



دکتر مرتضی شمینی

گروه فارماکولوژی - دانشکده پزشکی،

دانشگاه علوم پزشکی تهران

پرسش و پاسخ علمی

فعالی به نام اسید هیدروکسی نالیدیکسیک تبدیل می‌شود. در بافتی غیر از کلیه تجمع پیدا نمی‌کند. متابولیت‌های اسیدنالیدیکسیک از طریق کلیه دفع می‌شوند که غیر از اسید هیدروکسی نالیدیکسیک، بقیه غیر فعال هستند. این دارو برخلاف بقیه آنتی‌سپتیک‌های دستگاه ادراری، در نارسائی کلیوی خفیف تا متوسط با غلظت درمانی از ادرار همچنان دفع می‌شود. اسیدنالیدیکسیک فقط باید برای درمان عفونتهای قسمتهای تحتانی دستگاه ادراری که توسط اورگانیزم‌های کولیفورم شامل باسیلهای گرم منفی مثل اکثر سویه‌های اشریشیاکولی و بعضی سویه‌های آنتروباکتر، و پروتئوس ایجاد شده باشد مصرف شود. انواع سودوموناس معمولاً بآن مقاوم هستند. نسبت به این دارو سریع مقاومت ایجاد می‌شود. بنابراین با توجه به فارماکوکینتیک اسیدنالیدیکسیک و مورد مصرف ذکر شده برای آن پاسخ سؤال آقای دکتر ولیزاده که موثر بودن این دارو در اسهالهای ناشی از شیگلا می‌باشد، مشخص شد. مصرف اسیدنالیدیکسیک در افرادی که نسبت به آن حساسیت شناخته شده دارند یا

■ آقای دکتر سعید ولیزاده از بخش بلده مازندران طی نامه‌ای خواسته‌اند که اولاً درباره اسید نالیدیکسیک و اینکه آیا در اسهالهای ناشی از شیگلا موثر است یا نه مطلبی نوشته شود. ثانیاً در مورد کینولونها مطلبی داشته باشیم و ثالثاً آیا مصرف کوتریموکسازول و اریترومایسین در عفونت گوش میانی یک ترکیب درستی است یا نه و آیا این دو با هم آنتاگونیسم آنتی‌بیوتیکی دارند؟

۱- اسیدنالیدیکسیک که از سال ۱۹۶۴ وارد مصرف بالینی شده یک دارو سنتتیک است که به DNA باکتریها متصل شده و با مهار فعالیت DNA - جسی راز باعث مهار Supercoiling اسیدداوکسی ریبونوکلیک شده و نهایتاً باعث مرگ باکتری می‌شود. این دارو تقریباً کامل از دستگاه گوارش جذب شده و دو ساعت پس از یک دوز یک گرمی حداکثر غلظت خونی ($50 \mu\text{g/ml}$ - ۲۰) را ایجاد می‌کند. در خون ۹۳ درصد آن به پروتئین متصل شده و به سرعت متابولیزه می‌شود. حدود یک سوم ترکیب مادر به متابولیت

اختلال تشنجی داشته باشند، ممنوع است. این دارو می‌تواند وارفارین را از محل اتصال خود روی پروتئین جدا کند و منجر به افزایش فعالیت ضدانعقادی آن شود. ضمناً با نیتروفوران‌توئین تداخل اثر دارد که مستقیماً فعالیت ضد باکتری همدیگر را مانع می‌شوند و نباید هرگز همزمان مصرف شوند.

از اثرات جانبی مهم این دارو اختلالات گوارشی مثل تهوع، استفراغ، درد شکم و اسهال هستند که گاهی به علت شدت زیاد، بهتر است مصرف دارو قطع شود. حساسیت به نور، بشور جلدی مصادف با ائوزینوفیلی دیده می‌شود. به همه بیمارانی که از این گروه دارویی مصرف می‌کنند باید آگاهی داده شود که از ایستادن در جلو آفتاب یا از مصرف سان‌اسکرین‌ها خودداری کنند. بیشتر در بیمارانی که کمبود G6PD دارند آئمی‌همولیتیک ممکن است ایجاد کند. از عوارض مرکزی دارو، اختلال دید، تحریک و توهمات هستند. در حیوانات اثر تراژونیک گزارش نشده و خانمهای حامله این دارو را بدون اثر سوء روی جنین مصرف کرده‌اند ولی درباره سالم بودن آن در سه ماهگی اول حاملگی اطلاعاتی وجود ندارد.

۲- فلوروکینولونها: اینها کینولونهای جدیدی هستند که امروزه تعدادی از آنها مورد مصرف بالینی پیدا کرده و حداقل ۲۵ ترکیب دیگر تحت بررسی هستند. مزایای اینها به اسید نالیدیکسیک شامل طیف گسترده ضد میکروبی، جذب خوب از دستگاه گوارشی و ایجاد غلظت خونی نزدیک به غلظت پس از اینفیوژن داخل وریدی، انتشار گسترده در خارج رگ و نیمه عمر طولانی آنها که منجر به کم شدن فرکانس مصرف روزانه میشود، توانائی جایگزین شدن به جای

درمانهای تزریقی و لذا اجتناب از بستری شدن بیماران در بیمارستان یا مرخص شدن سریع آنها از بیمارستان، پائین آوردن هزینه درمان در مقایسه با درمانهای تزریقی و بالاخره داشتن عوارض جانبی کمتر هستند. از مهمترین داروهای این گروه نورفلوکسازین، سیپروفلوکسازین، اوفلوکسازین و پفلوکسازین هستند. بعنوان مثال سیپروفلوکسازین بعلاوه گسترش توزیع در بدن، در درمان عفونتهای دستگاه تنفسی، عفونتهای پوستی، استخوانی و مفاصل و عفونتهای دستگاه ادراری حاصله از باکتریهای حساس به آن مصرف می‌شود. ضمناً برای درمان عفونتهای داخلی چشم، پیشگیری از عفونتها در بیماران نوتروپنیک و درمان سوزاک، سودمندی آن تأیید شده است. مصرف سیپروفلوکسازین و بقیه فلوروکینولونها، برعکس اسیدنالییدیکسیک در خانمهای حامله و بچه‌های زیر ۱۷ سال ممنوع است. همچنین در بیمارانی که نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های کینولونی حساسیت دارند نباید مصرف شود. در صورت مصرف همزمان با تئوفیلین، غلظت تئوفیلین افزایش می‌یابد و لذا یا نباید همزمان با سیپروفلوکسازین مصرف شود و یا باید غلظت سرمی تئوفیلین بدقت مانیتور شود. آنتاسیدهای حاوی Mg^{2+} و Al^{3+} جذب آنرا مانع می‌شوند. پروبنسید ترشح لوله‌ای آنرا مهار کرده و غلظت خونی آنرا افزایش میدهد لذا در صورت مصرف توأم شاید نیاز به تعدیل دوز سیپروفلوکسازین شود. اثر تحریکی کافئین را افزایش می‌دهد لذا به بیماران باید درباره مصرف نوشیدنی‌های کافئین‌دار توصیه‌های لازم بشود. سیپروفلوکسازین نیز مثل اسیدنالییدیکسیک، غلظت وارفارین را در خون افزایش می‌دهد و باید زمان

پروترومبین بدقت در بیماری‌هایی که هر دو دارو را دریافت می‌کنند پائیده شود.

عوارض گسوارشی عادی‌ترین عارضه سیروفلوکساسین است که مصرف آن همراه غذا شدت این عوارض را کم می‌کند ولی باعث می‌شود که حداکثر غلظت سرمی دارو کمتر شود. مثل اسیدنالیدیکسیک اثرات CNS دارد و ایجاد سردرد، لرزش، سرگیجه، بیقراری می‌کند (بوئژه در افراد مسن) و بعلاوه اثر مهارری روی سیستم گابابارژیک خطر حملات را در افراد مستعد به حمله زیاد می‌کند. در موجودات جوان باعث آرتروپاتی و آسیب غضروف شده است.

متاسفانه اخیراً استافیلوکوکهای مقاوم به متی‌سیلین شروع به مقاوم شدن باین داروها کرده‌اند.

۳- اوتیت مدیای حاد در بزرگسالان و بچه‌ها عمدتاً توسط استرپتوکوک پنومونیا، هموفیلوس آنفواژا و استرپتوکوک پیوژن ایجاد می‌شود ولی در نوزادان عامل مسبب عمدتاً باسیلهای گرم منفی است. از لحاظ تئوریک مصرف یک باکتریسید و یک باکتریواستاتیک گاهی ایجاد آنتاگونیسم آنتی‌بیوتیکی میکند (مثل پنی‌سیلین با تتراسایکلین یا پنی‌سیلین و اریترومايسين). درمان انتخابی برای اوتیت مدیای حاد آموکسی سیلین یا آمپی‌سیلین است ولی چون ۳ تا ۸ درصد هموفیلوس آنفواژاها امروزه مولد بتالاکتاماز هستند مصرف توام آموکسی سیلین با یک مهارکننده بنام لاکتاماز (مثل اسیدکلآولانیک) باعث گسترده شدن طیف ضد میکروبی برای اورگانیزم‌های مولد بتا-لاکتاماز میشود. درمانهای دیگر پیشنهاد شده شامل اریترومايسين با سولفی زوکسازول و یا

کوتریموکسازول تنها هستند. مستها در ترکیب پیشنهادی آقای دکتر ولی‌زاده بجای سولفی زوکسازول همراه اریترومايسين، کوتریموکسازول جانشین شده که تفاوت این دو در این است که سولفی زوکسازول مثل اریترومايسين با کتریواستاتیک است ولی کوتری موکسازول برعکس اریترومايسين، باکتریسید می‌باشد. با این‌که بین ایندو، آنتاگونیسم عملاً گزارش نشده است ولی به نظر می‌رسد که اگر قرار بر مصرف توأم کوتری موکسازول با آنتی‌بیوتیک دیگر باشد، انتخاب آموکسی‌سیلین، بهتر خواهد بود که هر دو باکتریسید هستند. بندرت عامل اوتیت‌مدیا، استافیلوکوک است که با توجه به نوع آن باید درمان مناسب انتخاب شود.

■ آقای داود فرضعلی زاده، انترن دانشکده پزشکی از اردبیل در نامه خود ضمن اظهار لطف به کارکنان مجله رازی، سوال کرده‌اند که خطر شربت پرومتازین و شربت اکسپکتورانت برای یک خانم ۵ ماهه حامله چقدر است؟

۱- پرومتازین یک آنتی‌هیستامین فنوتیازینی است که خاصیت ساداتیو و آنتی‌کولینرژیک شدید دارد. بعضی از آنتی‌هیستامین‌ها که در ساختمان شیمیائی خود حلقه پی‌پرازین دارند (سایکلیزین و کلر‌سایکلیزین) در موشهای صحرایی تراژون هستند ولی دلیلی که نشان دهنده ناقص‌الخلقه بودن آنها در انسان باشد وجود ندارد. این داروها در موشهای صحرایی ایجاد شکاف کام و مالفورمیشن چانه و هیپوکالسیفیه شدن مهره‌ها و دنده‌ها کرده‌اند. از آنجائی که عقیده بر این است هیستامین در نمو بافت دخیل است، این ترس وجود داشت که ناقص‌الخلقه‌زائی برای

همه آنتی‌هیستامین‌ها یک خاصیت مشترک باشد. اما نشان داده شد که تراژوئی سایکلیزین و کلر سایکلیزین مربوط به متابولیتی بنام نورکلر سایکلیزین می‌باشد که فاقد فعالیت آنتی‌هیستامینی است. یافته‌های مربوط به فعالیت ناقص الخلقه زائی این داروها در حیوانات تجربی، از این جهت موجب نگرانی بود که اینها غالباً برای درمان تهوع و استفراغ در سه ماه اول حاملگی (Morning Sickness) مصرف می‌شوند که در این ایام جنین در حساس‌ترین مرحله خود نسبت به تراژوئیها است. اما مطالعات گذشته‌نگر در هزاران بچه که مادران آنها در اوایل حاملگی از این داروها دریافت کرده، دلیلی بر افزایش وقوع ناهنجاری مادرزادی را نشان نمیدهد. پرومتازین بین داروهای آنتی‌هیستامین از داروهای است که مسته‌م به ناقص الخلقه زا بودن نبوده است. چون مورد سؤال آقای فرضعلی، یک خانم پنج ماهه حامله است و جنین دوره اورگانوژنز را پشت سر گذاشته، جای نگرانی وجود ندارد زیرا حتی با داروهای خطرناک نیز فقط در هفته ۳ تا ۱۰ زندگی داخل رحمی، خطر ایجاد ناهنجاریهای آناتومیکی بزرگ وجود دارد و در دوره‌های بعدی، داروی مضر برای جنین، فقط ناهنجاریهای غیر آناتومیکی میتواند ایجاد کند.

۲- شربت اکسپکتورانت ساخت ایران حاوی گایافنزین، کلرفنیرامین، فنیل پروپانول آمین و آمونیوم کلراید است که اغلب این داروها در اکثر داروهای OTC وجود دارند. گایافنزین، خلط آور و موکولیتیک است که با دوز زیاد از طریق مرکزی اثر شل‌کنندگی روی عضلات اسکلتی نیز ایجاد می‌کند. کلرفنیرامین در حاملگی سالمتر از داروهای همدردیف خودش

است ولی به هر حال باید توجه داشت که هیچ داروئی را نمی‌توان کلاً سالم تلقی نمود. فنیل پروپانول آمین نیز داروئی مثل افدرین منتها با خاصیت تحریکی مرکزی کمتر است. به نظر نمی‌رسد که این مجموعه در خانم پنج ماهه حامله مشکلی جدی را ایجاد کند ولی در خاتمه اشاره به این نکته را ضروری میدانیم که وقتی داروهای مثل آهن (اگر در ۵۶ روز اولیه حاملگی مصرف شود) وقوع مالفورمیشن در جنین را تا حدودی افزایش می‌دهد و یا حتی با آنتاسیدها در اوایل حاملگی احتمال افزایش وقوع ناهنجاری مادرزادی وجود دارد، باید در مصرف هر داروئی بویژه در سه ماهه اول حاملگی بسیار محتاط بود و فقط در مواردی که مزیت مصرف دارو خیلی زیادتر از احتمال آسیب دیدن جنین باشد، اقدام به مصرف دارو در خانمهای حامله نمود. به عبارت دیگر باید **benefit/risk ratio** داروی مصرف شده مورد ارزیابی دقیق قرار گیرد.

■ آقای دکتر حسینی اخوان (اعصاب، داخلی، عفونی) از تایا، نامه‌ای نوشته و در دو مورد از مطالب چاپ شده در شماره‌های قبلی مجله رازی، اظهار نظر کرده‌اند.

مورد اول اینکه، نوشته‌اند تمام مطالبی که ما بلد هستیم، نتیجه حفظ کردن و یادگیری از کتابها و مقالات است و ما از خودمان تحقیقات نداریم و لذا نباید درباره این که در تشنج ناشی از تب در اطفال، دیازپام یا فنوباریتون، داروی انتخاب اول هستند تعصب نشان دهیم و موقعی میتوانیم گردن خود را افراشته بگیریم که خود محقق و مبتکر آن باشیم و فرموده‌اند که اساتید باید در مقالات خود بگویند که طبق مطالبی که من خوانده‌ام به نظر می‌رسد که ...

در پاسخ آقای دکتر حسینی باید گفت که اگر قرار بود که هرکس هر چیزی را که میدانند یا درباره آن اظهار نظر می‌کند، نتیجه تحقیقات یا ابتکارات خودش باشد، خداوند متعال می‌بایستی به او هزاران سال عمر عطا فرموده و در ضمیر او محقق بودن را به ودیعه می‌گذاشتند تا حداقل فرصت یک چنین فرضیه‌ای فراهم می‌گردید. نادر هستند کسانی که بخواهند حتی یافته‌های دیگران را مثلاً در سه رشته اعصاب و داخلی و عفونی (موضوع‌های طبابت جنابعالی) همزمان یاد گرفته و آنها را صحیح به کار گیرند. آنچه که معقول و رایج است هر دانشمند و استادی در یک زیرشاخه‌ای از شاخه تحصیلی خود، تحقیقاتی دارد و در زمینه‌های دیگر رشته خودش محصول قرن‌ها سعی و کوشش دانشمندان دیگر را یاد گرفته و بکار می‌بندد و از این روش نیز کسی را شرمی نیست و شاید بتواند گردن خود را نیز افراشته بگیرد. در دنیای علم امروز نکته‌های ضد و نقیض کم نیستند و گاهی دانستن همه آنها ضرورت پیدا می‌کند. در مورد دیازپام و فنوباریتون موضوعی که مورد گفتگو قرار گرفته بود شاید بیشتر از برداشت یا مطرح نشدن نسبتاً واضح، دو مورد مصرف متفاوت یعنی کنترل تشنج ناشی از تب یا پیشگیری از ایجاد تشنج توسط تب، بوجود آمده بود والا مطالب اشاره شده برای هر دو دارو، صحیح بوده است.

مورد دومی که آقای دکتر حسینی اخوان در نامه خود اشاره کرده‌اند مربوط به مقاله مسمومیت با سرب آقای دکتر مهرداد ساغری (شماره تیرماه ۷۳) است که بعلت جالب بودن جمله نامه دکتر حسینی، عین آنرا به شرح زیر درج می‌کنیم:

- «در شماره ۶ تیرماه ۷۳ صفحه ۲۴ ستون دوم پاراگراف آخر در مورد یکی از موارد تشخیص مسمومیت با سرب که در آن مقاله اشاره است به نظر اینجناب نادرست می‌باشد که شاید بی‌توجهی در ترجمه بوده است. برای تشخیص مسمومیت با سرب از بیوپسی مغز استخوان استفاده می‌شود که Basophile stippling > 60% Nomoblalst که نقاط بازوفیل متعدد در بیشتر از ۶۰ درصد نوموبلاست‌ها دیده می‌شود. در صورت درست بودن نظر من برای رفع ابهام، لطفاً اشاره گردد با تشکر والسلام.»

اگر از بحث درباره این جمله از نقطه نظرهای مختلف، چشم‌پوشی کرده و فقط به نکته مورد اشاره بپردازیم باید عرض کنیم که معمولاً تست‌های آزمایشگاهی که برای تشخیص مسمومیت با سرب بکار می‌روند تست‌های خونی، ادراری، بندرت گرفتن مایع نخاع از بین مهره‌های کمری (Spinal-fluid - Lumbar puncture) و نهایتاً یافته‌هایی با استفاده از اشعه X می‌باشند. اگر غلظت خونی سرب بالای ۵ مایکروگرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر باشد نشان دهنده این است که شخص در معرض سرب بوده و اگر غلظت به بالای ۸۰ مایکروگرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر برسد خطر آنسفالوپاتی زیاد است و بالای ۱۰۰ مایکروگرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر معمولاً یک فوریت تلقی می‌شود. اندازه‌گیری پروتوپورفیرین آزاد اریتروسیت نیز یک تست حساس برای تشخیص مسمومیت با سرب است و....

دفع سرب با میزان ۰/۰۸ میلی‌گرم در لیتر یا دفع کوپروپورفیرین بالای ۰/۸ میلی‌گرم در لیتر و دفع اسید

گاما آمینولولینیک در حد ۶ میلی گرم در لیتر از ادرار، نشانه مسمومیت از سرب است. اندازه گیری دفع ادراری سرب پس از تزریق کلسیم ادتات نیز یک روش دیگر تشخیص است. گرفتن مایع نخاع کمتر مورد استفاده قرار می گیرد. عکس برداری با اشعه X از شکم و استخوانهای دراز در افراد مسموم به ترتیب radiopaque paint و lead line نشان می دهند. مقاله مسمومیت با سرب، یک مقاله ترجمه ای بوده که ظاهراً به اکثر این روشهای رایج، اشاره کرده است و مسلماً مترجم نیز همه موارد موجود در اصل مقاله را ترجمه نموده اند. بهرحال از آقای دکتر مهرداد ساغری خداپرست (مترجم مقاله) درخواست می کنیم که با توجه به موردی که مطرح شده، اگر نظر خاصی در پاسخ آقای دکتر حسینی اخوان دارند به دفتر مجله ارسال دارند تا در شماره های بعدی در همین قسمت درج شود.

■ خانم شیرین صوفی زاده دانشجوی تهران پرسیده اند که آیا وجود الکل به عنوان یک جزء غیرفعال (مثلاً حلال) در فرآورده های OTC مجاز است؟

پاسخ خانم صوفی زاده این است که در سال ۱۹۹۴، سازمان ناظر بر مواد غذایی و دارویی (FDA) حداکثر غلظت مجاز اتانول بعنوان یک جزء غیرفعال در داروهای OTC را که از راه خوراکی مصرف می شود برای سنین مختلف بشرح زیر اعلام کرده و ضمناً پیشنهاد کرده که مقدار الکل موجود در فرآورده باید بطور مشخصی در پرچسب این فرآورده ها نشان داده شود: برای بچه های زیر شش سال حداکثر غلظت مجاز ۰/۵ درصد، برای بچه های بین ۶ تا ۱۲ سال ۵ درصد و برای بچه های بزرگتر از ۱۲ سال و افراد

بزرگسال ۱۰ درصد می باشد.

■ آقای عنایت... بیگلریگی از گروه شیمی دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز طی نامه ای نوشته اند که در دانشکده داروسازی ماساچوست سوالی مطرح شده که هفت گروه از داروها وجود دارند که در ساختمان ملکولی آنها گوگرد وجود دارد و خسته اند که دانشجویان نام این ۷ گروه را نوشته و از هر گروه مثالی را ذکر کرده و خاصیت آنرا بیان کنند. آقای بیگلریگی نوشته اند که حاضرند جواب این سوال را نیز در صورت درخواست مجله در اختیار مجله قرار دهند.

باطلاع ایشان می رسانیم که گروه های دارویی متعددی در ساختمان خود حاوی گوگرد هستند. بعنوان مثال می توان تیوباریتورانها (تیوپنتون سدیم - بیهوش کننده داخل وریدی)، املاح طلا (اورانوفین - ضد التهاب) - تیویوریلین ها (پروپیل تیواوراسیل - ضد تیروئید)، فنوتیازینها (تیوریدازین - ضد سایکوز) - دیورتیک ها (فروزوماید و استازولامید)، تیوگزانتین ها (تیوتیگزین - ضد سایکوز)، سولفونیل اوره ها (کلرپروپامید - ضد دیابت)، سولفونامیدها (سولفی زوکسازول - ضد باکتری) پنی سیلین ها (آمپی سیلین - ضد باکتری)، سفالوسپورینها (سفالکسین - ضد باکتری) را نام برد. فرمول ساختمانی این داروها در اکثر کتابهای فارما کولوژی و شیمی دارویی وجود دارد. اگر پاسخ آقای بیگلریگی غیر از این موارد باشد خواهشمند است ارسال دارند تا پس از بررسی چاپ شود.

