

## پرسش و پاسخ علمی

دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

آنچه در این شماره از نظر شما می‌گذرد:

- ۱- سئوالات آقای ساسان تنومند از مشهد از آقای دکتر اسماعیلی (سئوالات شماره ۳۸۸ تا ۳۹۱) و پاسخ آن‌ها توسط آقای دکتر اسماعیلی
- ۲- مطرح کردن اظهار نظر آقای دکتر هادی جعفرآبادی از اراک درباره پرسش و پاسخ
- ۳- پاسخ سؤال آقای دکتر هادی جعفرآبادی درباره خط‌های رنگی روی آمپول‌ها (سؤال شماره ۳۹۲)
- ۴- مطرح کردن اظهار نظر خانم دکتر نوشین رزمی درباره پرسش و پاسخ
- ۵- مطرح کردن اظهار نظر آقای دکتر محمد مهدی توکلی درباره پرسش و پاسخ
- ۶- پاسخ به سؤال آقای دکتر محمد مهدی توکلی درباره التهاب اپیدیدیم و درمان آن (سؤال شماره ۳۹۳)
- ۷- سئوالات آقای کیوان کمانگر از تبریز از مقاله آقای سعید افخمی (سئوالات شماره ۳۹۴ و ۳۹۵)
- ۸- پاسخ سؤال خانم الهام مستوفی از تهران درباره تغییر عملکرد ویتامین‌ها در بدن در بیماران مبتلا به کبد سیروتیک (سؤال شماره ۳۹۶)
- ۹- پاسخ به سؤال آقای بهروز آخوندی از تهران درباره Cialis (سؤال شماره ۳۹۷)
- ۱۰- پاسخ سؤال آقای علی شیرازی از شیراز درباره ارتباط هوموسیستئین و آترواسکلروزیز (سؤال شماره ۳۹۸)
- ۱۱- پاسخ سئوالات آقای دکتر محمد تقی والا توسط آقای دکتر عباس پوستی (پاسخ سئوالات مطرح شده در صفحه ۴۱ شماره خرداد ۱۳۸۲)

سیامک نژاد نوشته و در آن درباره مقاله آقای دکتر اسماعیلی تحت عنوان جهان داروسازی

آقای ساسان تنومند از مشهد طی نامه‌ای نوشته اند که من نامه مفصلی خدمت آقای دکتر

در سال ۲۰۰۲ (بممن ۱۳۸۲) سئوالاتی داشتم که متأسفانه این سئوالات تاکنون نه چاپ شده و نه جواب داده شده‌اند. شاید من از این نظر جز بدشانس‌ترین خوانندگان شما هستم چون در خیلی موارد سئوالات چاپ می‌شوند ولی پاسخ داده نمی‌شوند. اینجانب با مطالعه شماره اسفند ۱۳۸۲ که سئوالاتی درباره پرسش و پاسخ از خوانندگان رازی شده بود به این فکر افتادم که ضمن گلیه از دست اندرکاران مجله رازی مجدداً این سئوالات را نوشته و این بار به جای دفتر مجله رازی به جنابعالی ارسال دارم تا شاید چاپ شده و پاسخ آن‌ها داده شود. سئوالات آقای تنومند عبارتند از (۲۸۸ الی ۳۹۱) ۳۸۸ - در قسمت ثبت جدید Zolofit دارویی برای اضطراب اجتماعی معرفی شده است در حالی که Zolofit اسم تجارتي دارویی به نام سرتالین است که با اثر انتخابی بر سروتونین به عنوان ضد افسردگی و ضد سواس مصرف می‌شود و ارتباطی با اضطراب ندارد. در صورت امکان خواهشمند است منبع این مطلب را برای اینجانب مرقوم فرمایند.

۳۸۹ - Zyrtec به عنوان ضد آلرژی در کودکان شش ماهه تا دو ساله معرفی شده ولی این دارو که همان ستیریزین است در افراد بزرگسال و بچه‌های بالای شش سال مورد مصرف دارد.

۳۹۰ - Lipitor به عنوان ضد کلسترول در بیماران ده تا هفده ساله معرفی شده ولی این دارو که همان آتورواستاتین (atorvastatin) است داروی پایین‌آورنده کلسترول ویژه بزرگسالان است. آیا بچه‌های ده ساله دارای

کلسترول بالا هستند تا این دارو ویژه آن‌ها باشد.

۳۹۱ - Neurontin به عنوان ضد درد ناشی از زونا معرفی شده که این دارو همان گاباپنتین است و ضد تشنج می‌باشد و در درمان درد اثرش هنوز مورد تایید FDA قرار نگرفته است. چرا بدون اشاره به مورد مصرف اصلی و تایید شده آن، به اثر تایید نشده آن فوکوس شده است. در پاسخ آقای ساسان تنومند عرض می‌کنیم که جنابعالی چندان نیز بدشانس نیستید زیرا هم‌زمان با درج نامه دوم شما، نامه‌ای از طرف آقای دکتر سیامک نژاد همراه با پاسخ سئوالات شما توسط آقای دکتر اسماعیلی در تاریخ ۸۳/۳/۲۰ به اینجانب تحویل شده که پاسخ‌های همکار گرامی برای سئوالات شما به شرح زیر می‌باشد بنابراین ملاحظه می‌فرمایید که هم سئوالات شما چاپ شده و هم پاسخ آن‌ها را هم‌زمان مطالعه می‌فرمایید. پاسخ‌های آقای دکتر اسماعیلی به شرح زیر می‌باشند:

دوست گرامی جناب آقای ساسان تنومند: ضمن تشکر از توجه جنابعالی به سلسله مطالب جهان داروسازی و سئوالات مطرح شده، موارد زیر را در پاسخ سئوالات شما به اطلاع می‌رسانم که امیدوارم به رفع ابهام پیش آمده در ذهن شما و سایر دوستان موثر واقع شود.

برخلاف ایران در کشورهای اروپایی و امریکای شمالی هر دارو علاوه بر ثبت به عنوان ترکیب شیمیایی جدید، بایستی از نظر تک تک موارد به کارگیری نیز به ثبت و تایید مراجع ذیصلاح از جمله FDA برسد. لذا داروهای

استاتین‌ها مطلع خواهید شد.

■ **آقای دکتر هادی جعفرآبادی** از اراک طی نامه‌ای مرقوم فرموده‌اند که در مورد بقاء ستون پرسش و پاسخ، اینجانب وجود این ستون را بسیار مفید می‌دانم چون سئوالاتی که مطرح می‌شود و پاسخ داده می‌شود سئوالات مورد نیاز بسیاری از داروسازان می‌باشند. (متأسفانه آقای دکتر جعفرآبادی به سئوالات مطرح شده از خوانندگان که در شماره اسفند ۸۲ مطرح شده بودند پاسخ نداده‌اند ولی در عوض یک سئوال از ما کرده‌اند که ذیلاً سئوال ایشان (سئوال ۳۹۲) را مطرح و پاسخ می‌دهیم.

۳۹۲- خط‌های رنگی روی آمپول‌های تزریقی (به رنگ‌های مختلف و در تعداد متعدد) چه معنی و مفهومی دارند؟

پاسخ این سئوال را از همکار گرامی خانم **دکتر پروشات مظهر** کارشناس محترم اداره کل آزمایشگاه‌های کنترل غذا و دارو مرحمت فرموده‌اند که به شرح زیر است. حلقه‌های رنگی که در اطراف سرپوکه‌های آمپول‌ها وجود دارد علامت‌هایی برای شناسایی آمپول هر دارو در خط تولید توسط کارکنان کارخانه سازنده در مورد داروی خاص می‌باشند. این رنگ‌ها بر طبق Sop یا Standard operation Procedure فرآورده دارویی در کارخانه ویژه مشخص می‌شوند.

■ خانم **دکتر نوشین رزمی** طی نامه‌ای به اکثر سئوالات مطرح شده در شماره اسفند ۱۳۸۲

مورد اشاره در نامه شما مانند Zyrtec، Zolofl، Lipitor و Neurontin به عنوان فرآورده‌های دارویی و در موارد ذکر شده در نامه، قبلاً به تایید FDA رسیده و در بازار مصرف، مصرف می‌شوند ولی کلیه شرکت‌های داروسازی پس از عرضه هر دارو به دنبال موارد استفاده جدید برای آن‌ها بوده و لذا ممکن است یک داروی مثلاً ثبت شده، در عین حال به عنوان فرآورده‌ای تحت ثبت برای کاربردهای جدید نیز مطرح باشد.

شرکت‌های داروسازی هم‌چنین بایستی هر دارو را در هر مورد به کارگیری در گروه‌های سنی مختلف به تایید FDA برسانند. لذا ممکن است یک محصول برای یک کاربرد قبلاً تایید شده، جهت استفاده در یک گروه سنی، مجدداً تحت مراحل ثبت و تایید قرار گیرد. استفاده از Zolofl در درمان Social Anxiety یا Zyrtec در گروه سنی ۶ ماهه تا ۲ ساله و نیز Lipitor در گروه سنی ۱۰ تا ۱۷ ساله از جمله این موارد هستند. معمولاً استفاده از داروهای جدید توسط متخصصین ایرانی و نیز تجویز داروها در موارد به کارگیری جدید چند سالی پس از تایید آن‌ها توسط FDA اتفاق می‌افتد و نباید انتظار داشت تایید یک دارو یا یک مورد استفاده جدید در پایان سال ۲۰۰۲ طی سال بعد در درسنامه‌های پزشکی ایران مورد اشاره قرار گرفته و یا اساتید محترم در دروس خود به آن‌ها استناد کنند. احتمالاً در صورتی که در مباحث درس خود به هیپرلیپمی فامیلی هوموزیگوت برخورد نمایید از بالا بودن کلسترول در سنین پایین و نیاز به درمان با

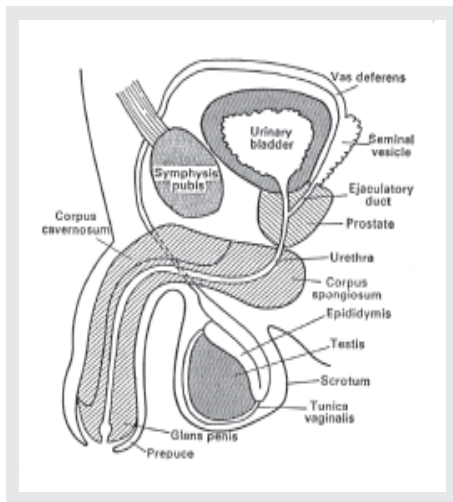
جواب بله، به بعضی‌ها بله بسیار زیاد و به بعضی‌ها تا حدودی بله پاسخ داده‌اند. فقط در مورد سؤال ۱۲ مرقوم فرموده‌اند که اگر سئوالات مبنای علمی داشته باشند (نه اشکال تراشی بی‌مورد) یقیناً باید با آن‌ها یکسان برخورد شود.

■ آقای دکتر محمد مهدی توکلی از نکا طی نامه‌ای با اعلام ۱۳ بله و یک مورد خیر (برای سؤال ۱۲) اظهار نظر فرموده‌اند و در ضمن یک سؤال مطرح کرده‌اند که ذیلاً به سؤال ایشان پاسخ می‌دهیم.

۳۹۳- اطلاعاتی درباره التهاب اپیدیدیم و درمان آن؟

اپی‌دیدیم قسمتی از مجرای منوی در پشت بیضه است. لوله‌های سمینیفروس بیضه به هم متصل شده و کانال‌های برنده را ساخته و این کانال‌ها به هم متصل شده و ایجاد اپی‌دیدیم می‌کنند که به کانال دفران ادامه می‌یابد. اپی‌دیدیم وظیفه ذخیره سازی، انتقال و ماچوریشن (رسیدن و تکامل) اسپرماتوزوید را به عهده دارد. در شکل روبرو موقعیت اپی‌دیدیم نسبت به بیضه و کانال دفران نشان داده شده است. در اغلب موارد التهاب حاد اپی‌دیدیم عفونی است که در سنین متفاوت عوامل عفونت‌زا فرق می‌کنند. در مردهای زیر ۴۰ سال نوع sexually transmitted ایجاد می‌شود که همراه با التهاب میزراه (urethritis) بوده و توسط کلامیدیا تراکوماتیس و نیسریا گونوره ایجاد می‌شود. در مردهای با سن بالاتر نوع non-sexually transmitted ایجاد می‌شود

که همراه با عفونت دستگاه ادراری و پروستاتیت بوده و عامل آن باسیل‌های گرم منفی هستند. راه عفونت احتمالاً از طریق میزراه (پیشابراه) به ejaculatory duct است که بعداً از وزدفران به اپی‌دیدیم منتقل می‌شود. درمان با توجه به نوع پاتوژن انجام می‌شود. نوع انتقال یافته از طریق ارتباط جنسی به مدت ۱۰ تا ۲۱ روز درمان می‌شود و شریک جنسی نیز باید تحت درمان قرار گیرد. نوع non-sexually transmitted به مدت ۲۱ تا ۲۸ روز با آنتی‌بیوتیک‌های مناسب درمان می‌شود. برای نوع اول سفتری‌آکسون ۲۵۰ میلی‌گرم سه‌سورت تک‌دوز عضلانی همراه با داکسی‌سایکلین ۱۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت از راه خوراکی مصرف می‌شود. برای نوع دوم کوتری موکسازول ۲ قرص هر ۱۲ ساعت از راه خوراکی یا سیپروفلوکساسین ۲۵۰ تا ۵۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت از راه خوراکی و یا اوفلوکساسین ۲۰۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت



و غلظت متیل کوبالامین افزایش پیدا می‌کند. وظیفه اصلی اسید فولیک شرکت کردن آن به عنوان دهنده متیل در واکنش‌ها است و در بیوسنتز پلی‌آمین‌ها، متیله شدن و سنتز DNA شرکت می‌کند. در کلسناز زیادی تولید نیتریک اکساید هم وجود دارد. از آن جایی که ویتامین B<sub>۱۲</sub> به صورت متیل کوبالامین از جمع‌آوری کننده‌های نیتریک اکساید است لذا افزایش در غلظت ویتامین B<sub>۱۲</sub> هم قابل پیش‌بینی است. عوامل مختل‌کننده مصرف ویتامین B<sub>۱۲</sub> توسط سلول‌ها این حالت را تشدید می‌کند.

**۳۹۷ - آقای بهروز آخوندی از تهران طی** نامه‌ای اطلاعاتی درباره Cialis خواسته‌اند.

در پاسخ سؤال آقای آخوندی باید عرض بکنیم که سیالیس اسم تجارتي دارویی با نام جنریک تادالافیل (Tadalafil) است که از راه خوراکی برای اصلاح بدکاری ارکتیل به کار می‌رود. این دارو مهارکننده انتخابی نوع ویژه‌ای از فسفودی-استراز (Type5) است که باعث بی‌تأثیر شدن گوانوزین منوفسفات (cGMP) می‌شود. تادالافیل به صورت قرص‌های خوراکی film-coated، ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرمی عرضه شده است. درباره نحوه عملکرد این دارو باید اشاره کنیم که PE (penile erection) از طریق افزایش جریان خون پنیس به دنبال شل شدن شریان‌های پنیس و عضله صاف کورپوس کاورنوزم ایجاد می‌شود. این پاسخ از طریق آزاد شدن نیتریک اکساید از انتهای عصبی و سلول‌های آندوتلیال واسطه‌گری می‌شود که سنتز cGMP را در عضله صاف تحریک می‌کند. cGMP باعث

از راه خوراکی به مدت سه هفته تجویز می‌شود.

■ **آقای کیوان کمانگر** از تبریز طی رونوشت نامه‌ای سئوالات متعددی درباره مقاله صفحه ۷۳ شماره پی در پی ۱۶۸ که توسط آقای سعید افخمی نوشته شده مطرح کرده‌اند که دو سؤال را که بیشتر جنبه علمی و مقاله‌ای دارد مطرح می‌کنیم و از آقای افخمی خواهشمندیم که پاسخ آن‌ها را برای درج در رازی به دفتر مجله ارسال فرمایند.

**۳۹۴ -** در جدول صفحه ۷۵، sensory organs را داروهای حسی (به جای اعضای حسی) و hospital solutions را داروهای حلال‌های بیمارستانی (به جای محلول‌های بیمارستانی) و cytostatic را داروهای سرطانی (به جای داروهای ضد سرطان) ترجمه کرده‌اند و خواسته‌اند که پاسخ لازم داده شود.

**۳۹۵ -** در صفحه ۷۴ به عنوان یادآوری به خوانندگان نوشته شده که این مطلب با نگاهی به نشریه اسکریپ تهیه شده است. آقای کمانگر نوشته‌اند که آیا این نوع معرفی منبع مورد استفاده مرسوم است؟

**۳۹۶ - خانم الهام مستوفی از تهران** پرسیده‌اند که آیا در بیماران سیروتیک تغییراتی در عملکرد ویتامین‌ها در بدن ایجاد می‌شود؟ در پاسخ این سؤال باید بگوییم که سیروز باعث ایجاد اختلال در فارماکوکینتیکس ویتامین‌ها می‌شود و جذب و توزیع و حذف آن‌ها تحت تأثیر قرار داده و نقش فیزیولوژیک آن‌ها را دچار دگرگونی می‌کند. مطالعات نشان داده که غلظت اسید فولیک در پلاسما کم شده

شل شدن عضله صاف شده و جریان خون در کورپوس کاورنوزوم افزایش می‌دهد. مهار فسفودی استراز Type 5 با افزایش مقدار cGMP باعث افزایش erectil function می‌شود. تادالافیل فسفودی استراز Type 5 را مهار می‌کند. دوز توصیه شده از تادالافیل در اغلب بیماران مبتلا به erectile dysfunction ۱۰ میلی‌گرم است که قبل از آغاز فعالیت جنسی است که می‌تواند بر حسب کارایی بیمار و قابلیت تحمل به ۲۰ میلی‌گرم افزایش یا به ۵ میلی‌گرم کاهش یابد. در اکثر بیماران حداکثر فرکانس توصیه شده برای دوز یک بار در روز است. نشان داده شده که این دارو در مقایسه با دارونما تا ۳۶ ساعت پس از مصرف یک دوز فاندکشن ارکتیل را اصلاح می‌کند. مصرف تادالافیل در بیمارانی که هر نوع نیترات آلی مصرف می‌کنند ممنوع است زیرا نشان داده شده که اثر هیپوتانسیو نیترات‌ها را تشدید می‌کند که نتیجه جمع شدن اثرات نیترات‌ها و تادالافیل روی مسیر NO/cGMP است. مصرف آن در بیمارانی نیز که آنتاگونیست گیرنده‌های آلفا - آدرنرژیک دریافت می‌کنند (غیر از تامسولوسین ۰/۴ میلی‌گرم یک بار در روز) ممنوع است. تادالافیل با دوز ۲۰ میلی‌گرم در بیمارانسی که ۸ میلی‌گرم در روز دوکسازوسین دریافت می‌کردند اثر هیپوتانسیون دوکسازوسین شدیداً افزایش یافته است. در افراد هیپرسنسیتیو به تادالافیل نیز مصرف آن ممنوع است. داروهای مهارکننده سیتوکروم P450 مثل کتوکونازول، ریتوناویر (مهارکننده پروتئاز HIV)،

اریترومایسین، ایتراکونازول و عصاره گریپ فروت باعث افزایش اثر تادالافیل می‌شوند. در مقابل، داروهایی که باعث افزایش فعالیت سیتوکروم P450 می‌شوند (مثل ریفامپین) باعث کاهش اثر تادالافیل می‌شوند. ۳۹۸ - آقای علی شیرازی از شیراز درباره ارتباط هوموسیستئین و آترواسکلروزیز سؤال کرده‌اند که ذیلاً به سؤال ایشان پاسخ داده می‌شود.

مکانیسم‌های ایجاد آترواسکلروزیز توسط هوموسیستئین به طور کامل شناخته نشده ولی رابطه بین هیپرهوموسیستئینمی و بیماری عروق روشن شده است. مطالعات زیادی درباره اثرات سوء هوموسیستئین روی سلول‌های آندوتلیال انجام شده و نشان داده شده که غلظت‌های بالای هوموسیستئین و هوموسیستئین تیولاکتون باعث ریزش آندوتلیوم در حیوانات شده و اثرات سمی روی سلول‌های آندوتلیال در محیط کشت سلولی دارد. سیتوتوکسیسیته توسط هیدروژن پراکساید تولید شده در طول اکسیداسیون هوموسیستئین توسط مس واسطه‌گری می‌شود. هوموسیستئین همچنین باعث تخریب سلول‌های آندوتلیال می‌شود. نشان داده شده که هیپرهوموسیستئینمی همراه با آسیب وازودیلاتاسیون است. هوموسیستئین تولید NO به وسیله سلول‌های آندوتلیال را مهار می‌کند و باعث کاهش مهار پلاکتی توسط سلول‌های آندوتلیال می‌شود. هوموسیستئین همچنین باعث مهار تکثیر سلول‌های آندوتلیال می‌شود. بنابراین می‌توان نتیجه‌گیری کرد که

هوموسیستئین اثرات مہاری متعددی روی عملکرد سلول‌های آندوتلیال دارد و نشان داده شده که هوموسیستئین اثرات متعددی روی فاکتورهای انعقادی نیز دارد که همگرایی آن با اثرات روی سلول‌های آندوتلیال منجر به یک حالت procoagulant می‌شود. سلول‌های عضله صاف، نقش مهمی در پاتوژنز آترواسکلروزیز ایفا می‌کنند. نشان داده شده که هوموسیستئین برای سلول‌های خاموش عضله صاف یک میتوژن است. در ضمن هوموسیستئین تکثیر سلول‌های عضله صاف در محیط کشت سلولی را افزایش داده و باعث up-regulation سنتز و تجمع کلاژن می‌شود که از اجزا اصلی پلاک‌های آترواسکلروتیک می‌باشد.

■ پاسخ سئوالات آقای دکتر محمد تقی والا که در صفحه ۴۱ شماره خرداد ۸۳ مطرح شده بود توسط همکار گرامی آقای دکتر عباس پوستانی داده شده که عین پاسخ ایشان به شرح زیر می‌باشد:

در مورد سئوالات آقای دکتر محمد تقی والا از بناب آذربایجان شرقی لازم است به اطلاع ایشان رسانده شود:

در مورد سئوال اول چون عملکرد انبساط عروقی اندوتلیوم به توسط آسیب یا انهدام گیرنده‌های میانجی مسئول این عمل از بین می‌رود و هیپرکلسترمی هم که یک فاکتور

خطرناک است با این گیرنده‌های میانجی تداخل پیدا کرده و عمل منبسط کننده عروقی آن‌ها را مختل می‌سازد، بنابراین شاید بهتر بود که جمله مورد سئوال به این صورت نوشته می‌شد که هیپرکلسترمی با گیرنده‌های میانجی مسئول انبساط عروقی تداخل عمل پیدا می‌کند تا این همه ایشان به درد سر نیفتند، گرچه در ۲ سطر پایین تر همان صفحه خطر هیپرکلسترمی در سالمندان نیز آمده است.

در مورد سئوال دوم ایشان قسمت اول راجع به آزاد شدن EDHF توسط باز شدن کانال‌های پتاسیم موضوع کاملاً مفهوم و هیچ جای تعجبی ندارد زیرا در چند سطر پایین تر همین صفحه آمده است که این عمل آزاد شدن EDHF به توسط داروهای مسدود کانال پتاسیم مانند گلی‌بنکلامید جلوگیری شده است.

و اما قسمت دوم این سئوال که EDHF عمل خود را به طور مستقیم یا غیرمستقیم از راه باز کردن کانال‌های پتاسیم در روی عضلات صاف یا هیپرپولاریزاسیون سلول‌های اندوتلیال به توسط... باید به اطلاع رسانده شود که چند نوع کانال پتاسیم وجود دارد که هر کدام عمل مخصوص دارند و احتمال دارد که اعمال فوق در مورد EDHF به توسط کانال‌های مختلف پتاسیم انجام گیرد. چنانچه اطلاعات بیشتری در این مورد لازم باشد به رفرانس شماره ۲ همین مقاله صفحه ۷۸ - ۷۹ مراجعه فرمایند.

