علت درد در سرطان

ترجمه: دکتر محمد شریفی، دکتر نیما شهریر

انجمن بررسی و مطالعه درد در ایران

دردهای سرطانی می‌توانند به عنوان عارضه مستقیم یا غیر مستقیم تومورها به وجود بیایند. در سراسر جهان بیش از ۹ میلیون نفر به دردهای سرطانی و یا دردهای ناشی از درمان آن مبتلا هستند. در سرطان‌های متاستاز داده و یا گسترده و شدید، شیوع درد که اکثراً ناتوان کننده و بسیار سخت قابل درمان می‌باشد، به بیش از ۷۵ درصد می‌رسد.

گسترش سرطان به استخوان از طریق متاستاز شایع‌ترین علت گزارش شده دردهای سرطانی است. پژوهش‌های اخیر در رابطه با مکانیسم‌های به‌وجود آورنده درد سرطانی استخوان روشن ساخته‌اند که سلول‌های سرطانی توسط سیستم‌های پیام رسانی شیمیایی و یا مکانیکی، گیرنده‌های درد در استخوان و یا پریوست را تحریک می‌کنند. شیوه دیگری که اغلب در درد سرطانی وجود دارد، انفیلتراسیون اعصاب حسی توسط تومور می‌باشد. به عنوان مثال، بیماران با متاستاز سرطان پروستات و یا سینه به مهره‌های ستون فقرات اغلب دردی تیز و مشخص و افزایش یابنده را تجربه می‌کنند که با وجود التهاب و درگیری در ریشه‌های اعصاب نخاعی مطابقت دارد. در این مقاله، به بررسی هر دو نوع درد پرداخته شده است ولی مقولاتی مانند درد در اثر فشار بر روی اعصاب و یا انسداد عضو در اثر تومورهای غیر ترشح کننده مورد توضیح و اشاره قرار نگرفته‌اند. تخریب استخوان، شکستگی‌های مویی و درگیری پریوست، انفیلتراسیون اعصاب، فعال‌سازی و تحریک گیرنده‌های درد توسط میانجی‌هایی که تومور ترشح می‌کند، همگی جزو مکانیسم‌های شناخته شده‌ای هستند که به عنوان علت برای دردهای حاد مربوط به سرطان مطرح می‌باشند.

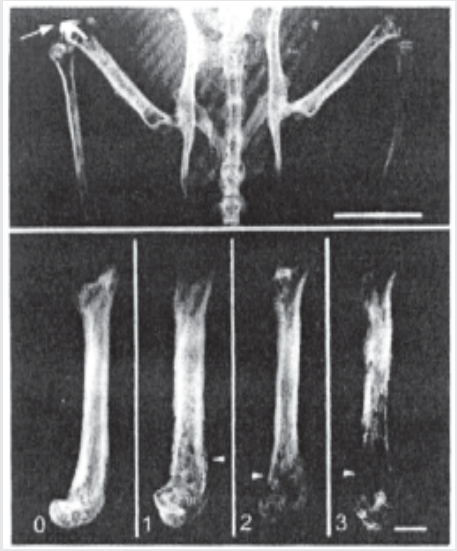
به علاوه، حساس شدن گیرنده های درد (افزایش پاسخ دهی به تحریکات دردناک و غیر دردناک) که توسط همین مکانیسم ها تحریک می شوند، می تواند علتی برای دردهای مداوم که با تحریک مکانیکی ایجاد شده اند، باشد. این نوع حساس شدن می تواند از ساختمان های محیطی و یا مرکزی نشات بگیرد (نورون های نسل دوم نخاع). در حالت عادی فیبرهای حسی غیر درد و یا فیبرهای دیگری که فقط تحت شرایط پاتولوژیک فعال می شوند [گیرنده های درد ساکت (silent nociceptors)] نیز می توانند در رابطه با دردهای حاد و پایدار مربوط به سرطان نقش داشته باشند.

■ مدل های حیوانی درد سرطانی

فهم ما از درد مربوط به سرطان استخوان به خاطر کمبود اطلاعات موجود در رابطه با نوروبیولوژی پایه آن بسیار محدود می باشد. به تازگی دو مدل پیش بالینی درد استخوان ناشی از سرطان ساخته شده اند که مشابهت بسیاری با درد سرطان استخوان در انسان ها دارند.

Schwei و همکارانش نشان داده اند که کاشتن سلول های سارکوما در فمور موش باعث تخریب پیشرونده استخوان به همراه رفتارهای خودبه خودی و القایی مربوط به درد می شود که به دوزهای بالای مرفین سیستمیک پاسخ خواهد داد. در این مدل، نورون های اولیه آوران به دنبال تخریب ناشی از تومور استخوان دچار افزایش حساسیت می شوند. چنین امری توسط ورود گیرنده های ماده P و بیان C–FOS در نورون های نخاع (لامینای ۱ شاخ خلفی) بعد از تحریک غیر دردناک به اندام سرطانی نشان داده می شود. در سگمان هایی از نخاع که اولین ایمپالس های عصبی از استخوان سرطانی را دریافت می کنند و تنها در این سگمان ها، هیپرتروفی بارز آستروسیت ها بدون از دست رفتن بافت عصبی با افزایش عرضه دینورفین (پپتید دخیل در پر دردی) در مناطق عمقی شاخ خلفی نخاع دیده می شود.

Honore و همکارانش، این فرضیه را مطرح کرده اند که شدت افزایش حساسیت محیطی و مرکزی که در این مدل دیده می شود، ممکن است با شدت تخریب استخوان متناسب باشد. در چنین صورتی، مهار بازجذب استخوانی استئوکلاست ها می تواند روشی درمانی برای دردهای سرطانی استخوان باشد. پژوهشگران بیشتر روی استئوپروتگرین تحقیق می کنند که با لیگاند متصل به استئوکلاست خود با ایجاد توقف در بلوغ و فعال شدن استئوکلاست ها جلوی بازجذب استخوان توسط آن ها را می گیرند. اگر OPG پنج روز بعد از کاشتن سلول های سارکوما، درست زمانی که تخریب استخوان شروع می شود، تجویز گردد، باعث مهار بلوغ و فعال شدن استئوکلاست ها، توقف تخریب استخوان، کاهش رفتارهای خودبه خودی و یا القایی درد و نیز جلوگیری از آرایش دوباره نخاع می شود. درمان با استئوپروتگرین حتی تخریب پیشرفته استخوان و رفتارهای درد را نیز کاهش می دهد. این کشف می تواند کارآیی بالینی بالایی داشته باشد، چون به عنوان مثال در ۳۰ درصد مبتلایان



شکل ۱ ـ پرتونگاری قدامی خلفی از لگن و اندام خلفی موش پس از تزریق یک‌طرفه سلول‌های سارکوما به قسمت دیستال فمور و انسداد محل تزریق با آمالگام (پیکان). تصاویر ران که نشان‌دهنده از دست رفتن پیشرونده استخوان در اثر رشد تومور است. تخریب استخوان بر اساس از دست رفتن آن، به درجات صفر تا ۳ تقسیم می‌شود.

۰ : استخوان سالم
۱ : حداقل از دست رفتن استخوان در کانال مرکزی
۲ : از دست رفتن قابل توجه استخوان در کانال مرکزی و درجاتی از تخریب درد دیستال فمور (نوک پیکان)
۳ : از دست رفتن قابل توجه در کانال مرکزی به همراه تخریب عمده ساختمانی در دیستال فمور.

به عود سرطان سینه تخریب اسکلتی پیشرفته و قابل توجهی وجود دارد.

از آنجایی که استفاده از استئوپروتگرین به‌طور کامل باعث از بین رفتن و درمان درد در این مدل نمی‌شود، عوامل دیگری نیز علاوه بر تخریب استخوان توسط استئوکلاست‌ها، در این پروسه دخیل می‌باشند. سلول‌های سرطانی موادی مثل پروستاگلاندین‌ها، سیتوکین‌ها، فاکتور رشد اپیدرم، فاکتور رشد ترانسفورماسیون و فاکتور رشد مترشح از پلاکت‌ها ترشح می‌کنند که همگی می‌توانند گیرنده‌های آوران اولیه درد را حساس و تحریک کنند. ماکروفاژها که می‌توانند ۳۰ ـ ۲۰ درصد توده سلولی یک تومور را شامل شوند، نیز فاکتورهایی مثل عامل نکروز توموری (TNF) و IN–1 ترشح می‌کنند که نورون‌های آوران اولیه را حساس می‌نمایند.

■ اندوتلین ـ یک و سایر میانجی‌های درد سرطانی

یک استراتژی مفید تحقیقاتی بررسی خواص دردزای مواد مترشح توسط تومورهای سرطانی است. Wacnik و Eikmeier و همکارانشان سلول‌های فیبروسارکوما را به پاشنه موش تزریق کرده و از روز هفتم پس از این تزریق شروع به جمع‌آوری ترشحات تومور برای مدت ۵ روز نمودند. سطح اندوتلین ـ ۱ (پپتیدی که به‌طور فزاینده‌ای در مساله درک حس درد مطرح می‌شود) در موش‌هایی که رفتارهای مربوط به درد را نشان می‌دادند افزایش پیدا می‌کند اما در موش‌هایی که با سایر انواع غیردردناک تومور تزریق شده بودند، تغییری مشاهده نگردید.

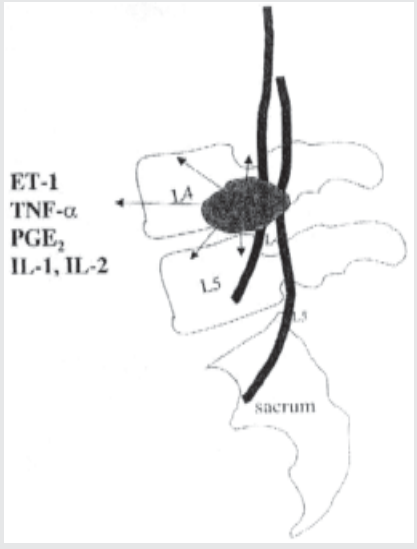
پس از تزریق درون عصب سمپاتیک جوندگان، TNF که یک میانجی شیمیایی است،

توسط انواعی از سرطان‌ها ترشح می‌شود، باعث بروز آلودینی (allodynic) و نیز تحریکات اکتوپیک در رشته‌های آوران حسی می‌شود. یکی دیگر از موادی که احتمالاً در درد حاد استخوان و یا درد ریشه اعصاب نخاعی نقش دارد، اندوتلین ـ ۱ (ET–1)، با غلظت‌های بالا توسط سلول‌های سرطان سینه و پروستات ترشح شده و ممکن است باعث رشد تومور و نیز به‌وجود آمدن و تشکیل متاستاز گردد. ET–1 اثر تحریکی مستقیمی روی رشته‌ای آوران حس درد دارد (شکل ۲). ET–1 همچنین باعث تشدید پاسخ‌ها به تحریک دردناک شده و می‌تواند در ایجاد دردهای دایم و پایدار در حیوانات و انسان‌های مبتلا به سرطان دخیل باشد.

مدارک بسیاری دلالت بر این مساله دارند که ET–1 در ایجاد انواع دردهای سرطانی و غیرسرطانی در حیوانات و انسان‌ها دخالت دارد. ET–1 با غلظت‌های بسیار بالا در نورون‌های گانگلیون شاخ پشتی و در سلول‌های اقماری آن دیده می‌شود که می‌تواند در این مناطق فعالیت‌های پاراکرینی و یا اتوکرینی داشته باشد. در جوندگان، تزریق داخل صفاقی ET–1 باعث به‌وجود آمدن دردهای شدید و پیچش داخل شکمی می‌شود که توسط رسپتورهای اندوتلین A ایجاد می‌گردند. همچنین تزریق داخل مفصلی جوندگان با ET–1 باعث بروز رفتارهای مناسب با درد وابسته به رسپتور اندوتلین A (ETA) می‌شود. ET–1 باعث تقویت حس درک درد در بسیاری مدل‌های حیوانی دردهای حاد شیمیایی و یا التهابی می‌شود. در انسان‌ها تزریق داخل شریانی ET–1 باعث بروز درد شدید و آلودینی تماسی طولانی مدت در اندام تزریقی می‌شود. Carducci و همکارانش نشان داده‌اند که آنتاگونیست‌های گیرنده‌های ETA می‌توانند درد بیماران مبتلا به سرطان متاستاتیک پروستات را کاهش دهند.

ما اخیراً نشان داده‌ایم که تزریق ET–1 به عصب سمپاتیک موش باعث تکان خوردن و لرزیدن اندام خلفی می‌شود که با تجویز سیستمیک مرفین و یا آنتاگونیست انتخابی ET–1 مسدود می‌گردد. با وجودی که مکانیسم

شکل ۲ ـ متاستاز تومور بزرگ شونده‌ای در جسم مهره‌های کمری (L4 و L5) احتمالاً باعث فشار و یا گسترش به ریشه عصب نخاعی L4 می‌شود. مواد مختلف مترشح از تومور مستقیماً فیبرهای درد موضعی را در ریشه‌های عصبی و رشته‌های مجاور تحریک کرده و یا آن‌ها را به تحریک حساس‌تر می‌نمایند.



چنین عملی در حیوانات و یا انسان شناخته نشده است. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که درد ناشی از ET–1 ممکن است در اثر تحریک مستقیم فیبرهای عصبی به‌وجود بیاید. تزریق ET–1 به عصب سمپاتیک موش باعث بروز رفتار درد می‌شود، در حالی که تزریق مقادیر برابری از منقبض کننده های عروقی مثل اپی‌نفرین چنین تاثیری ندارند. تزریق زیرجلدی ET–1 به اندام خلفی موش باعث بروز رفتار درد و نیز تحریک انتخابی فیبرهای C و Aβ مربوط به درد می‌گردد، در حالی که فیبرهای Aβ که مربوط به درد نمی‌باشند، تحریک نمی‌شوند. تحریک فیبرهای عصبی حسی با واسطه گیرنده ETA، همچنین کشف وجود گیرنده‌های ETA (نه ETB) روی فیبرهای عصبی با قطر کوچک، تاکید بیشتری بر اهمیت ET–1 و گیرنده‌های ETA در پاتوژنز درد دارد. در همین راستا، Wacnik و همکارانش در یک مدل پردردی سرطان مشاهده کردند که تزریق یک آنتاگونیست گیرنده ETA (که به‌نظر می‌رسد منتقل کننده آثار به‌وجود آورنده درد ET–1 باشد) به‌طور نسبی پردردی مربوط به تومور (سرطان) را مسدود می نماید. در سطح سلولی، تحریک فیبرهای حسی توسط ET–1 به احتمال زیادی توسط گیرنده‌های ETA متصل به پروتئین G به یک سلسله راه‌های انتقال سیگنال منجر می‌شود. به‌نظر می‌رسد که در نهایت، این سیگنال منجر به دپولاریزه شدن فیبرهای حسی از طریق تاثیر بر روی کانال‌های سدیم مقاوم به تترودوتوکسین می‌گردد (شکل ۳).

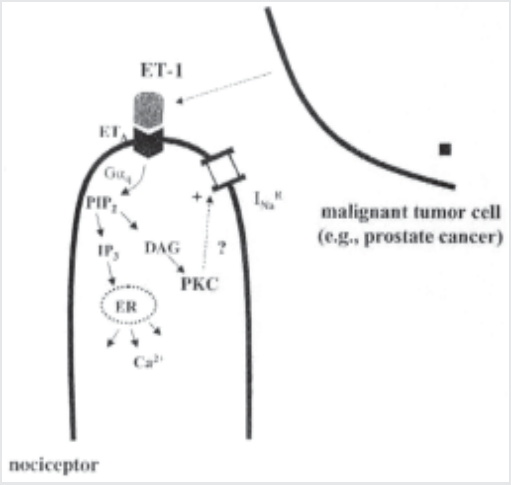
دو نوع گیرنده ET متصل به پروتئین G، ETA و ETB، که آثار ET–1 را اعمال می‌کنند، تا به حال شناخته شده و آثار فارماکولوژیک آن‌ها به‌طور گسترده‌ای در بافت‌های عروقی و در سیستم‌های عصبی محیطی و مرکزی بررسی شده‌اند. در اندوتلیوم عروقی مغز، ET–1 گیرنده‌های ETA را فعال می‌کند که منجر به مهار آدنیلیل سیکلاز می‌شود. در عروق بسیار ریز سیستم‌های عصبی محیطی و مرکزی، ET–1 موضعی باعث انقباض عروقی و کاهش جریان خون از طریق گیرنده‌های ETA می شود.

■ دردهای سرطانی مربوط به درمان

در انسان، آلکالوییدهای وینکا توانایی ایجاد پارستزی، دیس‌استزی و آلودینی دارند. در جایی که مکانیسم چنین عملی هنوز شناخته نشده است، این نکته که آلودینی تماسی وابسته به دوز در جوندگانی که آلکالوییدهای وینکا دریافت کرده‌اند، نیز دیده می‌شود، می‌تواند مطرح باشد. در اطفال، شیمی درمانی تجربی برای نوروبلاستوما توسط آنتی بادی های ضد گانگلیوزید GD2 باعث بروز دردهای خودبه‌خودی و آلودینی تمام بدن یک ساعت پس از شروع انفوزیون خواهد شد. تجویز سیستمیک آنتی بادی CD2 به موش ها باعث آلودینی مکانیکی در تمام سطح بدن شده و میزان ارسال ایمپالس از فیبرهای C را افزایش می دهد.

■ به سوی کنترل بهتر درد

مکانیسم‌های پیچیده و جزیی‌تر در رابطه با دردهای سرطانی هم‌چنان مبهم و ناشناخته



شکل ۳ـ ترشح اندوتلین ـ یک توسط سلول‌های سرطان متاستاتیک و نحوه تاثیر روی گیرنده‌های درد برای ترشح کلسیم داخل سلولی و تشدید جریان‌های سدیم مقاوم به تترودوتوکسین (INaR) که توسط اثر اندوتلین یک روی گیرنده ایجاد می‌شوند.

هستند و ما به دلایل متعددی فاقد درمان‌های کاملاً موثر می‌باشیم. اول، طبقه‌بندی‌های کلاسیک بر پایه علایم معمولاً بر اساس شواهد و مدارک دقیق نیستند. دوم، درمان‌های موجود مثل استفاده از مخدرها و درمان‌های جدیدتر مثل بیس فسفونات‌ها و درمان‌های رادیونوکلئوتیدی شاید به همان دلیلی که برای ما مشخص نیست چرا در بین بیماران مختلفی که دچار یک نوع سرطان هستند، بعضی درد دارند و بعضی خیر، به‌طور ناقصی مفید هستند. اگر علت درد ناشناخته باشد، درمان آن مشکل خواهد بود. چنین کمبود دانشی همچنین باعث هم‌پوشانی بین موادی خواهد شد که به‌طور گسترده‌ای برای کنترل دردهای سرطانی (NSAIDs و مخدرها) و یا برای درمان و کنترل ژنریک درد به هر علتی و در هر حالتی استفاده می‌شوند. قبول نقشی مهم برای میانجی‌های توموری مثل ET–1 در دردهای بالینی سرطان متاستاتیک به ما این امکان را می‌دهد که مستقیماً مکانیسم چنین دردهای را هدف قرار داده و عوارض ناخواسته‌ای مثل خواب‌آلودگی بیش از حد را که توسط داروهای با مصارف گسترده‌تر مثل مورفین دیده می‌شوند، وجود نداشته باشد. در صورت تلفیق با درک بهتر نقش و پایه هتروژنیسیتی در علایم درد و پاسخ‌دهی به روش‌های کنترل درد در بین افراد مبتلا به دردهای سرطانی، چنین عقایدی می‌توانند باعث بهبود مقوله درمان دردهای سرطانی و کنترل درد به‌طور کلی گردند.

منبع

What causes cancer pain. Pain Clin Updates. 2002; 10(2).

پرسش و پاسخ علمی

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

آنچه در این شماره از نظر شما می‌گذرد:

۱ـ پاسخ به سئوال خانم شهلا سماوات درباره عوامل تسریع و ایجاد کننده میگرن و درمان میگرن (سئوال شماره ۴۰۹)
۲ـ پاسخ به سئوال آقای دکتر علی ربابی از تربت‌حیدریه (فیض‌آباد) درباره تغییرات فارماکوکینتیکی آنتی‌بیوتیک‌ها در دوران حاملگی (سئوال شماره ۴۱۰)
۳ـ پاسخ به سئوال خانم شقایق احمدی از تنکابن درباره تاثیر شامپوی کتوکونازول در طاسی (سئوال شماره ۴۱۱)
۴ـ پاسخ به سئوال آقای داریوش عباسی از لواسان درباره مضر یا بی‌ضرر بودن Wort St John's همراه داروهای دیگر (سئوال شماره ۴۱۲)
۵ـ پاسخ به سئوال آقای رشید سوادکوهی از کرج درباره واکسن هپاتیت B و ایمونوگلوبولین ویژه هپاتیت B (سئوال شماره ۴۱۳)
۶ـ پاسخ به سئوال آقای اکبر ثابت‌قدم درباره سیندرم روده تحریک‌پذیر و داروهای موثر در درمان آن (سئوال شماره ۴۱۴)
۷ـ پاسخ به سئوال خانم فاطمه رحیم‌زاده درباره آمپول Desferal (سئوال شماره ۴۱۵)
۸ـ سئوال آقای دکتر ایرج مومن از آقای دکتر نوری دلویی (سئوال شماره ۴۱۶)
۹ـ سئوال آقای دکتر ایرج مومن از آقای دکتر پوستی (سئوال شماره ۴۱۷)
۱۰ـ پاسخ سئوال آقای سام مهرپرور درباره نقش دوپامین در اعتیاد (سئوال شماره ۴۱۸)
۱۱ـ پاسخ سئوال خانم مهرانگیز لطیفی درباره علت نامگذاری تب ـ کیو به این نام (سئوال شماره ۴۱۹)

۴۰۹ـ خانم **شهلا سماوات** از تهران اطلاعاتی درباره عوامل تسریع کننده یا ایجاد کننده میگرن و درمان میگرن خواسته‌اند.

در پاسخ خانم سماوات عرض می‌کنیم که از عوامل تسریع کننده یا ایجاد کننده حملات میگرن می‌توان به شکلات، پنیر کهنه، منوسدیم گلوتامات، نیترات‌ها، کافئین، شراب، آسپارتام، آجیل و Shellfish اشاره نمود که تا حد امکان باید از مصرف آن‌ها اجتناب شود. نقش استروژن‌ها و قرص‌های ضد حاملگی چندان مشخص نیست ولی وجود یک ارتباط زمانی بین آغاز هورمون‌درمانی و پیدایش علایم میگرن نشان می‌دهد که مصرف هورمون‌ها باید قطع شود. از عوامل محیطی آغازگر میگرن می‌توان به استرس و رهایی از استرس (یعنی پس از امتحان یا سخنرانی، روز اول تعطیلات یا تعطیلات آخر هفته)، تغییر در الگوی خواب، بوی تند یا دود مثل عطر و دود سیگار و کار بدنی شدید، اشاره نمود.

درمان میگرن به درمان حاد و درمان پیشگیرانه تقسیم می‌شود. برای تسکین درد، داروهای مختلف از جمله دی‌هیدروارگوتامین، داروهای سروتونرژیک، $NSAID_S$ و سایر فرآورده‌های توام با کافئین مثل ارگوتامین C می‌توانند مصرف شوند ولی ذکر این نکته مهم است که مصرف کرونیک (طولانی مدت) ارگوتامین C سردرد را بدتر می‌کند. یک داروی ضد استفراغ نیز ممکن است لازم باشد. تریپتان‌ها مثل سوماتریپتان، ناراتریپتان، ریزاتریپتان، زولمی‌تریپتان و آلموتریپتان به‌صورت فرمولاسیون‌های مختلف مثل فرم خوراکی، تزریقی و نازال‌اسپری در دسترس هستند. این داروها برای تسکین علامتی میگرن سودمند بوده ولی مصرف آن‌ها در بیماران مبتلا به basilar artery migraine (میگرن شریان بازیلر) ممنوع می‌باشد. این داروها به ندرت می‌توانند ایجاد سکته قلبی بکنند و نباید در بیمارانی که بیماری شریان کورونری شناخته شده دارند مصرف شوند. درمان علامتی محدودیت‌های خاص خودش را دارد. به‌ویژه مصرف داروهای ضد درد بیش از چند بار در هفته می‌تواند منجر به سردرد راجعه آنالرژیک (analgesic rebound headache) شود. بیماران مبتلا به میگرن ممکن است ضد دردها را بیش از اندازه مصرف کنند و در آن‌ها یک سردرد ثابت و پایدار ایجاد شود که فقط با ادامه مصرف داروهای ضد درد تسکین می‌یابد. بنابراین، این نکته مهم است که از بیمارانی که از سردرد رنج می‌برند یک تاریخچه کامل تجویز دارو گرفته شود.

سردردهای راجعه آنالرژیک نیاز به قطع مصرف ضد دردها را داشته و ممکن است نیاز به بستری شدن بیمار در بیمارستان را نیز داشته باشد.

درمان پیشگیرانه موقعی مجاز است که سردردها فعالیت‌های روزانه زندگی را مختل کنند و بیشتر از آن باشند که بیمار مایل به تحمل آن‌ها باشد. بتا ـ بلاکرها، داروهای بلاک کننده کانال‌های کلسیم، ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای، مهارکننده‌های اختصاصی

برداشت مجدد سروتونین ($SSRI_s$)، والپروات سدیم، $NSAID_s$ و توپیرامیت را می توان با احتیاط و با در نظر گرفتن «سردردهای راجعه آنالرژیک» مصرف نمود.

۴۱۰ـ آقای **دکتر علی ربابی** از تربت حیدریه (فیض آباد) طی نامه ای سئوالی درباره تغییرات فارماکوکینتیکی آنتی بیوتیک ها در دوران حاملگی مطرح کرده اند که در پاسخ ایشان عرض می کنیم که اثر حاملگی روی فارماکوکینتیکس پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها افزایش یافتن کلیرنس کلیوی آن ها است ولی افزایش حجم توزیع نیز باعث کاهش غلظت پلاسمایی این آنتی بیوتیک ها می شود. علت اصلی افزایش کلیرنس این آنتی بیوتیک ها در دوران حاملگی افزایش قابل توجه سرعت پالایش گلومرولی (GFR) می باشد. آمپی سیلین احتمالاً ۵۰ درصد غلظت خونی خود در خانم های غیر حامله را ایجاد می کند. غلظت پنی سیلین G، پی پرآسیلین، سفازولین و ایمی پنم نیز به طور مشابهی تحت تاثیر قرار می گیرد. غلظت خونی سف تری آکسون در سه ماهه سوم مشابه غلظت آن در خانم های غیر حامله است. دفع سف تری آکسون هم از کلیه و هم کبد صورت می گیرد و شاید همین موضوع متفاوت بودن آن نسبت به اکثر داروهای هم گروهش می باشد. غلظت خونی آمینو گلیکوزیدها مثل جنتامایسین، توبرامایسین و آمیکاسین در طول حاملگی کم می شود که علت آن احتمالاً افزایش حجم توزیع می باشد. خانم های حامله ممکن است دوزهای بزرگ تری از آمینوگلیکوزیدها را لازم داشته باشند تا غلظت آن ها به سطح درمانی برسد. غلظت خونی وانکومایسین در خانم های حامله باید زیر نظر باشد و دوز طوری تنظیم شود که غلظت آن در محدوده درمانی (پیک ۴۰: تا ۵۰ مایکروگرم در میلی لیتر؛ تراف ۵: تا ۱۰ مایکروگرم در میلی لیتر) باشد. درباره اریترومایسین، تغییر غلظت خونی در خانم های حامله مختلف متفاوت بوده است. درباره تغییر غلظت خونی آنتی بیوتیک های هم گروه آن (ازی ترومایسین و کلاری ترومایسین) در حاملگی مطالعه خاصی انجام نشده است. غلظت خونی تری متوپریم، سولفامتوکسازول و کلیندامایسین در حاملگی به طور قابل توجه تحت تاثیر قرار نمی گیرد. درباره تغییرات فارماکوکینتیکس مترونیدازول در حاملگی مطالعه ای انجام نگرفته است.

۴۱۱ـ خانم **شقایق احمدی** از تنکابن درباره تاثیر شامپوی کتوکونازول در طاسی سئوالی مطرح کرده اند.

در پاسخ این سئوال باید عرض بکنیم که پاتوژنز طاسی (تاسی) آندروژنیک (androgenic alopecia) کاملاً روشن نشده است. استعداد ژنتیکی و تاثیر آندروژن ها از فاکتورهای مطرح هستند ولی با قبول این عوامل نمی توان وجود یک تراوش لنف مانند روی تنگه فولیکول های موی در مرحله transitional را تفسیر نمود. به عبارت دیگر یک ارتشاح التهابی غنی از T ـ لنفوسیت های immunocompetent در ناحیه طاس (تاس) وجود دارد. فرض شده

که مکانیسم های هورمونی و ایمونورگولاتوری به طور سینرژیستیک عمل کرده و آسیب فولیکولی در طاسی آندروژنی را تشدید می کنند. ممکن است یک واکنش التهابی ناشی از میکروب روی فولیکول های مو در ناحیه ناهنجاری وضعیت مو سهیم باشد و جاگیری میکرواورگانیسم های لیپوفیلیک در مجرای قیفی شکل (infundibulum) باید یک عامل آغازگر باشد. مشاهدات هیستولوژیکی نقش سلول های التهابی روی سلول های پایه فولیکولی را پیشنهاد می کند. به علاوه اینترلوکین ـ 1 به عنوان یک سایتوکین که ریزش مو را دامن می زد فرض شده است. اثر منفی التهاب روی حالت موی طاسی آندروژنی (androglnic alopelia hair status) با مشاهدات بالینی که نشان دهنده تشدید طاسی آندروژنیک با سایر درماتوزهای التهابی هم زمان به ویژه درماتیت سبورئیک هستند حمایت می شود. با توجه به این که کتوکونازول علیه میکروفلور پوست سر از جمله انواع مالاسزیا موثر است. در مطالعات مختلف نشان داده اند که کتوکونازول در درمان درماتیت سبورئیک و شوره سر به خوبی موثر است و اصلاح وضعیت پوست همراه با کاهش تشکیل کلنی های انواع مالاسزیا در سطح پوست بوده است. در ضمن اثر ضد التهابی مستقیم کتوکونازول می تواند قسمتی از مکانیسم دخیل در کارآیی موضعی این دارو باشد. از آنجایی که پوست سر و follicular infundibula معمولاً پناهگاه میکروفلورهای شبیه به عامل درماتیت سبوره ای است فرض شده که التهاب موجود در فولیکول های مو در طاسی آندروژنیک مربوط به حضور بعضی از اعضای این میکروفلور باشد. لذا احتمال دارد داروهایی که این نوع التهاب را کاهش دهند بتوانند وضعیت مو را اصلاح کنند. در یک مطالعه با استفاده از این فرض از شامپوی ۲ درصد کتوکونازول در طاسی آندروژنیک استفاده شده و نشان داده اند که در طول ۲۱ ماه درمان دانسیته و سایز مو و نسبت فولیکول های موجود در مرحله anagen (آناژن) بهتر می شود و اثر کتوکونازول تقریباً برابر درمان با ماینوکسیدیل بوده است. نتیجه گیری این مطالعه این بوده که کتوکونازول در طاسی آندروژنیک اثر قابل توجه داشته و انواع مالاسزیا ممکن است نقشی را در واکنش التهابی داشته باشند و بنابراین کتوکونازول می تواند وارد دسته داروهای موثر در درمان طاسی آندروژنیک شود.

۴۱۲ ـ آقای **داریوش عباسی** از لواسان پرسیده اند که آیا فرآورده های St John's Wort را به عنوان یک داروی با منشا گیاهی که بی ضرر معرفی می شوند می توان بدون نگرانی با داروهای دیگر مصرف نمود؟

در پاسخ این سئوال عرض می کنیم که فرآورده های St John's Wort (هیپریکوم پرفوراتوم) یک داروی موثر در افسردگی خفیف است که خاصیت القا آنزیم های متابولیزه کننده دارو را دارد و مصرف هم زمان آن با تعدادی از داروها می تواند تداخل اثرهای مهم ایجاد کند. در ضمن داروهای گیاهی مثل

هر دارویی با هر منشا نمی‌توانند بی‌ضرر معرفی شوند و شرایط داروهای دیگر بر آن‌ها نیز حاکم است. در صورت مصرف هم‌زمان با داروهای پایین‌آورنده چربی خون، باعث کاهش غلظت خونی سیمواستاتین می‌شود. در ضمن باعث کاهش اثر کونتراسپتیو استروژن‌ها و پروژستوژن‌ها می‌شود. در صورت مصرف توام با تاکرولیموس و تئوفیلین غلظت پلاسمایی این داروها را هم کاهش می‌دهد. مقدار ماده موثره در فرآورده‌های مختلف St John's Wort خیلی متغیر است و عوض کردن یک نوع آن با نوع دیگر می‌تواند درجه القا آنزیمی را تغییر دهد. به‌علاوه وقتی بیماری مصرف این نوع فرآورده‌ها را قطع می‌کند (بدون این که دوز داروی هم‌زمان مصرف‌شونده را تغییر دهد) غلظت داروی هم‌زمان مصرف‌شونده افزایش یافته و منجر به ایجاد اثرات سمی آن‌ها می‌شود. به‌علت این که فرآورده‌های هیپریکوم پرفوراتوم با سایر داروهای ضدافسردگی تداخل اثر دارد نباید به‌طور هم‌زمان با آن‌ها مصرف شود.

۴۱۳ـ آقای **رشید سوادکوهی** از کرج درباره واکسن هپاتیت B و ایمونوگلوبولین ویژه هپاتیت B اطلاعاتی را درخواست نموده‌اند. در پاسخ درخواست ایشان عرض می‌کنیم که واکسن هپاتیت B حاوی آنتی‌ژن سطحی غیرفعال شده ویروس هپاتیت B (HBSAg) است که جذب سطح آلومینیم هیدروکساید شده است. این واکسن به‌طور بیوسنتتیک با استفاده از تکنولوژی DNA بازسازی شده ساخته شده است و در افرادی که زیاد در خطر تماس با هپاتیت B هستند (مثل معتادان تزریقی، بچه‌های متولد از مادرانی که در طول حاملگی مبتلا به هپاتیت بوده‌اند، هموفیلی‌هایی که به‌طور مرتب محصولات خون یا خون دریافت می‌کنند، بیماران همودیالیزی، پرسنل پزشکی و ...) مصرف می‌شود. واکسن توام هپاتیت A و B نیز وجود دارد.

ایمونوگلوبولین ویژه هپاتیت B (HBIG) برای مصرف (همراه واکسن) در بیمارانی به‌طور تصادفی آلوده شوند در دسترس می‌باشد. این ایمونوگلوبولین در بزرگسالان ۵۰۰ واحد و در بچه‌های ۵ تا ۹ سال ۳۰۰ واحد و بچه‌های زیر ۵ سال و در نوزاد ۲۰۰ واحد بلافاصله پس از تماس یا هر چه زودتر پس از تولد از راه داخل عضلانی تزریق می‌شود.

۴۱۴ـ آقای **اکبر ثابت‌قدم** اطلاعاتی درباره سیندرم روده تحریک‌پذیر و داروهای موثر در درمان آن خواسته‌اند.

خدمت ایشان عرض می‌کنیم که سیندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) از عادی‌ترین بیماری‌های مزمن دستگاه گوارش است که حدود ۲۰ درصد مردم جهان را تحت تاثیر قرار می‌دهد. درد مزمن شکمی یا احساس ناراحتی در موقع defecation و تغییر در bowel habits در تشخیص آن از موارد اساسی هستند. پاتوفیزیولوژی IBS ناشناخته مانده است. این اختلال بایوسایکوسوشیال شامل بدتنظیمی سیستم عصبی، تغییر در حرکات روده و افزایش حساسیت احشا است. همه این‌ها از

بدتنظیمی ارتباط دوجهته بین روده با سیستم عصبی روده‌ای و مغز (محور مغز ـ روده) مرتبط با عوامل متعدد سایکوسوشیال و محیطی (مثل عفونت، التهاب) نتیجه می‌شوند. ناقل‌های متعددی در مغز و روده فعالیت‌های دستگاه گوارش را تنظیم می‌کنند. از بین آن‌ها سروتونین (5HT) و گیرنده‌های $5HT_3$ و $5HT_4$ مربوط به آن را می‌توان نام برد. درمان علامتی مرسوم شامل داروهای ضداسهال، ملین‌ها و عوامل بالک (فایبر)، داروهای ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای، داروهای ضداسپاسم برای درد و درمان‌های علی‌البدل (یعنی روان‌درمانی، هیپنوتراپی یا خواب‌درمانی) هستند. دلایل علمی که این نوع درمان را تایید کند محدود هستند. روش‌های جدید درمان شامل ضددردهای احشایی و آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های سروتونین هستند. در بیمارانی که مبتلا به اسهال شدید هستند آنتاگونیست‌های گیرنده $5HT_3$ مثل آلوسترون و آنتی‌کولینرژیک‌های انتخابی M_3–Type مورد مصرف دارند. در بیمارانی که دچار یبوست هستند آگونیست‌های $5HT_4$ مثل tegaserod و در درد، آگونیست‌های α_2 ـ آدرنرژیک (مثل کلونیدین)، آنتاگونیست‌های کوله سیستوکینین، آگونیست‌های کاپا ـ اوپیوید (مثل فدوتوزین) و آنتاگونیست‌های نوروکاینین سودمند هستند که بعضی از آن‌ها هنوز در حال بررسی هستند. روشن شدن هر چه بهتر نحوه عمل‌کرد محور معده ـ روده در بهتر شدن روش‌های درمانی برای IBS اثر قطعی دارد.

۴۱۵ ـ خانم **فاطمه رحیم‌زاده** اطلاعاتی درباره آمپول Desferal خواسته‌اند.

در پاسخ خانم رحیم‌زاده باید گفت که دسفرال نام تجارتی دارویی به نام (Deferoxamin) دفروکسامین است که یک آنتی‌دوت (پادزهر) برای فلزات سه ظرفیتی مثل آهن و آلومینیم می‌باشد. این دارو با فلزات یاد شده ایجاد کلات می‌کند. با آهن آزاد سرم، آهن فریتین و هموسیدرین وارد واکنش می‌شود ولی با آهن ترانسفرین، آهن سیتوکروم‌ها و هموگلوبولین ترکیب نمی‌شود. این دارو در مسمومیت حاد با آهن، برای افزایش دفع آهن در بیمارانی که اورلود ثانویه آهن دارند (با انتقال خون مکرر)، برای خارج کردن آلومینیم زیاد از بدن افرادی که بیماری کلیوی دارند و آنسفالوپاتی دیالیز ناشی از آلومینیم مورد مصرف دارد. دارو از راه داخل عضلانی در بزرگسالان با مسمومیت حاد با آهن ابتدا ۱ گرم و سپس هر ۴ ساعت ۰/۵ گرم (۲ بار) و بالاخره در صورت نیاز هر ۱۲ ـ ۶ ساعت ۰/۵ گرم (حداکثر ۶ گرم در روز) تزریق می‌شود. در بچه‌ها از راه داخل عضلانی هر ۸ ساعت ۹۰mg/4kg (حداکثر ۶ گرم در روز) مصرف می‌شود. کلات آهن عمدتاً از کلیه (ادرار را قرمز می‌کند) و قسمتی از صفرا دفع می‌شود. دسفرال به‌صورت آمپول‌های ۵۰۰ میلی‌گرمی عرضه شده است. قابل تزریق از راه‌های عضلانی، وریدی و زیرجلدی است. از عوارض جانبی آن هیپوتانسیون (با تزریق سریع داخل

وریدی)، تاکیکاردی، تاری دید و درد در ناحیه تزریق است.

۴۱۶ـ آقای **دکتر ایرج مومن** طی نامه ای نواشته اند که لطفا آقای دکتر نوری دلویی به این سئوال پاسخ دهند. سئوال این است که آیا در اصل، کلماتی به صورت Pharmacokinetic و Pharmacogenetic وجود دارند یا باید به صورت صحیح و کامل Pharmacokinetics و Pharmacogenetics نوشته شوند. ضمناً چرا در صفحه ۳۴ شماره خرداد ۸۳ در تعریف Pharmacokinetics آن را مطالعه مواد غذایی معرفی کرده اند در حالی که Pharmacokinetics به معنی What the body does to drug می باشد.

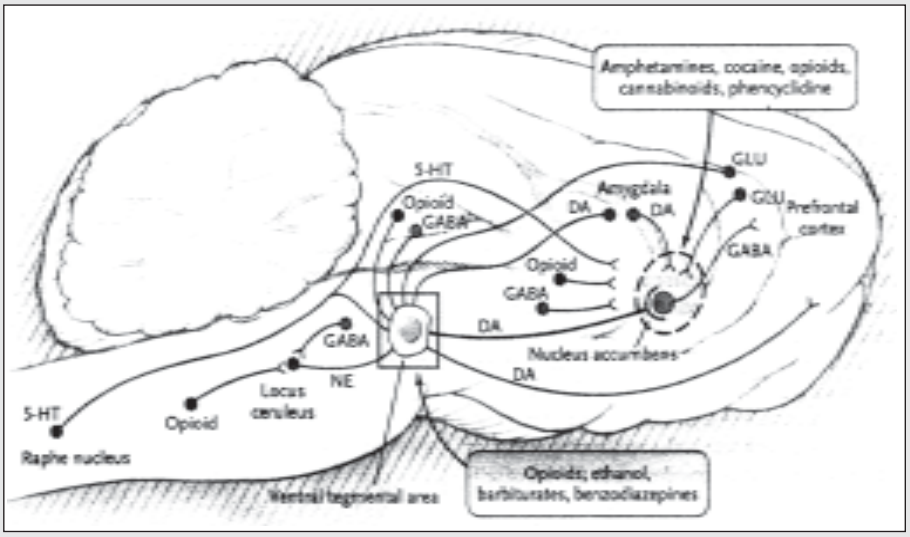
از همکار گرامی آقای **دکتر نوری دلویی** خواهشمندیم که پاسخ این سئوال را به دفتر ماهنامه ارسال فرمایند تا در پاسخ آقای دکتر مومن چاپ شود.

۴۱۷ـ آقای **دکتر ایرج مومن** سئوال دیگری از مقاله آقای دکتر پوستی مطرح کرده اند و خواستار پاسخ به آن شده اند. سئوال به این صورت است که در صفحه ۱۵ و ۱۶ شماره خرداد ۸۳ نوشته شده نیفدیپین کوتاه اثر یا نیفدیپین با عمل کوتاه، به نظر می رسد که این ها ترجمه immediate – release preparations باشند که به معنی فرآورده هایی از نیفدیپین هستند که دارو را به سرعت آزاد می کنند نه این که اثر کوتاه دارند. نیفدیپین موجود در آن نیز همان نیفدیپینی است که در فرآورده های به آرامی آزاد کننده و طولانی اثر آن وجود دارد و نیمه عمر این دارو در هر حال ۲ تا ۵ ساعت است. لطفاً نویسنده مقاله در این مورد توضیح بفرمایند. از آقای **دکتر پوستی** خواهشمندیم پاسخ سئوال را به دفتر ماهنامه مرحمت فرمایند تا در شماره های آینده در پاسخ این سئوال چاپ شود.

۴۱۸ـ آقای **سام مهرپرور** دانشجو از زنجان درباره نقش دوپامین در اعتیاد به مواد مخدر اطلاعاتی را خواسته اند.

در پاسخ این سئوال به طور خلاصه می توان گفت که ناقل های مختلف در اعتیاد به مواد مختلف دخالت دارند. مسیر عصبی دخیل در اعتیاد به داروها قسمت های مختلف سیستم دوپامینی mesocorticolimbic است که از نورون هایی در ventral tegmental area (VTA) منشا می گیرد. مسیر مزولیمبیک شامل رشته های عصبی است که از VTA خارج و به ساختمان های لیمبیک مثل nucleus accumbens، آمیگدالا و هیپوکامپوس می روند. این مسیر در ایجاد نشئه و طلبیدن دارو (craving) در شخص معتاد دخیل است. همه داروهایی که سوء مصرف دارند روی نواحی مختلف این سیستم اثر می کنند. شکل صفحه بعد مسیرهای عصبی reward (انگیزش) را که در اثرات reinforcing (تقویت کننده) داروهای ابیوس مهم هستند نشان می دهد.

داروهای مخدر (اوپیوییدها) با تحریک گیرنده «مو» باعث کاهش فعالیت GABA شده و نهایتا منجر به افزایش آزادی دوپامین می شوند. با هر دوز این مواد، دوپامین از نورون های VTA به هسته اکیومبنس آزاد شده و باعث ایجاد نشئه



یا رفتار تقویت کننده مثبت می شود. وقتی دارو به معتاد نرسد کاهش اساسی در مقدار دوپامین در نوکلئوس اکیومبنس ایجاد می‌شود که کم شدن دوپامین باعث طلبیدن بیشتر داروی اعتیادآور و بروز بعضی دیگر از علایم محرومیت از دارو می شود. طلبیدن دارو در عود اعتیاد پس از ترک آن نقش اساسی دارد.

۴۱۹ ـ خانم **مهرانگیز لطیفی** دانشجوی پرستاری پرسیده‌اند که عامل تب Q چیست و چرا آن را به این اسم نامیده‌اند. در پاسخ خانم لطیفی عرض می کنیم که تب Q توسط اورگانیسمی از خانواده ریکتزیاها ایجاد می‌شود. چون یکی از علایم آن تب است و موقع اولین گزارش آن از استرالیا یا Queens land عامل آن ناشناخته بود با استفاده از تب و اول کلمه یاد شده (Q) آن را نامگذاری کردند.