می‌کند. ۲/۵ میلی‌گرم از این دارو همراه ۵۰ مایکروگرم اتینیل استرادیول بصورت قرص‌های توان نیز مصرف می‌شوند.

۲- در موارد منع مصرف مطلق موارد منع مصرف نسبی برای پروژستین‌ها، معمولاً به مواردی چون حاملگی، خونریزی غیرطبیعی و تشخیص داده نشده دستگاه تناسلی، سابقه اختلالات ترومبوآمبولیک، بدکاری کلیوی (چون پروژستین‌ها احتیاس مایع ایجاد می‌کنند)، افسردگی و هیپرلیپیمی و غیره اشاره شده ولی به گواتر اشاره نمی‌شود.

۳- آیا استفاده هم‌زمان از پروکائین بنزیل پنی‌سیلین و بنزاتین بنزیل پنی‌سیلین در درمان فارنژیت استرپتوکوکی صحیح است؟  
برای درمان عفونت استرپتوکوکی گلو، بنزیل پنی‌سیلین داروی انتخابی است و خطر عوارض مربوط به عفونت استرپتوکوکی گلو

حاملگی محدود بوده که با توجه به گزارشات جدید می‌توان آنرا به عنوان داروی مناسبی جهت ایجاد سقط در سه ماهه اول و دوم حاملگی به حساب آورد. در متن اصلی مقاله این زمان اشتباهاً سه ماهه دوم و سوم ذکر شده که بدین ترتیب اصلاح می‌شود.

رازی: ميفه پريستون ميل تركيبي زيادي با گيرندهای گلوکورتيكoid دارد و در مطالعات مقدماتي باليني، سودمندي و موثر بودن آن در ستدرم كوشينگ تأييد شده است.

■ خانم فرزانه نصرآبادی از اهواز طی دو نامه به ترتیب دو و چهار سؤال مطرح کرده‌اند که به شش سؤال ايشان بشرح زير پاسخ می‌گويم:  
۱- باتوجه باینکه بتدریج روشهای جدید پیشگیری از بارداری وارد سیستم ژنریک کشور می‌گردد (مثالاً (linestrenol) لطفاً در این مورد مطالبی نوشته شود. ۲- آیا مصرف linestrenol و مdroوكسيپروژسترون در افراد مبتلا به گواتر ممنوع است؟

■ در پاسخ سؤال اول خانم نصرآبادی، باید گفت که فراوردهای ضدبارداری خوارکی دو نوع هستند. در نوع اول یک استروژن و یک پروژسترون بطور توان مصرف می‌شوند که باینها pill Combined گفته می‌شود و در نوع دوم فقط یک پروژسترون وجود دارد که به progesterogen - only pill معروف هستند و مورد سؤال شما یعنی لاینسنترنول یک فراورده از نوع دوم است و پروژستین‌های دیگر مثل نوراتی استرون، نورژسترن، مژسترون و لوونورژسترن نیز سالهای است که بصورت قرص‌های ضدبارداری مصرف می‌شوند. بنابراین روش جدیدی برای جلوگیری از حاملگی

پی پرازین یا مبندازول صحیح است؟

پنومونی یا ذاتالریه بسته باینکه با چه نوع اورگانیسمی ایجاد شده باشد درمانهای متفاوت می‌طلبد. اگر رنگ آمیزی گرام اورگانیسمی را نشان ندهد اریترومایسین داروی انتخابی است زیرا اورگانیسمهای اصلی مسئول پنومونی کسب شده از اجتماع را پوشش میدهد (استرپتوكوکپنومونیا و میکوپلاسمایپنومونیا) در حالیکه پنی سیلین (از جمله آمپی سیلین) بر میکوپلاسمای موقت نیست. اریترومایسین همچنین در بیمارانی که علائم کلاسیک پنومونی باکتریائی (تب و لرز ناگهانی و درد ذاتالجنب) را نشان نمیدهد سودمند است زیرا این بیماران ممکن است پنومونی آتبیکال (مایکوپلاسمایپنومونیا، لجیونلاپنوموفیلا یا کلامیدیا پنومونیا) داشته باشند. در بیمارانی که سابقه عدم تحمل به اریترومایسین دارند آموکسی سیلین سودمند است که اغلب پاتوزنهای معمولی را پوشش میدهد بجز میکوپلاسمای، لجیونلا و کلامیدیا. اگر رنگ گرام استرپتوكوکپنومونیا را نشان دهد، داروی انتخابی پنی سیلین است و اگر بیمار به پنی سیلین حساسیت داشته باشد، کوتیریموکسازول اثر خوبی روی پنوموکوکهادرد. اگر بیمار به پنی سیلین ها و داروهای سولفافآلرژیک باشد، اریترومایسین مصرف می‌شود.

اگر رنگ آمیزی گرام کوکوباسیل های کرم منفی (هموفیلوس انفلوآنزا) را نشان دهد از سفوروسیم یا آموکسی سیلین + اسید کلاوولانیک استفاده می‌شود و اگر بیمار به این داروها آلرژیک باشد کوتیریموکسازول اثر خوبی روی هموفیلوس انفلوآنزا مقاوم به

مثل تب روماتیسمی، گره و نفریت را کاهش می‌دهد و برای این منظور، درمان باید ۱۰ روز ادامه یابد. پروکائین بنزیل پنی سیلین و بنزاتین بنزیل پنی سیلین، فرمهای کم محلول در آب بنزیل پنی سیلین هستند که با تزریقی سوسپانسیون آبی آنها، با هستگی آزاد شده و اثرات طولانی ایجاد می‌کنند. چون نیمه عمر بنزیل پنی سیلین کوتاه است درمان عفونت با این پنی سیلین مشکل است و نیاز به تزریقات مکرر دارو در طول روز را دارد ولی استفاده از پروکائین یا بنزاتین بنزیل پنی سیلین به ترتیب ۲۴ ساعت و ۱ تا ۴ هفته غلظت خونی مناسب ایجاد می‌شود و لذا با چند آمپول پروکائین بنزیل پنی سیلین و یک آمپول بنزاتین پنی سیلین میتوان به درمان ده روزه (10 days of therapy) دست یافت. در افراد آلرژیک به پنی سیلین، می‌توان از اریترومایسین استفاده کرد.

۴- آیا درمان impetigo با پروکائین بنزیل پنی سیلین بمدت ۵ روز صحیح است؟

در ایمپتیکو یا زردخم پاتوزن احتمالی استرپتوكوک پیوژن و یا استافیلوکوک طلائی است. اگر اورگانیسم مسبب زردخم، استرپتوكوک بوده باشد داروی انتخابی پروکائین بنزیل پنی سیلین روزانه ۸۰۰/۰۰۰ واحد و ۴۰۰/۰۰۰ واحد (به ترتیب در بزرگسالان و بچه ها) است ولی اگر استافیلوکوک طلائی نیز وجود داشته باشد باید یکی از داروهای کلواکساسیلین، آموکسی سیلین + اسید کلاوولانیک، سفازولین یا سفالکسین نیز به درمان اضافه شود.

۵- آیا درمان همزمان پنومونی باکتریال و اکسیور در یک کودک با آمپلی سیلین خوراکی و

آمیسیلین و کلبسیلا دارد.

اگر بیمار هم به پنیسیلین و هم به داروهای سولفافلورزیک باشد اریترومایسین همراه سپروفلوكسازین باید مصرف شود. اگر رنگ آمیزی گرام استافیلولکوک طلائی را نشان دهد کلوکسازیلین داروی انتخابی است. در بیمارانی که آرژیک به پنیسیلین (کلوکسازیلین) بوده یا اورگانیسم مقاوم به این دارو باشد و انکومایسین داروی انتخابی است. اگر اورگانیسم مسبب سودوموناس آثروزینوزا باشد سفتازیدیم داروی انتخابی است که روی استرپتوكوکها هم موثر است ولی روی استافیلولکوکها کمتر موثر است. بهتر است در صورت بدحال بودن بیمار، توبراکامایسین نیز به سفتازیدیم اضافه شود. اگر اریترومایسین به سفتازیدیم اضافه شود روی میکوپلاسم و لجیونلانیز موثر خواهد بود.

بنظر نمی‌رسد که پی‌پرازین یا مبندازول اگر همراه این آنتی‌بیوتیکها برای درمان آلدگی با کرمک مصرف شوند اشکالی داشته باشد ولی بهتر است که درمان آلدگی به این کرم را به بعد از درمان پنومونی موکول نمود. قابل ذکر است که مصرف توان مبندازول با داروهایی که باعث تحریک آنزیم‌های میکروزومی کبد می‌شوند (مثل کاربا‌مازین) باعث افزایش سرعت متابولیسم مبندازول و در نتیجه کم شدن اثر درمانی آن می‌شوند.

۶- درمان آلدگی با اکسیور در دوران حاملگی چگونه است؟

بطور لکی توصیه می‌شود که در خانمهای حامله، اغلب آلدگیهای انگلی باید پس از زایمان درمان شوند. در برخی موارد مثل آلدگی با

اسکاریس یا اکسیور، در صورتیکه نیاز به درمان باشد درمان باید در اواخر حاملگی صورت گیرد. از داروهای موثر روی Enterobiasis میتوان مبندازول، پایرانیل و پی‌پرازین راتانم برداشت. مبندازول با اینکه از دستگاه گوارش کم جذب می‌شود ولی جذب آن با غذای پی‌چرب چندین برابر می‌شود. مطالعات حیوانی نشان داده که این دارو هم ناقص الخله‌زا بوده و هم برای جنین اثر سمی دارد، لذا مصرف آن در حاملگی ممنوع است. پایراتل از دستگاه گوارش کم جذب شده و عوارض جانبی آن محدود به درد شکم، سردرد، تب و سرگیجه زودگذر است ولی اطلاعاتی درباره سالم بودن این دارو در دوران حاملگی وجود ندارد. پی‌پرازین با اینکه بسانانی از دستگاه گوارش جذب می‌شود یک آلترناتیو قابل قبولی در دوران حاملگی می‌باشد.

■ آقای دکتر یوسف مهرابی از شیراز دو سؤال مطرح کردند:  
۱- فرق بین منادیول و فیتومنادیون (فیتومنادیون) چیست، موارد مصرف آنها را بصورت واضح توضیح دهید.

فیتومنادیون همان ویتامین  $\alpha$  یا فیلوقینون (phylloquinone) است که منشأ کیاهی دارد. در مقابل ویتامین  $\alpha$  (مناکینون) از منابع باکتریائی تهیه می‌شود و ویتامین  $\alpha$  (منادیون) و ویتامین  $\beta$  (منادیول سدیم دی‌فسفات) هستند که بخوبی محلول در آب هستند. ویتامین  $\alpha$  یک کوفاکتور برای سنتز فرمهای فعال فاکتورهای انعقادی مثل فاکتورهای II و VII و IX و X است. کمبود ویتامین  $\alpha$  باعث طولانی شدن زمان پرورترومیین و زمان خونریزی می‌شود ولی

ویتامین k بصورت قرص خوراکی ۱۰ میلی گرمی و نیز آمپولهای تزریقی (2mg/ml) باسامی ژنریک و تجاری (konakion) ساخته می شود.

۲- موارد مصرف کپسول و آمپول transamin چیست و وجه تمایز و تشابه مصرف آن با ویتامین k کدام است؟

یک اسم تجاری برای اسید ترانکسامیک (Tranexamic acid) است. این دارو با مهار کردن فعال شدن پلاسمینوژن، مانع از حل شدن فیبرین می شود و لذا تشابه آن با ویتامین k فقط در این است که هر دو بعنوان داروهای ضد خونریزی مصرف می شوند ولی وجه تمایز در این است که هر کدام از اینها برای خونریزی خاصی سودمند هستند. ویتامین k همانطوریکه در سؤال اول جنبه عالی توضیح داده شد برای مواردی از خونریزی بکار می رود که علتش کمبود ویتامین k باشد ولی اسید ترانکسامیک برای مواردی از خونریزی بکار

بعلت اینکه قسمت اعظم ویتامین k مورد نیاز انسان توسط فلور طبیعی روده تولید می شود کمبود ویتامین k در تعداد کمی از مردم دیده می شود. بهره حال درمان با داروهای مثل وارفارین، فنی توئین و بعضی از آنتی بیوتیکها، بویژه در بیمارانی که عمل جراحی داشته و در شرایط TPN<sup>\*</sup> می باشد ممکن است منجر به کمبود ویتامین k شوند. محلولهای TPN برای بزرگسالان حاوی ویتامین k نمی باشد. نوزادان بویژه نوزادان نارس بعلت کمبودن مقدار ویتامین k در شیر مادر و کم بودن سنتز روده ای این ویتامین در معرض خطر کمبود ویتامین k هستند. بدجذبی چربی ناشی از خوردن روغن پارافین و سایر لیپیدهای غیرقابل جذب، رژیم غذایی کم چرب، کمبود اسیدهای صفراءوی ناشی از انسداد مجاری صفراءوی یا بیماری مزمن کبدی می توانند شخص را در آستانه پیدایش کمبود ویتامین k قرار دهند و باین جهت ویتامین k در مواردی چون بیماریهای سلولهای کبدی که منجر به آسیب تولید فاکتورهای انعقادی می شود و یا در خونریزیهای ناشی از انسداد صفراءوی و یا خونریزیهای ناشی از مصرف دوزهای زیاد داروهای ضد انعقاد خوراکی (کومارینی) یا خونریزیهای ناشی از مصرف آنتی بیوتیکهای طیف گسترده که با از بین بردن فلور طبیعی روده، کمبود ویتامین k ایجاد می کنند، مورد مصرف دارد. در نوزادان نیز باید با مصرف ویتامین k، خطر کمبود ویتامین k بر طرف شود و برای این مورد ویتامین k سالمتر است. دوز معمولی متادیول سدیم دی فسفات از راه خوراکی حدود ۱۰ میلی گرم در روز است. اسم تجاری این ویتامین سینکاوت می باشد.

ایجاد یک اثر را کرده است یعنی  $ED_{99} = 10 \text{ mg/kg}$  است. همین دارو با دوز  $100 \text{ mg/kg}$  در یک درصد همان جمعیت ایجاد مرگ کرده است یعنی  $100 \text{ mg/kg} = LD_1$  است.

بنابراین خواهیم داشت:

$$SSM = \frac{100 - 10}{10} \times 100 = 900$$

$SSM = 900$  باین معنی است که دوزی که در ۹۹ درصد جمعیت موثر است باید ۹۰۰ درصد افزایش یابد تا در یک درصد بیماران ایجاد مرگ کند.

■ خانم دکتر نرسی جعفری امید از تهران سئوال کرده‌اند که بیسموت ساب سیترات در رابطه با غذا چگونه باید مصرف شود؟

پاسخ این است که تقریباً نیم ساعت قبل از غذا مصرف شود و مدت درمان با آن ۴ هفته تا ۸ هفته می‌باشد.

**زیرنویس:**

\* Total parenteral nutrition



می‌رود که علتش فعال شدن پلاسمینوژن و حل شدن فیبرین ساخته شده، می‌باشد و در ضمن برای بندآوردن خونریزیهای ناشی از تزریق داروهای مثل استرپتوکیناز یا PA - آنیز مصرف می‌شود.

آمپول اسید ترانکسامیک  $100 \text{ mg/ml}$ ، شربت آن  $500 \text{ mg/5 ml}$  و قرص یا کپسولهای آن  $500$  میلی‌گرمی هستند.

■ خانم توران صاحب جمع از تهران پرسیده‌اند که اگر دارویی با دوز  $10 \text{ mg/kg}$  در ۹۹ درصد یک جمعیت حیوانی ایجاد اثر کند و با دوز  $100 \text{ mg/kg}$  در یک درصد همان جمعیت ایجاد مرگ کند دامنه سلامتی استاندارد (standard safety margin) آن دارو چقدر است؟

قبل از پاسخ دادن باین سئوال بهتر است خوانندگان عزیز شناختی از محدوده سلامتی استاندارد (SSM) داشته باشند که اندازه‌گیری آن برای تخمین میزان سلامتی یک دارو یک روش محافظه کارانه‌تر از اندازه‌گیری ضریب درمانی (therapeutic index) است. منظور از SSM درصدی است که بوسیله آن  $ED_{99}$  (یعنی دوزی از دارو که در ۹۹ درصد اثر مطلوبی را ایجاد کند) باید افزایش یابد قبل از آنکه به  $LD_1$  (یعنی دوزی که برای کشتن ۱ درصد جمعیت لازم می‌باشد) برسد:

$$SSM = \frac{LD_1 - ED_{99}}{ED_{99}} \times 100$$

اکنون میتوان به سئوال خانم صاحب جمع پاسخ گفت. در مسئله طرح شده توسط ایشان دارو با دوز  $10 \text{ mg/kg}$  در ۹۹ درصد یک جمعیت