

پرسش و پاسخ

پنی سیلین‌هایی که باسامی یاد شده در بازار مصرف هستند هر سه فرمهای طولانی اثر پنی سیلین G هستند. چون پنی سیلین G (بنزیل پنی سیلین) دارای نیمه عمر کوتاه است و برای درمانهای طولانی در بیماران سرپائی از لحاظ تکرار تزریقات چندان مناسب نیست فرمهای طولانی اثر این پنی سیلین ساخته شده است که شامل پروکائین پنی سیلین G و بنزاتین پنی سیلین G می‌باشند. ویالهای پنی سیلین ۴۰۰ و ۸۰۰ هزار واحدی شامل ۴۰۰ و ۸۰۰ هزار واحد پروکائین پنی سیلین G بوده و ویالهای ۱/۲ میلیون واحدی پنی سیلین شامل این مقدار بنزاتین پنی سیلین است. پروکائین پنی سیلین G موقعی بکار می‌رود که غلظت سرمی دارو باید ساعتها در خون در حد درمانی بوده ولی راه داخل وریدی مورد نیاز نباشد. این پنی سیلین که دارای مقدار اکی مولار پروکائین با

بطوریکه اطلاع دارید از شماره ۴۰ مجله رازی صفحاتی را جهت پاسخ‌دهی به سئوالات علمی خوانندگان خود اختصاص داده‌ایم. در این شماره نیز به چند سؤال که توسط خوانندگان عزیز به دفتر مجله رسیده است پاسخ می‌دهیم.

■ آقا یا خانم ب - حقیقی دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران نوشته‌اند که خیلی خوشحال خواهم شد که در بخش پرسش و پاسخ در مورد پنی سیلین‌های ۴۰۰۰۰۰ و ۸۰۰۰۰۰ و ۱۲۰۰۰۰۰ از نظر فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک و نحوه تجویز صحیح این داروها و هم چنین آنتی بیوتیک‌های تزریقی مشتق از این خانواده مطلبی نوشته شود.

□ در پاسخ این دانشجوی عزیز باید بگوئیم که

پنی سیلین است می تواند یک تا سه بار در روز تزریق داخل عضلانی شود و تزریق آن کمتر از پنی سیلین G داخل عضلانی دردناک است. پس از تزریق باهستگی جذب شده و ۲ تا ۴ ساعت پس از تزریق حداکثر غلظت پلاسمائی را ایجاد می کند و هنوز پس از ۲۴ ساعت، غلظت قابل اندازه گیری از دارو در خون وجود دارد. یک دوز ۶۰۰ هزار واحدی از پروکائین پنی سیلین G در ۲ ساعت اولیه غلظت خونی ۱/۵ واحد در میلی لیتر ایجاد می کند. ۲۴ ساعت پس از تزریق غلظت آن در خون ۰/۲ واحد در میلی لیتر می باشد.

پروکائین پنی سیلین G احتمالاً بیشتر از محلول آبکی پنی سیلین G کریستالیزه آلرژیک است. در گذشته مورد مصرف اصلی این پنی سیلین گونه (سوزاک) تناسلی ادراری بود که ۲/۴ میلیون واحد در هر باتوک تزریق می شد و یک گرم پروبنسید خوراکی قبل از تزریق به بیمار داده می شد ولی بعلت افزایش تعداد گونوکوکهای مولد پنی سیلین امروزه پروکائین پنی سیلین G توسط آنتی بیوتیک هائی مثل سف تری - آکسون برای درمان empiric سوزاک جانشین شده است. امروزه اگر از پروکائین پنی سیلین G برای درمان سوزاک استفاده شود باید نتیجه تست B-لاکتاماز منفی بوده باشد. پروکائین پنی سیلین G همچنین برای درمان پنومونی پنوموکوکی (در موارد بدون عارضه) توصیه شده است. مصرف این نوع پنی سیلین در مواردی که بیمار به پروکائین آلرژیک داشته باشد ممنوع است. بنزاتین پنی سیلین G موقعی مصرف می شود که غلظت کم پنی سیلین برای مدت خیلی طولانی مورد نیاز باشد. پس از تزریق، این فرآورده در ناحیه تزریق ذخیره شده و بعداً بمدت طولانی پنی سیلین G را آزاد می کند و بمدت ۳ تا ۴ هفته غلظت خونی ۰/۱۵ U/ml ایجاد کرده و در روزهای ۱۴ و ۳۲ به ترتیب غلظت های

خونی ۰/۰۳ و ۰/۰۳ واحد در میلی لیتر ایجاد می نماید.

بنزاتین پنی سیلین بیشتر برای درمان سیفلیس اولیه و مراحل پنهانی سیفلیس، درمان فارنژیت استرپتوکوکی، سلولیت استرپتوکوکی و پیشگیری بر علیه استرپتوکوکهای B-همولیتیک در بیمارانی که قبلاً تب روماتیسمی یا سلولیت استرپتوکوکی راجعه داشته اند، بکار می رود. گرچه یک دوز ۲/۴ میلیون واحدی از بنزاتین پنی سیلین G با موفقیت برای سیفلیس اولیه عمل می کند ولی پس از مصرف این دوز در بیماران آلوده با HIV (ویروس ایدز)، شکست درمان، عود و سیفلیس سیستم عصبی مرکزی اتفاق افتاده است. در مواردی که غلظت بالائی از پنی سیلین مورد نیاز باشد ابتدا از پروکائین پنی سیلین باید استفاده شود و سپس بدنال آن با تزریق بنزاتین پنی سیلین G بمدت طولانی غلظت کم پنی سیلین را در خون برقرار نمود.

از لحاظ فارماکودینامیک، پنی سیلین ها و کلاً B-لاکتامها با مهار سنتز پپتیدوگلی کان در دیواره سلولی باکتریها عمل می کنند که توجه آقا یا خانم حقیقی را به صفحات ۷ تا ۲۳ شماره مسلسل ۳۱ مجله رازی جلب می کنیم. در مورد آنتی بیوتیک های تزریقی مشتق از این خانواده، باید اشاره کنیم که با تغییراتی که در زنجیر جانبی پنی سیلین G داده شده امروز پنی سیلین های نیمه مصنوعی مختلف مثل آمپی سیلین، متی سیلین، نافسیلین، اکساسیلین، آزلوسیلین، مزلوسیلین و پی پراسیلین و ... ساخته شده اند که هر کدام در موارد خاصی اندیکاسیون دارند که در مقاله اشاره شده بحث شده اند.

■ آقای مسعود سلطانی اهری ضمن نامه محبت آمیز خودشان از شهر اهر و اظهار رضایت از

گشایش صفحات پریش و پاسخ در ماهنامه رازی
سوالات زیر را مطرح کرده‌اند:

۱- اشاره کرده‌اند که بعضی از بیماران که از اسپری سالبوتامول بعنوان گشادکننده راههای هوایی استفاده می‌کنند اظهار می‌دارند که لته‌های آنها دردناک شده است بطوریکه در بعضی مواقع آنها اشتباهاً به دندان درد مشکوک می‌شوند و خواستار توضیح مکانیسم پدید شدن درد لته و راهنمایی برای بیمار شده‌اند.

□ در پاسخ این سؤال باید بگوئیم که برای سالبوتامول یا آلبوتروپول تاکنون چنین عارضه‌ای بعنوان عارضه عادی دارو گزارش نشده است. احتمال دارد که مربوط به تحریک مستقیم لته‌ها توسط دارو یا ماده بیرون‌کننده دارو از ظروف اسپری باشد. توصیه‌ای که به بیمار می‌توان کرد اینست که بلافاصله پس از استنشاق دارو، دهان را شسته و آب آنرا بیرون بریزد. در ضمن اگر با چند بیمار که این عارضه را دارند تماس دارید شرح حال مفصلی با نظر پزشک معالج را به آدرس تهران، خیابان انقلاب، خیابان فخررازی، ساختمان وزارت بهداشت و درمان، دایره ADR ارسال دارید.

۲- در سؤال دوم آقای اهری خواستار اطلاعاتی درباره لورازپام (Lorazepam) شده‌اند.

□ لورازپام بنزودیازپینی است که اگر در هسته اساسی بنزودیازپین‌ها بجای R_1 و R_2 کلر و بجای R_4 و R_5 به ترتیب $O =$ و OH جانشین شود، این بنزودیازپین تولید می‌شود. نیمه عمر حذف این دارو در پلاسما ۱۰ تا ۲۰ ساعت است لذا از بنزودیازپین‌های با مدت اثر متوسط طبقه‌بندی می‌شود. بعنوان داروی ضد اضطراب ۲ تا ۶ میلی‌گرم در روز از

آن استفاده می‌شود. بعضی از نورولوژیست‌ها در درمان استاتوس اپی‌لپتیکوس و حملات تشنجی ناشی از داروها و سموم، این دارو را به دیازپام ترجیح می‌دهند زیرا حجم ظاهری انتشار کوچکتری دارد و یک تک‌دوز آن می‌تواند کنترل طولانی‌تری روی استاتوس داشته باشد.

بهره‌دهی بدنی این دارو از راه خوراکی ۹۳٪، میزان اتصال به پروتئین‌های خون ۹۳-۹۰٪ و حجم ظاهری انتشار آن ۱/۶-۰/۷ لیتر برای هر کیلوگرم و کلیرنس آن ۰/۷ تا ۱/۲ ml/min/kg است. با غلظت ۰/۳ تا ۰/۶ میلی‌گرم در لیتر اثرات سمی ایجاد می‌کند.

لورازپام بصورت قرصهای ۰/۵ و ۲ میلی‌گرمی و آمپول‌هایی که هر میلی‌لیتر آنها ۲ و ۴ میلی‌گرم دارو دارد ساخته شده و با سم تجارتي Ativan عرضه شده است.

۳- آقای اهری در سؤال سوم خود چنین نوشته‌اند: در شهر ما دکتر متخصص داخلی به کار طبابت اشتغال دارد که برای دردهای مفصلی و عضلانی پماد فلوئوسینولون تجویز می‌نمایند تا به محل درد بمالند بدون اینکه مشکل پوستی وجود داشته باشد و پرسیده‌اند که آیا این پماد چنین اندیکاسیونی دارد یا نه؟

□ در پاسخ این سؤال باید گفت که فلوئوسینولون یک گلوکوکورتیکوئید است که بصورت استوناید بصورت مختلف کرم و پماد و محلول و با غلظت‌های مختلف جهت مصرف موضعی ساخته شده است. گلوکوکورتیکوئیدها موارد مصرف متعددی دارند و صرفاً برای بیماریهای پوستی نمی‌باشند. ممکن است درد ناشی از التهاب باشد که اگر التهاب تسکین یابد، درد نیز تسکین خواهد یافت. در غیر اینصورت اثر ضدردی نخواهد داشت. البته اگر اینها در سطح بزرگی

از بدن و به دفعات مصرف شوند ممکن است اثرات سیستمیک خود را نیز ظاهر سازند.

■ آقای محمدرضا تسلیمی دانشجو از تبریز خواسته‌اند که توضیحاتی درباره سیکلوسپورین و اثر آن روی لثه‌ها داشته باشیم.

□ سیکلوسپورین امروزه بمنظورهای مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرد که این موارد مصرف عمدتاً نتیجه تاثیر سرکوبگرانه این دارو روی سیستم ایمنی بدن است. این دارو در پیوند مغز استخوان برای جلوگیری از سیندرم GVH و در پیوند عضو مثل پیوند کبد و قلب و کلیه بکار می‌رود. ضمناً در درمان بیماریهای خود ایمنی مثل آوتریت روماتوئید، سوریازیس، یووئیت، سیندرم نفروتیک و دیابت شیرین وابسته به انسولین (IDDM) و سیندرم Behcet مورد مصرف قرار می‌گیرد. حتی در بعضی موارد که آسم نسبت به کورتیکواستروئیدها مقاوم می‌شود بعنوان Steroid Sparing Drug مطرح شده است.

مزیت عمده این دارو به سایر داروهای سرکوبگر ایمنی در اینست که روی لنفوسیت‌ها بطور انتخابی و برگشت پذیر عمل می‌کند این دارو عمل T- سل‌ها و B- سل‌ها را مهار می‌کند. که اینها شناسائی اختصاصی ملکولهای بیگانه را بعهده دارند. این دارو حساسیت T- سل‌ها به اینترلوکین ۲ را مهار می‌کند. در حالیکه اعمال غیر اختصاصی ندارد مثلاً گرانولوسیتها را تحت تاثیر قرار نمی‌دهد که اینها مسئول فاگوسیتوز و متابولیسم مواد بیگانه هستند. این دارو مغز استخوان را تضعیف نمی‌کند. اما وقتی سیکلوسپورین با سایر داروهای سرکوبگر ایمنی مصرف می‌شود این اثرات انتخابی از بین می‌روند. سیکلوسپورین از لحاظ ساختمانی یک پلی‌پپتید حلقوی (مرکب از ۱۱ اسید آمینه) است که در کبد با نیمه عمر ۷ ساعت متابولیزه

می‌شود. متابولیسم آن می‌تواند توسط داروهای مثل کتوکونازول، اریتروماسین قرصهای کوتراسپتو خوراکی، داروهای آنتاگونیست کلسیم، که مسیر اکسیداسیون مشابهی را در کبد بکار می‌گیرند، مهار شود و در نتیجه مصرف توام سیکلوسپورین با این داروها غلظت پلاسمائی سیکلوسپورین را افزایش می‌دهد. در مقابل داروهای که باعث اینداکشن آنزیمهای کبدی می‌شوند (مثل فنیتوئین) غلظت پلاسمائی سیکلوسپورین را کاهش می‌دهند.

متأسفانه این دارو با ارزش، بعضی اثرات جانبی دارد که یکی از مهمترین آنها نفروتوکسیسته آن است که مخصوصاً با دیگر داروهای با اثر سمی روی کلیه اثر سینرژیستیک دارد. سایر اثرات جانبی سیکلوسپورین شامل سمیت کبدی، هیپرتانسیون، پرموئی، هیپرکالمی و هیپرپلازی لثه است که مورد آخر مورد سؤال آقای تسلیمی می‌باشد. مصرف این داروها، مثل فنیتوئین و داروهای بلوکه کننده کانال کلسیم، همراه با نمو زیاد لثه (gingival overgrowth) است که مکانیسم دقیق این اثر هنوز کامل روشن نشده است ولی کشت سلولی نشان داده که سیکلوسپورین اثر مستقیمی روی تکثیر فیروبلاستهای لثه، سنتز پروتئین و تولید کلاژن دارد و نیز مثل فنیتوئین، بعضی فیروبلاستهای لثه‌ای از لحاظ ژنتیکی حساس به سیکلوسپورین می‌باشند. مطالعات بالینی براین هستند که وقوع و شدت هیپرپلازی لثه در بیمارانی که با سیکلوسپورین درمان می‌شوند به عوامل متعدد دیگری مثل کنترل Plaque، میزان التهاب لثه و میزان تخریب بافت اطراف دندان (Periodontal destruction) و بالاخره دوز و مدت درمان با سیکلوسپورین بستگی دارد. غلظت پلاسمائی و بافتی دارو و متابولیت‌های آن و سن بیمار نیز از عوامل دخیل در ایجاد و شدت هیپرپلازی لثه توسط سیکلوسپورین هستند.