

پرسش و پاسخ علمی

دکتر مرتضی تمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

آنچه در این شماره از نظر شما می‌گذرد:

- ۱ - پاسخ سؤال آقای رحمت دل آذر دانشجو از تهران درباره TBT و روش‌های موجود برای کم کردن موگ و میر ناشی از آسیب‌های شدید بر سر (سؤال شماره ۴۳۳)
- ۲ - سؤوالات آقای داود سرافراز از شهریار از آقای دکتر عباس پوستی در مورد مقاله «استئواورتیت و داروهای مهار کننده اختصاصی COX-2» که در شهریور ماه ۱۳۸۳ در صفحات ۹ تا ۲۰ به چاپ رسیده است (سؤالات شماره ۴۳۴ الی ۴۳۹)
- ۳ - پاسخ سؤال خانم ندا ولی نعمتی از کرج درباره اثر حفاظتی کارنی تین روی اعصاب (سؤال ۴۴۰)
- ۴ - پاسخ سؤال آقای بهرام تدين از تهران درباره قرص Actonel (سؤال شماره ۴۴۱)
- ۵ - پاسخ سؤال خانم مهری بابک پور از ارومیه درباره دوز درمانی و اثرات جانبی ونلafaxiin (سؤال شماره ۴۴۲)

تغییراتی در وضعیت سد خونی مغزی ایجاد می‌کند که نفوذ دارو به مغز را تحت تاثیر قرار می‌دهد. به طوری که بلا فاصله پس از آسیب، یک نوع فروریختگی در سد خونی مغز وجود دارد که می‌تواند باعث تسهیل انتقال داروها به مغز شود ولی وقتی سد خونی مغزی از حالت فروریختگی درآید ممکن است از همان دون، مقدار کمتری دارو وارد سیستم عصبی مرکزی شود.

از طرف دیگر، TBT همچنین جریان خون قشر مغز را کاهش داده یا ایجاد ادم مغزی می‌کند که هر دو می‌توانند رسیدن دارو به مغز را کاهش دهند. در نتیجه لازم است که معلوم شود که دارویی که به عنوان محافظت کننده اعصاب مغز تجویز می‌شود آیا با غلظت محافظت کننده به پارانشیم مغزی می‌رسد یا نه، که امروزه با استفاده از میکرودیالیز اطلاعاتی را درباره غلظت داروی آزاد در دو طرف سد خونی مغزی به دست می‌آورند. علی‌رغم پیشرفت‌هایی که درباره پاتوفیزیولوژی TBT در انسان به دست آمده هنوز نیاز به بست آوردن داروهای نوروپروتکتیو احساس می‌شود. یکی از علت‌های عدم موفقیت مطالعات برای به دست آوردن داروی نوروپروتکتیو، نبود مطالعات فارماکوکینتیکی دقیق دارو در مغز زنده است. اخیراً توپی رامیت (topiramate) که یک مهارکننده آزاد شدن گلوتامات و بلاک کننده کانال سدیم می‌باشد به عنوان داروی محافظت کننده عصب در آسیب سر انسان مورد مطالعه قرار گرفته است و با استفاده از cerebral microdialysis بهره‌دهی

■ آقای رحمت‌دل آذر دانشجو از تبران سؤوال زیر را مطرح کرده‌اند:
۴۳۳- لطفاً اطلاعاتی درباره TBT و روش‌های موجود برای کم کردن مرگ و میر ناشی از آسیب‌های شدید به سر در ماهنامه چاپ بکنید.
در پاسخ آقای دل‌آذر عرض می‌کنیم که از بین تمام آسیب‌هایی که با حادث تروماتیک ایجاد می‌شوند آسیب سر (head injury) نتایج ویران‌گرتری دارد. در اغلب موارد بیماران پس از آسیب اولیه زنده می‌مانند ولی وضع آن‌ها به طور پیشرونده‌ای بدتر می‌شود. آسیب تروماتیک مغز یا TBT (traumatic brain injury) از علت‌های اصلی ایجاد ناتوانی شدید و یا مرگ می‌باشد. امروزه بهبود وضعیت مواظبت قبل از بیمارستان، انتقال بهتر بیمار و دسترسی به تیم‌های ویژه در بخش اورژانس باعث کاهش مرگ و میر ناشی از آسیب‌های شدید سر شده است. به هر حال، به علت مکانیسم‌های ثانویه آسیب و نبود درمان مناسب، پی‌آمدی‌های فانکشنال این بیماران امیدوار کننده نیست. در دهه گذشته پیشرفت‌های خوبی در شناخت پاتوفیزیولوژی TBT رخ داده است. نشان داده شده که پس از TBT شدید مقدار زیادی گلوتامات آزاد می‌شود و این موضوع با پی‌آمدی‌های بالینی بد آن همخوانی دارد. امروزه در تعداد زیادی از مطالعات مدل‌های مختلف و داروهای نوروپروتکتیو مختلف مورد استفاده بوده و سرمایه‌گذاری زیادی توسط کمپانی‌های داروسازی در این زمینه شده است ولی متاسفانه اکثر مطالعات در فاز III متوقف می‌شوند. امروزه معلوم شده است که TBT

مسئول مربوطه جهت مطرح شدن دستور ارسال خورده و در تاریخ ۸۲/۸/۱ به دست اینجانب رسیده است که در این شماره آن را چاپ می‌کنیم. قسمت‌های اصلی نامه آقای سرافراز به شرح زیر است:

جناب آقای دکتر سیامک ثزاد

سردبیر محترم ماهنامه علمی-اجتماعی رازی

ضمون عرض سلام و خسته نباشید خدمت شما و همکاران شما در انتشار ماهنامه بسیار سودمند. اینجانب داود سرافراز قبلاً طی نامه‌ای سئوالاتی درباره یک مقاله رازی کرده بودم که متأسفانه تاکنون به آن‌ها در ماهنامه پاسخ داده نشده است. این بار نیز در مورد مقاله‌ای دیگر چند سؤوال داشتم که برایتان می‌فرستم، ولی این بار با پست پیشتاز ارسال می‌کنم که حتماً خاطرجمع باشم که به دست شما رسیده است؛ و لطفاً دستور فرمایید که به آن‌ها پاسخ داده شود.

سئوالات من عبارتند از:

۴۳۴ - در صفحه ۱۰ شماره شهریور ۸۳ مرقوم شده که Pelletier و همکارانش جدیداً پیدا کرده‌اند که پدیده التهاب ممکن است در پاتوژن استئوارتیت نقش مهمی داشته باشد. سؤوال من این است که با توجه به کلمه osteoarthritis که از دو کلمه استئو به معنی استخوان و آرتیت به معنی التهاب مفصل تشکیل شده است. ماهیت کلمه نشان‌دهنده التهابی بودن بیماری است و از همان اول که این کلمه سکه زده شده معنی آن با التهاب همراه بوده است. چطور ممکن است که آقای Pelletier در سال ۲۰۰۱ (جدیداً) پیدا

بیولوژیک و کارایی فارماکولوژیک این دارو در بدن بررسی شده است. نشان داده شده که توپی‌رامیت از سد خونی مغزی با غلظت‌های نوروپروتکتیو عبور کرده و باعث کاهش غلظت گلوتامات می‌شود. در مدل‌های حیوانی سکته مغز و در کشت بافتی کارایی توپی‌رامیت به عنوان داروی نوروپروتکتیو ثابت شده است.

■ آقای داود سرافراز از شهریار طی نامه‌ای نوشته‌اند که قبلاً طی نامه‌ای سئوالاتی را درباره مقاله‌ای مطرح کرده‌اند که تاکنون به آن‌ها پاسخ داده نشده است و این بار نامه را با پست پیشتاز ارسال نموده‌اند تا مطمئن باشند که نامه به دفتر ماهنامه رازی رسیده است. خدمت آقای سرافراز عرض می‌کنم که تا آنجایی که به خاطر دارم یک نامه از ایشان را قبلاً در یکی از پرسش و پاسخ‌ها مطرح کرده‌ایم منتها هنوز زیر چاپ نرفته است. لازم به ذکر است که حداقل ۳ یا ۴ شماره ماهنامه همیشه از پیش بسته شده و در پروسه آماده سازی برای چاپ قرار می‌گیرد یعنی وقتی به عنوان مثال شماره شهریور به دست شمامی رسید لااقل شماره‌های مهر و آبان و آذر نیز بسته شده است و اگر مطلبی در این تاریخ بخواهد مطرح شود در شماره دی ماه مطرح می‌شود و بنابراین امیدوارم که وقتی نوبت چاپ این شماره‌ها رسید آقای سرافراز نیز چاپ شده سئوالات خود را ملاحظه خواهد کرد. در مورد نامه پیشتاز شده نیز که در تاریخ ۸۲/۷/۶ نوشته شده در دفتر ماهنامه در تاریخ ۸۲/۷/۱۴ توسط

آراشیدونیک تبدیل می‌شوند و سپس پروستاگلاندین‌ها از آن مشتق می‌شوند. توسط این آنزیم به لیزو- گلیسریل فسفویریل کولین تبدیل می‌شود و سپس این ماده به فاکتور فعال کننده پلاکت تبدیل می‌شود نه این که فسفولیپید خودش مستقیم به فاکتور فعال کننده پلاکت تبدیل شود. ثانیاً آندوپراکساید‌های حلقوی باید با سه فلش در سه مسیر مختلف تولید سه نوع مواد یعنی ترومبوکسان₂A، پروستاگلاندین‌ها و پروستاسایکلین بکنند نه این که با یک فلش فقط پروستاگلاندین‌ها را تولید کرده و بقیه روی تک فلش نوشته شوند. ثالثاً پروستاگلاندینی به نام PGF_{2α} وجود ندارند بلکه باید PGF_{2α} نوشته شود. رابعاً برای ترومبوکسان₂A، کلمه ترمبوموبولیک نمی‌تواند صفت مناسب باشد بلکه باید از کلمه ترمبوتیک استفاده شود.

۴۳۹ - چرا در منبع شماره ۳، برعکس بقیه منابع عنوان مقاله حذف شده است.

۴۴۰ - خانم ندا ولی نعمتی از کرج پرسیده‌اند که آیا کارنی‌تین روی اعصاب نقش حفاظتی دارند.

خدمت خانم ولی نعمتی عرض می‌کنیم که میتوکندری‌ها انرژی را به صورت آدنورین تری‌فسفات (ATP) تولید می‌کنند. تحت شرایط فیزیولوژیک، ATP در مغز عمدتاً از طریق فسفولیاسیون اکسیداتیو ساخته می‌شود. این پروسس نیاز به انتقال الکترون از ملکول‌های پرانرژی NADPH یا FADH₂ (که در ضمن کلیکولین، اکسیداسیون اسیدهای چرب و سیکل اسید تری‌کاربوکسیلیک یا TCA (سیکل کربس

بکند که در استئوارتریت یک پدیده التهابی نقش دارد.

۴۳۵ - در سطر سوم صفحه ۱۴ مرقوم شده که گلوکوکورتیکوستروئیدها، باید عرض کنم که کورتیکواستروئیدها خود به دو گروه گلوکوکورتیکوئیدها و میکرولوکورتیکوئیدها تقسیم می‌شوند و کلمه ای به صورت گلوکوکورتیکوستروئید مصطلح نیست یا اصلاً وجود ندارد.

۴۳۶ - در صفحه ۱۴ شماره شهریور ۸۳ نوشته شده که اسید آراشیدونیک در غشا سلولی وجود دارد. در صورتی که این اسید به صورت آزاد در غشا وجود ندارد بلکه به صورت استریفیه در فسفولیپیدهای غشا وجود دارد که توسط آنزیم فسفولیپاز₂، از این فرم اسید آراشیدونیک آزاد می‌شود.

۴۳۷ - چند سطر پایین‌تر در همین صفحه نوشته شده که فکر می‌شد که بیوسنتز آن یعنی (سیکلواکسیژناز) به میزان محدود از اسید آراشیدونیک در دسترس قرار می‌گیرد. سیکلواکسیژناز یک آنزیم است و ماهیت پروتئینی دارد چطور می‌تواند از اسید آراشیدونیک که یک اسید چرب است تولید شود و چه کسی فکر می‌کرده است. از ابتدا معلوم بوده که سیکلواکسیژناز اسید آراشیدونیک را تبدیل به پروستاگلاندین‌ها می‌کند نه این که سیکلواکسیژناز خود از اسید آراشیدونیک سنتز می‌شود.

۴۳۸ - در صفحه ۱۷ شماره شهریور ۸۳ شکل ۱ به چند دلیل صحیح نیست. اولاً فسفولیپیدها همان طوری که تحت اثر فسفولیپاز₂ به اسید

علاوه بر اثرات شناخته شده میتوکندریوپیک L-کارنیتین، اثر حفاظتی L-کارنیتین علیه کاهش انرژی ناشی از NPA-3 باید از طریق تحریک مسیرهای مختلف متابولیسم مثل افزایش دادن مصرف اسیدهای چرب آزاد، تحریک پیروات دهیدروژنان و افزایش دادن مستقیم فسفریلاسیون اکسیداتیو انجام بگیرد. L-کارنیتین انتقال اسیدهای چرب با زنجیر طولانی را به داخل میتوکندری ها تسهیل کرده و مسیر β -اکسیداسیون اسید چرب را تحریک می کند. مطالعات خارج از بدن نیز نشان داده اند که تاثیر دادن L-کارنیتین روی سلول ها باعث افزایش سرعت اکسیداسیون ناشی از NPA-3 می شود. افزایش متابولیسم میتوکندریال توسط کارنیتین همچنین می تواند از طریق تحریک پیروات دهیدروژنان را ابقا نسبت اسیل کوآنزیم A به کوآنزیم A انجام گیرد. کارنیتین با خارج کردن استیل کوآنزیم A به خارج میتوکندری (یعنی سیتوپلاسم) باعث کاهش تجمع استیل کوآنزیم A شده و کم شدن نسبت اسیل کوآنزیم A به کوآنزیم A برله اثر پیروات دهیدروژنان را باشد که ساخته شدن استیل کوآنزیم A از پیروات را کنترل می کند.

۴۴۱ - آقای بهرام تدین از تهران اطلاعاتی درباره قرص Actonel خواسته اند.

در پاسخ سؤوال آقای تدین عرض می کنیم که آکتونل نام تجاری داروی به نام جنریک ریزهدرونیت سدیم است که دارویی از گروه بی فسفونیت ها می باشد که روی کریستال های هیدروکسی آپاتایت روی استخوان جذب شده

ساخته می شوند) به O_2 دارد که عمل انتقال الکترون توسط electron carriers موجود در غشاء داخلی میتوکندری ها انجام می شود. آنزیم تنفسی که مستقیماً به TCA و نیز واکنش های زنجیر انتقال الکtron مرتب است سوکسینات دهیدروژنان (SDH) می باشد. بدکاری ارثی یا اکتسابی میتوکندری منجر به تولید ناکافی انرژی در سلول و به دنبال آن اکسیداتیو استرس و excitotoxicity شده و زمینه تخریب آپوپوتیک و نکروتیک عصب می شود. ۳-NPA (۳- نیتروپروپیونیک اسید) به عنوان ایجاد کننده کاهش تولید ATP عصبی از طریق مهار SDH شناخته شده است. SDH در واکنش های سیکل کربس و فسفریلاسیون اکسیداتیو دخیل است و مهار آن منجر به نکروز و آپوپتوزیس می شود. نشان داده شده که L-کارنیتین متابولیسم میتوکندریایی را افزایش داده و همراه با فرم استیله خود یعنی استیل-L-کارنیتین نقش مهم تنظیمی در مسیرهای پیام رسانی ناقل و بیان ژن در سلول های عصبی دارد. اخیراً در یک مطالعه که در امریکا انجام شده نشان داده شده که تزریق L-کارنیتین قبل از ۳-NPA در موش های صحرایی باعث جلوگیری از کاهش دمای ناشی از NPA-3 می شود. دمای مغز با استفاده از temperature probes کاشته شده درون جمجمه ای اندازه گیری شده است. به نظر می رسد که اثرات حفاظتی L-کارنیتین علیه سمیت عصبی ناشی از NPA-3 از طریق افزایش جبرانی energy metabolism میتوکندریایی در چند مسیر حاصل می شود.

نیز آهن و سایر مکمل‌های مینERAL و آنتاسیدها باید اجتناب شود.

٤٤٢- خانم مهری بابک پور از ارومیه درباره دوز درمانی و اثرات جانبی و نلافاکسین سئوال کرده اند. به اطلاع ایشان می‌رسانیم که نلافاکسین در درمان افسردگی بیماران سرپاپی در ابتدا ٧٥ میلی‌گرم در روز (در ٢ قسمت) خورده می‌شود و در صورت لزوم پس از چند هفته به ١٥٠ میلی‌گرم در روز (در ٢ قسمت) افزایش داده می‌شود. در بچه‌ها و افراد زیر ١٨ سال توصیه نمی‌شود. از عوارض جانبی مهم این دارو، تهوع و سایر اختلالات گوارشی، سردرد و سرگیجه، خشکی دهان، بی‌خوابی، دیس‌فانکشن سکوال، کاهش وزن، کاهش فشار خون، لرزش، اختلالات پریود، دردهای عضلانی و مفصلی، وزوز کردن گوش و خارش و بثورات پوستی، سیندرم ترشح زیادی ADH و اکیموز می‌باشند.

و باعث آهسته شدن انحلال استخوان شده و در نتیجه برای پیشگیری و درمان اوستئوپروز از آن استفاده می‌شود. قرص‌های آكتونل ٥ میلی‌گرمی هستند. دوز روزانه این دارو برای درمان پوکی استخوان بعد از یائسگی ٥ میلی‌گرم در روز یا ٣٥ میلی‌گرم یک‌بار در هفته است که برای مورد اخیر نوعی از قرص‌های آكتونل به نام Actionel once a week ساخته شده که ٣٥ میلی‌گرمی می‌باشد. برای جلوگیری از اوستئوپروز دوز دارو ٥ میلی‌گرم در روز است. این دارو می‌تواند ایجاد عوارض گوارشی [مثل سوء هاضمه، تهوع، اسهال یا بیوست، تندگی مجرای مری (آشالازیا) و التهاب دوازدهه]، سرگیجه و سردرد، علایم شبیه انفلوآنزا، دردهای عضلانی- اسکلتی و به ندرت ایجاد ادم، کاهش وزن و ضایعات قرنیه‌ای بکند. قرص‌ها باید با یک لیوان آب در حالت ایستا و در معده خالی مصرف شوند. از خوردن قرص‌ها همراه مواد حاوی کلسیم مثل شیر و

