

دکتر مرتضی ثمینی  
گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی  
دانشگاه علوم پزشکی تهران

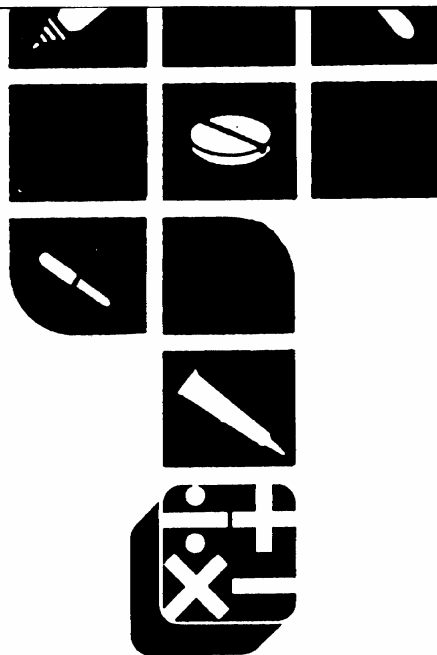
# پرسش و پاسخ علمی

بنزودیازپین با نیمه عمر کوتاه‌تر مثل لورازپام یا اکسازپام همراه سایمتیدین مصرف شود؟  
□ در پاسخ آقای دکتر موسوی باید عرض کنیم که نظر ایشان کاملاً صحیح است. غلظت پلاسمائی تعداد زیادی از بنزودیازپین‌ها یا متابولیت‌های فعال آنها توسط سایمتیدین افزایش می‌یابد زیرا سایمتیدین متابولیسم کبدی بعضی از بنزودیازپین‌ها از جمله دیازپام و کلردیازپوکساید و فلورازپام را مهار می‌کند، ولی بنزودیازپین‌هایی مثل اکسازپام، لورازپام و تمازپام که فقط متحمل کونژوگه شدن با اسید گلوکوکورونیک می‌شوند توسط درمان همزمان با سایمتیدین تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد.

در صورت مصرف توام بنزودیازپین‌هایی که در کبد متابولیسم اکسیداتیو دارند با سایمتیدین بایستی به نشانه‌های سمیت توجه زیاد شود. پیشنهاد شده که در صورت مصرف همزمان سایمتیدین با داروهائی مثل وارفارین، فنتوتین، دیازپام، کلردیازپوکساید، تتوفیلین

با تشکر از کلیه عزیزانی که از شهرهای مختلف کشور با ما مکاتبه کرده و سئوالات خود را مطرح می‌کنند، در این شماره نیز به تعدادی از نامه‌های رسیده پاسخ می‌گوئیم. در ضمن تصمیم گرفتیم که در بخش پرسش و پاسخ، ما نیز گهگاه از خوانندگان خود سئوالاتی را درباره مقالات چاپ شده در مجله رازی داشته باشیم، با این تفاوت که فقط سئوالات را مطرح کنیم زیرا جواب‌ها در مقاله مورد نظر وجود دارد. در این شماره، از مقاله‌ای تحت عنوان «پوک استخوانی و درمان آن» که در شماره مسلسل ۵۰ مجله چاپ شده تعدادی سئوال عنوان شده است.

■ نامه‌ای داشتیم از آقای دکتر محمد موسوی از خرم‌آباد (لرستان) که اظهار داشته‌اند بیماران مبتلا به زخم گوارشی که سایمتیدین و کلیدینوم C مصرف می‌کنند دچار حالت رخوت شده و از این حالت شکایت می‌کنند و پیشنهاد کرده‌اند که آیا بهتر نیست به جای کلیدینوم C که حاوی کلردیازپوکساید است یک



تشوفیلین از نوع تداخل‌های Major clinical  
significance می‌باشند.

■ آقای بهروز کمالی از تهران سوال کرده‌اند که  
آیا ارتباطی بین بالا رفتن چربی خون و بیماری‌های  
کلیوی وجود دارد؟

□ در پاسخ این سوال باید گفت که بیماری‌های  
کلیوی غالباً همراه هیپرلیپوپروتینمی و غیرطبیعی  
بودن لیپوپروتئینهای خون (dyslipoproteinemia)  
می‌باشد. در سیندرم نفروتیک، بدون توجه به اتیولوژی  
این سیندرم، کلسترل تام سرم و تری‌گلیسریدها افزایش  
پیدا می‌کند، یعنی با اینکه هیپرلیپوپروتینمی از  
فاکتورهای اصلی برای تنگ شدن شریان کرونری  
است ولی ناهنجاری در لیپوپروتئینهای خون می‌تواند  
همچنین همراه با بیماری‌های دیگر مثل  
هیپوتیروئیدسم، دیابت شیرین و بیماری کلیوی باشد.  
بیمارانی که سیندرم نفروتیک یا نارسائی مزمن کلیوی  
دارند یا بیمارانی که پیوند کلیه شده‌اند غالباً

و لیدوکائین، غلظت خونی داروها باید مانیتور شود.  
برای جلوگیری از بوقوع پیوستن این نوع تداخل اثر،  
سه راه وجود دارد. یکی اینکه به جای  
بنزودیازپین‌هایی مثل کلردیازپوکساید و دیازپام و  
تریازولام و غیره از داروهایی مثل لورازپام یا اکسازپام  
استفاده شود و اگر الزام به مصرف آنتی‌کولینرژیک  
باشد ترجیحاً پیرنزپین یا داروهای مشابه آن می‌تواند  
اضافه شوند. دوم اینکه به جای سایمتیدین، از  $H_2$  -  
بلاک‌های دیگر مثل رانی‌تیدین یا فاموتیدین استفاده  
شود زیرا به نظر نمی‌رسد که اینها مثل سایمتیدین در  
کار سیستم سیتوکروم  $P_{450}$  مداخله چندانی داشته باشند  
و لذا برای ایجاد تداخل، کمتر توانائی دارند. سوم اینکه  
دوز بنزودیازپین (کلردیازپوکساید، دیازپام) را کم  
نمود. در خاتمه یادآور می‌شویم که تداخل  
بنزودیازپین‌ها با سایمتیدین از نوع تداخل‌های  
Moderate clinical significance است در حالی که  
تداخل داروئی سایمتیدین با داروهایی مثل وارفارین و

هیپرلیپوپروتئینمی نشان می‌دهند که ممکن است منجر به عوارض قلبی عروقی در این بیماران شود. در بیمارانی که پس از پیوند کلیه، گلوکوکورتیکوئیدها و سایکلواسپورین A دریافت می‌کنند غالباً هیپرکلسترولمی و هیپرلیپوپروتئینمی دیده می‌شود. مشاهدات تجربی روی حیوانات و در بیمارانی که بطور ارثی یا اکتسابی هیپرلیپیدمی دارند، نشان داده که لیپیدها می‌توانند به کلیه آسیب زده و منجر به گلومرولواسکلروزیس شوند. مطالعات کشت سلولی در آزمایشگاه نشان داده که سلولهای گلومرولی انسان در فراهم کردن اطلاعات درباره آسیب گلومرولی ناشی از چربی سودمند هستند. بنابراین دلایل محکمی وجود دارد که لیپوپروتئینها می‌توانند در ایجاد آسیب سلولهای mesangial و پیشرفت بیماری کلیوی نقش بحرانی داشته باشند. اقدامات درمانی که منجر به کاهش و اصلاح دیس لیپوپروتئینمی در بیمار کلیوی می‌شوند ممکن است در دراز مدت اثر سودمند روی اصلاح بیماری کلیوی داشته باشد.

در بیماری آترواسکلروتیک، مسئول رسوب چربی و ایجاد پلاک کلسترولی است که در لیپوپروتئینها با دانسیته کم (LDL)، لیپوپروتئینهای با دانسیته متوسط (IDL) و باقیمانده‌های کیلومیکرون حمل می‌شود. تقریباً ۵۰ درصد همه بیماران در طی بیماری کلیوی، هیپرلیپیدمی نشان می‌دهند که علامت اصلی آن هیپرتری‌گلیسریدمی است. لیپوپروتئینهای پلاسما در محدوده با دانسیته خیلی کم (VLDL) و IDL غنی از تری‌گلیسرید هستند و موقع الکتروفور یک هیپرلیپوپروتئینمی نوع IV نشان می‌دهند. غلظت لیپوپروتئینهای با دانسیته زیاد (HDL) یا  $\alpha$  - لیپوپروتئینها معمولاً کم می‌شود و این کاهش با بالا

رفتن تری‌گلیسریدها یا پره بتالیپوپروتئینها انتظار می‌رود.

بنابراین به طور خلاصه پاسخهای آقای بهروز کمالی این است که نتایج تجربیات حیوانی نشان می‌دهد که بالا بودن کلسترل پلاسما می‌تواند باعث آسیب گلومرولی شود و درمانی که هیپرلیپیدمی را اصلاح کند می‌تواند اثر اصلاحی روی عمل کلیه داشته باشد. بنظر می‌رسد که سلولهای mesangial خاصی به آسیب با لیپوپروتئین حساسند و آسیب گلومرولی در اثر تماس مداوم با غلظت‌های بالای لیپوپروتئین یا با لیپوپروتئینهای با ترکیب تغییر یافته، افزایش می‌یابد. البته برای اثبات اثرات مثبت درمان lipid - lowering روی پیشرفت بیماری گلومرولی در انسان نیاز به انجام مطالعات بالینی بیشتری است.



سئوالات مربوط به مقاله پوکوی  
استخوان و درمان آن:

- ۱- استروژنها با کدامیک از مکانیسم‌های زیر نمی‌توانند از ایجاد اوستئوپوروز در خانمهای یائسه جلوگیری کنند؟
  - الف - کم کردن ترشح کلسی‌تونین
  - ب - کم کردن تولید اینترلوکین I
  - ج - کم کردن تولید TNF
  - د - کاهش تولید PGE<sub>2</sub>
- ۲- کدامیک از عوامل زیر باعث افزایش ریزورپشن یا تخریب استخوان نمی‌شود؟
  - الف - اینترلوکین I
  - ب - اینترفرون -  $\gamma$
  - ج - TNF

- د - زیادی هورمون پاراتیروئید
- ۳- در عمل نوسازی استخوان یا remodelling کدام عامل احتمالاً پیام تکمیل شکستگی و ایجاد حفره در استخوان را به اوستئوبلاستها می‌رساند تا این حفره را پر و بازسازی کنند؟
- الف - یونهای هیدروژن  
ب - کلاژناز  
ج - پروتئینهای Bone morphogenic  
د - ویتامین D
- ۴- Bone loss یا کاهش توده استخوانی در کدام جنس، عمدتاً مربوط به کم شدن عمل کرد اوستئوبلاستها است؟
- الف - مردها  
ب - زنها  
ج - هر دو جنس  
د - هیچکدام
- ۵- کدامیک می‌تواند دانسیته استخوانی را افزایش دهد؟
- الف - ویتامین D با دوز زیاد  
ب - ورزش  
ج - سیگار و الکل  
د - هیپواستروژنیسم
- ۶- اثر PTH در بالا بردن کلسیم خون، در کدامیک غیرمستقیم است؟
- الف - استخوان  
ب - کلیه  
ج - روده  
د - در هر سه محل
- ۷- در شروع یائسگی، غلظت کدامیک می‌تواند در خون زیاد باشد؟
- الف - PTH  
ب -  $Ca^{2+}$   
ج - ۱ و ۲۵-دی هیدروکسی ویتامین  $D_3$   
د - اوستئوکالسن یا پروتئین Bone Gla
- ۸- کدامیک در درمان پوکی استخوان از طریق افزایش دادن ساخته شدن استخوان عمل می‌کند؟
- الف - سدیم فلوراید  
ب - اتری درونیت  
ج - استروژن کونژوگه  
د - کلسی تونین
- ۹- با مصرف کدامیک خطر اوستئوپوروز زیاد می‌شود؟
- الف - استروئیدهای آنابولیک  
ب - گلوکوکورتیکوئیدها  
ج - استروژنها  
د - کلسیم
- ۱۰- درباره کلسی تونین کدام مورد غلط است؟
- الف - مستقیماً باعث توقف اوستئوکلاستها می‌شود.  
ب - هم در جلوگیری و هم در درمان پوکی استخوانی با ارزش است.  
ج - امروزه فقط فرم تزریقی دارد که این یک عیب برای این دارو است.  
د - کلسی تونین ماهی آزاد توسط FDA جهت درمان اوستئوپوروز تأیید شده است.
- ۱۱- درباره سدیم فلوراید (NaF) کدام جمله صحیح است؟
- الف - اثر عمده خود را به صورت افزایش دانسیته استخوان روی استخوانهای متراکم دارد تا استخوانهای اسفنجی  
ب - از طریق کاهش دادن فعالیت اوستئوکلاستها عمل

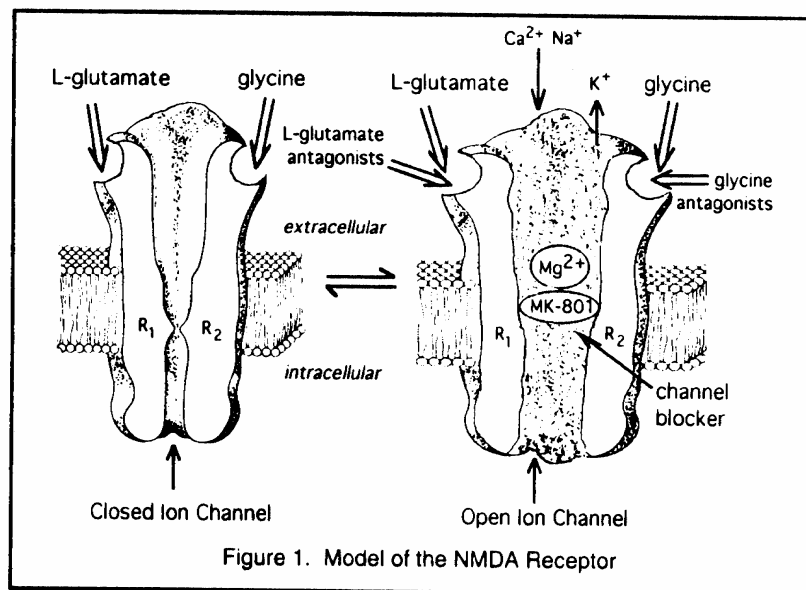
می‌کند.

ج - ایجاد درد پسودوآرتریتی می‌کند.  
د - در بیماران جوان‌تر پاسخ‌دهی به آن بیشتر از بیماران مسن است.

■ آقای دکتر سیداحمد حسینی از تهران از ما خواسته‌اند که درباره گیرنده NMDA و احتمال استفاده درمانی از تحریک یا بلوکه کردن آن توضیح دهیم.

□ گیرنده‌های NMDA (N - متیل - D - آسپارتیک اسید) وسیعاً در مغز و نخاع شوکی پستانداران منتشر هستند و تعداد آنها در قشر مغز و هیپوکامپوس خیلی زیاد است. این گیرنده از

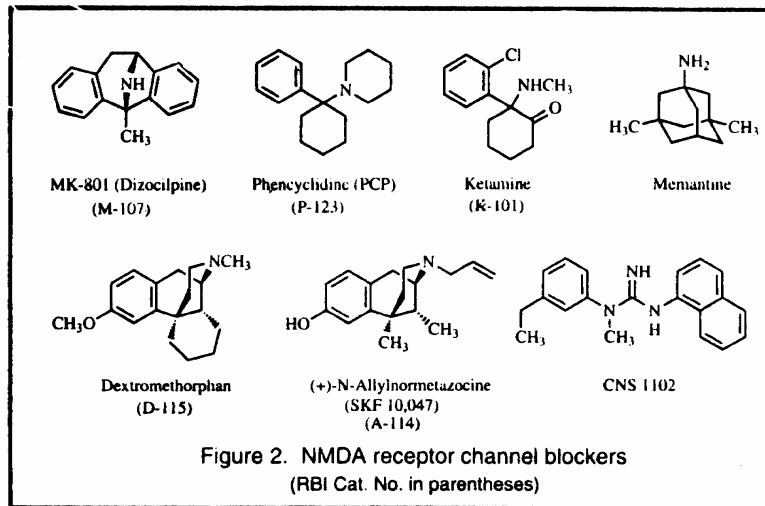
گیرنده‌های ligand - gated ion channel است که حداقل از دو زیر واحد پروتئینی مختلف موسوم به  $NMR_1(R_1)$  و  $NMR_2(R_2)$  ساخته شده که هر کدام از آنها حاوی تقریباً ۱۰۰۰ باقی‌مانده آمینواسیدی هستند. هنوز مشخص نشده که در یک گیرنده فانکشنال NMDA چند زیر واحد  $NMR_1$  و  $NMR_2$  وجود دارد. گیرنده NMDA دارای جایگاه‌های شناسایی برای لیگندهای متعدد است، مثلاً ۱ - گلوتامات و آگونیستهای مربوط به آن به این جایگاهها متصل شده و باز شدن یک کانال هدایت کننده ورود سدیم و کلسیم به داخل سلولهای هدف را افزایش می‌دهد. اما خود ۱ - گلوتامات در واقع بی‌اثر است مگر اینکه جایگاه شناسایی گلابسین نیز اشغال شده باشد. این جایگاه گلابسین، متفاوت از گیرنده مهارتی



شکل (۱)

گلايسين است که به استريکين حساس می‌باشد و با تعداد فراوان در نخاع شوکی و تنه مغز وجود دارد. عمل این گیرنده همچنين می‌تواند با پلی‌آمین‌ها (اسپریمین و اسپرمیدین) و pH تعدیل شود. در یک سلول هدف که پتانسیل استراحت غشاء آن طبیعی است 1- گلو تامات قادر به فعال‌سازی گیرنده NMDA نیست زیرا کانال یونی توسط  $Mg^{2+}$  مسدود است و فقط موقعی این انسداد برطرف می‌شود که سلول هدف از طریق فعال شدن سایر امواج سیناپسی دپولاریزه شود. گیرنده‌های NMDA ممکن است در تغییرات سیناپسی مربوط به یادگیری و حافظه دخیل باشد. اکنون آنتاگونیست‌های گیرنده‌های NMDA ساخته شده‌اند که بعضی از آنها آنتاگونیستهای رقابتی برای اتصال 1- گلو تامات به جایگاه شناسائی آن می‌باشند (مثل AP-5 و CPP)، و بعضی‌ها مثل MK-801 (دیزوسیل پائین مالئات) و کتامین و فن سایکلیدین آنتاگونیست‌ها غیر رقابتی هستند که با اشغال کردن جایگاهی در داخل کانال یونی (متفاوت از جایگاه  $Mg^{2+}$ ) عمل می‌کنند. این نوع آنتاگونیستها، وقتی گیرنده فعال است بیشترین تاثیر را دارند (Open channel blocker). عده‌ای از آنتاگونیست‌های غیررقابتی نیز در جایگاه شناسائی گلايسين (مثل HA-966-(+)) یا جایگاه شناسائی پلی‌آمین (مثل ایفن پرودیل) عمل می‌کنند. (شکل 1) گیرنده‌های NMDA امروزه اهمیت زیادی پیدا کرده‌اند که علت این امر این است که تحریک مداوم و طولانی این گیرنده‌ها می‌تواند نرون هدف را آسیب‌زده و در نهایت باعث کشته شدن آن شود که احتمالاً مربوط به افزایش زیاد و نهایتاً برگشت‌ناپذیر کلسیم داخل سلولی است که با فعال شدن گیرنده NMDA

ایجاد می‌شود. بالا رفتن کلسیم داخل سلولی بنوبه خود، سایتوتوکسیک است زیرا احتمالاً باعث فعال شدن پروتئازهای حساس به کلسیم (Calpains) شده یا باعث تحریک نیتریک اکساید سینتاز می‌شود و مقادیر زیادی اکسید نیتریک (NO) تولید می‌شود که بنوبه خود رادیکالهای آزاد کننده را تولید می‌نماید. انواع آگونیستها که روی گیرنده NMDA اثر می‌کنند excitotoxin هستند (مثل اسید کینولینیک و اسید هوموسیستینیک). 1- گلو تامات همچنين می‌تواند از طریق فعال کردن گیرنده‌های Non-NMDA (بویره گیرنده‌هایی که اجازه ورود به کلسیم را می‌دهند) به عنوان excitotoxin عمل کند. اکسایتوتوکسین‌هایی که از طریق چنین مکانیسم‌های Non-NMDA عمل می‌کنند شامل اسید کائینیک و اسید دوموئیک هستند. مکانیسم‌های اکسایتوتوکسیک می‌تواند مکانیسم دخیل در تعدادی از بیماریهای نورودژنراتیو مزمن باشد. امروزه، از داروهایی که اثر گلو تامات را کاهش می‌دهند در درمان بیماریها کمک می‌گیرند. مثلاً لاموتریجین با کاهش دادن آزاد شدن گلو تامات در درمان بعضی از صرعهای مقاوم به درمانهای رایج سودمند واقع می‌شود. به طوری که اشاره شد دیزوسیل پائین (Dizocilpine) آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده NMDA است که بین سالهای 1986 تا 1993 بیش از 500 مقاله در مجلات علمی درباره آن چاپ شده است. این دارو ابتدا به عنوان یک ضد تشنج قوی با خواص ضد اضطرابی و سمپاتومیمتیکی مرکزی مطرح شد و سپس معلوم شد که یک آنتاگونیست قوی گیرنده NMDA است و به عنوان یک Open channel blocker (مسدود کننده کانال باز) عمل می‌کند یعنی این دارو ترجیحاً به فرم



شکل (۲)

این دارو با دوز  $0.5 \text{ mg/kg}$  (داخل صفاقی) وقتی بلافاصله پس از آغاز آسیب ایسکمیک در مدل‌های حیوانی تزریق شود باعث کم شدن آسیب CNS می‌شود. دیزوسیل پاین همچنین قادر به محافظت در مقابل آسیب حاصله از هیپوگلیسمی ناشی از انسولین در مغز موش صحرایی بوده و این نشان می‌دهد که در این نوع آسیب نیز مکانیسم‌های اکسایتوتوکسیک دخالت دارند. این دارو در حیوانات مدل از ایجاد تحمل و وابستگی به مورفین جلوگیری کرده و پیدایش behavioral sensitisation به کوکائین و به آمفتامین را بلوکه کرده و پیدایش علائم محرومیت از اتانول را مهار می‌نماید. گیرنده‌های NMDA احتمالاً در پیدایش درد مداوم که به دنبال آسیب عصب یا بافت بوجود می‌آید نقش دارند و دیزوسیل پاین در مدل‌های حیوانی این پدیده موثر بوده است.

فعال شده گیرنده NMDA متصل می‌شود. غیر از (دیزوسیل پاین، تعداد دیگری بلوکه کننده‌های کانال گیرنده NMDA نیز ساخته شده‌اند که از بین اینها CNS-1102 (گوانیدین استخلاف شده) و دکسترومتورفان (یک اپیوتید) به عنوان داروهای محافظت کننده عصب (Neuroprotective agents) تحت بررسی هستند (شکل ۲). نشان داده شده که دیزوسیل پاین در برابر آسیب اکسایتوتوکسیک مربوط به NMDA ایجاد حفاظت کرده و در ضمن از آسیب عصبی ناشی از هیپوکسی جلوگیری می‌کند. ضمناً از دژنراسیون عصبی حاصل از آگونیستهای NMDA در مغز موش صحرایی به دنبال تزریقات intracerebral جلوگیری می‌کند. ED50 دیزوسیل - پاین به عنوان یک محافظت کننده عصب تقریباً معادل ED50 آن برای ایجاد اثر ضد تشنجی در حیوانات مدل است ( $2-0.2 \text{ mg/kg}$ , ip). نشان داده شده که