

## دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

در بخش پرسش و پاسخ این شماره نیز به سئوالات عده‌ای از خوانندگان خود پاسخ می‌دهیم و امیدواریم که توانسته باشیم به نکته‌های مورد نظر دوستان خود، جواب مورد انتظارشان را بدهیم.

۱- آقای محمدرضا تسلیمی دانشجوی دانشگاه تبریز درباره خاصیت حفاظتی  $\beta$ -کاروتن در برابر نور سؤال کرده‌اند. در پاسخ این دانشجوی عزیز عرض می‌کنیم که کاروتن یک رنگدانه زرد یا قرمز است که در هویج، کلم قرمز، سیب‌زمینی شیرین، شیر و زرده تخم‌مرغ وجود دارد. یک هیدروکربن کرومولیپوئید است که به صورت مختلف مثل  $\alpha$ -کاروتن،  $\beta$ -کاروتن و گاما-کاروتن وجود دارد که همگی پیش‌ویتامین هستند و می‌توانند در بدن همه حیوانات (بجز گربه) تبدیل به ویتامین A شوند. از بین این‌ها  $\beta$ -کاروتن فعالیت بیشتری داشته و مهم‌تر است. آدیپوسیت‌ها یا سلولهای چربی محل اصلی ذخیره کاروتنوئیدها (Carotenoids) هستند و حضور اینها باعث ایجاد ته رنگ زرد در بافت چربی می‌شود و زیادی آنها ممکن است به صورت یرقان تجلی کند ولی رنگ چشم‌ها را تغییر نمی‌دهد.

رنگدانه‌های کاروتنوئید می‌توانند اثر حفاظتی در مقابل حساسیت به نور در انسان و نیز در حیوانات و سیستم‌های گیاهی اعمال نمایند. مصرف خوراکی  $\beta$ -کاروتن برای بهتر کردن واکنشهای فتوسنتزی و ناشی از اشعه مرئی (۴۰۰ تا ۷۶۰ نانومتر) در بیماران مبتلا به پروتوپورفیری اریتروپوئیتیک، پورفیری اریتروپوئیتیک و پورفیری Variegata، توصیه شده است. پورفیری‌ها گروهی از بیماریها با ناهنجاریهای متابولیسم پورفیرین (هم بدون آهن) هستند که همراه با علائم ویژه مثل دفع مقادیر زیاد پورفیرین از ادرار، رسوب آن در دندانها و استخوانها و فتوسنسیتیوته



## پرسش و پاسخ علمی

۴۲ رازی، سال پنجم، شماره ۱۰، آبان ۷۳

می‌باشند. فقط B- کاروتن نور موجود در طیف مرئی (۳۶۰ تا ۵۰۰ نانومتر) را جذب می‌کند و ماگزیمم جذب را در ۴۵۰ تا ۴۷۵ نانومتر دارد. B- کاروتن یک غربال‌کننده آفتاب (Sunscreen) یا جذب‌کننده اشعه ماوراءبنفش A و B نیست بلکه سودمندی آن مربوط به توانایی آن در بی‌اثر کردن اکسیژن نوزادی است که به وسیله پورفیرین‌های تحریک شده توسط نور تولید می‌شود. به عبارت دیگر مصرف خوراکی B- کاروتن مثل  $\alpha$ -توکوفرول به عنوان آنتی‌اکسیدان عمل کرده و به عنوان Scavenger رادیکالهای آزاد عمل می‌کند. دوز معمولی آن برای بچه‌های یک تا هشت ساله ۳۰ تا ۶۰ میلی‌گرم در روز و برای بچه‌های بزرگ‌تر و افراد بزرگسال ۱۲۰ تا ۱۸۰ میلی‌گرم در روز است. معمولاً یک تا دو ماه طول می‌کشد تا تحمل بیمار به نور افزایش یابد. در حال حاضر توصیه‌ای که برای درمان با B- کاروتن می‌شود این است که مصرف خوراکی آن با اندازه‌گیری غلظت خونی همراه باشد و غلظت خونی بین ۶۰۰ تا ۸۰۰ میکروگرم در دسی‌لیتر تنظیم گردد. مطالعات نشان داده که از خوردن مقادیر زیاد B- کاروتن خالص به مدت طولانی، سمیتی ایجاد نمی‌شود. ضمناً به اطلاع آقای تسلیمی می‌رسانیم که موادی مثل PABA، اسید پارآمینوسالیسیلیک، تری‌پرولیدین (یک آنتی‌هیستامین)، آسپیرین و ویتامین A و اسیداسکوربیک و ویتامین E ( $\alpha$ -توکوفرول) و بعضی از استروئیدها نیز به عنوان عوامل محافظت‌کننده خوراکی در برابر آفتاب (Systemic photoprotective agents) پیشنهاد شده‌اند.

۲- دو نامه تقریباً با یک مضمون مشترک از دو خواننده گرامی مجله رازی دریافت کردیم. نویسنده این نامه‌ها آقای دکتر عزیز دلفان، رزیدنت فارماکولوژی و خانم طاهره اسکندری از تهران بوده‌اند، در هر دو نامه به مقاله‌ای تحت عنوان «یبوست» که در شماره

پی‌درپی ۵۴ مجله رازی در صفحات ۴۴ تا ۵۰ توسط خانم دکتر ثریا منتظری ترجمه شده بود اشاره شده است. نکته مورد اشاره این است که در سطر ۴، صفحه ۵۰ شماره یاد شده نوشته شده که روغن کرچک در روده هیدرولیز شده و به اسید ریسینولیک و فنل‌فتالین تبدیل می‌شود. در حالی که فنل‌فتالین ارتباطی به روغن کرچک نداشته و از هیدرولیز روغن کرچک ایجاد نمی‌شود و خود یک مسهل محرک است. در تأیید نظر هر دو خواننده گرامی باید عرض کنیم که در اصل مقاله جمله به صورت زیر بوده است: داروهای قدیمی مسهل‌های محرک مثل روغن کرچک (که در روده هیدرولیز شده و اسیدریسینولیک ایجاد می‌کند) و فنل‌فتالین به علت احتمال بروز اثرات جانبی یا مطلوب، نباید توصیه شوند. که احتمالاً به علت اشتباه چاپی به صورتی درآمده که معنی متفاوتی را می‌دهند. بهرحال از آقای دکتر دلفان و خانم اسکندری از بابت دقت نظری که به مطالب درج شده در مجله خودشان دارند و با ما همکاری می‌کنند نهایت تشکر را داریم.

۳- آقای بهرام کریمی از اصفهان اطلاعاتی درباره استفاده از ماینوکسیدیل و مصرف آن در درمان طاسی خواسته‌اند.

پاسخ: ماینوکسیدیل در اصل یک پائین‌آورنده فشار خون است که این اثرش را احتمالاً مثل هیدرالازین از طریق فعال کردن گوانیلات سیکلاز و در نتیجه افزایش غلظت داخل سلولی cGMP انجام می‌دهد. البته اثر آنتی‌هیپرتانسیوی ماینوکسیدیل قوی‌تر بوده، و مدت اثرش طولانی‌تر از هیدرالازین است. دارو فقط روی شریانها موثر است و اثری روی وریدها ندارد و این منجر به ایجاد افزایش مشخص رفلکسی فعالیت سمپاتیک و احتباس سدیم و آب می‌شود. اثر گشادکنندگی آن روی شریانها در عرض ۲ تا ۳ ساعت

به حداکثر می‌رسد و گرچه نیمه عمر پلاسمائی آن حدود ۴ ساعت است ولی اثر آن می‌تواند یک تا سه روز طول بکشد. این دارو اثرات جانبی زیادی دارد و به همین علت است که امروزه به عنوان داروی آنتی‌هیپرتانسیو، فقط در موارد مقاوم به داروهای دیگر مورد مصرف دارد. به علت احتباس مشخص سدیم و آب در بدن باعث افزایش وزن و ادم می‌شود که می‌تواند با مدرهای قوی کنترل شود. تحریک قلب از طریق رفلکس سمپاتیک با مصرف این دارو عادی است و اگر با مصرف بتا-بلاکر کنترل نشود می‌تواند تاکی‌آریتی و آئزین صدی را تسریع کند. در صورت مصرف توام با  $\alpha$ -بلاکرها، هیپرتانسیون وضعیتی ایجاد می‌کند. پس از یک ماه درمان با این دارو، پرموئی در اکثر بیماران ایجاد می‌شود که احتمالاً مربوط به افزایش جریان خون پوست در نواحی مختلف بدن بوده و یا ممکن است اثر تحریکی روی میتوز سلولهای فولیکولهای مو داشته باشد. مورد سؤال آقای کریمی از همین اثر جانبی ماینوکسیدیل ریشه گرفته است. به این معنی که با مصرف موضعی ماینوکسیدیل امروزه برای درمان طاسی آندروژنیک (Androgenic alopecia = male - pattern baldness) و سایر انواع طاسی استفاده می‌شود. نمو مو ناشی از مصرف خوراکی ماینوکسیدیل در صورت، برجسته تر است ولی در تمام قسمت‌های بدن نیز ایجاد می‌شود. پوست ممکن است رنگش تیره و چروک شود. این تغییرات مربوط به اختلال آندوکروینی نیست و با گذشت زمان، حتی اگر مصرف دارو ادامه یابد تا حدودی برگشت پذیرند. فرآورده تجارتي برای مصرف موضعی بنام Rogaine ساخته شده است که به‌طور موضعی برای تحریک نمو مو جهت درمان طاسی مصرف می‌شود. مصرف موضعی این دارو، باعث معکوس شدن ریزش موی سر ناشی از

آندروژن‌ها می‌شود. طاسی تارک (Vertex balding) به‌این درمان بهتر از طاسی پیشانی (Frontal balding) جواب می‌دهد. در ۵۰٪ بیماران جواب قانع‌کننده از لحاظ زیبایی ایجاد می‌شود و لذا اگر طاسی باعث ناراحتی و پریشانی شخص می‌شود ماینوکسیدیل ارزش امتحان کردن را دارد. مصرف طولانی این دارو از طریق موضعی نشان داده که اثر آن دائمی نیست و قطع درمان باعث خواهد شد که در عرض ۴ تا ۶ ماه که موها مجدداً بریزد. جذب پوستی ماینوکسیدیل از پوست سر نرمال، چندان زیاد نیست ولی در بیماران مبتلا به بیماری قلبی، احتمال بروز اثرات سیستمیک روی فشار خون را باید در نظر داشت.

۴- آقای دکتر سید احمد حسینی از تهران راجع به درمان دارویی شیزوفرنی مقاوم به داروهای استاندارد سؤال کرده‌اند. در پاسخ همکار گرامی باید گفت که علی‌رغم اینکه از زمان کشف کلرپرومازین، پیشرفتهای زیادی انجام شده ولی شیزوفرنی گاهی به درمان با داروهای استاندارد پاسخ کافی نمی‌دهد. داروهای ضد سایکوز قدیمی یا کلاسیک در گیرنده‌های سیستم عصبی محیطی و مرکزی دارای طیف وسیعی از اثرات هستند ولی اثر آنها روی گیرنده‌های دوپامینی در رابطه با اثر درمانی آنها در سایکوز مهم‌ترین است. در سالهای اخیر زیرگروه‌های مختلف گیرنده‌های دوپامینی تعیین هویت شده‌اند. داروهای ضدسایکوز استاندارد بیشتر از طریق بلوکه کردن گیرنده‌های  $D_2$  در سیستم‌های مزوکورتیکال و مزولیمبیک، در سایکوز سودمند واقع می‌شوند. امروزه علاوه بر گیرنده‌های دوپامینی، گیرنده‌های سروتونینی را نیز به بیماری شیزوفرنی ارتباط داده‌اند. داروهای جدیدی که به داروهای ضدسایکوز آنتیپیکال معروف شده‌اند دارای اثرات فارماکولوژیکی اختصاصی‌تر بوده و یا به گیرنده‌های جدیدتری نیز

میل ترکیبی دارند و امروزه با مصرف این داروها علائم بیماری را در بیماران مقاوم به داروهای کلاسیک یا در بیمارانی که به علت وجود عدم تحمل به داروهای کلاسیک، مصرف آنها نمی‌تواند ادامه یابد، استفاده می‌شود. روشهای درمانی کمکی دیگر مثل استفاده از لیتیوم و الکترو- شوک درمانی بکار گرفته می‌شوند. جالب‌ترین کشف در درمان سایکوز، وارد شدن کلوزاپین به عرصه مصرف به عنوان ضدسایکوز آنتییکال خیلی موثر است که در صورت مراقبت و پائیدن اثرات سمی شدید آن، می‌تواند به عنوان داروی سالم بکار گرفته شود. این دارو از گروه دی‌بنزودیازپین‌ها است که اولین بار در دهه ۶۰ سنتز و خاصیت ضدسایکوزی آن مشخص شد و معلوم شد که اثرات اکستراپیرامیدال ایجاد نکرده و حتی بر علیه علائم منفی شیزوفرنی نیز موثر است، ولی متاسفانه با معلوم شدن اینکه در بعضی‌ها ایجاد نوتروپنی می‌کند و در دهه ۱۹۷۰ از آگراتولوسیتوز ناشی از آن مرگ گزارش شد، این دارو از بازار مصرف جمع‌آوری شد. امروزه این مشکل با پائیدن دقیق بیمار از لحاظ هماتولوژیک، حل می‌شود و کلوزاپین اکنون در آمریکا و انگلستان و سایر کشورهای اروپایی با شرایط خاصی در دسترس قرار گرفته است. این دارو گرچه مثل ضد سایکوزهای کلاسیک، آنتاگونیست گیرنده‌های  $D_2$  است ولی گیرنده‌های  $D_1$  و  $D_4$  را نیز بخوبی بلوکه کرده و در ضمن روی گیرنده‌های  $D_3$  نیز موثر است. علاوه بر این اثری روی گیرنده  $\alpha$  و گیرنده  $5HT_4$  دارد. نشان داده شده که برخلاف داروهای ضدسایکوز کلاسیک، turnover دوپامین در سیستم لیمبیک را بیشتر از کورپوس استریاتوم، افزایش می‌دهد.

با این مقدمه برای سؤال آقای دکتر حسینی، مایلم به درمان مرحله به مرحله بیماری سایکوز اشاره داشته

باشم. شروع درمان باید با ضد سایکوزهای استاندارد باشد و دوز طوری تنظیم شود که با حداقل دوز پاسخ اپتیمم ایجاد شود. وقتی بیمار با درمان خوراکی تثبیت شد. پزشک معالج می‌تواند تعویض آن با فرآورده‌های طولانی اثر را به منظور دوز نگهدارنده و یا موضع قطع درمان پس از بهبودی را بررسی کند. اگر پاسخ به داروی استاندارد کم باشد باید علت آن ارزیابی شود. یعنی بررسی شود که پاسخ کم نتیجه تبعیت کم بیمار از دستورات لازم برای مصرف دارو بوده یا علت دیگری داشته است. اگر علت عدم تبعیت از مصرف دارو باشد، علت عدم تبعیت می‌تواند ایجاد یک اثر جانبی توسط دارو باشد که می‌توان با کم کردن دوز دارو، این عارضه جانبی را کمتر کرد تا بیمار رغبت به خوردن داروی خود نشان دهد. اگر علتی برای عدم تبعیت از رژیم درمانی پیدا نشود می‌توان با جایگزین کردن داروی خوراکی با یک داروی طولانی اثر، از مصرف دارو توسط بیمار اطمینان حاصل نمود. وقتی اثرات جانبی اکستراپیرامیدال ظاهر شوند یک داروی آنتی‌کولینرژیک با حداقل دوز مناسب می‌تواند تجویز گردد. قطع مصرف آنتی‌کولینرژیک باید ۲ تا ۳ ماه بعد انجام شود. اگر علائم اکستراپیرامیدال عودکنند مصرف طولانی مدت آنتی‌کولینرژیک‌ها اجتناب‌ناپذیر می‌شود. اگر هنوز اثرات اکستراپیرامیدال مزاحم بهبودی بیمار باشند، داروی ضدسایکوز باید با یک داروی ضدسایکوز دیگر که اثرات جانبی کمتری ایجاد می‌کند (مثل سولپیراید) عوض شود. اگر این اقدام نیز با شکست مواجه شد بیمار را می‌توان برای مصرف کلوزاپین کاندید نمود. علائم شیزوفرنی مقاوم به داروهای ضدسایکوز کلاسیک خط اول، ممکن است به افزایش دوز به بالاتر از دوزهای توصیه شده و نرمال، جواب دهد. یک چنین دوز سوپرماگزیم باید با احتیاط انجام شود.

اگر پاسخی ایجاد نشود یا اثرات جانبی ایجاد شود باید استراتژی داروی جانشین و در نهایت کلوزاپین را بررسی کرد. در تعداد کمی از بیماران مقاوم به درمان، با استفاده از درمانهای کمکی مثل لیتیم، بنزودیازپین‌ها، الکتروشوک درمانی، کاربامازپین، پروپرانولول و لوودوپا، اثرات سودمند ایجاد شده است. علایم افسردگی در  $\frac{1}{3}$  تا  $\frac{1}{4}$  بیماران مبتلا به شیزوفرنی عادی هستند ولی متأسفانه داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای برای این موارد تایید نشده‌اند. با وجود این دلایلی مبتنی بر اینکه داروهای ضدافسردگی علائم نگاتیو شیزوفرنی را اصلاح می‌کنند وجود دارد و می‌توانند در شیزوفرنی مقاوم مزایایی داشته باشند.

۳۰ تا ۶۰ درصد شیزوفرنیک‌های مقاوم به درمان، از درمان با کلوزاپین سود می‌برند. این دارو امروزه بهترین درمان برای بیماران است که به روشهای استاندارد مقاوم هستند. محدودیت اصلی مصرف آن گرانولوسیتوپنی است که وقوع آن پس از یک سال حدود ۲٪ است. ۷۵ درصد خطر در ۱۸ هفته اول درمان بوده و وابسته به دوز نیست، بلکه یک اثر سمی مستقیم در افراد حساس یا به صورت یک پاسخ ایمنی غیرطبیعی است. احتمالاً خانمها و بعضی نژادهای خاص در خطر بیشتری هستند. از عوارض نادر دیگر کلوزاپین، تسکین روانی، هیپوتانسیون، ترشح زیاد بزاق و تب هستند. کلوزاپین فقط به صورت قرص تهیه شده و دوز روزانه آن ۳۰۰ تا ۹۰۰ میلی‌گرم است. مزیت راه خوراکی این است که اگر تعداد نوتروفیل‌ها شروع به کم شدن کرد قطع سریع مصرف دارو امکان‌پذیر باشد. دی‌بنزودیازپین‌هایی که به نظر نمی‌رسد مغز استخوان را تضعیف بکنند در حال ساخته شدن هستند.

۵- نامه‌ای مفصل از خانم مریم حسینی دانشجوی

دانشکده داروسازی دریافت کردیم که درباره نسخه مندرج در بخش پرسش و پاسخ شماره تیرماه ۷۳ (صفحه ۵۳) اظهار نظر کرده‌اند و ماحصل مرقومه ایشان این بوده که این نسخه نمی‌تواند نشانگر یک درمان صحیح برای موردی در یک بیمار مذکر باشد.

۶- خانم مرحمت رحمت پناه از شیراز پرسیده‌اند که مصرف پریاکتین برای افزایش اشتها موثر است یا نه و عوارض جانبی آن چیست؟

در پاسخ خانم رحمت پناه باید بگوئیم که اخیراً کارخانه سازنده داروی آنتی‌هیستامین سیپروهیتادین (پریاکتین) اعلام کرده که این دارو دیگر نباید به عنوان محرک اشتها تجویز شود. در خبرنامه دارویی سازمان جهانی بهداشت (فوریه ۱۹۹۴) آمده است کارخانه سازنده اعلام داشته که دلایل کافی بر موثر بودن پریاکتین به عنوان محرک اشتها وجود دارد و دارو به خوبی تحمل می‌شود و برای مصرف در بعضی شرایط بالینی مناسب است ولی تأکید شده که این دارو به طور نامناسب و بیجا بویژه در کشورهای در حال توسعه برای این منظور، مصرف می‌شود. چون شربت این دارو، بیشتر به عنوان محرک اشتها مورد استفاده قرار می‌گرفته لذا این فرم دارویی منبذ در بریتانیا ساخته نخواهد شد. خبرنامه سازمان جهانی بهداشت این خبر را به نقل از شماره ۲۵۲ (۱۹۹۳) Pharmaceutical Journal نوشته است و ذکر کرده که مصرف این فرآورده به عنوان ضدهیستامین به قوت خود باقی است. پاسخ قسمت دوم سؤال خانم رحمت پناه این است که این دارو نیز مثل اکثر داروهای ضدهیستامین، خاصیت تسکین روانی و خواب‌آوری دارد و به علاوه وقتی در بیماری و به ویژه در بچه‌ها به مدت طولانی به عنوان داروی آنتی‌هیستامین مصرف شود احتمالاً از طریق اثر ترشح هورمون نمو نیز می‌تواند باعث افزایش وزن شود.