

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 داود سرافراز از شه‌ریار از آقای دکتر نوری دلویی و خانم حاج ابراهیمی درباره مقاله «نظری بر فارماکوکینتیک» (سئوالات شماره ۴۲۰ تا ۴۲۵)
- ۲- پاسخ سئوال خانم مریم منجمی از رشت درباره تاریخ انقضای مصرف الکل‌های طبی (سئوال شماره ۴۲۶)
- ۳- پاسخ سئوال خانم دکتر سیده سارا صدیق صابری درباره قرص‌های لاغری Fat fighter و پیج‌ها و ژل‌های لاغری (سئوال شماره ۴۲۷)
- ۴- پاسخ سئوال آقای علی‌رضا شمسایی از تهران درباره پروستاگلاندین‌های سری L (سئوال شماره ۴۲۸)
- ۵- پاسخ سئوال آقای کریم نوآور از کرج درباره فنازوپیریدین (سئوال شماره ۴۲۹)
- ۶- پاسخ سئوال آقای وهاب ملکشاهی نژاد از قم درباره Behcet's syndrome (سئوال شماره ۴۳۰)
- ۷- پاسخ سئوال آقای عادل صولتی از کرمان درباره Requirb (سئوال شماره ۴۳۱)
- ۸- پاسخ به اظهار نظر ستون رازی و خوانندگان درباره مقالات بازآموزی ماهنامه رازی (صفحه ۷۱ شماره بی در بی ۱۷۵)
- ۹- پاسخ سئوال خانم نرگس ابراهیمی از تهران درباره nanoparticles (سئوال شماره ۴۳۲)
- ۱۰- چاپ شدن پاسخ سئوالات شماره ۳۸۴ تا ۳۸۶ مربوط به پرسش و پاسخ در رازی و خوانندگان!!

■ آقای داوود سرافراز از شهریار طی نامه ای ۶ سؤال از مقاله ای تحت عنوان « نظری بر فارماکوکینتیک » مطرح کرده اند. ایشان نوشته اند که من از دانشجویان طرفدار ماهنامه هستم و تقریباً همه صفحات آن را هر ماه مطالعه می کنم و خواسته اند که نویسندگان مقاله یاد شده یعنی همکار گرامی آقای دکتر نوری دلویی و خانم حاج ابراهیمی به سئوالات ایشان پاسخ دهند. توضیح این که آقای سرافراز در نامه خود کلمه « ردیف » را به جای ستون به کار برده اند و ما نیز به علت چاپ عین نامه ایشان، آن را تغییر نداده ایم. سئوالات آقای سرافراز (سئوالات شماره ۴۲۰ تا ۴۲۵) به شرح زیر می باشند:

۴۲۰ - در صفحه ۲۵ شماره پی در پی ۱۷۳، ردیف دوم آیا منظور از Erlich همان paul Ehrlich باکتریولوژیست آلمانی است که در سال ۱۹۰۸ برنده جایزه نوبل در طب و فیزیولوژی شده یا با نوشتار نوشته شده در مقاله دانشمند دیگری وجود داشته است. لطفاً در این مورد اطلاعاتی به اینجانب و به خوانندگان دیگر ماهنامه بدهند.

۴۲۱ - در صفحه ۲۵ آخر ردیف اول و اول ردیف دوم اشاره شده که ایجاد کم خونی توسط باقلا، به نقص آنزیم های مسئول سم زدایی عوامل خارجی نسبت داده شده، در حالی که آنزیمی که کمبود آن مسئول فاویسم است یکی از آنزیم های دخیل در مسیر پنتوز فسفات است که باعث دهیدروژنه شدن گلوکز ۶ - فسفات می شود که یک ماده درون ز ا است.

۴۲۲ - صفحه ۲۶ ردیف اول، نوشته شده که

تغییرات افدرین و کوکائین در انبساط مردمک در سفید پوستان، سیاه پوستان و چینی ها متفاوت است. اولاً معنی این جمله چیست و ثانیاً لطفاً درباره تفاوت پاسخ موارد یاد شده به این داروها توضیح بفرمایید؟

۴۲۳ - صفحه ۲۸ ردیف اول، گیرنده Ah یعنی چه؟

۴۲۴ - صفحه ۲۸ ردیف اول، لطفاً درباره این که الکل، مورفین و کوکائین اثرات اعتیادی خود را به دلیل تغییر در بیان ژن ایجاد می کنند توضیح مفصل بفرمایید که بسیار موضوع مهمی خواهد بود.

۴۲۵ - صفحه ۲۱ ردیف اول منظور از کلمه Angiotensin چیست؟ از آقای دکتر نوری دلویی خواهشمندیم پاسخ این سئوالات را به دفتر ماهنامه ارسال فرمایند تا در جواب این سئوالات در شماره های بعدی چاپ شوند.

۴۲۶ - خانم دکتر مریم منجمی از رشت طی نامه ای پرسیده اند اینجانب سئوالی در مورد الکل طبی (اتانول ۹۶°) دارم و آن این که درج تاریخ انقضا بر روی بسته بندی الکل طبی به چه معنا است و آیا پس از گذشت این تاریخ، الکل برای مصارف طبی غیر قابل استفاده می شود؟ به چه دلیل؟

در پاسخ سؤال ایشان عرض می کنیم که الکل اتیلیک در صورتی که در شرایط نامطلوب و به مدت طولانی نگاهداری شود می تواند مقداری به اسید استیک تبدیل شود. درج تاریخ انقضا روی الکل های موجود در داروخانه ظاهراً به این دلیل می تواند باشد که در مدت معینی به مصرف رسیده و مدت طولانی نگهداری نشود

غذا و کاهش وزن می شود). بعضی داروها نیز در دست بررسی هستند که باعث افزایش مصرف انرژی یا افزایش لیپولیز می شوند. از این گروه هم می توان به آگونیست های β_3 - آدرنوسپتور مثل AD9677 و محرک های بیان عوامل ترنس کریپشن (ucp-2 و ucp-3) اشاره نمود. در مورد فرآورده هایی که خانم دکتر صدیق صابری نام برده اند تاییدی در اکثر منابع علمی بر سودمند یا سالم بودن آن ها وجود ندارد. کپسول های Fat fighter حاوی ۶۵۰ میلی گرم کیتوزان و ۵۰ میلی گرم اسید سیتریک هستند. کیتوزان ماده ای است که از پوست خرچنگ تهیه می شود. با هیدرولیز Chitin (پلی ساکارید موجود در پوست Shell fish) تولید می شود. ادعا شده است که کیتوزان یک ماده متصل شونده به کلسترول و لیپید است و در محیط اسید، کیتوزان حل شده و ایجاد سایت های با بار الکتریکی در ساختمان پلی مریک خود می کند و باعث می شود که مقدار زیادی از چربی های موجود در غذا و لیپیدهای با بار منفی encapsulate شوند و مجموعه آن ها دفع شوند و به این ترتیب مانع جذب چربی ها از جمله کلسترول می شود. درباره سالم بودن این ماده نیز باید اشاره کرد که می تواند به علت تخمیر چربی در روده بزرگ باعث نفخ و اسهال شود و با دوزهای زیاد از جذب ویتامین های محلول در چربی و کاروتنوئیدها مثل بتا - کاروتن جلوگیری کند. به نظر می رسد که خوردن غذای کم چرب و کم کلسترول، ارزان تر و منطقی تر از خوردن غذای پرچرب و پرکلسترول و بعداً جلوگیری از جذب آن ها توسط Fat fighter باشد.

ولی اتانول مرک تاریخ مصرف ندارند. برای این که دلیل درج تاریخ انقضا را از زبان مسئولین ذیربط در وزارت محترم بهداشت و آموزش پزشکی نیز داشته باشید می توانید این سؤال برای وزارت خانه نیز مطرح بفرمایید و یا این که مسئولین محترم در صورت تمایل، پاسخ لازم را به دفتر ماهنامه رازی ارسال فرمایند تا در شماره های آینده در پرسش و پاسخ علمی چاپ کنیم. این پاسخ توسط آقای دکتر شهرام اجتماعی مهر تهیه شده است که از این همکار گرامی کمال تشکر را داریم.

۴۲۷- خانم دکتر سیده سارا صدیق صابری
طی نامه ای درباره تایید فرآورده هایی مثل قرص Fat Fighter و قرص Floressance و همچنین پچ های لاغری مانند Quick slim و ژل های لاغری مثل Cell gell، توسط منابع علمی توضیح خواسته اند.

در این مورد خدمت خانم دکتر صدیق صابری عرض می کنیم که از داروهای ضد چاقی که مورد تایید اکثر منابع علمی معتبر هستند می توان به Orlistat و Sibutramine اشاره نمود که در شماره های قبلی ماهنامه رازی در مقالاتی درباره داروهای ضد چاقی توضیح داده شده اند. داروهای ضد چاقی جدیدی نیز در مراحل بررسی هستند که بعضی از آن ها با کاهش دادن میل به غذا باعث لاغر شدن می شوند مثل داروهایی که مهار کننده آپ تیک سروتونین و نورآدرنالین در هیپوتالاموس هستند که از این داروها می توان به سرتالین، و یا به آگونیست های گیرنده های لپتین اشاره نمود (لپتین باعث کاهش میل به

در مورد پچ‌های لاغرکننده مثل Slim form patch بیشتر نوشتجات جنبه تبلیغاتی و عوام‌فریبانه دارند به‌عنوان مثال نوشته شده که:

The slim form patch is a ۱۰۰% natural that produces no side effects or allergic reactions and is completely safe to use.

این جمله تلقین این باور غلط به مردم است که مواد طبیعی هیچ نوع عارضه‌زایی ندارند و کاملاً سالم هستند. در صورتی که در مورد هیچ ماده‌ای نمی‌توان چنین ادعایی را کرد (چه داروهای شیمیایی سنتز شده توسط انسان و چه داروهای شیمیایی سنتز شده توسط گیاهان یا حیوانات) مواد طبیعی بی‌شماری وجود دارند که با مقادیر بسیار کم شدیداً کشنده هستند. این گونه تبلیغات سوء استفاده از کلمات طبیعت و طبیعی بودن می‌باشد. درباره ماده موثره، نحوه تاثیر و توانایی تاثیر آن‌ها نیز باید تامل لازم را نمود.

۴۲۸ - آقای علی رضا شمسایی از تهران درباره پروستاگلاندین‌های سری L اطلاعاتی را خواستار شده‌اند.

در پاسخ آقای شمسایی عرض می‌کنیم که پروستاگلاندین‌های سری‌های L زیرگروهی از پروستاگلاندین‌های سیکلوپنتنون هستند که در ساختمان آن‌ها حلقه cyclopentenone وجود دارد. این‌ها ملکول‌های فعال بیولوژیکی هستند که اثرات بیولوژیکی مختلف دارند. حلقه سیکلوپنتنون آن‌ها دارای یک کربونیل راکتیو است که برای فعالیت‌های بیولوژیکی سیکلوپنتنون پروستاگلاندین‌ها ضروری است. سیکلوپنتنون پروستاگلاندین‌ها (پروستاگلاندین Δ_{12} -PGI₂ و ۱۵-داوکسی

پروستاگلاندین Δ_2) از دهیدراته شدن غیر آنزیماتیک پروستاگلاندین D₂ تولید می‌شوند. پروستاگلاندین D₂ از تبدیل آنزیماتیک اسید آراشیدونیک (توسط Cox-₁ و Cox-₂) به پروستاگلاندین H₂ و سپس به وسیله پروستاگلاندین D₂ سینتاز تولید می‌شود. سیکلوپنتنون پروستاگلاندین‌ها نقش‌های متعددی دارند که از مهم‌ترین آن‌ها اثر ضدالتهابی، سایتوپروتکتیو و ضدسرطانی آن‌ها هستند. ۱۵-داوکسی پروستاگلاندین Δ_2 یک ضدالتهاب پرقدرت است که باعث فرونشانی بیان تعدادی از ژن‌های پاسخ‌دهنده به التهاب از جمله ژن‌های مربوط به آنزیم‌های القاگیر مثل نیتریک اکساید سینتاز، Cox-2، TNF- α و ژلاتیناز B می‌گردد. ۱۵-داوکسی پروستاگلاندین Δ_2 همچنین باعث مهار فعالیت نوکلئار فاکتور KB (NFkB) می‌شود. در فرونشانی التهاب غلظت Δ_2 -PGI₂ بالا می‌رود. در درمان سرطان نیز سیکلوپنتنون پروستاگلاندین‌ها آینده امیدبخشی دارند. اثر آن‌ها روی سلول‌های بدخیم عمدتاً از طریق تنظیم بعضی از پروتئین‌های دخیل در آپوپتوزیس یا تنظیم سیکل سلولی اعمال می‌شود. به عبارت دیگر سیکلوپنتنون پروستاگلاندین‌ها باعث القا آپوپتوزیس می‌شوند که به نظر می‌رسد در مواردی از التهاب و سرطان اینداکشن آپوپتوزیس مطلوب باشد.

نشانه‌ها داده شده که سیکلوپنتنون پروستاگلاندین‌ها اثر سایتوپروتکتیو (محافظت‌کنندگی از سلول) و ضدویروسی

خواص رگ‌گشایی هم دارد. بنابراین سایکلوپنتنون پروستاگلاندین‌ها با اثر ضدالتهابی و خاصیت آنتی‌اکسیداتیوی خود از طریق هم‌اکسیژناز یا سایر مکانیسم‌ها، کاندیداهای مناسبی برای تولید داروهای جدید برای بیماری‌های نوروپاتولوژیک می‌باشند.

۴۲۹- آقای کریم نوآور از کرج طی نامه‌ای خواسته‌اند که اطلاعاتی درباره Phenazopyridine داشته باشند. در پاسخ این سؤال به اطلاع آقای نوآور می‌رسانیم که فنازوپیریدین یک رنگ‌آزو است که خاصیت ضددردی در دستگاه ادراری دارد و تحت نام‌های تجارتي مختلف از جمله Urogesic و نام جنریک فنازوپیریدین در بازار مصرف وجود دارد و مورد مصرف آن مواردی است که سوزش و درد در دستگاه ادراری وجود دارد که می‌تواند ناشی از تحریک یا عفونت باشد. این دارو احتمالاً با اثر بی‌حس‌کنندگی موضعی روی مخاط دستگاه ادراری عمل می‌کند. گاهی این داروی ضد درد همراه با سولفونامیدها مثل سولفامتوکسازول یا سولفی‌زوکسازول برای درمان عفونت‌های مجاری ادراری همراه با سوزش و درد مصرف می‌شود که با اسامی تجارتي Azo-Gantrisin و Azo-Gantanol به بازار مصرف ارایه شده‌اند. این دارو با دوز ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز پس از غذا مصرف می‌شود. پس از مصرف خوراکی در کبد متابولیزه شده و از ادرار (۶۵ درصد به صورت دست‌نخورده) دفع می‌شود و ادرار را به رنگ قرمز درمی‌آورد. مصرف فنازوپیریدین در بیماران حساس به این دارو و

دارند. نقش حفاظتی برای عصب (neuroprotection) برای سایکلوپنتنون پروستاگلاندین‌ها نیز پیشنهاد شده است. به نظر می‌رسد که در طراحی درمان‌هایی برای بیماری‌های نورولوژیک مثل آلزایمر، زوال عقل مربوط به عروق خونی، مالتیپل اسکلروزیس، بیماری‌های ایسکمیک و بسیاری دیگر از بیماری‌ها که التهاب قسمتی از پاتوفیزیولوژی آن‌ها است برای سایکلوپنتنون پروستاگلاندین‌ها آینده امیدبخشی وجود دارد. التهاب، آسیب اکسیداتیو و مرگ سلولی شبه آپوپتوتیک از قسمت‌های اساسی حالت‌های نوروپاتولوژیک هستند. نشان داده شده که درمان طولانی‌مدت با ضدالتهاب در بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر باعث افزایش توانایی شناخت (Cognitive performance) می‌شود. التهاب همچنین در مالتیپل اسکلروزیس، بیماری‌های نورودجنراتیو مزمن و بسیاری دیگر از نوروپاتولوژی‌ها مطرح شده است و لذا به نظر می‌رسد که درمان‌هایی که برای کنترل التهاب و اکسیداتیو استرس طراحی شوند امیدبخش خواهند بود. تجزیه شدن هم و تولید متابولیت‌های هم می‌تواند اثر ضدالتهابی و محافظت از عصب داشته باشد. سایکلوپنتنون پروستاگلاندین‌ها باعث افزایش فعالیت هم - اکسیژناز در سلول‌های عصبی می‌شوند که این آنزیم مسئول تجزیه شدن هم به بیلی‌وردین، آهن ۲ و کربن منواکساید است که بیلی‌وردین و بیلی‌روبین آنتی‌اکسیدان‌های قوی بوده و کربن منواکساید یک نوروترانسمیتر است که اثر ضدالتهابی و

در بیماران مبتلا به گلو مریولونفریت، هپاتیت شدید، اورمی، پیلونفریت در حاملگی یا بی‌کفایتی کلیوی ممنوع می‌باشد. از عوارض جانبی آن می‌توان به سردرد، تهوع، اختلالات گوارشی، آنمی همولیتیک، خارش و بثورات جلدی و مت‌هموگلوبینمی اشاره نمود. از داروهای pregnancy risk category B می‌باشد. باید تاکید نمود که این دارو فقط به عنوان ضد درد باید به کار رود و هیچ‌گونه اثر ضدباکتری ندارد. اگر برای درمان عفونت و درد در مجاری ادراری مصرف شود حتماً باید با یک داروی ضدباکتری همراه شود که در این صورت پس از ۲ روز مصرف، درمان با آن قطع می‌شود.

۴۳۰ - آقای وهاب ملکشاهی نژاد دانشجوی پزشکی از قم اطلاعاتی درباره سیندرم بهجت خواسته‌اند و پرسیده‌اند که چرا این سیندرم به این اسم نامیده شده است. در پاسخ آقای ملکشاهی نژاد عرض می‌کنیم که سیندرم بهجت که علت ناشناخته دارد با زخم‌های عودکننده دهانی و تناسلی، یووئیت، آرتریت سرونگاتیو و ناهنجاری‌های سیستم عصبی مرکزی مشخص می‌شود. علت نامگذاری آن به بهجت این بوده که اولین بار توسط یک درماتولوژیست اهل ترکیه به نام بهجت شرح داده شده است. از مشخصات دیگر این بیماری می‌توان به ضایعات زخمی پوست، اریتما نودوزوم، ترومبوفلیت و واسکولیت اشاره نمود. در ۲/۳ بیماران آرتریت وجود داشته و غالباً زانو‌ها و مفاصل‌های مچ پا را تحت تاثیر قرار می‌دهد. گرفتاری چشمی غالباً به صورت ناگهانی بروز

کرده و ممکن است منجر به کوری شود. اثرات سیستم عصبی مرکزی غالباً به صورت فلج عصب جمجمه‌ای، تشنجات، آنسفالیت و اختلالات دماغی و ضایعات نخاع شوکی همراه است. لوکوسیتوز و سرعت سدیمانتاسیون سریع از نشانه‌های عادی هستند. دوره بالینی بیماری ممکن است مزمن باشد ولی غالباً با بهبودهای نسبی و تشدیدها همراه است. داروهای مختلف از جمله آزاتیوپرین، سیکلوسپورین، پردنیزولون، سیکلوفسفامید و کولشی‌سین اثرات سودمند در درمان بیماری بهجت دارند.

۴۳۱ - آقای عادل صولتی از کرمان اطلاعاتی درباره Requib خواسته‌اند. در پاسخ ایشان عرض می‌کنیم که رکویب نام تجاری دارویی به نام روپی‌نیروول هیدروکلراید است که یک داروی ضد پارکینسون است. به صورت قرص‌های ۰/۲۵، ۰/۵، ۱، ۲ و ۵ میلی‌گرمی عرضه شده است. این دارو با تحریک گیرنده‌های پس‌سیناپسی D₂ دوپامینی در کودیت - پوتامن در مغز اثر کرده و سودمند واقع می‌شود. به این جهت نباید هم‌زمان با آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامینی مثل هالوپریدول، متوکلوپرامید و کلرپرومازین (و سایر فنوتیازین‌ها) مصرف شود. دارو در کبد توسط ایزوآنزیم سیتوکرم P450 یعنی CYP1A2 به متابولیت غیرفعال تبدیل می‌شود و بدین جهت با مهارکننده‌های این ایزوآنزیم مثل سیپروفلوکساسین اثر آن تشدید می‌شود.

■ آقای دکتر وحید محلاتی مسئول ستون

ولی اگر قرار بوده این سفارشات در اختیار نویسندگان مقالات بازآموزی قرار گیرد بهتر بود که ابتدا آن‌ها را آماده و برای بهره‌برداری تحویل نویسندگان مقالات بازآموزی داده و سپس وعده دل‌خوش‌کنک به خوانندگان عزیز اعلام می‌فرمودند. در ضمن باید یادآوری نمود که بالینی یا دارویی بودن مقالات بازآموزی رازی هر کدام به تنهایی در اکثر موارد امکان‌پذیر نیست. چون این دو لازم و ملزوم هم هستند، وقتی از یک موضوع بالینی بحث می‌شود نهایتاً به روش درمان آن توسط داروها ختم خواهد شد و یا وقتی از یک موضوع دارویی بحث می‌شود نهایتاً موضوع به مورد مصرف آن در کلینیک ختم می‌گردد. از آنجایی که ماهنامه رازی یک ماهنامه دارویی است، طبیعی است که بار اطلاعات دارویی مقالات آن باید بیشتر از اطلاعات بالینی باشد. در غیر این صورت نمی‌تواند به عنوان یک نشریه با نام «ماهنامه دارویی» اسم با مسمی داشته باشد. بنابراین پاسخ همکاران پزشکی که با آقای دکتر محلاتی تماس گرفته و بالینی یا دارویی بودن مقالات بازآموزی را پرسش کرده‌اند با توجه به نام «ماهنامه دارویی رازی» که روی جلد آن چاپ شده، مشخص می‌باشد.

۴۳۲- خانم نرگس ابراهیمی از تهران طی نامه‌ای خواستار اطلاعاتی در ارتباط با nanoparticles شده‌اند. در پاسخ خانم ابراهیمی عرض می‌کنیم که نانو ذرات که با استفاده از نانوتکنولوژی تولید می‌شوند دارای ابعاد بین ۱۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر (یک میکرومتر) می‌باشند که امروزه در داروسازی زیاد مورد

رازی و خوانندگان در صفحه ۷۱ ماهنامه مرداد ماه ۱۳۸۳ تحت عنوان «سئوالاتی پیرامون بازآموزی» نوشته‌اند که برخی از همکاران پزشک در تماس با دفتر نشریه درباره محتوی مقالات بازآموزی و این که بالینی یا دارویی است!! یا برای چه گروهی از مخاطبین تنظیم می‌شود سئوالاتی پرسیده‌اند و سپس ایشان با تشکر از تماس همکاران، مرقوم فرموده‌اند که با توجه به شمول خودآموزی (بازآموزی) نشریه رازی، شورای علمی نشریه مقالاتی را انتخاب و سفارش داده‌اند که احتیاجات کاربردی هر دو گروه (پزشکان عمومی و داروسازان) را تامین نماید.

باید خدمت آقای دکتر محلاتی عرض بکنم که با مطرح کردن نظریات به این گونه دردی دوا نمی‌کند هر کدام از همکاران که در این زمینه تماس گرفته‌اند باید با ذکر نام با تفصیل نظرشان را چاپ بفرمایید که معلوم شود منظورشان چه بوده و با کدام مقاله بازآموزی مشکل داشته‌اند (با ذکر دلیل) یا برایشان سودمند بوده تا نویسندگان مقالات بازآموزی آن را الگو قرار دهند. هر اظهارنظری در این مورد جواب خاص خودش را توسط نویسندگان مقالات بازآموزی دارد. راه دیگر این است که آقای دکتر محلاتی قبول زحمت فرموده و چند مقاله بازآموزی را با توجه به شمول بازآموزی مرقوم فرمایند که احتیاجات کاربردی هر دو گروه را تامین نماید. اگر این مقالات مقبول افتاد بقیه نویسندگان نیز از ایشان تاسی کرده و الگو برداری کنند. در مورد سفارش مقالات توسط شورای علمی نشریه، بنده اطلاعی ندارم

توجه قرار گرفته اند و از جنبه های مختلف می توانند مزایایی داشته باشند. برای روشن شدن مطلب ما یکی از این جنبه ها را انتخاب و برای شما توضیح می دهیم. یکی از این زمینه ها، دارورسانی به مغز با استفاده از نانوذرات است. نانوذرات، ذرات پلی مریک ساخته شده از پلی مرهای طبیعی یا مصنوعی با اندازه کوچک تر از یک میکرون هستند. یکی از نانوذرات که با موفقیت برای دارورسانی به مغز مورد استفاده قرار گرفته پلی (بوتیل سیانوآکریلات) است که مزیت این پلی مر این است که در بدن خیلی سریع تجزیه می شود. می دانیم که سد خونی مغزی یک مانع غیرقابل نفوذ برای تعداد زیادی از داروها از جمله آنتی بیوتیک ها، داروهای ضد سرطان و انواع داروهای موثر در سیستم عصبی مرکزی به ویژه نوروپپتیدها است. این سد در سلول های آندوتلیال مویرگ های مغزی برقرار است به طوری که سلول های آندوتلیال دیواره عروق خونی مغز به صورت کیپ در کیپ چسبیده شده اند (tight junction) و بین آن ها فضای خالی برای ایجاد مسیرهای پاراسلولار آبی برای عبور مواد محلول در آب وجود ندارد و به این جهت مواد محلول در آب (پولار) از آندوتلیوم عروق مغزی عبور چندانی ندارند. عبور مواد از سلول های آندوتلیال مغزی می تواند با انتشار ساده انجام شود و وابسته به حلالیت در چربی آن ها و وزن ملکولی آن ها می باشد. بعضی از داروها نیز وجود دارند که حلالیت در چربی مناسبی داشته و قادرند به راحتی از سد خونی مغزی عبور کنند ولی

به علت وجود پمپ های efflux فعال، از مغز مجدد به جریان خون پمپاژ می شوند (back pumped) که این سیستم های پمپی شامل (multiple organic anion transporter) MOAT می باشند. مثال آن ها P - گلیکوپروتئین (PgP) است که گاهی به عنوان پروتئین عامل مقاومت چندگانه (MDR) می باشد. برای غلبه بر سد خونی مغزی، غیر از نانوذرات تاکنون از روش های مختلف مثل باز کردن tight Junctions توسط فشار اسموتیک، به کار گرفتن پیش داروها یا دور زدن سیستم های efflux - pump استفاده شده است که بعضی از آن ها مثل باز کردن سد توسط فشار اسموتیک روش تهاجمی است و اجازه ورود موادی را به مغز می دهد که نباید وارد مغز شوند و استفاده از پیش دارو برای همه داروها امکان پذیر نمی باشد. داروهایی که با موفقیت با استفاده از نانوذرات وارد مغز شده اند شامل هگزاپتیدی به نام دالارجین (dalargin)، دی پپتیدی به نام کیتسورفین (Kytorphin)، لسوپرامید، توبوکورارین، آنتاگونیست گیرنده NMDA به نام MRZ 2/576 و دوکسوروبی سین هستند. اولین دارویی که با استفاده از نانوپارتیکل ها وارد مغز شد دالارجین بود که از ۶ اسید آمینه ساخته شده و آنالوگ لو - انکفالین با فعالیت اوپیویدی است که اثر ضد دردی آن پس از تزریق داخل وریدی نانوذرات دالارجین بار شده با پلی (بوتیل سیانوآکریلات) که روی آن ها پوششی از پلی سوربات ۸۰ داده شده و سایز آن ها حدود ۲۵۰ نانومتر بوده کاملاً مشخص شده است (با استفاده از تست های تیل - فلیک و هات

سلول‌های آندوتلیال را افزایش داده و منجر به تحویل دارو به مغز می‌شود.

۲- اثر سورفکتانت با حل کردن لیپیدهای غشا سلول‌های آندوتلیال (Solubilization) عمل کرده و منجر به membrane fluidization شده و باعث بالا رفتن نفوذپذیری سد خونی می‌شود.

۳- نانوپارتنیکل‌ها می‌توانند باعث باز شدن tight junctions بین سلول‌های آندوتلیال شوند که دارو می‌تواند از این جاها به صورت آزاد یا همراه با نانوذرات به صورت باند عبور کند.

۴- نانوذرات ممکن است توسط سلول‌های آندوتلیال آندوسایتوز شده و سپس دارو را در داخل سلول‌ها آزاد و تحویل مغز دهد.

۵- نانوذرات که به داروها باند شده‌اند (با جذب سطحی یا با اتصال شیمیایی) می‌توانند از لایه سلول‌های آندوتلیال transcytosed شوند.

۶- پلی‌سوربات ۸۰ مصرف شده به عنوان عامل پوشش می‌تواند باعث مهار سیستم efflux (به ویژه Pgp) شود.

به‌طور خلاصه نانوذرات وسیله‌ای برای انتقال داروها از سد خونی مغزی هستند که این داروها در حالت عادی از سد خونی مغزی عبور نمی‌کنند که به نظر می‌رسد مهم‌ترین مکانیسم برای nanoparticle-mediated transport of drugs آندوسایتوز توسط سلول‌های آندوتلیال دیواره مویرگ‌های مغز باشد ولی هم‌زمان با این مکانیسم، مکانیسم‌های دیگری نیز که قبلاً به آن‌ها اشاره شد ممکن است در ورود داروها به مغز دخیل باشند. چون ترانسپورت دارو به مغز وابسته به پوشش ذرات توسط پلی‌سوربات‌ها

پلیت) و این اثر با تزریق نالوکسون ۱۰ دقیقه قبل از نانوذرات کاملاً مهار شده که نشان دهنده اثر مرکزی برای آنالژزیای ناشی از نانوذرات دالارجین می‌باشد. نشان داده شده که نانوذرات دالارجین uncoated با پلی‌سوربات ۸۰ اثر ضددردی نشان نمی‌دهد. علاوه بر دالارجین که یک هگزاپتید است، لوپرامید نیز که یک داروی غیرپپتیدی است و از سد خونی مغزی عبور نکرده و اثر ضددردی ایجاد نمی‌کند ولی نانوذرات آن که با پلی‌سوربات ۸۰ پوشش داده شده، اثر ضددردی قابل توجهی ایجاد می‌کند. تزریق داخل وریدی دوکسوروبی‌سین متصل به نانوذرات که توسط پلی‌سوربات ۸۰ پوشش داده شده (Polysorbate 80-coated nanoparticles) در موش‌های صحرایی مبتلا شده به تومورهای مغزی، در اغلب موارد باعث نجات آن‌ها از مرگ شده است. امروزه در نظر است حتی برای داروهایی نیز از فرم نانوذرات کوت شده با پلی‌سوربات ۸۰ استفاده شود که خودشان در حالت عادی قابل عبور از سد خونی مغزی هستند (مثل ضد افسردگی سه حلقه‌ای به نام آمی‌تریپ‌تیلین) زیرا فرم نانوذرات کوت شده آن‌ها غلظت بالاتری را در مغز ایجاد می‌کند. مکانیسم‌های مختلفی در ترانسپورت دارو توسط نانوذرات به مغز وجود دارند که یکی یا چند تا از آن‌ها به‌طور هم‌زمان ممکن است در راه‌یابی دارو از نانوذرات به مغز دخیل باشند. از مهم‌ترین این مکانیسم‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

۱- جذب سطحی نانوذرات و تجمع آن‌ها در دیواره مویرگ‌های مغزی که باعث به وجود آمدن شیب غلظت بالایی می‌شود و انتقال دارو از لایه

(به ویژه پلی سوربات ۸۰) دارد به نظر می‌رسد که این ماده به عنوان یک لنگرگاه برای آپولیپوپروتئین E (apoE) عمل کند. جذب سطحی apoE از خون به سطح نانوذرات در خارج از بدن نشان داده شده که به نظر می‌رسد این ذرات LDL را تقلید کرده و با گیرنده LDL ترکیب شده و منجر به آپ تیک آن‌ها توسط سلول‌های آندوتلیال می‌شود. پس از این، دارو می‌تواند در این سلول‌ها آزاد و وارد مغز شده و یا ذرات ممکن است transcytosed شوند. پروسس‌های دیگر مثل ایجاد تغییر در tight junctions یا مهار Pgp نیز ممکن است اتفاق افتند. به علاوه ممکن است این مکانیسم‌ها به موازات هم یا با همکاری هم عمل کرده و تحویل دارو به مغز را امکان‌پذیر بکنند.

■ به طوری که خوانندگان محترم رازی در شماره آبان ۸۳ در صفحه ۷۹ ملاحظه کرده‌اند پاسخ سئوالات شماره ۳۸۴ و ۳۸۵ و ۳۸۶ مربوط

به پرسش و پاسخ که توسط خانم فهیمه زاهدی از مطالب مربوط به آقای دکتر خیراله غلامی مطرح شده بود سر از صفحات رازی و خوانندگان درآورده است که جای بسی تعجب است زیرا باعث سردرگمی خوانندگان خواهد شد. مطابق روال عادی این پاسخ‌ها باید در پرسش و پاسخ و با توضیح کافی برای خوانندگان چاپ می‌شدند و درباره پاسخ‌های داده شده نیز جای حرف بسیار بود. قضاوت برای این نوع عمل‌کردهای دفتر مجله و آقای دکتر محلاتی را به خوانندگان عزیز واگذار می‌کنیم. تنها کاری که از دست اینجانب برمی‌آید پاسخ‌گویی مثبت به علاقه زیاد این همکار گرامی به پرسش و پاسخ بود و لذا سئوالات شما عزیزان را به دفتر مجله برگردانم تا خدمت ایشان تحویل دهند و در شماره‌های آینده سئوالات شما خوانندگان گرامی و پاسخ آن‌ها در قسمت رازی و خوانندگان درج شود.

