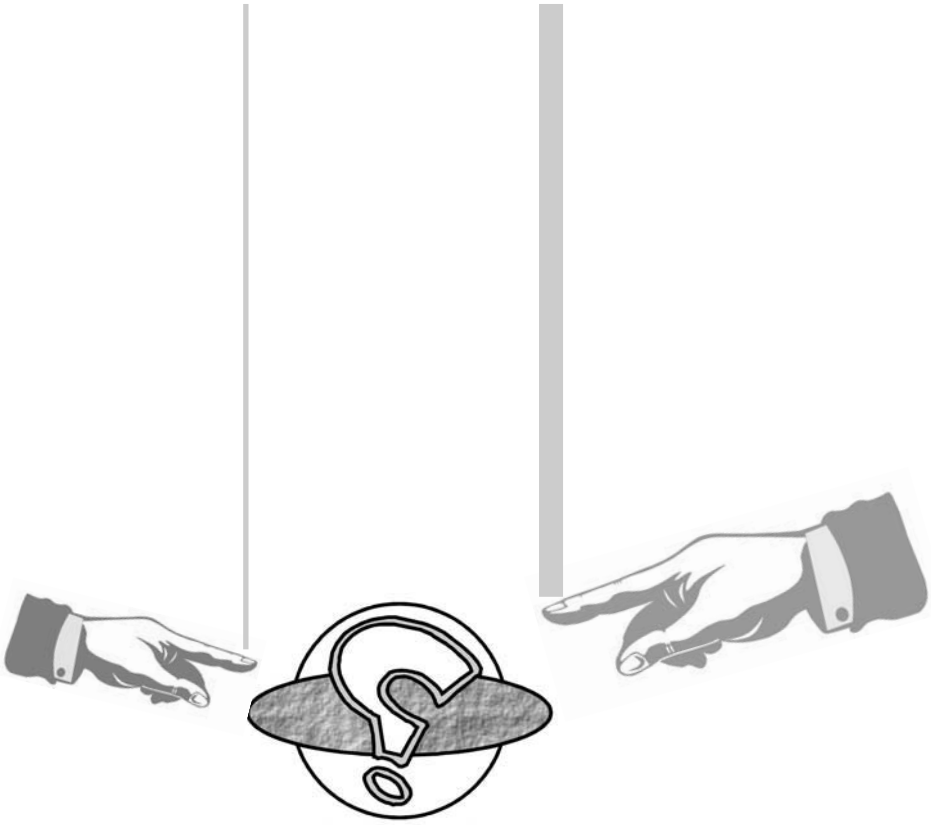


# پرسش و پاسخ علمی

**دکتر مرتضی ثمینی**
استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

**پرسش‌کننده:** آقای شاهین میرعمادی دانشجو از تهران درباره دو مقاله چاپ شده در شماره دی ماه سال ۱۳۸۵ ماهنامه رازی سئوالاتی را مطرح کرده‌اند که ذیلاً به ترتیب سئوالات را مطرح می‌کنیم تا نویسندگان محترم مقالات پاسخ آن‌ها را به دفتر ماهنامه ارسال دارند تا در شماره‌های بعدی در پاسخ سئوالات آقای شاهین میرعمادی درج شوند.

مقاله اول مقاله‌ای تحت عنوان «پیمیترکسد» است که توسط خانم **دکتر آناهیتا دینیاریان** و همکارانشان ترجمه شده است. آقای میرعمادی پرسیده‌اند که **۱ ـ** چرا Pemetrexed به‌صورت پیمیترکسد تلفظ یا ترجمه شده در حالی که در همین مقاله در چند مورد داروی هم‌گروه آن Methotrexate، به‌صورت متوترکسات ترجمه یا تلفظ شده است، در حالی که می‌بایستی میتوترکسیت ترجمه می‌شد (یا برعکس).

**۲ ـ** در صفحه ۳۱ نوشته شده که مشتقات گلوتامات پیمیترکسد به خاطر افزایش نیمه عمر، طول اثر بیشتری نسبت به پیمیترکسد دارند.

خواهشمند است درباره علت افزایش طول عمر مشتقات پلی‌گلوتامات توضیح داده شود.

**۳ ـ** در صفحه ۳۱ نوشته که پیمیترکسد سبب مهار شدن آنزیم‌های فولات چندگانه می‌شود. به نظر می‌رسد که این ترجمه صحیح نباشد. منظور مهار شدن هم‌زمان آنزیم‌های مختلف می‌باشد به عبارت دیگر این دارو از آنتی‌فولات‌های چند تارگتی (MTA) است یعنی سنتز پورین و سنتز تیمیدیلات و ضمناً دی‌هیدروفولات ردوکتاز را مهار می‌کند. لطفاً مترجمین مقاله نظر خود را در این مورد مرقوم فرمایند.

**۴ ـ** آیا مترجمین مقاله مطمئن هستند که به موجب نوشته صفحه ۴۵ مقاله، به بیمارانی که می‌خواهند تحت درمان با پیمیترکسد قرار گیرند باید از یک هفته قبل ویتامین B12 به مقدار روزانه ۱۰۰۰ میلی‌گرم تزریق شود و آیا واقعاً اسید فولیک عموماً روزانه ۴۰۰ میلی‌گرم به این بیماران تجویز می‌شود.

مقاله دومی که آقای میرعمادی درباره آن سئوالاتی را مطرح کرده‌اند مقاله‌ای تحت عنوان «داروهای کاهنده چربی خون» است که توسط خانم **دکتر سودابه علی‌دادی** از واحد علمی شرکت داروسازی اسوه ترجمه شده و در صفحه ۵۴ الی ۵۷ شماره دی ماه سال ۱۳۸۵ در ماهنامه رازی به چاپ رسیده است. سئوالات آقای میرعمادی به شرح زیر می‌باشند:

**۱ ـ** در صفحه ۵۵ از دارویی به نام پاراواستاتین نام برده شده است. آیا منظورشان پراواستاتین (Pravastatin) است یا داروی جدیدی به این نام وجود دارد. لطفاً در این مورد توضیح داده شود.

**۲ ـ** در صفحه ۵۷ نوشته شده که فیبرات‌ها با تحریک گیرنده RRAR-α اثر هیپولیپیدمی ایجاد می‌کنند آیا این گیرنده جدیدی است یا این که منظور همان PPAR-α بوده است. در هر صورت خواهشمندم در مورد محل استقرار این گیرنده‌ها در سلول‌های هدف و ارتباط آن‌ها با درمان هیپرلیپیدمی توضیحاتی را مرقوم بفرمایند. از نویسندگان مقالات خانم دکتر دینیاریان و خانم دکتر علی‌دادی خواهشمندیم پاسخ سئوالات را هر چه سریع‌تر به دفتر ماهنامه رازی ارسال دارند تا در پاسخ سئوالات آقای میرعمادی در شماره آینده به چاپ برسند.

**پرسش‌کننده:** خانم دکتر اندام از تهران پرسیده که تزریق عضلانی گلوکز هیپرتونیک چه عوارضی دارد و آیا می‌تواند آسیب اعصاب را باعث شود؟

در پاسخ خانم دکتر اندام عرض می‌کنیم که دکستروز را نباید عضلانی یا زیرجلدی تزریق نمود. دکستروز معمولاً برای تامین کالری و رساندن آب به بدن از راه داخل وریدی به‌صورت ۵ درصد که ایزواسموتیک با مایعات بدن است استفاده می‌شود. ولی از دکستروز هیپرتونیک (۲۰ درصد) نیز در شرایطی که تامین کالری در حداقل حجم آب لازم باشد استفاده می‌شود. از دکستروز ۵۰ درصد فقط در درمان هیپوگلیسمی ناشی از تزریق انسولین با دوز زیاد برای درمان شوک انسولینی استفاده می‌شود. تزریق زیرجلدی و عضلانی آن می‌تواند ایجاد تحریک و نکروز موضعی بکند به علاوه می‌تواند باعث تجمع موقتی الکترولیت خارج سلولی در ناحیه

تزریق شده و منجر به کاهش حجم ادرار و کولاپس جریانی گردد. اگر راه زیرجلدی انتخاب شود بهتر است از دکستروز همراه سالین استفاده شود. وقتی دکستروز هیپرتونیک سریع داخل وریدی تزریق شود باعث دِهیدراسیون سلولی می شود که می‌تواند برای درمان ادم مغزی، شوک و کولاپس جریانی سودمند باشد. برای تزریق دکستروز هیپرتونیک داخل وریدی به علت احتمال بروز تحریک موضعی باید از وریدهای بزرگ مرکزی استفاده شود. محلول‌های هیپرتونیک دکستروز همچنین از راه داخل وریدی برای ایجاد دیورزاسموتیک مصرف می‌شود زیرا وقتی گلوکز در مایع پالایش، بیشتر از مقداری که بازجذب می‌یابد حضور داشته باشد می‌تواند باعث دفع مقدار اکی‌والان آب شود. حداکثر دوز دکستروز ۵۰ درصد ۵۰ میلی‌لیتر است.

**پرسش‌کننده:** خانم دکتر ... خواسته‌اند که آقای دکتر خیراله غلامی توضیح دهند که پاسخ WHO برای گزارش ADR ایران درباره مواردی چون مرگ‌های ایجاد شده از تزریق اشتباهی پتاسیم کلراید به جای مترونیدازول، مرگ ناشی از تزریق سرم حیوانی در انسان و یا تزریق اشتباهی سوکسینیل کولین به جای داروی ضددرد و شل‌کننده عضلانی چه بوده است؟ این موارد در سرمقاله دی ماه سال ۸۵ ماهنامه رازی به قلم آقای دکتر غلامی درج شده و مسلماً وقوع این حوادث از طرف ADR ایران به WHO گزارش شده است. آیا WHO این موارد را جزو موارد مربوط به ADR به حساب می‌آورد و اصولاً مناسبت و ارتباط مصرف اشتباهی با عارضه دارو چه می‌باشد و آیا اشتباه پرسنل مسئول مصرف دارو را می‌توان به گردن ملکول دارو انداخته و آن را در ADR بررسی نمود.

**پرسش‌کننده:** آقای عباس روشن‌روان از اراک پرسیده‌اند که روش‌های صحیح تزریق سفتری‌آکسون (ceftriaxone) چیست و مقدار مورد نیاز به این آنتی‌بیوتیک در سنین مختلف چقدر است؟

در پاسخ آقای روشن روان عرض می‌کنیم که سفتری‌آکسون می‌تواند از راه داخل عضلانی و داخل وریدی مصرف شود. از راه داخل عضلانی به خوبی جذب می‌شود. دوز آن در بزرگسالان ۱ تا ۲ گرم هر ۱۲ تا ۲۴ ساعت است (بسته به نوع و شدت عفونت). تزریق عضلانی باید به‌صورت عمقی صورت گیرد و از راه داخل وریدی حداقل باید در عرض ۲ تا ۴ دقیقه تزریق شود. دارو می‌تواند از طریق داخل وریدی به‌صورت اینفیوژن مصرف شود. حداکثر دوز آن ۲ گرم هر ۱۲ ساعت برای درمان مننژیت می‌باشد. از راه داخل عضلانی دوزهای بیش از یک گرم در دو ناحیه تزریق می‌شود. اینفیوژن سدیم سفتری‌آکسون در گلوکز ۵ تا ۱۰ درصد یا سدیم کلراید ۰/۹ درصد ویژه تزریق وریدی انجام می‌گیرد. معمولاً ۲ گرم دارو در ۴۰ میلی‌لیتر مایع اینفیوژن حل شده و در عرض ۳۰ دقیقه (۶۰ دقیقه در نوزادان) تزریق می‌شود. نباید با مایعات اینفیوژن حاوی کلسیم (مانند محلول رینگر) تزریق شود. در بچه‌های زیر ۵۰ کیلوگرم دارو می‌تواند عضلانی عمقی یا در عرض ۲ تا ۴ دقیقه از راه وریدی و یا از راه اینفیوژن وریدی ۲۰ تا ۵۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم در روز تزریق شود.

(در عفونت‌های شدید روزانه می‌تواند تا ۸۰mg/kg تجویز شود). دوزهای بالای ۵۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم فقط از راه اینفیوژن تجویز می‌شود. بچه‌های بالای ۵۰ کیلوگرم، دوز آدولت دریافت می‌کنند. در نوزادان زیر یک هفته دوز دارو هر ۲۴ ساعت ۵۰mg/kg و در نوزادان بالای یک هفته در صورتی که وزن ۲ کیلو یا زیر ۲ کیلو باشد دوز هر ۲۴ ساعت ۷۵mg/kg ـ ۵۰ می‌باشد.

دوز سفتری‌آکسون در سوزاک ساده در بزرگسالان ۲۵۰ میلی‌گرم به‌صورت تک دوز است که عضلانی عمقی تزریق می شود. در نوزادان برای پیشگیری از عفونت‌های گونوکوکی ۵۰mg/kg ـ ۲۵ به‌صورت تک دوز و برای درمان عفونت‌های گونوکوکی ۵۰mg/kg ـ ۲۵ هر ۲۴ ساعت به مدت ۱۰ تا ۱۴ روز تجویز می‌شود. دوز روزانه نباید بیش از ۱۲۵mg باشد. در بچه‌ها، برای درمان عفونت‌های گونوکوکی ساده، ۱۲۵ میلی‌گرم به‌صورت تک دوز عضلانی همراه داکسی‌سایکلین، و در عفونت‌های گونوکوکی complicated، ۵۰ ـ ۲۵ میلی‌گرم برای کیلوگرم در روز به‌صورت تک دوز تجویز می شود که در مورد عفونت منتشر باید ۷ روز تکرار شود. در بچه‌های بالای ۴۵ کیلوگرم برای عفونت‌های گونوکوکی منتشر یک گرم در روز تجویز می‌شود.

دوز سفتری آکسون برای Surgical prophylaxis یک گرم ۳۰ دقیقه تا ۲ ساعت قبل از جراحی است.

**پرسش کننده:** آقای نادر اربابی از تهران اطلاعاتی درباره Sustiva و Norvir خواسته‌اند. در پاسخ آقای اربابی عرض می‌کنیم که این دو دارو از داروهای ضدرترو ویروس می‌باشند که اسامی جنریک آن‌ها به ترتیب افاویرنز (Efavirenz) و ریتوناویر (Ritonavir) می‌باشد. افاویرنز از داروهای گروه مهار کننده غیرنوکلئوزیدی ریورس‌ترنس‌کریپتاز (NNRTI) بوده ولی ریتوناویر از داروهای گروه مهارکننده پروتئاز PIs است. هر دو دارو برای درمان آلودگی با HIV مصرف می‌شوند و باید همراه با حداقل دو داروی ضدترووویروس دیگر مصرف شوند.

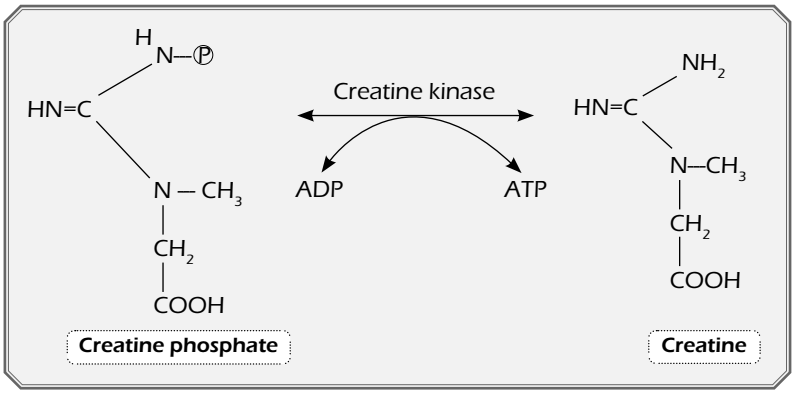
دوز افاویرنز در بچه‌ها حدود ۲۰۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم در روز و در بزرگسالان ۶۰۰ میلی‌گرم در روز می‌باشد و نباید به‌صورت تنها مصرف شود. دوز ریتوناویر در بچه‌ها ۲۵۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم برای هر مترمربع سطح بدن دو بار در روز و در بزرگسالان ۶۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز است. دوز ریتوناویر موقع توام درمانی با داروهای دیگر باید تعدیل شود. به‌عنوان مثال همراه با ۸۰۰ میلی‌گرم ایندیناویر ۲ بار در روز، دوز ریتوناویر ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز بوده و همراه با ۴۰۰ میلی‌گرم ایندیناویر ۲ بار در روز، ۴۰۰ میلی‌گرم ریتوناویر ۲ بار در روز می‌باشد. با تیپ‌راناویر (۲۵۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز) دوز ریتوناویر ۲۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز می‌باشد. آقای اربابی و سایر خوانندگان عزیز می‌توانند برای به دست آوردن اطلاعات بیشتر درباره تیپ‌راناویر به مقاله‌ای تحت عنوان «ملکول‌های دارویی تایید شده توسط FDA» که توسط همکار گرامی آقای دکتر روشن ضمیر در صفحه ۱۴ دی ماه سال ۸۵ ماهنامه رازی چاپ شده مراجعه نمایند. از عوارض جانبی مهم افاویرنز می‌توان به سرگیجه، بی‌خوابی،

بثورات پوستی، افزایش کلسترول توتال و HDL خون، تهوع و اسهال می‌باشد. از عوارض جانبی مهم ریتوناویر می‌توان به دسی‌لیپیدمی (بالا رفتن کلسترول و تری‌گلیسریدها) و تجمع چربی‌ها در شکم، پشت گردن، صورت و بزرگ شدن سینه‌ها و هیپرگلیسمی، بثورات پوستی و آسیب کبدی، تهوع، استفراغ و اسهال را نام برد.

مصرف افاویرنز همراه با داروهایی مثل سیزاپراید، میدازولام، تریازولام و آلکالوئیدهای ارگو منجر به ایجاد سمیت شدید توسط این داوها می‌شود. مصرف ریتوناویر همچنین همراه داروهایی مثل آمیودارون، سیزاپراید، بنزودیازپین‌ها (میدازولام، تریازولام) آلکالوئیدهای ارگو (ارگوتامین، دی‌هیدروارگوتامین، ارگونوین) باعث افزایش غلظت خونی و سمیت این داروها می‌گردد و لذا مصرف هم‌زمان آن‌ها ممنوع می‌باشد. ریتوناویر در ضمن باعث افزایش غلظت خونی داروهای مهارکننده HMG-CoA ردوکتاز شده و خطر میوپاتی و رابدومیولایزیر توسط این داروها را افزایش می‌دهد. غلظت خونی سیلدنافیل، تادالافیل و واردنافیل توسط ریتوناویر افزایش می‌یابد. ریتوناویر همچنین می‌تواند غلظت خونی بعضی از داروها از جمله تئوفیلین، اتینیل استرادیول، وارفارین و فنی‌توئین را کاهش دهد.

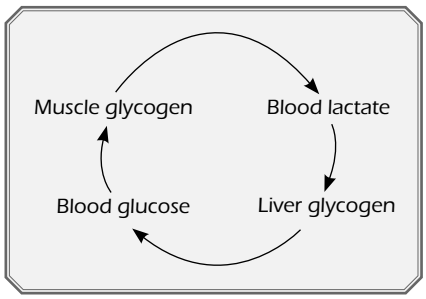
**پرسش‌کننده:** آقای اکبر سالارزاده از کرمانشاه اطلاعاتی درباره نقش کره‌آتین فسفات و اسید لاکتیک در عضله خواسته‌اند. در پاسخ این سئوال به طور خلاصه می‌توان گفت که عضلات اسکلتی در شرایطی که تولید ATP مازاد بر میزان مصرف باشد (یعنی وقتی سلول‌ها غیرفعال هستند) فسفات غنی از انرژی به‌صورت کره‌آتین فسفات (فسفوکره‌آتین) ذخیره می‌شود. کره‌آتین فسفات در عضله در داخل سیتوپلاسم است و می‌تواند فوری در دسترس پروتئین‌های انقباضی قرار گیرد. وقتی در عضله انقباض رخ می‌دهد غلظت ATP پایین می‌آید و غلظت ADP بالا می‌رود. این شرایط باعث می‌شود که کره‌آتین فسفات تحت تاثیر کره‌آتین کیناز تبدیل به کره‌آتین شده و مجدداً ATP تولید کند.

البته راه اصلی تولید ATP، مسیر امبدن میرهوف



است که در آن گلوکز در سیتوپلاسم سلول تبدیل به اسید پیرویک می‌شود و اسید پیرویک در میتوکندری‌ها اکسیده شده و تولید ATP می‌کند. در شرایطی کار عضلانی شدید، ATP سریع‌تر از آن که تولید می شود مصرف می‌گردد. افزایش ساخته شدن ADP باعث افزایش تولید اسید پیرویک و آهسته شدن تولید NAD از NADH شده و NAD به‌عنوان ترمز روی گلیکولیز عمل می‌کند. از آنجایی که عضله دارای آنزیم سیتوپلاسمیک به نام لاکتات دهیدروژناز است در این شرایط پیروات را به لاکتات تبدیل می‌کند و تولید اسید لاکتیک منجر به تولید یون $H^+$ شده و pH در عضله در حین کار کردن کم می‌شود. کاهش pH باعث آزاد شدن اکسیژن از هموگلوبین خون شده و لذا کمبود اکسیژن به حداقل می‌رسد.

اسید لاکتیک تولید شده در عضلات اسکلتی دفع نمی‌شود بلکه وارد خون شده و در بافت‌های دیگر متابولیزه می‌شود. قلب می‌تواند آن را مستقیماً به‌عنوان سوخت مورد استفاده قرار دهد ولی قسمت اعظم آن در کبد تبدیل به گلوکز شده (گلوکونئوژنزیز) و به‌صورت گلیکوژن ذخیره شود.



(The Cori cycle)

بعد گلیکوژن کبد گلوکز آزاد کرده و گلوکز مجدداً در عضله اسکلتی به‌صورت گلیکوژن ذخیره می‌شود که این سیکل به نام سیکل کوری (Cori cycle) نامیده می شود.

به طوری که قبلاً اشاره شد عضلات اسکلتی high energy phasphate مازاد را به‌صورت کره‌آتی فسفات ذخیره می‌کنند که مورد سئوال آقای سالارزاده بود. اضافه می‌کنیم که متابولیت نهایی فسفوکره‌آتیت به‌صورت کره‌آتی‌نین (که کره‌آتین حلقوی و آنیدر) از ادرار دفع می‌شود و اندازه‌گیری میزان دفع آن به‌عنوان یک شاخص تشخیصی برای عملکرد کلیه (کلیرنس کره‌آتی‌نین) و توده عضلانی به کار می‌رود.