

پرسش و پاسخ علمی

دکتر مرتضی تمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

در این شماره به سوالات زیر پاسخ داده شده است:

- ۱- اطلاعات درباره فلوکستین (prozac)
- ۲- اطلاعات درباره تست پنیسیلین
- ۳- درمان استفراغ و عفونت در دوران حاملگی
- ۴- درمان کولیت اولسراتیو در خانم‌های حامله
- ۵- هیپوتیروپیدی مادرزادی
- ۶- اطلاعاتی درباره سیروز صفوایی اولیه UDCA
- ۷- اطلاعات درباره UDCA
- ۸- سوالی درباره سوال شماره «۶» بازآموزی در شماره مسلسل ۸۲
- ۹- سوالاتی درباره صفحه ۱۳، شماره آبانماه ۱۳۷۵.
- ۱۰- چرا جای رانیتیدین، فاموتیدین تجویز می‌شود؟
- ۱۱- نتیجیهای و بیماران مبتلا به مرض قند
- ۱۲- اطلاعات درباره آتوواکون (Atovaquone)
- ۱۳- پاسخ به سوالاتی درباره مقاله «داروها و کلیه» و «اتاکونیدها و آنتاکونیستهای آنها»
- ۱۴- مفهوم آگونیست و آنتاگونیست
- ۱۵- سیندرم بارتر چیست؟
- ۱۶- مکانیسم اثر کرمها و ژلهای لاغر کننده موضعی
- ۱۷- آیا پردنیزولون با اسپیرین و ویتامینها تداخل دارد؟
- ۱۸- ارتباط بین هورمونهای استروئیدی و پرقدان

سؤالات فوق توسط خوانندگان محترم از شهرهای مختلف کشورمان مطرح شده است:

- | | |
|----------------------------------|-------------------------------------|
| خانم دکتر مریم مشهوری (تهران) | خانم سیمین مهرمنش (تهران) |
| آقای جواد دهقان (تهران) | خانم سوسن فخری (تهران) |
| آقای رحمان اسودی (بابل) | خانم نسرین نظم آرا (تبریز) |
| آقای دکتر مرتضی پوراحمد (اصفهان) | آقای دکتر غلامحسین نوردوست (آذرشهر) |
| خانم زهرا کبیری (ارومیه) | آقای دکتر تقی (قائم شهر) |
| آقای دکتر مسعود عراقچی (همدان) | آقای دکتر نرسی جعفری امید (تهران) |
| خانم دکتر یاسمین پوریابی (تهران) | |
| آقای ناصر رواقی (مشهد). | |

۵۰ ایمپرایمن با غلظت ۲/۰ مایکرومول باعث درصد مهار در آپتیک نورآدرنالین می‌شود در حالیکه برای مهار ۵۰ درصد آپتیک سروتونین غلظت ۵/۰ مایکرومول لازم است. داروهای غلظت ۰/۰ مایکرومول لازم است. داروهای Non (غیرسه حلقه‌ای) ضمن اینکه مهارکننده انتخابی آپتیک سروتونین هستند، اثرات انحصاری دیگر نیز دارند. بعنوان مثال، ترازودون و متاپولیت آن، خاصیت پارشیال آگونیستی روی گیرندهای سروتونین نیز دارند و فلوکستین یک متاپولیت فعال با نیمه عمر طولانی ۹۶ ساعته دارد. مهار کننده‌های آپتیک HT - 5، علاوه بر اینکه در درمان اختلال پاتیک، اختلال ارزش هستند، در درمان اختلال پاتیک، اختلال وسوسی اجباری، جوع (bulimia) و کاتاپلکسی (ایجاد فلوج شل در عضلات ارادی غیر از عضلات تنفسی و حرکتی چشم) مورد مصرف پیدا کرده‌اند. بعضی از عوارض عادی این گروه از داروها مثل تهوع، استفراغ، اسهال و سردرد را می‌توان به افزایش عمل کرد سیستم سروتونرژیک محیطی نسبت داد. برای داروهای جا افتاده‌ای مثل فلوکستین اثرات جانبی بسیار کم و خفیف هستند ولی مواردی بی قراری در نشستن (akathisia) و هیجان و ناآرامی بی‌هدف بویژه در افراد مسن گزارش شده است.

۵۱ خانم دکتر سومن فخری از تهران طی نامه‌ای دو سؤال کرده‌اند که سؤال اول ایشان خود چند بخش مختلف داشته و درباره تست پنی‌سیلین بود که اکثر آنها را در شماره‌های گذشته رازی در پرسش و پاسخ شرح داده‌ایم. سؤال دوم خانم دکتر فخری و پاسخ آن به شرح زیر می‌باشد.

۵۲ خانم سیمین مهرمنش از تهران خواسته‌اند که درباره فلوکستین اطلاعاتی را رائه کنند.
۵۳ باطلاع ایشان می‌رسانیم که گروهی از ضدافسردگیها مثل ایمپرایمن، آمی‌تریپتیلین و مایپروتیلین، مهار کننده‌های قوی آپتیک (برداشت) نورآدرنالین بوده ولی مهارکننده‌های ضعیفتر آپتیک سروتونین (HT - 5) می‌باشند که این گروه بنام ضدافسردگیهای سه حلقه‌ای معروف هستند. در چند سال گذشته گروه دیگری از داروهای ضدافسردگی بنام Non - tricyclic ساخته شده‌اند که مهار کننده‌های انتخابی تر آپتیک HT - 5 بوده ولی آپتیک نورآدرنالین را کمتر مهار می‌کنند و باین جهت به آنها HT uptake inhibitors - 5 نیز گفته می‌شود. این داروها بدو علت در درمان افسردگی مصرف می‌شوند. او لا مشخص شده که در بیماران افسرده در سیستم سروتونرژیک اختلال وجود دارد و ثانیاً اثرات جانبی آنها بویژه سمیت قلی آنها کمتر است. این داروها با دوزهای بزرگ سالمتر بوده و با دوزهای درمانی اثرات جانبی کمتری ایجاد می‌کنند. از مهمترین داروهای این گروه می‌توان Paroxetine, Trazodone, Citalopram, Fluoxetine مقایسه‌ای بین قدرت مهارکنندگی فلوکستین و ایمپرایمن روی آپتیک سروتونین و نوراپی نفرین داشته باشیم اثر انتخابی بودن هر کدام بر آپتیک‌های یاد شده روشن می‌شود. فلوکستین با غلظت ۶/۰ مایکرومول باعث ۵۰ درصد مهار در آپتیک سروتونین می‌شود در حالیکه اگر بخواهیم آپتیک نورآدرنالین را ۵۰ درصد مهار کند غلظت ۱۰ مایکرومول لازم می‌باشد. بر عکس

چون در جریان خون جنین غلظت کمتری دارد مصرف آن برای درمان عفونتهای جنینی مثل سیفلیس محدود است. مصرف آمینوگلیکوزیدها ممکن است برای عفونتهای دستگاه تناسلی و سقط عفونی لازم باشد. اگر این داروها در حاملگی مصرف شوند. غلظت درمانی آنها را باید زیر نظر داشت. تراسایکلین‌ها نباید در حاملگی مصرف شوند. کلیندامایسین ممکن است در درمان عفونتهای بی‌هوایی مورد نیاز باشد. کلآمفینیک نیز در عفونتهای بی‌هوایی مصرف می‌شود ولی اثر جانبی نادر آن (آنمی آپلاستیک) می‌تواند کشنده باشد و کلام مصرف مترونیدازول ترجیح دارد ولی باید میزان سودمندی آن در برابر خطر احتمالی سنجدیده شود (بویژه در سه ماهه اول). برای درمان تریکومونیازیس در سه ماهه اول حاملگی مصرف آن را ممنوع اعلام کرده‌اند ولی در سه ماهه دوم و سوم مصرف آن می‌تواند قابل قبول باشد. سولفونامیدها در ماههای آخر حاملگی نباید مصرف شوند. کوتريموكسازول بهتر است همراه اسیدوفولیک در حاملگی مصرف شود و بهتر است در افرادی که سیندرم بد جذبی داشته یا از داروهای ضد تشنج مصرف می‌کنند در حاملگی از مصرف آن اجتناب شود.

پاراستامول (استامینوفن) وسیعاً در حاملگی مصرف شده و ضرری ایجاد نکرده است. آسپیرین متهم به ایجاد ناهنجاریهای مادرزادی بوده ولی مطالعات آینده‌نگر دلیلی بر علت ناهنجاری را بودن آسپیرین پیدا نکرده است. تصور می‌شود که آسپیرین و سایر سالیسیلاتها به علت اینکه باعث مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها می‌شوند در صورت مصرف

داروهای آنتی هیستامینیک و آنتی‌بیوتیک و مسکن‌ها و تب‌برهای مجاز در حاملگی کامند و آیا برای درمان تهوع و استقراغ اوایل حاملگی غیر از ویتامین B مجاز به استفاده از دیمن‌هیدرینات، متولکلپرامید و مولتی ویتامین و مینزال هستیم؟

۲۷ تهوع و استقراغ در نیمه دوم سه ماهه اول می‌تواند در خانمهای حامله بسیار ناراحت کننده باشد. اگر پس از قطع مصرف قرصهای آهن، هنوز ادامه داشته باشد و پس از رد کردن وجود عفونت ادراری یا عفونتهای دیگر و موثر واقع نشدن روشهای ساده مثل خوردن بیسکویت و چایی شیرین به هنگام صبح، باید در باره مصرف داروهای ضد استقراغ فکر کرد. همه داروهای ضداستقراغ به جز پرومیازین، متهم به ناقص‌الخلاقه زایی شده و سپس تبرئه شده‌اند. اگر قرار است ضداستقراغ مصرف شود بدرسی موثر بودن پیریدوکسین تنها، ارزش دارد. متولکلپرامید نیز غالباً موثر است. پرومیازین یا تسلکلیت آن (Avomine) بیمار را خواب آلود می‌کند ولی سالم بمنظور می‌رسد. آخرین توسل، استفاده از تری‌فلوپرازین، پروکلرپرازین و استروئیدها هستند. بطور خلاصه دارو درمانی برای تهوع و استقراغ در سه ماهه اول حاملگی توصیه نمی‌شود و فقط در موارد نادر یک آنتی‌هیستامین مثل پرومیازین را می‌توان برای مدت کوتاه جهت کنترل استقراغ شدید بکار برد. پنی‌سیلین‌ها برای جنین بی‌ضرر هستند. سفالوسپورینها نیز بدون ایجاد ضرر بطور گسترده در حاملگی مصرف شده‌اند. اریترومایسین را می‌توان در مادران حساس به آنتی‌بیوتیک‌های بتا-لакتام مصرف کرد ولی

کورتیکواستروئید نیز باید به درمان اضافه گردد؟

۲- سولفاسالازین در این بیماران برای کم کردن فعالیت التهابی در کولون و محدود کردن تشدید علایم بیماری مصرف می‌شود. در خانم حامله مبتلا به کولیت اولسراتیو نیز دارو باید با حداقل دوزی که بیماری را کنترل کند مصرف شود. سولفاسالازین جذب فولات را مهار می‌کند و بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو باید قبل از حامله شدن، مصرف اسید فولیک را شروع کنند و در تمام طول حاملگی نیز به مصرف آن ادامه دهند. کورتیکواستروئیدها در درمان مرحله حاد بیماری سودمند هستند. در دوران استراحت بعد از زایمان وقوع عود بیماری افزایش می‌یابد که به درمان با استروئید پاسخ می‌دهد. حملات شدید کولیت اولسراتیو غالباً می‌تواند با تنقیه بردنیزولون کنترل شود.

۳- آیا در هیپوتیروئیدی مادرزادی اندازه‌گیری TSH در تشخیص آن ارزش دارد؟ و آیا تشخیص آن مشکل است؟

۴- معمولاً اندازه‌گیری TSH باید انجام می‌شود و اگر مقدار آن غیرطبیعی باشد TSH باید اندازه‌گیری شود. اگر به موقع تشخیص داده شده و درمان در هفته‌های اول پس از تولد شروع شود نمو طبیعی و هوش طبیعی خواهد شد. درمان در نوزاد با ۱۰ الی ۱۵ مایکروگرم تیروکسین برای هر کیلوگرم وزن بدن در ۲۴ ساعت، می‌باشد. نوزاد مبتلا به هیپوتیروئیدی مادرزادی علائم مختلفی مثل وزن بالا، یرقان طولانی، مشکل تغذیه، لتاری، مشکل تنفسی (به علت بزرگ بودن زبان)، کم بودن دمای بدن، پوست سرد و لکدار، خیز در اعضاء تناسلی و انتهای بدن،

در اواخر حاملگی و با دوز بالا، آغاز خودبخودی زایمان را به تعویق بیاندازند. همچنین پیشنهاد شده که سالیسیلاتها ممکن است بهم چسبیدن پلاکتها را در نوزاد آسیب زده و بجههای نارس را مستعد خونریزی داخل جمجمه‌ای بکنند و بهتر است که از مصرف آنها توسط مادرانی که مستعد زایمان زودرس هستند و نیز در همه خانمهایی که زایمان قریب الوقوع دارند اجتناب شود.

در ارتباط با ترتاتورن بودن مواد معدنی، حتی در مورد آهن گزارش شده که بین مصرف آهن در چند هفته اول حاملگی و ناهنجاریهای مادرزادی ارتباطی وجود دارد و لذا تاکید بر اجتناب از مصرف آهن خوارکی به عنوان پروفیلاکسی در ۱۲ تا ۱۴ هفته اول حاملگی بوده، ولی کارهای بعدی این نظریه را تایید نکرده است. به حال اگر بیمار کم خون نباشد در سه ماه اول آبستنی ضرورت چندانی برای مصرف آهن بنظر نمی‌رسد ضمن اینکه آهن علت اصلی تهوع و استفراغ در حاملگی است که می‌تواند در سه ماهه اول حاملگی استفراغ صبحگاهی را تشدید کند. اگر شخصی در سه ماهه اول حاملگی آهن مصرف کند فرض اینکه خطر ناقص شدن جنین وجود دارد درست نمی‌باشد.

۵- خانم نسرین نظم آراء لیسانسیه مامائی از تبریز طی نامه‌ای ضمن اظهار لطف به بخش پرسش و پاسخ مجله، سوالاتی به شرح زیر مطرح کرده‌اند:

۱- خانم جوانی که مبتلا به کولیت اولسراتیو و تحت درمان با سولفاسالازین است حامله می‌شود آیا باید درمان ادامه یابد و آیا

برادیکاردی، کم خونی و غیره دارد که می‌توانند به تشخیص کمک کنند.

۴۰ آقای دکتر غلامحسین نوردوست از آذربایجان اطلاعاتی درباره کاشت، داشت و برداشت گیاهان دارویی در آذربایجان شرقی و یا موسساتی که بتوانند در این زمینه کمک کنند را خواسته‌اند.

۴۱ تصور می‌کنم که در دانشگاه تبریز از اساتید دانشکده کشاورزی و در دانشگاه علوم پزشکی تبریز از اساتید بخش فارماکوگنوژی دانشکده داروسازی می‌توانند راهنمایی لازم را دریافت کنند.

۴۲ آقای دکتر تقی از قائم شهر طی نامه‌ای نوشته‌اند که در صفحه ۱۲ شماره مسلسل ۸۲ مجله رازی در سال شماره ۶ مربوط به «سایزن» و «کرین» آمده است که معادل فارسی دارند و به ترتیب کلمات «ابعاد» و «ترشح» را بعنوان معادل فارسی آنها راهنمایی فرموده‌اند.

۴۳ ضمن تشکر از ایشان، سؤال می‌کنیم که وقتی برای خرید پیراهن برای خود به فروشگاهی تشریف می‌برید. می‌فرمایند که یک پیراهن با سایز فلان می‌خواهید یا که پیراهنی با بعداد فلان می‌خواهید. به این ترتیب ملاحظه می‌کنید که این اصطلاح برای همه یک کلمه جا افتاده از لحاظ معنی فارسی می‌باشد و الا ما از ندانستن معنی آن، آنرا به ناچار «سایزن» ننوشته‌ایم. و اما درباره کرین، معادل پیشنهادی آقای دکتر تقی «ترشح» می‌باشد در حالی که کریز (Crisis) به معنی «حمله» یا «پیدایش ناگهانی علایم» است که آن هم در متون پزشکی تقریباً

کلمه جا افتاده‌ای است. در قسمت دیگر، آقای دکتر تقی مرقوم فرموده‌اند که برای رفع نواقص مجله در آینده و نیز رفع ابهام از خودشان فکر می‌کنند که در صفحه ۱۲ شماره یاد شده مجله که نوشته شده یک فنجان قهوه دارای ۱۰۰ میلی‌گرم کافئین است احتمالاً اشتباہی رخ داده چون با سطر دوم همان سنتون همخوانی ندارد. باطلاع ایشان می‌رسانیم که عدد اشاره شده کاملاً درست است و هیچگونه تناهی‌خوانی با سطر بالای خود ندارد. یک فنجان چایی نیز حدود ۵۰ میلی‌گرم کافئین و یک میلی‌گرم تثوفیلین دارد. بقیه پیشنهادات نامه این همکار گرامی مربوط به نویسنده‌گان دیگر (آقایان دکتر صدر و دکتر سرکندي) بوده که احتمالاً در قسمت رازی و خوانندگان توسط این همکاران به آنها پاسخ داده خواهد شد.

۴۴ آقای دکتر نرسی جعفری امید از تهران نوشته‌اند که در سؤال شماره ۶ مربوط به بازآموزی شماره مسلسل ۸۲ جواب باید هروئین می‌بود که در هیچ یک از گزینه‌ها به آن اشاره نشده است.

۴۵ آقای دکتر جعفری اگر این مطلب را با دقت مطالعه و به پاراگراف آخر سنتون دوم صفحه ۱۰ توجه می‌کردند ملاحظه می‌فرمودند که کدئین نیز در بدن متابولیزه شده و مورفين تولید می‌کند. بسیار خوشحالیم که اغلب خوانندگان مجله در صدد اصلاح غلط‌های مطالب مجله هستند ولی سپاسگزار خواهیم بود اگر خوانندگان گرامی ابتدا درباره عدم صحت یک موضوع صدرصد مطمئن باشند و در آن زمینه مطالعه و احاطه کافی داشته باشند و سپس

درباره غلط بودن آن با دفتر مجله مکاتبه فرمایند.

افزایش می‌باید و چون این دو دارو آسیب کبدی نیز ایجاد می‌کنند باید دوز آنها کاهش داده شود.
۲ UDCA چیست و مهمترین عوارض جانبی آن کدام است؟

UDCA یا یورزوداوکسی کولیک اسید، دارویی است که سنگهای صفراءی کلسترولی که کلسفیفیه نباشد را حل می‌کند. این ماده به مقدار کم در صفرای انسان وجود دارد. این دارو از راه خوراکی مصرف شده و سنتز و ترشح کلسترول را کاهش می‌دهد. از اثرات جانبی این دارو می‌توان خارش، اسهال و ناهنجاریهای جزئی کبدی را نام برد. پس از قطع مصرف دارو تشکیل مجدد سنگ عادی است. بهتر است این دارو با فاصله چند ساعت با کلستیرامین خورده شود.

آقای جواد دهقان، انترن دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران نوشت: اند که اثر درمانی فاموتیدین با رانیتیدین چه فرقی دارد و با توجه به قیمت گرانتر فاموتیدین، آیا بهتر نیست بجای آن از رانیتیدین استفاده شود؟

در جواب این سؤال باید گفت که مصرف فاموتیدین بجای رانیتیدین چندان ضرورتی ندارد. این دو دارو بیشتر تفاوت‌های فارماکوکیتیکی دارند. مثلاً EC_{50} * رانیتیدین ۶۰ تا ۱۶۵ مایکروگرم در لیتر است در حالیکه برای فاموتیدین این عدد ۱۰ تا ۱۲ می‌باشد. رانیتیدین از راه خوراکی ۲ تا ۴ بار در روز برای مرحله حاد درمان نگهدارنده برای جلوگیری از عود مصرف می‌شود. فاموتیدین که نیمه عمر طولانی‌تر از بقیه H₂-بلکرها دارد می‌تواند برای درمان حاد رخم نیز یکبار در روز مصرف شود. لازم به

۵ خانم دکتر مریم مشهوری از تهران طی نامه‌ای دو سؤال مطرح کرده‌اند که به آنها به ترتیب پاسخ داده می‌شود:
۱- اطلاعاتی درباره بیماری سیروز صفراءی اولیه و درمان آن خواسته‌اند؟

بطور کلی سیروز به گروهی از بیماریهای مزمن کبدی گفته می‌شود که موجب دگرگونی ناشی از تغییرات بافتی در کبد می‌شوند. از مهمترین آنها می‌توان به سیروز الکلی، سیزوزهای پس از نکروز و سیزوزهای صفراءی اشاره کرد. در سیروز صفراءی ابتدایی یا اصلی (primary biliary cirrhosis) که مورد سؤال خانم دکتر مشهوری است مجاری صفراءی خارج کبدی سالم و باز هستند ولی در کبد صفرا رکود داشته و باعث تغییرات بافتی می‌شود. علت رکود صفارادر کبد در این نوع سیروز ممکن است هپاتیت ویروس یا دارویی بوده و یا منشاء اتوایمون داشته باشد. درمان جنبه علامتی دارد. کورتیکواستروئیدها برآشتها و حال عمومی بیمار اثر مساعد دارند ولی در شدت یرقان و سیر بالینی بیماری تاثیری ندارند. چون خارش بدن از علایم بالینی بیماری است کلستیرامین می‌تواند برای کم کردن خارش مفید باشد. ویتامینهای محلول در چربی از راه تزریق مصرف می‌شوند. ذکر این نکته سودمند است که در سیروز کبد دوز آنتی‌بیوتیک‌هایی مثل اریتروماکسین، کلیندامایسین، و کلرآمفنیکل که از طریق کبد دفع می‌شوند باید کاهش پیدا کند. نیمه عمر داروهایی مثل ریفامپین و ایزوونیارند

یادآوری است که نیمه عمر رانیتیدین ۱/۶ تا ۲/۴ ساعت و نیمه عمر فاموتیدین ۲/۵ تا ۴ ساعت است. دوز روزانه رانیتیدین برای التیام زخم‌ها ۲۰۰ میلی‌گرم و برای جلوگیری از عود ۱۵۰ میلی‌گرم است ولی دوز روزانه فاموتیدین برای التیام زخم‌ها، ۴۰ میلی‌گرم و برای جلوگیری از عود ۲۰۰ میلی‌گرم است.

۵۰ آقای رحمن اسودی از بابل پرسیده‌اند که آیا در شخص مبتلا به مرض قند، مصرف نی‌فدبیین اشکالی در بیماری قند او ایجاد نمی‌کند؟

۵۱ در پاسخ این سؤال باید گفت که ممکن است نی‌فدبیین آزادشدن انسولین را کمی کاهش دهد ولذا در بیماران مبتلا به دیابت شیرین غیروابسته به انسولین باعث افزایش بیشتر قندخون شود. لذا بیماران دیابتی که نی‌فدبیین دریافت کنند باید دوز داروی ضد دیابت خود را مجدداً تنظیم کنند. درباره تاثیر نی‌فدبیین روی پروتئینوری در بیماران دیابتی نیز نکته نظرهای متضادی وجود دارد. بطوريکه نتیجه بعضی از مطالعات این بوده که نی‌فدبیین ممکن است پروتئینوری را در این بیماران بدتر کند ولی نتیجه مطالعات دیگر نشان داده که درمان با نی‌فدبیین می‌تواند حتی از پیشرفت آلبومینوری در این بیماران جلوگیری کرده یا پیشرفت آنرا آهسته کند.

۵۲ آقای دکتر مرتضی پوراحمد از اصفهان درباره تست پنی‌سیلین سؤالاتی کرده‌اند که با توجه به اینکه در شماره‌های قبلی مجله رازی به سؤالات مشابه جواب داده شده است از تکرار

آنها خودداری می‌کنیم.

۵۳ خانم زهرا کبیری از ارومیه خواسته‌اند که درباره Atovaquone اطلاعاتی را داشته باشند.

۵۴ به اطلاع خانم کبیری می‌رسانیم که آتوواکون یک مشتق هیدروکسی نافوتیکینون است که این ترکیبات در شروع جنگ جهانی دوم به علت کمبود کینین به عنوان داروهای ضدمالاریا مورد آزمایش قرار گرفتند. اغلب ترکیبات وابسته به این گروه از راه خوراکی فاقد فعالیت بوده و سریع متابولیزه می‌شوند ولی پس از تحقیقات زیاد، لاپینون (Lapinone) ساخته شد که وقتی از راه داخل وریدی در انسان مصرف می‌شد تا حدودی علیه پلاسمودیوم ویواکس فعال بود. جستجو برای یک دارو از این خانواده که از راه خوراکی فعال و از لحاظ متابولیک پایدار بوده و بر پلاسمودیوم فاکسی پاروم موثر باشد از دهه ۱۹۸۰ از سرگرفته شد و حاصل تلاش، کشف آتوواکون بود. این دارو ضمناً علیه پنوموسیستیس کارینی (PC) و توکسپلاسم گوندی فعال است. علیه PC قدری کمتر از کوتريموکسازول فعال بوده ولی اثرات جانبی آن نیز کمتر است و در بیمارانی که کوتريموکسازول را تحمل نکنند برای درمان PCP بکار می‌رود. حدود ۲۵ درصد بیماران مبتلا به مalaria که حتی مدت طولانی با این دارو به تنهایی درمان شده بودند عود بیماری نشان داده‌اند و باین جهت بطور توانم با کلرگوایند مصرف می‌شود و بطور قابل توجهی در درمان مalaria ای مقاوم به داروهای دیگر موفق بوده است. اثرات جانبی آتوواکون شامل تهوع، استقراغ، اسهال، بثورات، بی‌خوابی، خارش و

کند. برای درمان PCP^{۰۰} باشدت خفیف تا متوسط، ۷۵۰ میلی‌گرم هر ۶ ساعت به مدت ۲۱ روز مصرف می‌شود. آتوواکون (Mepron) به صورت قرصهای خوراکی ۲۵۰ میلی‌گرمی ساخته شده است.

۵۰ آقای دکتر مسعود عراقچی از همدان در یک نامه مفصل، ضمن قدردانی از بازارآموزی از طریق مجله رازی او لاؤ سؤال در مورد تست پنی‌سیلین و دی‌پیرون مطرح کرده‌اند که قبل‌در پرسش و پاسخ به موارد مشابه در این زمینه‌ها پاسخ داده‌ایم. ضمناً از مقالات شماره‌های مختلف رازی سؤالاتی را مطرح کرده‌اند که چند مورد آنها مربوط به مقالات اینجانب هستند که ذیل‌پاسخ داده می‌شود، بقیه سؤالات مربوط به همکاران دیگر (آقایان دکتر صدر، دکتر پوستی، دکتر پورغلامی و دکتر سیامک نژاد) بودند که نامه ایشان به مسئول محترم رازی و خوانندگان تحويل شد تا ضمن هماهنگی با همکاران یاد شده پاسخ سؤالات ایشان را دریافت و در قسمت رازی و خوانندگان به اطلاع ایشان برسانند.
۱- در رابطه با مقاله داروها و کلیه شماره مسلسل ۷۷، پرسیده‌اند که منظور از هرمهای کلیوی «ریخته شده» و «پروتئن بنس‌جونز» چیست؟

۵۱ در این جمله «هرمهای کلیوی ریخته شده» ترجمه Sloughed papilla بوده است. پروتئن بنس‌جونز یک ایمونوگلوبولین با زنجیر سبک است که در سرمه و ادرار بیماران و حیوانات مبتلا به گاموپاتی‌ها پیدا می‌شود. در گاموپاتی‌ها، تکثیر غیرطبیعی لنفوسيتهای B منجر به افزایش غیرطبیعی در تولید ایمونوگلوبولین‌ها می‌شود مثل

هپاتیت هستند. هیدرونافتوكینونها مهار کننده‌های قوی انتقال الکترون در میتوکندریها هستند و با حامل بیولوژیک الکترون یعنی یوبیکینون (ubiquinone) رقابت می‌کنند. آتوواکون بطور انتخابی به ناحیه یوبیکینول- سیتوکروم C ردوكاتاز زنجیر تنفسی متصل می‌شود. اکسیداسیون dihydroorotate به Orate dihydroorotate dehydrogenase برای سنتز پیریمیدین نقش کلیدی دارد. انگل مالاریا بر عکس انسان انحصاراً ممکن به سنتز خودی پیریمیدین است و آتوواکون این بیوسنتز خودی پیریمیدین را مهار می‌کند بدون اینکه مقدار ATP را تغییر بدده، این مکانیسم اثر با مکانیسم اثر سایر داروهای ضد مالاریا متفاوت است و به همین علت آتوواکون بر علیه سویه‌های مقاوم پلasmoodiyom موثر است.

آتوواکون از راه خوراکی موثر بوده و نیمه عمر آن ۷۰ ساعت است. در پلاسما شدیداً به پروتئین متصل می‌شود. از روده جذب شده و مجدداً از طریق کبد به روده پاز می‌گردد. در کبد متابولیزه نمی‌شود و ۹۵٪ آن در عرض ۲۱ روز دست نخورده از طریق مدفع دفع می‌شود در حالیکه اساساً دفع ادراری ندارد. با تک دوز ۲۲۵ میلی‌گرم غلظت ۰/۰۰۰ مایکروگرم در میلی‌لیتر ایجاد می‌کند و با افزایش دوزهای خوراکی از ۷۵ تا ۴۵۰ میلی‌گرم، غلظت یکنواخت ۷/۵ مایکروگرم در میلی‌لیتر ایجاد می‌شود. اگر دارو در معده خالی مصرف شود غلظت آن در پلاسما پنج برابر کمتر از موقعی است که همراه غذا بویژه غذای پرچرب خورده شده باشد. آتوواکون در بیمارانی که بیماری دستگاه گوارش دارند باید مصرف نشود زیرا ممکن جذب دارو را محدود

اشرهای دارویی با H -بلاکرها، برای H -بلاکرها ضروری نیست؟

۱۰۷) پاسخ این است که مطالب نوشته شده صحیح است و چون اثر H -بلاکرها و H -بلاکرها روی سیستم یاد شده متضاد است مسلم است که اگر مثلاً سایمیدین نیمه عمر تثوفیلین را زیاد می‌کند کلرفتیرامین نه تنها این کار را نمی‌کند بلکه تا حدودی نیمه عمر آنرا کاهش نیز می‌دهد؟

۴- خواسته‌اند که با درک واضح و روشن آگوئیست و آنتاکوئیست را تعریف کنیم.

۱۰۸) آگوئیست به ماده‌ی دارویی اطلاق می‌شود که وقتی با گیرنده مربوطه اش ترکیب می‌شود نتیجه آن ایجاد پاسخ مستقیم باشد مثلاً وقتی هیستامین با گیرنده H ترکیب می‌شود منجر به افزایش ترشح اسید معده می‌شود. در حالیکه آنتاکوئیست معمولاً به دارویی اطلاق می‌شود که میل ترکیبی با گیرنده خود دارد ولی ترکیب آن با گیرنده منجر به ایجاد پاسخ مستقیم نمی‌شود بلکه با اشغال گیرنده، ممانعت از اثر آگوئیست می‌کند. به عنوان مثال سایمیدین با گیرنده H ترکیب می‌شود و مانع از تحریک آن توسط هیستامین می‌شود که نتیجه غیرمستقیم آن، کاهش ترشح اسید معده است. کاهی ممکن است آنتاکوئیست به دارویی اطلاق شود که یک آنزیم را مهار می‌کند مثل داروهای شبه آسپرینی که از آنها گاهی بنام آنتاکوئیست‌های پروستاگلاندین نام برده شده است زیرا سایکلواسیژناز را مهار می‌کنند. البته در فارماکولوژی معانی دیگری نیز از این اصطلاح، منظور نظر می‌باشد مثل آنتاکوئیسم آنتی‌بیوتیک، آنتاکوئیسم شیمیائی و غیره.

مالیتپل میولما، ماقروگلوبولینی و بیماری هاچکین، گاموپاتی‌ها به نوع منوکلونال و پلی‌کلونال تقسیم می‌شوند. در نوع اول افزایش تولید یک نوع ایمونوگلوبولین توسط کلونی واحدی از سلولها وجود دارد. پروتئین غیرطبیعی حاصله بنام پارا-پروتئین با جزء M گفته می‌شود و ممکن است مرکب از ملکولهای کامل ایمونوگلوبولین یا زیر واحدهای آنها، زنجیرهای سبک (پروتئین بنس‌جونز) یا زنجیرهای سنتکین باشد. از خواص پروتئین بنس‌جونز این است که در دمای نزدیک ۶۰ درجه سانتی‌گراد منعقد می‌شود ولی با افزایش دما مجددأ حل می‌شود ولی اختصاص به مالتیپل میولما ندارد و در سرطان لنفوپرولیفراتیو و بیماریهای با منشاء ایمنی دیده می‌شود. نوع دوم هیرگام‌گلوبینی شامل افزایش تولید ایمونوگلوبولین‌های متعدد و مختلف است و معمولاً در اثر تماس طولانی با غلظت بالای آنتی‌ژنها بوجود می‌آید و در تعداد زیادی از بیماریهای عفونی، التهابی و بیماریهای واسطه‌گری شده از طریق ایمنی اتفاق می‌افتد.

۲- در رابطه با مقاله اتاکوئیدها و آنتاکوئیست‌های آنها (شماره مسلسل ۸۰)، منظور جمله آخر ستون اول را سؤال کرده‌اند. منظور این بوده که افزایش برون ده قلب نمی‌تواند به کاهش مقاومت محیطی غلبه کند و لذا هیستامین باعث افت فشار خون می‌شود.

۳- سؤال کرده‌اند که در همین مقاله نوشته شده که H -بلاکرها سیستم سیتوکرم p را تحریک و H -بلاکرها این سیستم را مهار می‌کنند و پرسیده‌اند اگر اینطور باشد رعایت تداخل

۵- منظور از سیندرم بارتر چیست؟

● باطلاع آقای دکتر عراقچی می‌رسانیم که منظور از سیندرم Bartter's در سؤال شماره ۱۴ بازآموزی (شماره مسلسل ۸۰) مجموعه علایمی است که در اثر تولید زیاد پروستاگلاندین‌ها در کلیه بیمار، همراه با افزایش دفع پروستاگلاندین‌ها و پتانسیم از ادرار بوده و با اینکه این بیماران فشارخون نرمال دارند ولی رنین و آaldoسترون خون آنها بالا است. در این سؤال مشخص است که چون در سیندرم بارتر مقدار تولید پروستاگلاندین‌ها زیاد است پروستاگلاندین‌ها نمی‌توانند به عنوان عامل درمانی مطرح باشند بلکه بر عکس درمان این سیندرم با ایندومنتاسین است.

● خانم دکتر یاسمین پوریابی از تهران طی نامه‌ای دو سؤال مطرح کرده‌اند که به شرح زیر به آنها پاسخ داده می‌شود.

۱- مکانیسم اثر کرمها و ژلهای لاغرکننده موضعی چیست؟

● این سؤال همکار گرامی را به آقای دکتر فراهانی ارسال کردیم. پاسخ ایشان این بود که چون فرمولاسیون‌های این ترکیبات متفاوت است خواهشمندیم خانم دکتر پوریابی فرمولاسیون فراآورده‌های مورد نظر خود را برای ما بنویسند تا با توجه به ماده موثره آنها پاسخ لازم بطور صحیح داده شود.

۲- آیا پردنیزولون با داروهای ضدسرماخوردگی یا آسپیرین و ویتامینها تداخل دارد؟

● مصرف توام داروهای شبه آسپیرین (NSAID_s) و کورتیکواستروئیدها منجر به

افزایش وقوع و یا افزایش شدت زخم گوارشی می‌شود زیرا هردو گروه داروبی، این عارضه را دارند و لذا در صورت مصرف توام اثراشان با هم جمع می‌شود. بموجب یک گزارش مصرف توام پردنیزولون با ایندومنتاسین در شش بیمار باعث افزایش تمایل به ایجاد زخم معده شده است. کورتیکواستروئیدها بطور مشخصی حذف سالیسیلات‌ها (آسپیرین) را از بدن افزایش می‌دهند و لذا غلظت آنها را به زیر غلظت درمانی کاهش می‌دهند و بناچار ممکن است دوز سالیسیلات افزایش یابد. اگر مصرف کورتیکواستروئید قطع شود ادامه دوز بالای سالیسیلات‌ها در عدم حضور آنها، منجر به بروز اثرات سمی سالیسیلات می‌شود. کورتیکواستروئیدها این تداخل را احتمالاً با افزایش متابولیسم سالیسیلات‌ها در کبد و تاخذودی از طریق افزایش سرعت فیلتراسیون گلومرولی ایجاد می‌کنند. مصرف توام کورتیکواستروئید و سالیسیلات‌ها ممنوع نیست و این دو غالباً با هم مصرف می‌شوند ولی در حضور کورتیکواستروئیدها دوز مورد نیاز آسپیرین بیشتر می‌شود و اگر دوز کورتیکواستروئید قطع شود بیمار باید از لحظ عالیم سمی سالیسیلات‌ها زیر نظر باشد. احتمال اینکه مصرف توام ایندو ایجاد زخم معده را نیز افزایش دهد باید در نظر باشد.

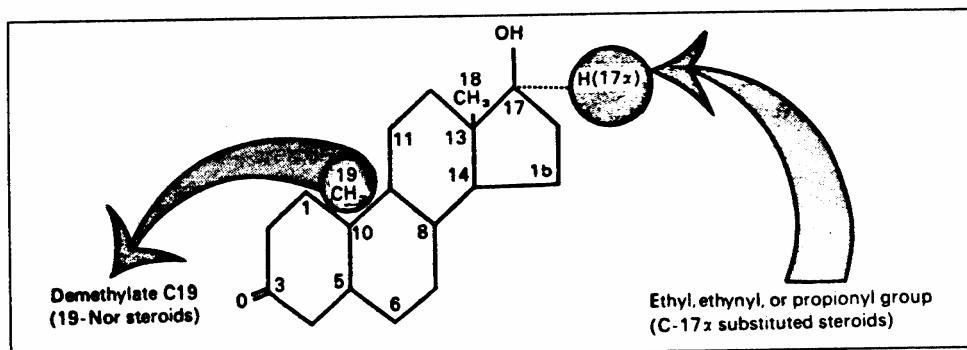
از بین ویتامین‌ها، گزارش شده که ویتامین ۸ از طریق موضعی، ترمیم زخم را در بیمارانی که کورتیکواستروئید دریافت می‌کنند و لذا ترمیم زخم در آنها آسیب می‌بیند، افزایش می‌دهد، ولی مصرف سیستمیک ویتامین ۸ در بیماران تحت

می باشد. در ۱ تا ۲ درصد بیمارانی که استروئیدهای آنابولیک خوراکی بویژه مبتل - تستوسترون و نوراتی ندرون دریافت کرده‌اند دچار کولستاز شده‌اند. متیل تستوسترون یک داروی ضد خارش موثر است ولی مصرف آن در بیماران مبتلا به سیروز صفراء اولیه همراه با افزایش غلظت بیلی روبین خون بوده است. مصرف اوکسی متولون (یک آندروژن با استخلاف در موقعیت ۱۷) در درمان آنیمی آپلاستیک همراه با وقوع تستهای غیرطبیعی در عمل کرد کبد و افزایش آکالین فسفاتاز و بیلی روبین خون بوده است. معمولاً یرقان ناشی از استروئیدهای آنابولیک در چند هفته اول درمان ایجاد می‌شود و با علایمی چون احساس خستگی، بی‌اشتهایی، تهوع و خارش آغاز می‌شود و در اکثر بیماران آکالین فسفاتاز خون بالا می‌رود. ترانس آمینازها نیز ممکن است افزایش پیدا کنند. از لحاظ هیستولوژیک، استخاف صفراء وجود دارد و معمولاً آسیب پارانشیمی ایجاد نمی‌شود و دلیل برای بالارفتن ترانس آمیناز مشخص نیست. خوردن قرصهای کوتراسپیتو (قرصهای ضدبارداری) نیز ممکن

درمان با کورتیکواستروئیدها باید با احتیاط انجام شود، زیرا احتمال فعل شدن مجدد التهاب کنترل شده توسط کورتیکواستروئیدها وجود دارد.

۵۰ آقای ناصر رواقی از مشهد پرسیده‌اند که آیا ارتباطی بین مصرف هورمونهای استروئیدی و یرقان وجود دارد؟

۵۱ پاسخ این سوال در کل مثبت است. دو گروه از استروئید بیشتر مستعد ایجاد یرقان هستند (۱) ۱۹-نوراستروئیدها که رادیکالی در موقعیت ۱۹ ساختار خود ندارند و به علت فقدان رادیکال متیل در موقعیت C₁₁ خود بدین نام نامیده می‌شوند (۲). استروئیدهای با استخلاف آلکیل یا عوامل دیگر در موقعیت ۱۷ - آلفا که شدیداً خطر کولستاز را افزایش می‌دهند. شکل ۱ مشخصه ساختاری استروئیدهای را که باعث یرقان می‌شوند، نشان می‌دهد. درباره وقوع کولستاز استروئیدی در ارتباط با تغییر در ساختار ملکول آنها مطالعات زیادی انجام شده و مشخص شده که شکل فضایی فنلی حلقه A ملکول نیز به عنوان یک عامل مسبب مهم برای بروز این اثر جانبی



شکل ۱

شده است. نشانه‌های آسیب کبدی با این قرص‌ها معمولاً در عرض چهار هفته پس از شروع مصرف آنها با بی‌اشتهاای، احساس خستگی، خارش و یرقان ایجاد می‌شوند. مثل استروئیدهای آنابولیک، در اینجا نیز غلظت آکالائین فسفاتاناز تا حدودی زیاد می‌شود. معمولاً با قطع مصرف، برگشت فوری وجود دارد و لی کولستاز طولانی با مصرف نوراتیسترون (یک پروژسترون) در دو خواهر ایجاد شده است و علامت هپاتیت مزمن و سیروز صفراء اولیه ممکن است با خوردن قرصهای ضدبارداری بیشتر شود. استروئیدها از لحاظ ایجاد کولستاز قوی‌تر از پروژستوزنا هستند. پروژسترون طبیعی هیچگونه اثر کولستاتیک ندارد در حالی که استروئن طبیعی ممکن است احتباس BSP (برم سلفالتئن) ایجاد کند، پدیدهای که در حاملگی نیز اتفاق می‌افتد. اثر سینزیستیک اجزاء سازنده قرصهای ضدبارداری (استروئن و پروژسترون) برای ایجاد کولستاز در مطالعات بالینی نشان داده شده است. پاتوفیزیولوژی کولستاز ناشی از استروئن روش نیست ولی مطالعات حیوانی نشان داده که اتنینل استرادیول جریان صفرا را مهار کرده و نیز دفع بیلی‌روبن و املاح صفراء از صفرا را کم می‌کند. علاوه بر این برگشت مواد از صفرا به خون ممکن است زیاد شود.

زیرنویس:

* EC₅₀ = غلظت سرمی لازم برای ایجاد ۵۰ درصد مهار ترشح آسید که توسط پنتاکاسترین تحрیک شود.

** PCP = پنومونی ناشی از پنوموسیستیس کارینی



است ایجاد یرقان کند. اغلب قرصهای ضدبارداری حاوی ۱ تا ۴ میلی‌گرم از یک پروژسترون و ۰/۰۵ تا ۰/۱۵ میلی‌گرم از یک استروئن هستند که این دوزها در مقایسه با تولید نرمال این هورمونها در بدن کوچک هستند زیرا جسم زرد روزانه ۲۰ میلی‌گرم پروژسترون و ۱ میلی‌گرم استروئن تولید می‌کند و در اواخر حاملگی بروند ده جفتی این هورمونها به ۱۰ تا ۲۰ برابر می‌رسد. پروژستوزنهای مورد مصرف در قرصهای ضدبارداری از نوع مصنوعی و مشتق از ۱۹-نورتستوسترون هستند که استخلاف در موقعیت ۱۷ ساختار خود نیز دارند مثل نوراتیسترون و لینفوسترون. استروئنهای مصنوعی شامل اتنینل استرادیول و استر-۲-متیل آن، مسترانول هستند که هر دو ترکیب ۱۹-نوراستروئید بوده و در موقعیت ۱۷ خود استخلاف دارند و به خاطر همین ساختار، تعجب آور نیست که با مصرف این قرصها آسیب برگشت پذیر سلولهای کبدی در چند هفته اول مصرف دیده می‌شود ولی مسیر قهقرائی به حالت نرمال خود بخود انجام می‌شود. بعلاوه نشان داده شده که مصرف طولانی مدت این قرصها منجر به ناهنجاریهای در اجزاء سلول از جمله میتوکندریها می‌شود که ایجاد آندوپلاستیک صاف و تغییرات در مجاری کوچک صفراء می‌شود. گرچه ناهنجاری‌های تحت بالینی در ساختمان و عملکرد کبدی چندان غیرعادی نیست ولی وقوع یرقان خیلی کم است (نحویاً ۱ در ۱۰,۰۰۰) و امروزه به خاطر استفاده از فرآوردهای با استروئن خیلی کم، حتی کمتر