دکتر مرتضی ثمینی
گروه فارماکولوژی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

پرسش و پاسخ علمی

۱- آقای محمد هادی معتمد دانشجوی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شیراز طی نامه‌ای اطلاعاتی درباره ایفوسفامید (Ifosfamide) خواسته‌اند.

■ ایفوسفامید از داروهای ضد سرطان آلکیله کننده است که در سال ۱۹۶۵ سنتز شده و در سال ۱۹۶۷ در اروپا و در سال ۱۹۷۱ در آمریکا تجربیات بالینی روی آن انجام گرفته است. این دارو آنالوگ سیکلوفسفامید است که با نیمه عمر ۱۵ ساعت به آهستگی به ترکیب حد واسط فعال یعنی ایفوسفامید موستارد و متابولیتهای سمّی آن آکرولئین و کلراستالدئید و اسید کلرواستیک تبدیل می‌شود. این دارو جزء داروهای تشکیل دهنده برنامه توام درمانی انتخابی برای سارکوماهای بافت نرم است. در لوسمی میلوسیتیک، سرطان پستان، لنفومای باركیت، کارسینومای کولون رکتوم، کارسینومای اوینگ، ملانوما، کارسینومای ریه non-small cell، کارسینومای oat cell، کارسینومای پانکراس، کارسینومای بیضه و تخمدان و تومور ویلمز یک داروی جانشین است.

دوزایفوسفامید ۱/۲ تا ۱/۸ گرم برای هر مترمربع سطح بدن یک بار در روز به مدت ۵ روز است که از راه داخل وریدی در عرض حداقل ۳۰ دقیقه تزریق می‌شود. این دوره درمان تقریباً هر سه هفته یکبار باید تکرار شود. برای جلوگیری از سیستیت، همراه دارو، اسیداسکوربیک تجویز می‌شود. ضمناً میتوان از mesna یا ۲ - مرکاپتواتان سدیم سولفات نیز بعنوان عامل محافظت کننده استفاده کرد که به آکرولئین متصل میشود. دوز ۲۴۰ میلی‌گرم مسنا برای هرمترمربع سطح بدن از

راه داخل وریدی هر ۴ تا ۸ ساعت و ۲ لیتر مایعات خوراکی یا وریدی در روز باید مصرف شود.

ایفوسفامید در مقایسه با سیکلوفسفامید کمتر ایجاد تضعیف مغز استخوان می‌کند. سمیت آن در مثانه (سیستیت هموراژیک) وابسته به دوز است که نتیجه تجمع آکرولئین و اسید کلرواستیک می‌باشد. روش مقابله با این عارضه جانبی، مصرف دوزهای منقسم دارو، مصرف آب زیاد و یک مدرلوپ و ترکیبات حاوی سولفیدریل مثل مسنا است. اثرات جانبی دیگر ایفوسفامید شامل تهوع و استفراغ، طاسی، و ناباروری موقتی و نیز اثرات مرکزی به صورت حمله، بی اختیاری ادرار، ضعف می‌باشند. ایفوسیامید تحت نام تجارتی Ifex توسط Mead Johnson تولید شده است.

۲- آقای سعید لیث تاج‌سر از تهران خواستار اطلاعاتی درباره Ofloxacin شده‌اند که تحت نامهای تجارتی Trivid, Oflocin, Floxin و غیره عرضه شده است.

■ این دارو یکی از اعضاء جدید کینولونهای فلوردار است که از لحاظ ساختمان وابسته به اسیدنالی دیکسیک هستند. اوفلوکساسین یک داروی ضد باکتری طیف گسترده است که از راه خوراکی مصرف می‌شود و بر علیه باکتریهای گرم مثبت، بیشتر باکتریهای گرم منفی و بعضی از بی‌هوازیها مؤثر است. از لحاظ جذب، سرعت جذب اوفلوکساسین سریع‌تر از سیپروفلوکساسین بوده و حداکثر غلظت سرمی آن چندین برابر حداکثر غلظت سرمی سیپروفلوکساسین است. بعلاوه غلظت اوفلوکساسین در اکثر بافتها و مایعات بدن خیلی بالا است. بعنوان مثال از همه فلوروکینولونها بیشتر، اوفلوکساسین و پفلوکساسین وارد مایع مغزی نخاعی می‌شوند. اوفلوکساسین حدود ۹۰ درصد (از همه فلوروکینولونها بیشتر) از ادرار دفع می‌شود. نتایج بررسیهای بالینی با اوفلوکساسین نشان داده که این دارو در تعداد زیادی از عفونتهای ناشی از اورگانیسم‌های گرم منفی، و نیز در عده‌ای از عفونتهای ناشی از باکتریهای گرم مثبت وبعضی از عفونتهای بی‌هوازی مؤثر است. روی میکوباکتریوم توبرکلوزیس و میکوباکتریوم کانزاسی اوفلوکساسین و سیپروفلوکساسین مؤثر هستند. در عفونتهای تناسلی ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس نیز اوفلوکساسین مؤثر است. در انواع عفونتهای سیستمیک، همچنین در عفونتهای حاد و مزمن دستگاه ادراری مؤثر می‌باشد. این دارو خوب تحمل می‌شود و بنظر می‌رسد که مقاومت به آن بآسانی ایجاد نمی‌شود. برعکس بعضی از داروهای هم گروه خود مثل enoxacin که غلظت خونی تئوفیلین را افزایش داده و عوارض جانبی مثل تهوع و استفراغ ایجاد می‌کند هیچ نوع تداخلی بین تئوفیلین و اوفلوکساسین ایجاد نمی‌شود. دوز اوفلوکساسین در عفونتهای دستگاه تنفسی ۴۰۰ یا ۶۰۰ میلی‌گرم در روز و در عفونتهای دستگاه ادراری ۲۰۰ تا ۶۰۰ میلی‌گرم در روز به صورت دوزهای منقسم است که بمدت ۳ تا ۱۰

روز درمان ادامه می‌یابد. در عفونتهای شدید ممکن است ۸۰۰ میلی‌گرم در روز نیاز بوده و دوره درمان طولانی‌تر باشد. در التهاب گونوکوکی پیشابراه تک دوز اوفلوکساسیین از ۲۰۰ تا ۸۰۰ میلی‌گرم مؤثر بوده و در التهاب غیر گونوکوکی پیشابرداه ۴۰۰ میلی‌گرم در روز حدود ۹ روز مصرف شده است.

برای درمان سایر عفونتها مثل عفونتهای پوستی، عفونتهای بافت نرم، عفونتهای دستگاه تناسلی زنان و عفونتهای دستگاه صفراوی، دوز توصیه شده ۲۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز است. دوز ۶۰۰ میلی‌گرم در روز برای بیماران مبتلا به اوتیت مدیا یا آنتریت توصیه شده است. باین ترتیب اوفلوکساسین یک داروی خوراکی است که جانشین با ارزشی برای سایر داروهای ضد باکتری طیف گسترده می‌باشد. از اثرات جانبی عادی آن که تقریباً در ۳ درصد بیماران ایجاد می‌شود، میتوان تهوع، استفراغ، اسهال و بی‌اشتهایی وگاهی واکنش‌های پوستی را نام برد.

۳- خانم میترا کریم‌زاده اصل از ارومیه پرسیده‌اند که منظور از بیماری MS چیست و چگونه باید درمان شود.

■ در پاسخ این سؤال به اطلاع ایشان می‌رسانیم که منظور از بیماری MS همان مالتیپل اسکلروزیز (Multiple Sclerosis) است که در آن میلین رشته‌های عصبی آسیب دیده یا تخریب می‌شود. میدانیم که بیشتر رشته‌های عصبی بدن توسط یک لایه از ماده لیپیدی موسوم به میلین پوشانده شده‌اند. این پوشش میلینی در فواصلی توسط گره‌های رانویه قطع می‌شود. پوشش میلین سرعت هدایت موج عصبی را تحت تاثیر قرار میدهد بطوریکه در رشته‌های عصبی میلین‌دار انتقال سریع‌تر است. علت پیدایش این بیماری دقیقاً مشخص نیست ولی عوامل مختلفی مثل آب و هوا، سن و ارث مطرح هستند. این بیماری در خط استوا و عرض جغرافیایی ۳۰ تا ۳۵ درجه شمال و جنوب نادر است و با افزایش عرض جغرافیایی بیشتر دیده می‌شود بطوریکه مردم کشورهای شمالی بیشتر از مردم نزدیک خط استوا در خطر مالتیپل اسکلروزیز هستند. دانشمندان ویروسی را فرض کرده‌اند که در آب و هوای معتدل شایعتر است و شاید علت افزایش خطر همین ویروس باشد. بعنوان مثال MS در Denver ده مرتبه عادی‌تر در New orleans و ۵۰ مرتبه عادی‌تر در مکزیکوسیتی است.

MS در بعضی از فامیلها عادی‌تر است. همچنین پیشنهاد شده که اساس خود ایمنی دارد. این فاکتورها نشان دهنده یک اتیولوژی عفونی با یک پاسخ اتوایمنی می‌باشند.

از لحاظ پاتوفیزیولوژی، ضایعات پاتولوژیک از لحاظ اندازه و ظاهر متغیر بوده ولی همیشه شامل بدون میلین شدن (demylinization) است. ضایعات (پلاک‌ها) در سرتاسر، ماده سفید سیستم عصبی مرکزی ایجاد می‌شوند. این ضایعات معمولاً در ماده سفید، مخچه، اعصاب چشم،تنه، مغز و نخاع شوکی قرار دارند.تغییرات پاتوفیزیولوژیک شامل کاهش سرعت هدایت امواج عصبی است.

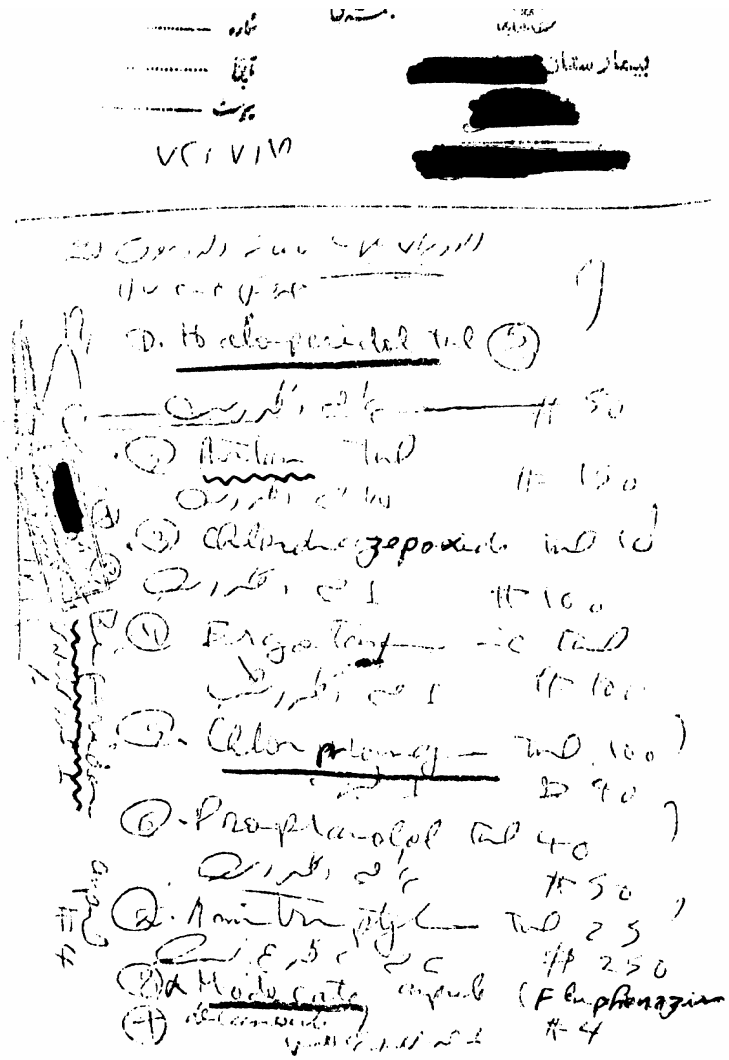
علایم بیماری با بالارفتن سن بدتر می‌شود که نشان دهنده طبیعت پیشرفت کننده بیماری است. بیماری بین سنین ۲۰ تا ۵۰ سالگی تشخیص داده می‌شود. خانمها را تقریباً سه برابر بیشتر از آقایان تحت تاثیر قرار میدهد.

نشانه‌ها و علائم بیماری MS شامل گرفتاری نخاع شوکی و تنه مغز در اکثر بیماران است ولی تقریباً در ۴۰٪ بیماران فقط نوریت چشمی دیده می‌شود. علایم اولیه بصورت پارستنزی، کرختی و بیحسی یا ضعف بصورت نامتقارن است. سپس ممکن است بصورت آسیب دید در یک چشم یا هر دو چشم، اسکوتوم یا ظاهرشدن لکه کور در میدان بینائی و دردناک شدن حرکات چشم ظاهر شود. این بیماری با گذشت زمان پیشرفت یافته و ممکن است در نهایت منجر به فلج دو دست و دو پا (quadraplegia) و اغما شود. بیماران، معمولاً ۲۰ سال یا بیشتر پس از تشخیص اولیه زنده می‌مانند.

اسکن با MRI (Magnetic Resonance Imaging) حساس‌ترین روش نشان دادن ضایعات است. در مایع مغزی نخاعی ممکن است مقدار IgG بالا رفته و پروتئین بازی میلین وجود داشته باشد.

با توجه به اساس خودایمنی بیماری، درمان رایج بیماری MS شامل مصرف کورتیکوتروفین یا کورتیکوستروئیدها برای حالتهای حاد بیماری بوده و در موارد شدید بیماری که به استروئیدها پاسخ ندهد از داروهای قوی‌تر سرکوبگر ایمنی استفاده می‌شود. همه این داروها می‌توانند واکنشهای جانبی شدید ایجاد کنند. در سالهای اخیر از اینترفرون بتا - ۱ ب (Interferon beta-1 b) برای درمان بیماری MS استفاده شده است. بطور کلی، اینترفرونها اثرات ضد ویروسی، ضد تکثیری و تنظیم کننده ایمنی دارند. دلایل موجود نشان می‌دهند که اثرات اینتروفرونها در MS از طریق اثر تنظیم کنندگی آنها روی سیستم ایمنی ایجاد می‌شود تا اثر ضد ویروسی یا مکانیسم‌های غیر اختصاصی.

مصرف اینترفرون گاما باعث تشدید بیماری MS می‌شود ولی برعکس، اینترفرون بتا باعث مهار فعالیت اینترفرون گاما شده و ظاهراً از فعالیت بیماری جلوگیری می‌کند. مکانیسم اثر آن نامعلوم است. اینترفرون بتا - ۱ ب، تکثیر سلولهای T را کاهش داده و سنتز اینترفرون گاما (که تصور می‌شود در حملات MS دخیل است) را بلوکه کرده و آزاد شدن سایر سایتوکین‌ها را که اولیگودندروسیتها را آسیب می‌زنند مهار نموده و فعالیت سلولهای T ساپرسور را افزایش می‌دهد. در مطالعات انجام شده در مراکز مختلف بصورت همزمان نشان داده که در بیماران مبتلا به relapsing-remitting MS با درجه خفیف یا متوسط، تزریق زیرجلدی ۱/۶ تا ۸ میلیون واحد بین‌المللی یک روز در میان میتواند هم تعداد و هم شدت حملات را کاهش دهد و ظاهراً بخوبی تحمل می‌شود. اثر آن در پیشرفت بیماری هنوز ثابت نشده است. تزریق داخل مایع مغزی نخاعی اینترفرون بتا، گرچه مؤثر است ولی ناراحت‌کننده و خطرناک است.



۴- آقای دکتر امید عبدی از کرمانشاه با ارسال چند نسخه از پزشکان کرمانشاه و خرم‌آباد سؤال کرده‌اند که آیا تجویز توام داروهایی مثل سایمتیدین و رانی‌تیدین یا چند داروی شبه آسپرین و یا مصرف همزمان ویتامین D_3 و کورتیکواستروئیدها (که اثر متضاد در جذب و دفع کلسیم دارند) و نیز نسخه‌هائی که شامل داروها مختلف آنتاگونیست گیرنده‌های دوپامینی است (هالوپریدول، کلرپرومازین، فلوفنازین دکانوات) یا داروهای آنتی کولینرژیک مختلف مثل آرتان (تری هگزی فنیدیل) و بی‌پریدین و نیز آمی تریپ تیلین و فنوتیازینها که شدیداً اثر آنتی کولینرژیک دارند، تجویز منطقی هستند یا نه؟

■ با چاپ عین دو تا از نسخه‌های ارسالی آقای دکتر عبدی، همین سؤالات را برای خوانندگان مجله مطرح می‌کنیم و قضاوت را به خود آنها وامی‌گذاریم، چرا که قبلاً بارها به همین مسائل اشاره داشته و نظر خود را ابراز کرده‌ایم.