

# پرسش و پاسخ علمی

دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲۵۶ - آقای علی صفاری از شیراز خواسته‌اند که درباره TNF- $\alpha$  و داروهای ضد آن اطلاعاتی را در اختیار ایشان بگذاریم.

TNF- $\alpha$  یا Tumor necrosis factor- $\alpha$  از سایتوکین‌ها می‌باشد که پروتئین‌های با ساختمان بزرگ و هتروژن با اعمال مختلف می‌باشند. از مهم‌ترین سایتوکین‌ها غیر از TNF- $\alpha$  می‌توان اینترفرون‌ها، اینترلوکین‌ها، GM-CSF، M-CSF و G-CSF، اریتروپوئیتین و تیموپوئیتین را نام برد. سایتوکین‌ها نقش مهمی در ایمونوفارماکولوژی دارند. سایتوکین‌ها در پاسخ ایمنی انسان و بنابراین در آتریت روماتوئید نقش مرکزی ایفا می‌کنند. TNF- $\alpha$  در درمان بیماری‌های بدخیم مختلف مورد آزمایش قرار گرفته ولی نتایج چندان امیدوارکننده نبوده است. جز در مورد ملانومای بدخیم و سارکومای بافت نرم انتهای بدن که مصرف دوز بالای TNF- $\alpha$  از راه داخل شریانی، که میزان پاسخ دهی بالای ۸۰ درصد گزارش شده است. اغلب سایتوکین‌ها از جمله TNF- $\alpha$  نیمه عمر خیلی کوتاه دارند. راه مصرف معمول آن‌ها یعنی تزریق زیر جلدی باعث آزاد شدن آهسته آن‌ها به داخل جریان خون می‌شود. TNF- $\alpha$  می‌تواند ایجاد تب، علایم شبه آنفلوآنزا، بی‌اشتهایی، خستگی و احساس کسالت بکند.

گرچه در مفاصل بیماران مبتلا به آتریت روماتوئید انواع مختلف سایتوکین وجود دارند ولی به نظر می‌رسد که TNF- $\alpha$  در قلب روند

آنچه در این شماره از نظر شما می‌گذرد:

۱ - پاسخ به سؤال آقای علی صفاری درباره TNF- $\alpha$  و داروهای ضد آن؟ (سؤال شماره ۲۵۶).

۲ - سؤالات خانم نغمه حقیقت جو از خانم دکتر فانک فهیمی و همکاران درباره مقاله «سروری بر فارماکوکینتیک داروهای چشمی» (سؤالات شماره ۲۵۷ تا ۲۵۹).

۳ - سؤالات آقای دکتر حامد شرفارودی از مقاله دکتر عبدالعظیم بهرامی درباره مقاله «اثرات اویسوییدها بر سیستم ایمنی» (سؤالات شماره ۲۶۰ و ۲۶۱).

۴ - پاسخ به سؤال خانم مریم روشن روان درباره موارد مصرف، دوز مصرفی و عوارض جانبی آلپورینول (سؤال شماره ۲۶۲).

۵ - پاسخ به سؤال آقای انوشیروان خدایرست درباره ناپروکسن (سؤال شماره ۲۶۳).

۶ - پاسخ به سؤال آقای علی خادم درباره مکانیسم اثرات سمی سرب و تاثیر سرب روی فشار خون و سیستم تولید مثل (سؤال شماره ۲۶۴).

۷ - پاسخ به سؤال آقای علیرضا شفیق درباره روش‌های ترمیم در بدن (سؤال شماره ۲۶۵).

التهابی باشد.  $\alpha$  - TNF توسط ماکروفاژها تولید شده و T-سل‌ها را فعال کرده و آزاد شدن سایر سایتوکین‌های التهابی و پروتئازها را تحریک می‌کند. اثرات  $\alpha$  - TNF از طریق فعال سازی گیرنده‌های ویژه TNF اعمال می‌شود که در غشاء سلول‌های هدف قرار دارند و دو نوع از آن‌ها به نام‌های  $\text{TNFR}_1$  و  $\text{TNFR}_2$  شناخته شده‌اند. روش جدید دستکاری سیستم ایمنی شامل استفاده از داروهای مهارکننده سایتوکین‌ها برای درمان بیماری‌های التهابی و شوک سپتیک می‌باشد که در پاتوژنز این‌ها اینترلوکین-1 و  $\alpha$  - TNF دخالت دارند. اخیراً دو داروی جدید که در عملکرد  $\alpha$  - TNF دخالت می‌کنند برای درمان آرتريت روماتوئید مورد تایید قرار گرفته‌اند که به نام‌های inFliximab (اینفلیکزی ماب) و etanercept (اتان‌رِسپت) که به ترتیب با اسامی تجارتي Remicade و Enbrel به بازار مصرف عرضه شده‌اند. اینفلیکزی ماب یک آنتی‌بادی مونوکلونال است که با میل ترکیبی زیاد و به‌طور اختصاصی به  $\alpha$  - TNF انسان متصل شده و فعالیت آن را خنثی و اتصال آن به گیرنده‌ها را مهار نموده و ارتشاح سلول‌های التهابی و تولید  $\alpha$  - TNF در مناطق التهابی روده را کاهش می‌دهد. این دارو از راه داخل وریدی مصرف می‌شود و نیمه عمر آن حدود ۹/۵ روز است. در درمان آرتريت روماتوئید و کم کردن علائم کرون که به درمان مرسوم جواب کافی نمی‌دهد مصرف می‌شود. دوز دارو ۵ mg/kg از طریق اینفیوژن داخل وریدی در عرض ۳ ساعت است که در هفته‌های ۱ و ۲ و ۶ و سپس به فاصله ۴ تا ۸ هفته یک بار انجام می‌شود. مصرف توام اینفلیکزی - ماب با متوترکسات آسیب رادیوگرافیک را در مقایسه با متوترکسات تنها به‌طور قابل توجهی آهسته کرده است. عادی‌ترین اثر جانبی این دارو

در طول درمان همراه با متوترکسات عفونت قسمت فوقانی دستگاه تنفس است. از عوارض دیگر دارو تهوع، سردرد، سینوزیت، بثورات و سرفه هستند.

اتان‌رِسپت یک بلاکر TNF است که داروی ضد روماتیک از نوع DMARD (داروی ضد روماتیک تغییر دهنده روند بیماری) می‌باشد. این دارو به‌طور اختصاصی به TNF متصل شده و اثر آن روی گیرنده‌های TNF را بلاک نموده و از شرکت TNF در پاسخ‌های التهابی و ایمنی در آرتريت روماتوئید می‌کاهد. پس از تزریق زیر جلدی به آهستگی جذب شده و در عرض ۷۲ ساعت حداکثر غلظت پلاسمایی خود را ایجاد می‌کند. در درمان آرتريت روماتوئید و آرتريت روماتوئید نوجوانان به‌کار می‌رود. دوز آن ۲۵ میلی‌گرم از راه زیر جلدی دو بار در هفته است و در بچه‌های ۴ تا ۱۷ ساله ۰/۴ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم از راه زیر جلدی دو بار در هفته به مدت سه ماه می‌باشد. مصرف توام آن با متوترکسات پاسخ بهبودی را افزایش می‌دهد. از عوارض جانبی این دارو می‌توان به درد و تورم در ناحیه تزریق، خارش، سردرد و سرگیجه، رینیت، فارنژیت، سینوزیت و عفونت‌های قسمت فوقانی دستگاه تنفس و سرفه اشاره نمود.

\* خانم نغمه حقیقت جو از تهران طی نامه‌ای سه سؤال درباره مقاله‌ای تحت عنوان «مروری بر فارماکوکینتیک داروهای چشمی» که توسط خانم‌ها دکتر فانک فهیمی و دکتر الهام حدیدی و آقای دکتر محمد ریاضی اصفهانی در صفحات ۴۳ تا ۵۱ فروردین ۱۳۸۱ نوشته شده است مطرح نموده‌اند که ما ضمن درج عین نامه خانم حقیقت جو، از نویسندگان مقاله یاد شده تقاضا داریم که پاسخ سؤالات را به دفتر مجله

ارسال فرمایند تا در شماره‌های آینده در پاسخ سؤالات خانم حقیقت جو چاپ کنیم.

جناب آقای دکتر سیامک نژاد سردبیر محترم ماهنامه دارویی رازی

پس از عرض سلام و تبریک برای انتشار مجله قابل استفاده شما که برای ما دانشجویان همیشه مورد استفاده می‌باشد، درباره مقاله خانم‌ها دکتر فانک فهیمی و دکتر الهام حدیدی و آقای دکتر محمد ریاضی اصفهانی که در شماره فروردین ۸۱ چاپ شده است چند سؤال داشتم که خواهشمند است دستور فرمایید پاسخ آن‌ها در مجله چاپ شود.

۲۵۷- در صفحه ۴۳ ستون اول آمده که «حذف دارو به طور مستقیم به داخل بدن انجام می‌شود» به نظر من ما محفظه‌ای به نام داخل بدن نداریم و دارو می‌تواند از هر عضوی وارد جریان عمومی خون بشود و این ویژه چشم نمی‌باشد تا نظر نویسندگان چه باشد.

۲۵۸- در صفحه ۴۳ ستون دوم آمده است که درصد جذب از پارامترهای فارماکوکینتیکی است آیا واقعاً درصد جذب مثل حجم توزیع و کلیرانس جزو پارامترهای فارماکوکینتیکی است و اگر هست در روابط فارماکوکینتیکی با چه علامتی نشان داده می‌شود.

۲۵۹- در صفحه ۴۵ ستون اول نوشته شده است PC نسبت توزیع دارو در اکتانول به آب است. این الکل چه نوع الکلی است و فرمول شیمیایی آن چه می‌باشد.

\* آقای دکتر حامد شرفارودی از تهران طی نامه‌ای ۲ سؤال درباره مقاله «اثرات اوپیوئیدها بر سیستم ایمنی که توسط آقای دکتر عبدالعظیم بهرامی در صفحات ۲۱ الی ۲۷ فروردین سال ۱۳۸۱ به چاپ رسیده است دو سؤال مطرح

نموده‌اند. ما ذیلاً عین نامه آقای دکتر شرفارودی را چاپ می‌کنیم و از آقای دکتر بهرامی تقاضا داریم که پاسخ سؤالات را به دفتر مجله ارسال دارند تا در شماره‌های بعدی چاپ شوند.

سردبیر محترم مجله رازی با عرض سلام و خسته نباشید خواهشمند است در صورت امکان جهت پاسخگویی به دو سؤال اینجانب از مقاله دکتر عبدالعظیم بهرامی تحت عنوان «اثرات اوپیوئیدها بر سیستم ایمنی» که در شماره فروردین ۸۱ چاپ شده است با نویسنده محترم هماهنگی شود.

۲۶۰- با توجه به این که در مقاله عنوان شده که «اثرات اوپیوئیدها در تضعیف سیستم ایمنی از طریق CNS اعمال می‌شود و کورتیکوستروئیدها نیز به طور همه جانبه بر سیستم ایمنی تاثیر ندارند» سؤال من این است که تاثیر مرکزی اوپیوئیدها بر این سیستم به چه صورت است؟ خواهشمند است توضیح بیشتری بفرمایید.

۲۶۱- در صفحه ۲۷ منظور از رفلکس کلسیم به داخل مست سل‌ها (تحت تاثیر کدئین) چیست؟

۲۶۲- خانم مریم روشن روان از تهران درباره موارد مصرف، دوز مصرفی و عوارض جانبی آلوپورینول سؤال کرده‌اند که ذیلاً به این سؤال پاسخ می‌دهیم. آلوپورینول داروی ضد نقرس (antigout) است. نقرس ممکن است اولیه و یا ثانویه باشد. نقرس ثانویه می‌تواند مربوط به بیماری‌هایی مثل لوسمی حاد و یا مزمن، پلی‌سیستمی حقیقی، مالتیپل میولوما یا پسوریازیس بوده و یا ممکن است مربوط به مصرف داروهای ضد سرطان باشد. دوز دارو در این مورد بسته به شدت بیماری فرق می‌کند. می‌تواند به صورت تک دوز یا دوزهای منقسم مصرف شود ولی دوزهای بزرگ‌تر از ۳۰۰

میلی گرم باید حتماً به صورت منقسم مصرف شود. در بزرگسالان برای درمان نقرس خفیف روزانه ۲۰۰ تا ۲۰۰ میلی گرم از راه خوراکی مصرف می شود. در درمان نقرس شدید با سنگ نقرسی بزرگ، دوز آن ۴۰۰ تا ۶۰۰ میلی گرم در روز از راه خوراکی است. دوزهای مشابهی برای درمان نگهدارنده در هیپریوریسمی ثانویه به کار می روند. برای هیپریوریسمی ثانویه مربوط به شیمی درمانی سرطان در بچه های ۶ تا ۱۰ ساله، ۲۰۰ میلی گرم در روز از راه خوراکی (۱۰۰ میلی گرم سه بار در روز) و برای بچه های زیر ۶ سال، ۱۵۰ میلی گرم در روز (۵۰ میلی گرم سه بار در روز) مصرف می شود.

برای جلوگیری از حملات حاد نقرس، در بزرگسالان در ابتدا روزانه ۱۰۰ میلی گرم مصرف شده و هر هفته ۱۰۰ میلی گرم افزوده می شود تا غلظت سرمی اسید اوریک به ۶ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر یا کمتر پایین آید (دوز دارو نباید از ۸۰۰ میلی گرم در روز زیادتر شود). برای جلوگیری از نفروپاتی اسید اوریک در طول شیمی درمانی سرطان، در بزرگسالان ۶۰۰ تا ۸۰۰ میلی گرم در روز به مدت ۲ تا ۳ روز همراه با مایعات زیاد مصرف می گردد. در بزرگسالان آلپورینول سدیم ۳۵۰ تا ۷۰۰ میلی گرم برای هر متر مربع سطح بدن از راه داخل وریدی در عرض ۴ ساعت یا بصورت منقسم هر ۴ تا ۶ ساعت تزریق می شود. برای سنگ های اورات کلسیم راجعه در بزرگسالان ۲۰۰ تا ۳۰۰ میلی گرم در روز از راه خوراکی به صورت تک دوز یا دوزهای منقسم مصرف می شود. مورد مصرف دیگر آلپورینول در درمان استوماتیت ناشی از فلوروآوراسیل به صورت دهان شویه ۱ میلی گرم در میلی لیتر در داخل متیل سلولز است. از عوارض مرکزی آلپورینول می توان به

سردرد، پارستری، نوروپاتی محیطی و نوریت اشاره کرد. از عوارض دیگر دارو واسکولیت آلرژیک، خون دماغ شدن، تهوع و استفراغ، اسهال و درد شکم، گاستریت، نارسایی کلیوی آگرانولوسیتوز، آنمی آپلاستیک، ترومبوز سیتوپنی، هیپاتیت و نکروز کبدی، آرتراژی، میوپاتی، بثورات جلدی و سیندرم استیونس - جانسون هستند. ذکر این نکته مهم است که مصرف هم زمان آلپورینول با آمپی سیلین یا آموکسی سیلین می تواند باعث بروز بثور جلدی شود. مصرف هم زمان آن با مهارکننده های ACE نیز شخص را مستعد بروز واکنش های آلرژیک مثل سیندرم استیونس - جانسون، بثورات پوستی، تب و آرتراژی می کند.

۲۶۳ - آقای انوشیروان خدایرست از تبریز اطلاعاتی درباره ناپروکسن خواسته اند. ناپروکسن تنها NSAID موجود در بازار است که به صورت یک آنانتیومر واحد می باشد. این دارو یک مهارکننده غیر انتخابی COX-1 و COX-2 است و تا حدودی نیز اثر مهارری روی لپوکسیژناز دارد. ۹۹ درصد به پروتئین های خون متصل می شود. در کبد متابولیزه شده و از کلیه دفع می شود. نیمه عمر حذف آن حدود ۱۵ ساعت است. ناپروکسن برای بیماری های روماتولوژیک مثل آرتریت روماتوئید، اوستئوآرتریت، دیسمنوره، قطع مصرف ارگوتامین، تب، آرتریت نقرسی، سردرد، بیماری های عضلانی اسکلتی، جلوگیری از سرطان کولون به کار می رود. به صورت قرص معمولی ۲۲۰، ۲۵۰، ۲۷۵، ۳۷۵، ۵۰۰ و ۵۵۰ میلی گرمی و قرص های در روده باز شونده ۳۷۵ و ۵۰۰ میلی گرمی و سوسپانسیون خوراکی ۳۷۵ و ۱۲۵ میلی گرم در هر ۵ میلی لیتر وجود

بارد. وقوع خونریزی در قسمت فوقانی دستگاه گوارش با مصرف OTC آن کم است ولی هنوز نو برابر مصرف OTC ایبوپروفن است که شاید مربوط به اثر دوز می باشد. سایر اثرات جانبی شبیه بقیه NSAIDs می باشد. این دارو می تواند هیپرکالمی ایجاد کند و لذا مصرف هم زمان آن با مدرهای نگهدارنده پتاسیم مثل تریامترن ایجاد هیپرکالمی بیشتر می کند.

۲۶۴- آقای علی خادم از مشهد اطلاعاتی درباره مکانیسم اثرات سمی سرب و تاثیر سرب روی فشار خون و سیستم تولید مثل خواسته اند.

در پاسخ آقای خادم عرض می کنیم که سرب اثرات سمی خود را از طریق مکانیسم های مختلف اعمال می کند که مهم ترین آن ها عبارتند از مهار کردن فعالیت آنزیمی که گاهی این اثر مربوط به متصل شدن سرب به عوامل سولفیدریل جایگاه های فعال آنزیم ها اعمال می شود. مکانیسم دیگر مداخله در اثر کاتیون های اساسی به ویژه کلسیم، زینک و آهن است و بالاخره می تواند در ساختمان غشاء سلول و گیرنده ها ایجاد تغییر بکند. سرب روی فشار خون اثر مشخصی دارد، به ویژه در مرد های میان سال، ولی خانم ها نیز تحت تاثیر آن قرار می گیرند. نشان داده شده که غلظت های کم سرب (حدود ۷ میکروگرم در دسی لیتر) همراه با خطر افزایش فشار خون است که احتمالاً علت آن ایجاد تغییراتی در فانکشن عضله صاف می باشد.

نشان داده شده که سرب در خانم های حامله میزان سقط جنین را افزایش داده، باعث کاهش سن باروری شده و وزن نوزاد در موقع تولد را کم می کند. در مرد ها، غلظت خونی بالای ۴۰ میکروگرم در دسی لیتر همراه با کاهش تولید اسپرم یا تولید اسپرم غیر طبیعی بوده است.

۲۶۵- آقای علیرضا شفیق از بوشهر توضیحی درباره روش های ترمیم (Repair mechanisms) در بدن خواسته اند.

در پاسخ سؤال آقای شفیق باید بگوییم که ترمیم در بدن می تواند در سطح ملکولی انجام شود که در این صورت آن را ترمیم ملکولی (molecular repair) می نامند مثل ترمیم ملکولی DNA، ترمیم ملکولی پروتئین یا چربی.

در بعضی موارد نیز ملکول آسیب دیده به کلی تجزیه شده و سنتز مجدد انجام می شود. ترمیم در بدن می تواند در سطح سلولی (cellular repair) صورت گیرد. در اغلب بافت ها، سلول های آسیب دیده می میرند و سلول های زنده تقسیم شده و جای سلول های از بین رفته را می گیرند. بافت عصبی یک استثنا است زیرا نورون های کامل توانایی خود برای تکثیر را از دست داده اند. در نورون های محیطی که آکسون آن ها آسیب ببینند ترمیم نیاز به ماکروفاژها و سلول های شوان دارد. ماکروفاژها با عمل فاگوسیتوز باعث جمع آوری شدن نخاله های تخریب (debris) شده و با تولید سایتوکین ها سلول های شوان را فعال می کنند تا تکثیر یافته و تولید فاکتور رشد عصب (NGF) بکنند. آسیب به نورون های مرکزی غیر قابل برگشت است ولی از طریق تعداد زیادی سلول های عصبی رزرو که می توانند جای نورون های از بین رفته عمل کنند آسیب سلول های مرکزی جبران می شوند. بالاخره ترمیم ممکن است در بافت ها (Tissue repair) صورت گیرد. در بافت هایی که حاوی سلول های با توانایی تکثیر هستند از طریق حذف سلول های آسیب دیده و تولید مجدد بافت از طریق تکثیر با آسیب مقابله می شود و سلول های آسیب دیده توسط آپوپتوزیس (apoptosis) یا نکروز (necrosis) حذف می شوند.