

# علت درد در سرطان

ترجمه: دکتر محمد شریفی، دکتر نیما شهریر

انجمن بررسی و مطالعه درد در ایران

دارد، انفیلتراسیون اعصاب حسی توسط تومور می باشد. به عنوان مثال، بیماران با متاستاز سرطان پروستات و یا سینه به مهره های ستون فقرات اغلب دردی تیز و مشخص و افزایش یابنده را تجربه می کنند که با وجود التهاب و درگیری در ریشه های 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 نگرفته اند. تخریب استخوان، شکستگی های مویی و درگیری پریوست، انفیلتراسیون اعصاب، فعال سازی و تحریک گیرنده های درد توسط میانجی هایی که تومور ترشح می کند، همگی جزو مکانیسم های شناخته شده ای هستند که به عنوان علت برای دردهای حاد مربوط به سرطان مطرح می باشند.

دردهای سرطانی می توانند به عنوان عارضه مستقیم یا غیرمستقیم 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 سرطان های متاستاز داده و یا گسترده و شدید، شیوع درد که اکثراً ناتوان کننده و بسیار سخت قابل درمان می باشد، به بیش از ۷۵ درصد می رسد.

گسترش سرطان به استخوان از طریق متاستاز شایع ترین علت گزارش شده دردهای سرطانی است. پژوهش های اخیر در رابطه با مکانیسم های به وجود آورنده درد سرطانی استخوان روشن ساخته اند که سلول های سرطانی توسط سیستم های پیام رسانی شیمیایی و یا مکانیکی، گیرنده های درد در استخوان و یا پریوست را تحریک می کنند. شیوه دیگری که اغلب در درد سرطانی وجود

نورون‌های نخاع (لامینای ۱ شاخ خلفی) بعد از تحریک غیر دردناک به اندام سرطانی نشان داده می‌شود. در سگمان‌هایی از نخاع که اولین ایمپالس‌های عصبی از استخوان سرطانی را دریافت می‌کنند و تنها در این سگمان‌ها، هیپرتروفی بارز آستروسیت‌ها بدون از دست رفتن بافت عصبی با افزایش عرضه دینورفین (پپتید دخیل در پردردی) در مناطق عمقی شاخ خلفی نخاع دیده می‌شود.

Honore و همکارانش، این فرضیه را مطرح کرده‌اند که شدت افزایش حساسیت محیطی و مرکزی که در این مدل دیده می‌شود، ممکن است با شدت تخریب استخوان متناسب باشد. در چنین صورتی، مهار بازجذب استخوانی استئوکلاست‌ها می‌تواند روشی درمانی برای دردهای سرطانی استخوان باشد. پژوهشگران بیشتر روی استئوپروتگرین تحقیق می‌کنند که با لیگاند متصل به استئوکلاست خود با ایجاد توقف در بلوغ و فعال شدن استئوکلاست‌ها جلوی بازجذب استخوان توسط آن‌ها را می‌گیرند. اگر OPG پنج روز بعد از کاشتن سلول‌های سارکوما، درست زمانی که تخریب استخوان شروع می‌شود، تجویز گردد، باعث مهار بلوغ و فعال شدن استئوکلاست‌ها، توقف تخریب استخوان، کاهش رفتارهای خودبه‌خودی و یا القایی درد و نیز جلوگیری از آرایش دوباره نخاع می‌شود. درمان با استئوپروتگرین حتی تخریب پیشرفته استخوان و رفتارهای درد را نیز کاهش می‌دهد. این کشف می‌تواند کارایی بالینی بالایی داشته باشد، چون به عنوان مثال در ۳۰ درصد مبتلایان

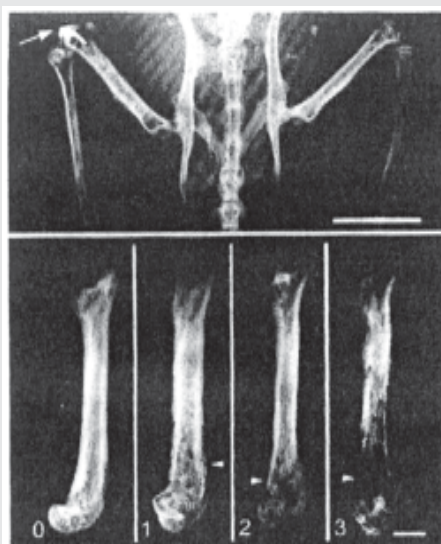
به علاوه، حساس شدن گیرنده‌های درد (افزایش پاسخ‌دهی به تحریکات دردناک و غیردردناک) که توسط همین مکانیسم‌ها تحریک می‌شوند، می‌تواند علتی برای دردهای مداوم که با تحریک مکانیکی ایجاد شده‌اند، باشد. این نوع حساس شدن می‌تواند از ساختمان‌های محیطی و یا مرکزی نشأت بگیرد (نورون‌های نسل دوم نخاع). در حالت عادی فیبرهای حسی غیر درد و یا فیبرهای دیگری که فقط تحت شرایط پاتولوژیک فعال می‌شوند [گیرنده‌های درد ساکت (silent nociceptors)] نیز می‌توانند در رابطه با دردهای حاد و پایدار مربوط به سرطان نقش داشته باشند.

### ■ مدل‌های حیوانی درد سرطانی

فهم ما از درد مربوط به سرطان استخوان به خاطر کمبود اطلاعات موجود در رابطه با نوروبیولوژی پایه آن بسیار محدود می‌باشد. به تازگی دو مدل پیش‌بالینی درد استخوان ناشی از سرطان ساخته شده‌اند که مشابهت بسیاری با درد سرطان استخوان در انسان‌ها دارند.

Schwei و همکارانش نشان داده‌اند که کاشتن سلول‌های سارکوما در فمور موش باعث تخریب پیشرونده استخوان به همراه رفتارهای خودبه‌خودی و القایی مربوط به درد می‌شود که به دوزهای بالای مرفین سیستمیک پاسخ خواهد داد. در این مدل، نورون‌های اولیه‌آوران به دنبال تخریب ناشی از تومور استخوان دچار افزایش حساسیت می‌شوند. چنین امری توسط ورود گیرنده‌های ماده P و بیان C-FOS در

شکل ۱- پرتونگاری قدامی خلفی از لگن و اندام خلفی موش پس از تزریق یک طرفه سلول های سارکوما به قسمت دیستال فمور و انسداد محل تزریق با آمالگام (پیکان). تصاویر ران که نشان دهنده از دست رفتن پیشرونده استخوان در اثر رشد تومور است. تخریب استخوان بر اساس از دست رفتن آن، به درجات صفر تا ۳ تقسیم می شود.



۰: استخوان سالم

۱: حداقل از دست رفتن استخوان در کانال مرکزی

۲: از دست رفتن قابل توجه استخوان در کانال مرکزی و درجانی از تخریب درد دیستال فمور (نوک پیکان)

۳: از دست رفتن قابل توجه در کانال مرکزی به همراه تخریب عمده ساختمانی در دیستال فمور.

## ■ اندوتلین-یک و سایر میانجی های درد سرطانی

یک استراتژی مفید تحقیقاتی بررسی خواص دردزای مواد مترشح توسط تومورهای سرطانی است. Wacnik و Eikmeier و همکارانشان سلول های فیبروسارکوما را به پاشنه موش تزریق کرده و از روز هفتم پس از این تزریق شروع به جمع آوری ترشحات تومور برای مدت ۵ روز نمودند. سطح اندوتلین-۱ (پپتیدی که به طور فزاینده ای در مساله درک حس درد مطرح می شود) در موش هایی که رفتارهای مربوط به درد را نشان می دادند افزایش پیدا می کند اما در موش هایی 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،

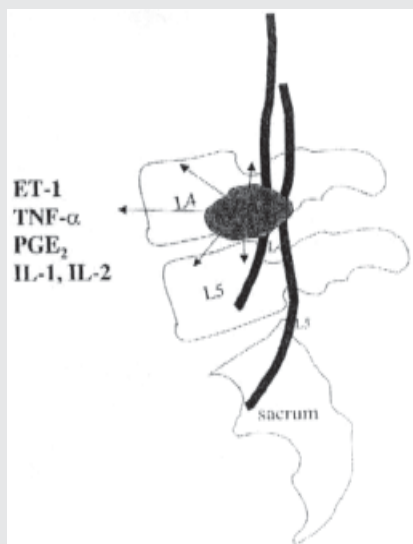
به عود سرطان سینه تخریب اسکلتی پیشرفته و قابل توجهی وجود دارد.

از آنجایی که استفاده از استئوپروترگین به طور کامل باعث از بین رفتن و درمان درد در این مدل نمی شود، عوامل دیگری نیز علاوه بر تخریب استخوان توسط استئوکلاست ها، در این پروسه دخیل می باشند. سلول های سرطانی موادی مثل پروستاگلاندین ها، سیتوکین ها، فاکتور رشد اپیدرم، فاکتور رشد ترانسفورماسیون و فاکتور رشد مترشح از پلاکت ها ترشح می کنند که همگی می توانند گیرنده های آوران اولیه درد را حساس و تحریک کنند. ماکروفاژها که می توانند ۳۰ - ۲۰ درصد توده سلولی یک تومور را شامل شوند، نیز فاکتورهایی مثل عامل نکروز توموری (TNF) و IN-1 ترشح می کنند که نورون های آوران اولیه را حساس می نمایند.

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 - متاستاز تومور بزرگ شوونده‌ای 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 حساس تر می‌نمایند.



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 - ۱ (ET-1)، با غلظت‌های بالا توسط سلول‌های سرطان سینه و پروستات ترشح شده و ممکن است باعث رشد تومور و نیز به وجود 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 به وجود 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 درد در بسیاری مدل‌های حیوانی دردهای حاد شیمیایی

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 به طور 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 می‌شود.

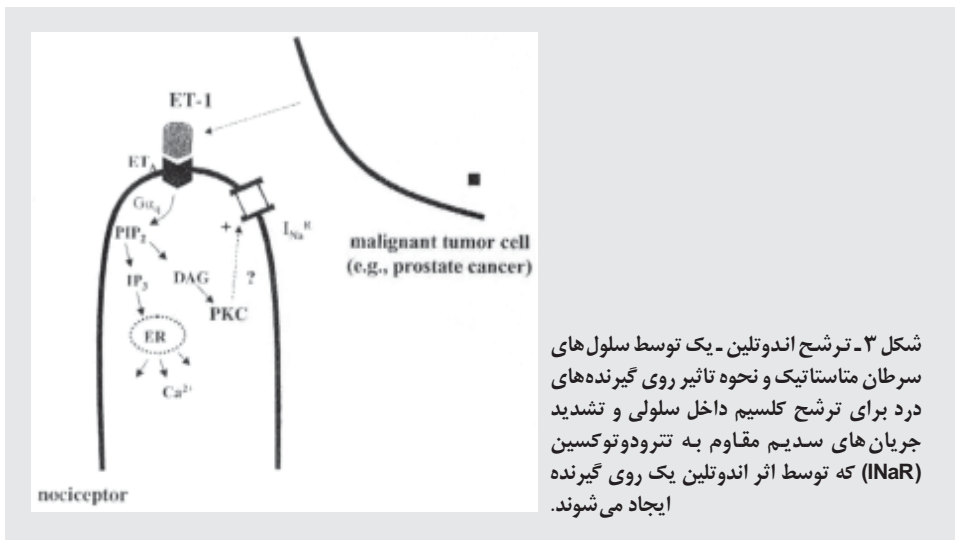
#### ■ دردهای سرطانی مربوط به درمان

در انسان، آکالوییدهای 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 آکالوییدهای وینکا دریافت کرده‌اند، نیز دیده می‌شود، می‌تواند مطرح باشد. در اطفال، شیمی درمانی تجربی برای نوروبلاستوما توسط آنتی‌بادی‌های ضد گسانگلیوزید GD2 باعث بروز دردهای خودبه‌خودی و آلودینی تمام بدن یک ساعت پس از شروع انفوزیون خواهد شد. تجویز سیستمیک آنتی‌بادی CD2 به موش‌ها باعث آلودینی مکانیکی در تمام سطح بدن شده و میزان ارسال ایمپالس از فیبرهای C را افزایش می‌دهد.

#### ■ به سوی کنترل بهتر درد

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

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 به وجود بیاید. تزریق ET-1 به عصب سمپاتیک موش باعث بروز رفتار درد می‌شود، در حالی که تزریق مقادیر برابری از منقبض‌کننده‌های 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 سرطانی مشاهده کردند که تزریق یک آنتاگونیست گیرنده ETA (که به نظر می‌رسد منتقل‌کننده آثار به وجود آورنده درد ET-1 باشد) به طور نسبی پردردی مربوط به تومور (سرطان) را مسدود می‌نماید. 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. به نظر می‌رسد که در نهایت، این سیگنال منجر به دیپولاریزه شدن فیبرهای حسی از طریق تاثیر بر روی کانال‌های سدیم مقاوم به تترودوتوکسین می‌گردد (شکل ۳).



بالینی سرطان متاستاتیک به ما این امکان را می دهد که مستقیماً مکانیسم چنین دردهای را هدف قرار داده و عوارض ناخواسته ای مثل خواب آلودگی بیش از حد را که توسط داروهای با مصارف گسترده تر مثل مورفین دیده می شوند، وجود نداشته باشد. در صورت تلفیق با درک بهتر نقش و پایه هتروژنیسیته در علایم درد و پاسخ دهی به روش های کنترل درد در بین افراد مبتلا به دردهای سرطانی، چنین عقایدی می توانند باعث بهبود مقوله درمان دردهای سرطانی و کنترل درد به طور کلی گردند.

هستند و ما به دلایل متعددی فاقد درمان های کاملاً موثر می باشیم. اول، طبقه بندی های کلاسیک بر پایه علایم معمولاً بر اساس شواهد و مدارک دقیق نیستند. دوم، درمان های موجود مثل استفاده از مخدرها و درمان های جدیدتر مثل بیس فسفونات ها و درمان های 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، به طور ناقصی مفید هستند. اگر علت درد ناشناخته باشد، درمان آن مشکل خواهد بود. چنین کمبود دانشی همچنین باعث هم پوشانی بین موادی خواهد شد که به طور گسترده ای برای کنترل دردهای سرطانی (NSAIDs و مخدرها) و یا برای درمان و کنترل ژنریک درد به هر علتی و در هر حالتی استفاده می شوند. قبول نقشی مهم برای میانجی های توموری مثل ET-1 در دردهای

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:

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

به صورت فرمولاسیون‌های مختلف مثل فرم خوراکی، تزریقی و نازال اسپری 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 سکتة قلبی بکنند و نباید در بیمارانی که بیماری شریان کورونری شناخته شده دارند مصرف شوند. درمان علامتی محدودیت‌های خاص خودش را دارد. به ویژه مصرف داروهای ضد درد بیش از چند بار در هفته می‌تواند منجر به سردرد راجعه آنالژژیک (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 آنالژژیک 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-بلاکرها، داروهای بلاک کننده کانال‌های کلسیم، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای، مهارکننده‌های اختصاصی

۴۰۹- خانم شهبلا 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 هورمون درمانی 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 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 سوماترپتان، ناراترپتان، ریزاترپتان، زولمی تریپتان و آلموترپتان



برداشت مجدد سروتونین (SSRI<sub>s</sub>)، والپروات سدیم، NSAID<sub>s</sub> و توپیرامیت را می توان با احتیاط و با در نظر گرفتن «سردردهای راجعه آنالژژیک» مصرف نمود.

۴۱۰ - 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 غیرحامله را ایجاد می کند. غلظت پنی سیلین G، پی پراسیلین، سفازولین و ایمی پنم نیز به طور مشابهی تحت تاثیر قرار می گیرند. غلظت خونی سف تری آکسون در سه ماهه سوم مشابه غلظت آن در خانم های غیرحامله 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 آمینو گلیکوزیدها 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 میکروگرم در میلی لیتر؛ تراف ۵: تا ۱۰ میکروگرم 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.

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

در پاسخ این سئوال باید عرض بکنیم که پساتوزننر 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 - لنفوسیت های immunocompetent در ناحیه طاس (تاس) وجود دارد. فرض شده

سیوره‌ای است فرض شده که التهاب موجود در فولیکول‌های 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 داده‌اند که در طول ۲۱ ماه درمان دانسیته و سایز مو و نسبت فولیکول‌های موجود در مرحله anagen (آناژن) بهتر می‌شود و اثر کتوکونازول تقریباً برابر درمان با ماینوکسیدیل بوده است. نتیجه‌گیری 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 می‌تواند وارد دسته داروهای موثر در درمان طاسی آندروژنیک شود.

**۴۱۲ - آقای داریوش عباسی از لوسان** پرسیده‌اند که آیا فرآورده‌های St John's Wort را به عنوان یک داروی با منشأ گیاهی که بی‌ضرر معرفی می‌شوند می‌توان بدون نگرانی با داروهای دیگر مصرف نمود؟

در پاسخ این سؤال عرض می‌کنیم که فرآورده‌های St John's Wort (هیپریکوم پرفوراتوم) یک داروی موثر در افسردگی خفیف است که خاصیت القا آنزیم‌های متابولیزه‌کننده دارو را دارد و مصرف هم‌زمان آن با تعدادی از داروها می‌تواند تداخل اثرهای مهم ایجاد کند. در ضمن داروهای گیاهی مثل

که مکانیسم‌های هورمونی و ایمنونورگولاتوری به طور سینرژیک عمل کرده و آسیب فولیکولی در طاسی آندروژنی را تشدید می‌کنند. ممکن است یک واکنش التهابی ناشی از میکروپ روی فولیکول‌های مو در ناحیه ناهنجاری وضعیت مو سهیم باشد و جاگیری میکرواورگانیزم‌های لیپوفیلیک در مجرای قیفی شکل (infundibulum) باید یک عامل آغازگر باشد. مشاهدات هیستولوژیکی نقش سلول‌های التهابی روی سلول‌های پایه فولیکولی را پیشنهاد می‌کند. به علاوه اینترلوکین-1 به عنوان یک سایتوکین که ریزش مو را دامن می‌زد فرض شده است. اثر منفی التهاب روی حالت موی طاسی آندروژنی (androgenic alopecia hair status) با مشاهدات بالینی که نشان‌دهنده تشدید طاسی آندروژنیک با سایر درماتوزهای التهابی هم‌زمان به ویژه درماتیت سبورئیک هستند حمایت می‌شود. با توجه به این که کتوکونازول علیه میکروفلور پوست سر از جمله انواع مالاسزیا موثر است. در مطالعات مختلف نشان داده‌اند که کتوکونازول در درمان درماتیت سبورئیک و شوره سر به خوبی موثر است و اصلاح وضعیت پوست همراه با کاهش تشکیل کلنی‌های انواع مالاسزیا در سطح پوست بوده است. در ضمن اثر ضدالتهابی مستقیم کتوکونازول می‌تواند قسمتی از مکانیسم دخیل در کارایی موضعی این دارو باشد. از آنجایی که پوست سر و follicular infundibula معمولاً پناهگاه میکروفلورهای شبیه به عامل درماتیت

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 کونتراسپتو 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. به علاوه 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. به علت این که فرآورده‌های هیپریکوم پرفوراتوم با سایر داروهای ضدافسردگی تداخل اثر دارد نباید به‌طور هم‌زمان با آن‌ها مصرف شود.

**۴۱۳- 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 معنادان 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 ۲۰۰ 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.

**۴۱۴- 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 تأثیر 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 بدنظیمی سیستم عصبی، تغییر در حرکات روده و افزایش حساسیت احشا است. همه این‌ها از

قطعی دارد.

#### ۴۱۵ - خانم فاطمه رحیم زاده اطلاعاتی

درباره آمپول Desferal خواسته‌اند.

در پاسخ خانم رحیم زاده باید گفت که دسفرال نام تجارتي دارويي به نام (Deferoxamin) دفروکسامین است که یک آنتی دوت (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 ترانسفزین، 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 - ۶ ساعت ۰/۵ گرم (حداکثر ۶ گرم در روز) تزریق می‌شود. در بچه‌ها از راه داخل عضلانی هر ۸ ساعت ۹۰ mg/۴ kg (حداکثر ۶ گرم در روز) مصرف می‌شود. کلات آهن عمدتاً از کلیه (ادرار را قرمز می‌کند) و قسمتی از صفرا دفع می‌شود. دسفرال به صورت آمپول‌های ۵۰۰ میلی‌گرمی عرضه شده است. قابل تزریق از راه‌های عضلانی، وریدی و زیرجلدی است. از عوارض جانبی آن هیپوتانسیون (با تزریق سریع داخل

بدتنظیمی ارتباط دوجته بین روده با سیستم عصبی روده‌ای و مغز (محور مغز - 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 سه حلقه‌ای، 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 در درد، آگونیست‌های  $\alpha_p$  - آدرنرژیک (مثل کلسونیدین)، آنتاگونیست‌های کوله‌سیستوکینین، آگونیست‌های کاپا - اوپیوید (مثل فدتوزین) و آنتاگونیست‌های نوروکاینین سودمند هستند که بعضی از آن‌ها هنوز در حال بررسی هستند. روشن شدن هر چه بهتر نحوه عمل‌کرد محور معده - روده در بهتر شدن روش‌های درمانی برای IBS اثر

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

۴۱۶ - آقای دکتر ایرج مومن طی نامه ای نوشته اند که لطفاً آقای دکتر نوری دلویی به این سؤال پاسخ دهند. سؤال 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 سؤال را به دفتر ماهنامه ارسال فرمایند تا در پاسخ آقای دکتر مومن چاپ شود.

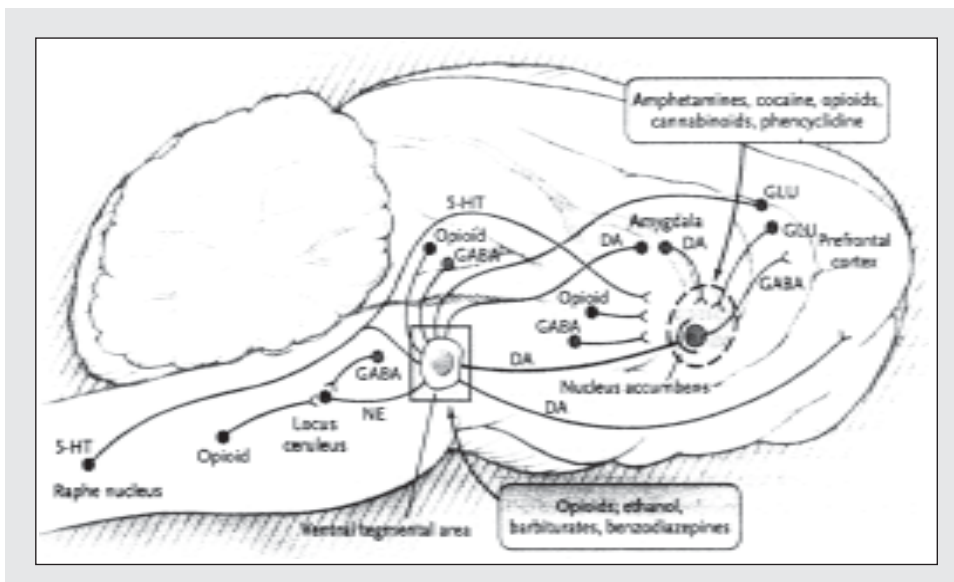
۴۱۷ - آقای دکتر ایرج مومن سؤال دیگری از مقاله آقای دکتر پوستی مطرح کرده اند و خواستار پاسخ به آن شده اند. سؤال به این صورت است که در صفحه ۱۵ و ۱۶ شماره خرداد ۸۳ نوشته شده نیفدیپین کوتاه اثر یا نیفدیپین با عمل کوتاه، به نظر می رسد که این ها ترجمه immediate - release preparations باشند که به معنی فرآورده 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 سؤال را به دفتر ماهنامه مرحمت فرمایند تا در شماره های آینده در پاسخ این سؤال چاپ شود.

۴۱۸ - آقای سام مهرپرور دانشجویان زنجان درباره نقش دوپامین در اعتیاد به مواد مخدر اطلاعاتی را خواسته اند.

در پاسخ این سؤال 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) منشأ 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 (اوپیوئیدها) با تحریک گیرنده «مو» باعث کاهش فعالیت GABA شده و نهایتاً منجر به افزایش آزادی دوپامین می شوند. با هر دوز این مواد، دوپامین از نورون های VTA به هسته اکومینس آزاد شده و باعث ایجاد نشئه



پرستاری پرسیده‌اند که عامل تب Q چیست و چرا آن را به این اسم نامیده‌اند. در پاسخ خانم لطیفی عرض می‌کنیم 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.

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

۴۱۹ - خانم مهرانگیز لطیفی دانشجوی

