



پرسش و پاسخ علمی

دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

در این شماره به سؤالات زیر که توسط خوانندگان عزیز مجله رازی مطرح شده پاسخ داده شده است.

۱- آیا به منظور کاهش درد ناشی از تزریق پنی‌سیلین می‌توان آنها را همراه مقاداری لیدوکائین تزریق نمود؟

۲- ناتورپاتی چیست؟

۳- فرآورده‌های توام استامینوفن و متیونین چه نوع فرآورده‌هایی هستند؟

۴- علت تولید تب و تب دارویی چیست و اثر تب‌بری آسپیرین چگونه ایجاد می‌شود؟

۵- چرا یونجه اثر ضد عفونت و ترمیم زخم دارد؟

۶- هیرودین چیست؟

■ خانم دکتر آتوسا ضیایی از تهران سؤال کرده‌اند که آیا می‌توان پنی‌سیلین‌ها را همراه مقداری لیدوکائین (گزیلوکائین) به منظور کاهش درد ناشی از تزریق پنی‌سیلین، تزریق نمود و آیا برای این منظور انجام تست حساسیت به گزیلوکائین لازم است.

□ در پاسخ خانم دکتر ضیایی باید به این نکته اساسی اشاره کنیم که وجود پروکائین در پروکائین پنی‌سیلین G به منظور استفاده از خاصیت بی‌حس‌کنندگی آن نیست (با اینکه تزریق پروکائین پنی‌سیلین G کمتر ایجاد درد می‌کند) بلکه به علت کوتاه بودن نیمه عمر پنی‌سیلین G، عامل اسیدی (COOH-) ملکول پنی‌سیلین G را با پروکائین ترکیب داده و ایجاد ملح کم محلول در آب پنی‌سیلین G می‌کنند. این فرآورده به صورت میکروکریستال است که پس از تزریق محلول آبی آن، در بافت عضله ذخیره شده و به تدریج و به آهستگی از محل تزریق حل و جذب می‌شود و به این طریق ایجاد اثر طولانی می‌کند. اگر قرار باشد بیماری با تزریق عضلانی پنی‌سیلین G درمان شود دارو باید در شبانه روز چندین بار تزریق گردد در صورتی که پروکائین پنی‌سیلین G با یکبار تزریق حداقل ۱۲ ساعت ایجاد غلظت خونی مناسبی از پنی‌سیلین می‌کند.

می‌نامند. بطور کلی یکی از روشهای بتأخیر انداختن جذب دارو از ناحیه تزریق عضلانی یا زیر جلدی، به صورت نسبتاً نامحلول یا آهسته آزاد شونده در آوردن آن می‌باشد.

برای این منظور، دارو را تبدیل به ملح یا استریا کمپلکس کم محلول در می‌آورند که به صورت محلول آبی یا روغنی تزریق می‌شود. استریفیه کردن هورمونها (مثل استات سدروکسی پروژسترون، پروپیونات تستوسترون و استوناید تریامسینولون) و داروهای ضدسایکوز مثل دکانوات فلوفنازین، حلالیت آنها در روغن را افزایش می‌دهد و به این ترتیب، وقتی آنها در محلول روغنی تزریق می‌شوند سرعت جذب آنها آهسته شده و اثر طولانی ایجاد خواهند کرد. مورد سؤال خانم دکتر ضیایی، مورد کاملاً متفاوت با توضیح داده شده است ولی می‌تواند به طور غیر مستقیم از همراهی ظاهری یک بیحس‌کننده موضعی و یک پنی‌سیلین در ترکیب فوق‌الذکر سرچشمه گرفته باشد. اگر هدف از افزودن مقداری لیدوکائین به پنی‌سیلین‌ها، ایجاد عدم احساس درد در موقع تزریق پنی‌سیلین باشد منطقی به نظر نمی‌رسد زیرا اولاً اثر دارویی مثل لیدوکائین ۵ تا ۱۰ دقیقه پس از تزریق در اطراف عصب، ظاهر می‌شود و

●● اثرات تب‌بری آسپیرین بر عکس اثر ضد دردی آن، یک اثر مرکزی است. این دارو مستقیماً روی سیستم تنظیم‌کننده دمای بدن اثر نکرده و آزاد شدن پایروژن را نیز تحت تأثیر قرار نمی‌دهد، بلکه اثر پایروژن داخلی را کاهش می‌دهد. ●●

ثانیاً عضله اسکلتی به اثرات تحریک موضعی این داروها حساس‌تر است و محلول بیحس

این نوع پنی‌سیلین‌ها را بنام پنی‌سیلین‌های طولانی اثر (LA) یا Depot یا Repository

داشته باشد در حالی که دارو در حال تخریب سلولهای کبدی است. ممکن است درد در ناحیه هایپوکندریا (زیر پایین ترین دنده) و بی‌اشتهایی قبل از پیدایش نارسایی کبد وجود داشته باشد. بعلاوه زیاد نبودن علائم ظاهری مسمومیت بیمار ممکن است به مرکز درمانی مراجعه نکند و به این ترتیب اثر سمی دارو روی کبد پیشرفت کند.

❖ آلرژی دارویی یکی از علل تب است و باید در بیمارانی که به علت نامعلومی تب دارند مد نظر گرفته شود. ❖

به این جهت، اخیراً بعضی از کارخانه‌های داروسازی فرآورده‌هایی حاوی استامینوفن و متیونین می‌سازند که متیونین آنتی‌دوت اثر سمی استامینوفن روی سلولهای کبدی است. یکی از این فرآورده‌ها Parireton است که SKB آنرا تولید می‌کند و دیگری Paradote است که کارخانه داروسازی PENN اقدام به تولید آن کرده که هر قرص آن ۵۰۰ میلی‌گرم استامینوفن و ۱۰۰ میلی‌گرم متیونین دارد، گفته می‌شود که در محصول کارخانه PENN بوی ماهی (Fishy smell) این ترکیب در قرصها با تکنیک Film Coating پوشانده شده است. با توجه به اینکه سالانه تعداد نسبتاً زیادی از مردم از مصرف تصادفی دوز زیاد استامینوفن می‌میرند، عقیده بر این است که تولید قرصهای استامینوفن حاوی آنتی‌دوت (متیونین) جلوگیری از مرگ و میرها را خواهد گرفت. زیرا متیونین موجود در این

کننده‌های موضعی اسیدی است و ثالثاً اگر مصرف توأم بیحس‌کننده موضعی با پنی‌سیلین ضروری بود تاکنون فرآورده‌های با یک چنین توأم سازی ساخته می‌شد (مثل اضافه کردن مهارکننده‌های بتالاکتاماز به آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین یا اضافه کردن سیلاستاتین به ایمی‌پنم). آلرژی به بیحس‌کننده‌های موضعی، بیشتر مربوط به بیحس‌کننده‌های استری (مثل پروکائین) است و چون لیدوکائین بیحس‌کننده آمیدی است معمولاً ایجاد آلرژی نمی‌کند.

■ خانم اکرم غفوری از تهران پرسیده‌اند که منظور از Naturopathy چیست؟

□ به اطلاع ایشان می‌رسانیم که Naturopathy به سیستم درمانی بدون مصرف دارو اطلاق می‌شود که در آن بیماری توسط روشهای فیزیکی مثل آب و نور، سرما، گرما، هوا و غیره درمان می‌شود. به پزشکی که بیماریها را با این روش معالجه کند Naturopath گفته می‌شود.

■ آقای علی‌اکبر نورآبادی از مشهد اطلاعاتی در باره مصرف فرآورده‌هایی خواسته‌اند که حاوی استامینوفن و متیونین هستند.

□ در باره این سؤال، اشاره می‌کنیم که با اینکه استامینوفن یا دوزهای درمانی دارویی نسبتاً سالمی است ولی دوز زیادی آن (۷/۵ گرم یا بیشتر) می‌تواند باعث نارسایی کبدی شود. بیماری که با خوردن مقادیر سمی استامینوفن به بیمارستان مراجعه می‌کند معمولاً بدون علامت مسمومیت است و ممکن است فقط از تهوع و عرق کردن شکایت

نواورده‌ها، از همان ابتدای مصرف دور ریخته
استامینوفن، اثر حفاظتی روی کبد ایجاد کرده
و از ایجاد نکروز سلولهای کبدی جلوگیری
خواهد کرد.

■ آقای یحیی برومند از کرمانشاه خواسته‌اند
در باره علت تولید تب و تب دارویی و نیز اثر
تب‌بری آسپیرین مطالبی نوشته شود.

□ در واقع سؤال آقای برومند سه سؤال در
یک سؤال است و پاسخ این سؤال می‌تواند
طولانی بوده و شاید مناسب صفحات محدود
بخش پرسش و پاسخ نباشد ولی سعی می‌کنیم
تا حدی خلاصه و مفید به این سؤال نیز پاسخ
دهیم.

تب (Fever یا Pyresis) به بالا بودن دمای بدن از
حد ۳۷ درجه سانتی‌گراد (۹۶/۸ فارنهایت)
اطلاق می‌شود.

دمای بدن توسط مرکزی در هیپوتالاموس
تنظیم می‌شود که تعادلی بین دفع حرارت از بدن
و تولید حرارت در بدن را برقرار می‌کند. تب
موقعی ایجاد می‌شود که در عملکرد این
ترموستای هیپوتالاموسی اختلال بوجود آمده و
منجر به بالا رفتن نقطه استقرار (Set-Point) دمای
بدن شود، یعنی مرکز تنظیم دمای بدن، در سطح
بالا تر از حد نرمال ابقاء شود. به عبارت دیگر تب
نتیجه استقرار مجدد (resetting) مرکز تنظیم
دمای بدن در هیپوتالاموس است. باکتریها،
ویروسها، قارچها و سایر میکروارگانیسم‌ها
می‌توانند پایروژنهایی (مواد تب‌زا) آزاد کنند
(پایروژنهای خارجی) که نوترفیل‌ها را فعال
کرده و باعث تولید پایروژنهای آندوژن (مثل
اینترلوکین - ۱) می‌شوند. اینترلوکین - ۱ احتمالاً

با تحریک تولید پرو
هیپوتالاموس، روی مرکز تنظیم دما اثر کرده و
نقطه استقرار را افزایش و ایجاد تب می‌کند.
آندوتوکسین‌ها و لیپوپلی ساکاریدهای آزاد شده
از باکتریهای گرم منفی به علت داشتن توانایی
تولید پایروژن داخلی، در غیاب هر گونه
میکروارگانیسمی، قادر به ایجاد تب هستند.
با تزریق مکرر پایروژنهای خارجی، به تدریج
پاسخ ایجاد تب کم می‌شود (پدیدایش تحمل)
ولی با تزریق مکرر آندوژن داخلی، پاسخ تب
کم نمی‌شود. به سه دلیل، پروستاگلاندین‌های
سری E مسئول لاقسط قسمتی از بالا رفتن
دمای بدن هستند. (۱) آسپیرین تب‌بر مؤثری
است (۲) PGEs پایروژن هستند (۳) پس از
تزریق آندوتوکسین باکتریایی، غلظت
پروستاگلاندین‌ها در هیپوتالاموس بالا
می‌رود. عقایدی نیز دال بر دخیل بودن
منو آمینهای مغز در تنظیم درجه حرارت
بدن وجود دارد که مخصوصاً در تفسیر
تب ایجاد شده توسط داروها می‌تواند سودمند
باشد.

اثرات تب‌بری آسپیرین بر عکس اثر ضد
دردی آن، یک اثر مرکزی است. این دارو مستقیماً
روی سیستم تنظیم کننده دمای بدن اثر نکرده و
آزاد شدن پایروژن را نیز تحت تأثیر قرار
نمی‌دهد بلکه اثر پایروژن داخلی را کاهش
می‌دهد. به نظر می‌رسد که حداقل قسمتی
از اثرات تب‌بری آن، مربوط به مهار تولید
پروستاگلاندین‌ها در هیپوتالاموس باشد. بنا
به یک عقیده دیگر، پروستاگلاندین‌ها تنها
میانجی تب نیستند. وقتی نقطه استقرار جدید
به نقطه استقرار نرمال برگشت، مکانیسم‌های

تنظیم کننده دما مثل گشاد شدن عروق خونی سطح بدن و تعریق بکار می‌افتند و دمای بدن را کم می‌کنند. آسپیرین دمای طبیعی بدن را کاهش نمی‌دهد. بعضی از داروها ایجاد عارضه‌ای می‌کنند که تب یکی از علائم این عارضه است. مثل لوپوس - اریتماتوز سیستمیک ناشی از دارو یا کولیت ناشی از آنتی‌بیوتیک. در بعضی موارد نیز تب ممکن است نتیجه یک اثر غیر مستقیم دارو باشد. به عنوان مثال، دارویی که ایجاد آگرانولوسیتوز می‌کند مسلماً حساسیت به عفونت را زیاد می‌کند و تب از علائم عفونت است.

بعضی از داروها ایجاد فلبیت می‌کنند (مثل اینفوزن محلولهای هیپرتونیک و یا آمفوتریسین B)، و این پاسخ التهابی موضعی منجر به ایجاد تب می‌شود. پاسخ تب به استرپتوکیناز، احتمالاً مربوط به آزاد شدن متابولیت در اثر ترومولیز باشد.

آلرژی دارویی یکی از علل عادی تب است و باید در بیمارانی که به علت نامعلومی تب دارند مد نظر گرفته شود. تب دارویی ایجاد شده توسط پروکائین آمید، هیدرالازین، یدید پتاسیم و متیل دوپا می‌تواند اساس آلرژیک داشته باشد. گاهی ممکن است تب مربوط به خود دارو نبوده، بلکه مربوط به مواد دیگر موجود در فرمولاسیون باشد. مثال برای این مورد، تب ناشی از فرآورده‌های بیولوژیک مثل واکسن‌ها است که عملاً همه آنها ایجاد تب می‌کنند. این فرآورده‌های بیولوژیک حاوی آنتی‌بیوتیک‌ها یا پروتئین تخم مرغ هستند. علت تب عمدتاً مربوط به ایجاد پاسخ التهابی موضعی است که باعث تحریک نوتروفیل‌ها برای تولید

پایروژن آندوژن می‌شود، ولی در بعضی موارد، تب مربوط به حساسیت زیاد به پروتئین خارجی می‌باشد.

● هیرودین ماده ضد انعقاد موجود در ترشحات دهانی زالو است. این ماده مهار کننده مستقیم ترومبین است و اختصاصی‌تر از هیپارین عمل می‌کند. 66

گاهی تب در موقع درمان با داروهای ضد سرطان ایجاد می‌شود، در بعضی موارد، ممکن است علت، وجود آلودگی با آندوتوکسین در بعضی از بسته‌های دارویی مثل بلئومایسین باشد که منشاء میکرواورگانیسمی دارد ولی در مورد بعضی از داروهای ضد سرطان مثل اکتینومایسین D، تضعیف سیستم ایمنی و عفونت متعاقب آن، می‌تواند علت ایجاد تب باشد. تزریق کاتکول آمینها، سروتونین، آنتی‌کولینرژیک‌ها و پروستاگلاندین‌ها به داخل بطن‌های مغزی یا هیپوتالاموس ایجاد تغییر در دمای بدن حیوانات مختلف می‌کند. بعضی از داروها احتمالاً با اثر مرکزی، تغییراتی در مقدار ناقلهای عصبی در سیناپسهای مغزی داده و ایجاد تب بکنند. دوز زیاد داروهای مقلد سمپاتیک ایجاد هیپرپیرکسی می‌کند. پیرکسی ناشی از مسمومیت با ضد افسردگیهای سه حلقه‌ای نیز می‌تواند نتیجه افزایش غلظت کاتکول آمینها در شکاف سیناپسهای مغزی باشد. مهار کنندگان MAO نیز می‌توانند ایجاد هیپرپیرکسی کنند که این اثر به احتمال زیاد با افزایش غلظت کاتکول آمینهای مغز واسطه‌گری می‌شود و پیشنهاد

شده که فنوکسی بنزامین می‌تواند افزایش دمای بدن را کنترل کند. پروستاگلاندین‌ها وقتی به داخل بطن‌های مغزی یا داخل هیپوتالاموس حیوانات تزریق شوند ایجاد تب می‌کنند. با مصرف سایمتیدین در بیماران، در مواردی پیرکسی گزارش شده است. گرچه سایمتیدین معمولاً از سد خونی مغزی نمی‌گذرد ولی احتمال دارد در شرایطی از این سد عبور نماید. هیپرپیرکسی ناشی از مصرف توأم فنوتیازین‌ها و یک آنتی‌کولینرژیک نیز می‌تواند نتیجه تغییر در غلظت ناقله‌های شیمیایی در مغز باشد. حدود بیست درصد بیماران که با آتروپین مسموم می‌شوند مبتلا به تب هستند که جلوگیری از تعریق توسط آتروپین، دلیل چندان منطقی برای این اثر نمی‌باشد.

■ آقای سید مجید کیایی از تویسرکان طی نامه‌ای سؤال کرده‌اند که نوعی از یونجه که در زبان عوام به یونجه حرام معروف است توسط کشاورزان بر روی زخم گذاشته و بسته می‌شود و بزودی بدون اینکه زخم عفونی شود آنرا خوب می‌کند و از ما خواسته‌اند که در باره خواص و ترکیبات یونجه اطلاعاتی به ایشان بدهیم.

□ با توجه به اینکه این سؤال مربوط به رشته فارماکوگنوزی است سؤال ایشان به بخش فارماکوگنوزی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران خدمت همکار گرامی آقای دکتر صالحی سورمقی ارسال شد و ایشان پاسخی را نوشته‌اند که جهت اطلاع آقای کیایی عیناً چاپ می‌شود. یونجه گیاهی با نام علمی *Medicago Sativa* از خانواده

نخود می‌باشد که در اکثر نقاط دنیا به عنوان یک علوفه خوب به منظور تأمین غذای حیوانات کاشته می‌شود. یونجه ترکیبات آلی زیادی مثل آلکالوئیدها، کاروتن، ساپونین‌ها و چربی داشته و مخصوصاً منبع تجارتی خوبی برای کلروفیل است. هم چنین دارای ویتامین‌های A، C، E، ریوفلاوین و نیاسین می‌باشد. آثار دارویی که برای یونجه در منابع معتبر آمده است اثرات ضد میکروبی، مقوی قلب و معده، ادرار آوری و اثر استروژنی هستند. یکی از خاصیت‌های مهم آن داشتن اثر ضد باکتری بر علیه باکتریهای گرم مثبت است. ضمناً به علت وجود ترکیبات فلانوئیدی خاصیت بندآوری خونریزی نیز دارد و استفاده سنتی جهت درمان زخم و جلوگیری از عفونت داشته است.

■ خانم سکینه رهگذری از بابل اطلاعاتی در باره هیرویدین (*Hirudin*) خواسته‌اند.

□ هیرویدین ماده ضد انعقاد موجود در ترشحات دهانی زالو است که امروزه به صورت انبوه با استفاده از تکنولوژی DNA باز سازی شده تولید می‌شود. این ماده مهارکننده مستقیم ترومبین است و اختصاصی‌تر از هپارین عمل می‌کند. برخلاف هپارین اثر آن وابستگی به وجود آنتی‌ترومبین III ندارد. در تجربیات بالینی مزایایی در مقایسه با هپارین، برای هیرویدین برشمرده شده و اکنون تجربیات بالینی در حال انجام می‌باشد تا نشان دهد که آیا هیرویدین می‌تواند بجای هپارین و با اثرات درمانی بهتر مصرف شود یا نه.