



گزیده‌های منتهای بیست

گزیده مطالب رازی، بیست سال پیش از این در همین ماه

گردآوری و تدوین: دکتر مجتبی سرکندی

مقدمه

زیرعنوان بالا مطالبی از رازی ۲۰ سال پیش در همین ماه ارایه می‌شود. گذشت ۲۴ سال و خرده‌ای از انتشار اولین شماره رازی، نامه اعمالمان را آن قدر قطور و سنگین کرده است که بشود گاه که دلمان تنگ آن روزها می‌شود، به شماره سنگین و وزین صحافی شده هر سال نگاهی بیاندازیم، توفقی بکنیم صفحاتی چند از آن‌ها را بخوانیم و... حالمان خوب شود. آن قدر انرژی بگیریم که هم چون مدیرمسئول محترم و سردبیر نازنین پا بر زمین محکم کنیم که: «به هر حال ما ادامه خواهیم داد». این سر زدن‌ها به شماره‌های پیشین ایده‌ای را در ذهن نشانند که گزیده‌هایی از همان شماره و صفحات مشابه ماه انتشاراتی فعلی مان گزین کنیم و شما را نیز در این «دل‌شدگی» با خودمان شریک نماییم. خواننده‌های قدیمی آن روزها برایشان زنده می‌شود و تازه خواننده‌های رازی هم پی می‌برند که بیست سال پیش رازی در مورد عرصه دارو در ایران و جهان چه نوشت. به هر حال، به جستجوی زمان از دست رفته برآمدیم که با قدری اغراق و اغماض و با استعاره‌ای ادبی «بهبشت گمشده» دست به قلم‌های رازی بوده است، بهشت گمشده‌ای که گفته‌اند: «بهبشت گمشده» همان گذشته‌ای است که برای همیشه از دست داده‌ایم، ولی ما قطعاتی از آن گذشته را در جلد‌های صحافی شده از تعرض زمانه مصون داشته‌ایم.

* * *

مطالب این شماره گزیده‌ها به شرح زیر است:

- ۱ - فهرست مطالب در شماره خرداد ماه ۱۳۷۵ / به کوشش دکتر مجتبی سرکندی
- ۲ - کینین برای درمان گرفتگی شبانه عضله ساق پا / دکتر سیدمحمد صدر
- ۳ - داروهای ترومبولیتیک: استرپتوکیناز و t-PA / دکتر محمد حسینی
- ۴ - دمیدن در آتش هالسیون / دکتر مجتبی سرکندی



فهرست مقالات خرداد ماه ۱۳۷۵

تهیه و تنظیم: دکتر مجتبی سرکندی

عنوان	
سر مقاله	لبخند به مردم / دکتر سیدمحمد صدر
علمی	داروها و کلیه / دکتر مرتضی ثمینی
	کینین برای درمان گرفتگی شبانه عضله ساق پا / دکتر سیدمحمد صدر
	اندازه‌گیری و تغییرات غلظت HDL سرم در مردان و زنان / دکتر محمود دوستی
	داروهای ترومبولیتیک - استرپتوکیناز و t-PA / دکتر محمد حسینی
	پرسش و پاسخ علمی / دکتر مرتضی ثمینی
رازی	دمیدن در آتش هالسیون / دکتر مجتبی سرکندی
	عصر تنوع استراتژیک در جهان داروسازی / دکتر علی منتصری، دکتر ساسان نصوحی
	سؤال از ما پاسخ از شما / هیئت تحریریه رازی
	دیدگاه‌ها
	رازی و خوانندگان
گردهمایی‌های علوم پزشکی	



کینین

برای درمان گرفتگی شبانه عضله ساق پا

ترجمه: دکتر سید محمد صدر

چه در موقع ورزش شدید و یا بعد از آن می‌تواند تحت تأثیر قرار بگیرد. این مقاله روی گرفتگی‌های عضلانی که در حال استراحت اتفاق می‌افتند تمرکز دارد. این گرفتگی‌های عضلانی معمولاً در عضلات ساق پا یا در عضلات کوچک پا به‌ویژه در افراد سالمند و در شب ایجاد می‌شود. در یک بررسی که بر روی ۲۲۲ نفر از افراد ۶۰ ساله و بالاتر انجام گرفت. این نتایج به‌دست آمد: حدود ۱/۳ افراد در طی ۲ ماه قبل از مصاحبه به گرفتگی عضلانی در حال استراحت دچار شده بودند. این نسبت در افراد بالای ۸۰ سال سن تا ۱/۲ افراد افزایش یافت. در اغلب افراد، گرفتگی عضلانی به‌ندرت اتفاق می‌افتاد ولی در ۴۰ درصد آنان سه بار در هفته و در ۶ درصد افراد حداقل یکبار در ۲۴ ساعت ایجاد می‌شد.

زمانی که درمان‌های گرفتگی شبانه عضله ساق پا را در دوازده سال گذشته مرور می‌کنیم، به این نتیجه می‌رسیم که به جز کینین شواهدی مبنی بر مؤثر بودن درمان وجود ندارد. در این‌جا سوابق و مطالب منتشر شده در مقالات اصلی خود را مجدداً بررسی می‌کنیم تا تغییر یا عدم تغییر شرایط را دریابیم.

تاریخچه

گرفتگی‌های عضلانی از انواع دردهای ناپایدار هستند که معمولاً دقایقی طول می‌کشند و باعث اسپاسم عضله و یا گروهی از عضلات می‌شوند. شدت درد متفاوت است و بعد از یک فقره گرفتگی عضلانی، عضله تا مدت ۲۴ ساعت حساس باقی می‌ماند. هر گروه عضلانی چه در حالت استراحت و



اعلام کرد که به دلیل عدم اثبات اثر و نیز به دلیل آثار ناخواسته کینین، این دارو بعد از این نمی‌تواند برای درمان گرفتگی‌های عضلانی شبانه مصرف شود.

■ فارماکولوژی

کینین در اصل یک آکالوئید تولید شده از پوست درخت گنه گنه است و در درمان مالاریا به کار می‌رود و تحریک پذیری صفحه انتهایی عضلانی را نسبت به تحریکات عصبی کاهش می‌دهد و زمان تحریک ناپذیری عضله به انقباض بیشتر را افزایش می‌دهد. کینین بعد از مصرف خوراکی (به صورت سولفات یا بی سولفات)، تقریباً به صورت کامل از طریق روده جذب می‌شود و بعد از ۱ تا ۳ ساعت غلظت پلاسمایی آن به حداکثر می‌رسد. حدود ۷۰ درصد به پروتئین پلازما اتصال می‌یابد. کینین به وسیله کبد متابولیزه می‌شود و نیمه عمر پلاسمایی آن در افراد میان سال در حدود ۱۱ ساعت و در افراد بالای ۶۵ سال حدود ۱۸ ساعت است.

■ مطالعات بالینی

یازده آزمایش بالینی، اثر کینین در درمان گرفتگی عضلانی ساق پا را ارزیابی کرده است. آخرین بررسی انجام شده روی شش آزمایش از یازده آزمایش فوق می‌باشد. در این آزمایش‌ها که مجموعاً روی ۱۰۷ بیمار انجام گرفته است

●● گرفتگی‌های عضلانی از انواع دردهای ناپایدار هستند که معمولاً دقایقی طول می‌کشند و باعث اسپاسم عضله و یا گروهی از عضلات می‌شوند. ●●

تشخیص معمولاً به وسیله بیمار انجام می‌شود. بعضی اوقات ممکن است تشخیص گرفتگی عضلانی از کشیدگی ساده عضلانی، سندرم پاهای بی قرار (سندرم ایک بونز) که در آن خواب همراه با احساس ناخوشایند در پاها همراه است و فقط به وسیله حرکت التیام می‌یابد یا گرفتگی عضلانی همراه با بیماری (همان‌طور که در بیماری نرون حرکتی دیده می‌شود) ضروری باشد. گرفتگی عضلانی می‌تواند به وسیله اختلال‌های الکترولیتی مثل کاهش سدیم در خون یا در دوران حاملگی ایجاد شود و یا ممکن است در بیماران دیالیزی کلیوی ظاهر گردد و یا ممکن است اثر ناخواسته‌ای از داروها مثل مدرها (به دلیل کاهش الکترولیت)، نیفدمپین، سالبوتامول و تربوتالین باشد.

در سال ۱۹۴۰ برای اولین بار مفید بودن کینین جهت درمان گرفتگی عضلانی گزارش شده و این امر به طور پیوسته در British National Formulary و کتب درسی فارماکولوژی بالینی مورد تأکید قرار گرفته است. اخیراً سازمان دارو و غذا در آمریکا



بروز گرفتگی عضلانی کمتر بوده است). هم چنین کینین تعداد شب‌های همراه با گرفتگی عضلانی را تا بیش از ۱/۴ کاهش داد. بررسی‌های بعدی نشان داد که اثر مشخص دارو بعد از چهار هفته درمان ظاهر می‌شود. کینین روی شدت و مدت گرفتگی عضلانی در زمان شروع اثری ندارد. دو آزمایش بالینی که اثر کینین را روی گرفتگی عضلانی همراه با دیالیز ارزیابی کرده، اعلام داشته‌اند که کینین می‌تواند گرفتگی عضلانی ساق پا را کاهش دهد. ابتدا در یک مطالعه تصادفی و تحت کنترل با دارونما بر روی ۹ بیمار که ۱۲ هفته به طول انجامید، تجویز کینین سولفات با دوز ۳۲۰ میلی گرم و به صورت خوراکی قبل از شروع هر دوره دیالیز باعث کاهش تعداد گرفتگی عضلانی گردید ولی روی شدت آن اثر نداشت. در آزمایش دوم، یک مقایسه اتفاقی و دوسویه کور روی ۴۰ بیمار دیالیزی نشان داد که مصرف خوراکی ۳۲۵ میلی گرم کینین یا ۴۰۰ واحد ویتامین E قبل از خواب و برای مدت ۲ ماه دارای اثر مساوی بر روی کاهش تعداد و شدت گرفتگی عضلانی می‌باشند. هر دو دارو مؤثرتر از دارونما بودند. اثر ویتامین E هنوز به خوبی مشخص نگردیده، زیرا در مطالعاتی که روی ۲۷ بیمار (شامل بررسی معالجه گرفتگی‌های عضلانی پا) و به مدت ۴ هفته و در مقایسه با کینین سولفات (۲۰۰ mg) به هنگام شام و

و همگی به صورت تصادفی، دو سویه کور، تحت کنترل با دارونما و متقاطع بوده اند، اثر کینین با دارونما در درمان گرفتگی عضلانی شبانه ساق پا مقایسه گردیده است. بقیه آزمایش‌ها به دلیل تصادفی نبودن، متقاطع نبودن یا درگیر بودن بیماران در دیالیز مورد بررسی و تحلیل قرار نگرفتند.

●● کینین در اصل یک آکالوئید تولید شده از پوست درخت گنه گنه است و در درمان مالاریا به کار می‌رود و تحریک پذیری صفحه انتهایی عضلانی را نسبت به تحریکات عصبی کاهش می‌دهد و زمان تحریک ناپذیری عضله به انقباض بیشتر را افزایش می‌دهد. ●●

در این بررسی مدت آزمایشات انتخاب شده بین ۱۴ تا ۳۰ روز بوده است و به همین لحاظ مقایسه نتایج این آزمایش‌ها بسیار دشوار می‌باشد. جهت تطابق و اصلاح این امر، بررسی کنندگان نتایج ۱۴ روز را به ۳۰ روز تعمیم داده اند. مصرف سولفات کینین به صورت تک دوز ۲۰۰ یا ۳۰۰ میلی گرمی، قبل از خواب تا ۴ هفته، اثر بهتری از دارونما در جلوگیری از بروز گرفتگی عضلانی داشته است (۸۱۸۳ مورد



مشکل است. اکثر آثار ناخواسته گزارش شده مربوط به بیمارانی است که کینین را برای درمان مالاریا مصرف می‌کنند. وقوع آثار ناخواسته کینین با مقدار مصرف پایین که برای درمان گرفتگی عضلانی ساق یا مصرف می‌شود دانسته نیست. در اطلاعات موجود از آزمایش‌هایی که در بررسی ذکر شده از آن‌ها استفاده شده بود تعداد بسیار کمی بیمار با آثار ناخواسته وجود داشت که کینین را برای یک دوره چهار هفته‌ای مصرف کرده بودند. یک بیمار مبتلا به لوکوپنی و ترومبوسیتوپنی گردید که ۳ روز بعد از قطع مصرف دارو این عوارض برطرف شد. کینین در صورت مصرف همزمان ممکن است باعث افزایش غلظت پلاسمایی دیگوکسین بشود.

■ موارد منع استعمال

کینین در افراد زیر نباید مصرف شود:
 زنان حامله، زنانی که ممکن است حامله شوند، بیمارانی که به کینین حساسیت زیاد دارند، بیمارانی مبتلا به ترومبوسیتوپنی پورپورا که همراه با خوردن قبلی کینین بوده است، بیمارانی که سابقه آنمی همولیتیک دارند (برای مثال تب آب سیاه)، بیمارانی که دارای نقص در آنزیم گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز هستند و بیمارانی مبتلا به التهاب عصب بینایی.

۳۰۰ mg در موقع خواب) انجام پذیرفته نشان داده‌اند که کینین باعث کاهش تکرار گرفتگی‌های عضلانی و اختلال در خواب می‌شود، در حالی که ویتامین E (۸۰۰ واحد در موقع خواب) فاقد چنین اثری بوده است.

■ آثار ناخواسته و تداخل‌ها

مصرف درازمدت کینین می‌تواند باعث وزوز گوش، سردرد، تهوع و اختلالات در دید (تمام مشخصات سینکونیسیم یا مسمومیت با آلكالوئیدهای گنه گنه) بشود. هم چنین ممکن است واکنش‌های افزایش حساسیت از قبیل آنژیوادم، ترمبوسیتوپنی (کاهش تعداد پلاکت‌های خون محیطی)، همولیز داخل عروقی و پن سیتوپنیا (کم شدن غیر عادی تمام عناصر سلولی خون) ایجاد شود.

●● گرفتگی عضلانی می‌تواند به وسیله کشش آرام عضله مربوط و یا انقباض شدید عضله مقابل تسکین یابد. ●●

آثار ناخواسته دیگر شامل هیاتیت کرانولوماتوس، بروز حساسیت به نور در پوست و کاهش قند خون می‌باشد. مصرف بیش از حد کینین باعث نقص دائمی در دید، آریتمی قلبی و مرگ می‌شود و درمان در این حالت (مصرف بیش از حد) بسیار



■ درمان‌های دیگر برای گرفتگی عضلانی

گرفتگی عضلانی می‌تواند به‌وسیله کشش آرام عضله مربوط و یا انقباض شدید عضله مقابل تسکین یابد. به‌عنوان مثال، برای گرفتگی عضلانی ماهیچه ساق پا باید مفصل سر پا خم شود در حالی که مفصل زانو کشیده می‌شود. در یک مطالعه بدون کنترل بر روی ۴۳ بیمار، کشش آرام عضله ساق پا به‌صورت سه بار در روز و برای چندین روز متوالی گرفتگی عضلانی را متوقف کرد. روش‌های غیر دارویی دیگری برای جلوگیری از گرفتگی عضلانی به‌کار رفته است که نتایج اثر بخشی از آن‌ها منتشر نشده است. اقدامات دیگر شامل بالا نگاه داشتن پا نسبت به رختخواب و یا بالا نگاه داشتن سر نسبت به رختخواب، تحریک الکتریکی عضله مربوط از راه پوست و حتی قرار دادن یک مغناطیس در زیر عضله گرفتار می‌باشد.

یک روش دارو درمانی دیگر در یک آزمایش تحت کنترل ارزیابی شده است. تجویز ۳۰ میلی گرم از نفتیدروفوریل اگزالات (Naftidrofuryl Oxalate) به‌صورت ترکیب آهسته رهش، دو بار در روز، در یک مطالعه دوسویه کور و تحت کنترل با دارونما روی ۱۴ بیمار، مؤثرتر از دارونما در کاهش تکرار گرفتگی عضلانی عمل کرد و به میزان ۳۳ درصد روزهای بدون گرفتگی عضلانی را افزایش داد. بررسی‌های بیشتری برای این آزمایش کوچک مورد نیاز است.

■ نتیجه

گرفتگی عضلانی ساق پا در حالت استراحت و به‌ویژه در بزرگسالان یک امر عادی است. موارد فردی را می‌توان به‌وسیله کشش عضله تحت تاثیر متوقف نمود و امکان جلوگیری از گرفتگی‌های عضلانی بیشتر توسط کشش منظم وجود دارد. در بیمارانی که گرفتگی عضلانی مکرر و بسیار دردناک است، تعداد دفعات گرفتگی عضلانی به‌وسیله ۲۰۰ یا ۳۰۰ میلی گرم مصرف شبانه کینین کاهش می‌یابد، ولی اثری بر شدت و مدت گرفتگی عضلانی ندارد. این اثر ممکن است تا چهار هفته ظاهر نشود.

در صورت ایجاد تسکین، درمان می‌تواند ادامه یابد ولی هر چند وقت یکبار (مثلاً هر سه ماه) باید درمان قطع شود تا مشخص گردد که ادامه آن مورد نیاز است یا نه. کینین به‌ویژه در صورت مصرف بیش از حد می‌تواند آثار ناخواسته شدید ایجاد نماید. بروز آثار ناخواسته با مقدار مصرفی کینین برای درمان گرفتگی عضلانی مشخص نیست. باید اخطار لازم در مورد این خطرات به بیماران داده شود و کینین نباید برای افرادی که منع مصرف دارند، تجویز شود. قبل از شروع درمان باید امکان درمان پذیری عواملی که موجب بروز گرفتگی عضلانی می‌شوند، نیز مورد بررسی قرار گیرد.

منبع

Quinine for nocturnal leg cramps. DTB. 34 (1): 7-8, 1996.



داروهای ترومبولیتیک :

استرپتوکیناز و t-PA

دکتر محمد حسینی

به حل لخته خونی می‌باشد. بعداً مشخص شد که این ترکیب یک آنزیم نبوده بلکه با اتصال به پلاسمینوژن موجب تغییر شکل پلاسمینوژن و تبدیل آن با پلاسمین می‌شود. پلاسمین نیز موجب تجزیه لخته فیبرینی می‌گردد.

علاوه بر این، بعدها مشخص گردید که ادرار و همین‌طور عصاره حاصل از بعضی بافت‌ها نیز حاوی مواد ترومبولیتیک می‌باشند. در اواخر دهه ۱۹۷۰ مشخص شد که در این مواد ترکیباتی وجود دارد که باعث فعال شدن پلاسمینوژن و در نتیجه، تجزیه لخته فیبرینی می‌شود.

ترکیب موجود در ادرار را اورکیناز (Urokinase)

امروزه داروهای ترومبولیتیک به‌عنوان درمان استاندارد در انفارکتوس حاد میوکارد، ترومبوزهای وریدی، انسداد شریان‌های محیطی، آمبولی ریوی و اخیراً بعضی انواع سکت‌های مغزی مورد استفاده قرار می‌گیرند. در حقیقت استفاده از این ترکیبات مربوط می‌شود به حدود ۳۷ سال پیش (۱۹۵۹) که اول بار فلچر و همکارانش استفاده از استرپتوکیناز در انفارکتوس میوکارد را گزارش نمودند. کشف اثر ترومبولیتیک استرپتوکیناز در آزمایشگاه بر می‌گردد به سال ۱۹۳۳، تلت و گارنر نشان دادند که استرپتوکوک‌های همولیتیک پروتئینی به نام استرپتوکیناز تولید می‌کنند که این پروتئین قادر



شریان مسدود شده موجب برقراری جریان خون و کاهش در آسیب بافت قلب می‌شود. در همین مطالعه گزارش کرده‌اند که مرگ‌ومیر یک ماهه بعد از آنفارتوس و داروی ترومبولیتیک در آن‌هایی که تحت درمان با tPA قرار گرفته‌اند، ۱۴ درصد کمتر از بیمارانی بوده که تحت درمان با استرپتوکیناز قرار داشته‌اند.

با توسعه گسترده مصرف این دو دارو، امروزه اطلاعات زیادی در مورد این دو دارو به‌دست آمده است. از جمله اطلاعات حاصل، اطلاعات در مورد عوارض جانبی این دو دارو می‌باشد.

مهم‌ترین عارضه جانبی این دو دارو بروز خونریزی مغزی است که حدوداً در نیم تا یک درصد از بیماران ظاهر می‌شود و بروز آن در دریافت کنندگان tPA اندکی بالاتر از دریافت کنندگان استرپتوکیناز گزارش شده است. از مهم‌ترین عوارض گزارش شده تولید آنتی بادی بر ضد دارو می‌باشد. از آنجا که tPA یک ترکیب طبیعی بدن می‌باشد، بنابراین، مصرف اشکال دارویی آن در بدن تولید آنتی بادی نمی‌نماید اما استرپتوکیناز به شدت آنتی ژنیک می‌باشد (۱).

به دنبال تزریق داخل وریدی یا حتی مصرف رکتال استرپتوکیناز تیترا آنتی بادی ضد استرپتوکیناز در بدن چند صد بار افزایش می‌یابد (۱). در این زمینه گزارش شده است که مقاومت در برابر اثرات درمانی استرپتوکیناز به دلیل اثرات آنتی ژنیک و تولید آنتی بادی در بدن می‌باشد (۳، ۴، ۵، ۶). مصرف استرپتوکیناز موجب تولید آنتی بادی

و ترکیب موجود در عصاره بافتی را فعال کننده پلاسمینوژن بافتی (Activator tissue plasminogen) یا t-PA نامیدند. بعداً این دو ماده را از طریق بیوتکنولوژی به صورت فرآورده دارویی تهیه نمودند. اورکیناز به دلایل مختلف خیلی مورد توجه قرار نگرفت اما tPA با استقبال زیاد روبه رو شد و مطالعات زیادی روی آن صورت گرفت و از سال ۱۹۸۷ در آمریکا و اروپا ثبت و مورد استفاده قرار گرفت. در حقیقت با انجام مطالعات بالینی با استفاده از tPA و استرپتوکیناز مصرف این دو دارو در زمینه‌های مختلف نیز رو به فزونی گذارد به طوری که امروزه این دو دارو به‌عنوان درمان استاندارد در آنفارتوس حاد میوکارد مورد استفاده قرار می‌گیرند (۴، ۱).

●● امروزه استرپتوکیناز و tPA به‌عنوان درمان استاندارد در انفارکتوس حاد میوکارد مورد استفاده قرار می‌گیرند. ●●

علی‌رغم شباهت در عمل، تفاوت‌هایی نیز بین این دو دارو وجود دارد. از جمله این تفاوت‌ها تاثیر سریعتر tPA در بازگشایی شریان مسدود شده کرونر می‌باشد. مطالعه بین‌المللی Gusto نشان داد که ۹۰ دقیقه بعد از تجویز tPA، در ۸۱ درصد از موارد شریان کرونر بازگشایی شده در حالی که این عدد در بیماران دریافت کننده استرپتوکیناز ۴۳ درصد بوده است (۷). گفته می‌شود که تسریع در بازگشایی



افراد کسانی هستند که طی چند روز یا چند هفته قبل از انفارکتوس، به یک عفونت استرپتوکوکی مبتلا گشته و بنابراین، به طور طبیعی بدن آن‌ها علیه استرپتوکوک‌ها آنتی بادی تولید نموده است (۴، ۵).

●● مهم‌ترین عارضه جانبی این دو دارو بروز خونریزی مغزی است که حدوداً در نیم تا یک درصد از بیماران ظاهر می‌شود و بروز آن در دریافت کنندگان tPA اندکی بالاتر از دریافت کنندگان استرپتوکیناز گزارش شده است. ●●

از طرف دیگر، در زمینه این که کدام بیمار از کدام داروی ترومبولیتیک بیشتر بهره خواهد جست، مطالعات زیادی صورت گرفته است. در این زمینه گفته می‌شود در بیمارانی که ناحیه انفارکت بزرگ باشد، بیماران سالمند اثرات درمانی بیشتری از tPA خواهند گرفت. علاوه بر این، بیماران با انفارکت قدامی و آن‌هایی که طی ۴ ساعت اول بعد از شروع درد سینه به بیمارستان مراجعه می‌کنند، نیز کاندید درمان با tPA خواهند بود. بدیهی است بیماران آلرژیک به استرپتوکیناز، آن‌هایی که قبلاً یک بار از استرپتوکیناز استفاده کرده‌اند و یا حتی آن‌هایی که همین اواخر یک عفونت استرپتوکوکی داشته‌اند نیز بی‌تردید باید تحت درمان با tPA قرار بگیرند. در بیمارانی که ناحیه انفارکت کوچک بوده

می‌شود و این اثر از روز سوم مصرف دارو به خوبی قابل اندازه‌گیری بوده و بین روزهای هفتم تا دهم به حداکثر می‌رسد (۴). ابتدا گمان می‌رفت که بعد از گذشت چند ماه تیترا آنتی بادی کاهش خواهد یافت اما مطالعات انجام شده در چند سال اخیر ثابت کرده‌اند که متأسفانه، این اثر ممکن است تا بیش از ۴ سال دوام داشته باشد و تیترا آنتی بادی در بدن بیمار در حد قابل توجهی بالا بماند (۴، ۳). مصرف مجدد استرپتوکیناز در این بیماران می‌تواند با مشکلاتی از قبیل بروز واکنش‌های آلرژیک و بی‌اثر بودن دارو همراه باشد. بر این اساس کارخانه‌های سازنده دارو پیشنهاد نموده‌اند که تا حداقل ۶ ماه بعد از مصرف اولیه، این دارو را نباید مجدداً مصرف نمود. اما محققان و سازمان‌های دارویی معتقد هستند و توصیه نموده‌اند که تا زمانی که از پایین بودن تیترا آنتی بادی مطمئن نگشته ایم مصرف مجدد دارو جایز نمی‌باشد و به جهت این که آزمایش‌ها، بالا ماندن تیترا را تا ۴ سال نشان داده‌اند بنابراین، امروزه دستورالعمل‌های درمانی تاکید بر عدم مصرف مجدد استرپتوکیناز را دارند (۴). در این جا پیشنهاد شده که در صورت وقوع انفارکتوس دوم، بهتر است از داروی ترومبولیتیک دیگری که حاوی استرپتوکیناز نباشد استفاده نمود (۴، ۶، ۲). tPA به علت نداشتن اثرات آنتی ژنیک می‌تواند در صورت لزوم چندین بار مورد استفاده قرار گیرد. البته، بعضی از بیماران نیز وجود دارند که حتی بدون دریافت قبلی استرپتوکیناز، تیترا قابل توجهی از آنتی بادی ضد استرپتوکیناز در بدن دارند. این



یک دهه گذشته توانسته جان ده‌ها هزار نفر بیمار مبتلا به آنفارکتوس حاد میوکارد را نجات داده و با بازگشایی شریان کرونر از ضایعات بیشتر بافت قلبی نیز جلوگیری نماید.

و یا آن دسته از بیمارانی که احتمال بروز خونریزی مغزی در آن‌ها بالاست، کاندید دریافت استرپتوکیناز می‌باشند (۳، ۱).

تPA به علت نداشتن اثرات آنتی‌ژنیک می‌تواند در صورت لزوم چندین بار مورد استفاده قرار گیرد.

66

منابع

1. Bachmann F. : Fibrinolytic Agents. Fibrinolysis, 9 (Suppl.): 9-15, 1995.
2. Bachalter M.B: Are Streptokinase antibodies Clinically important. Br. Heart J, 70: 101-102, 1993.
3. Becker R.C. : Thrombolytic retreatment with tissue Plasminogen activator for thrombosed reinfarction and thrombotic Coronary reocclusion. Clin. Cardiol. 17:3-13,1994.
4. Elliot j.m. et al : Neutralizing antibodies to Streptokinase four years after intravenous thrombolytic therapy. Am. j. Cardiol. 71: 640-645, 1993.
5. Gemmill J.D., Hogg K.J. O'H1s W.S. : Predosing antibody levels and efficacy of thrombolytic drugs Containing streptokinase. Br. Heart j. 72: 222 - 225 1994.
6. Patel S., Jalihal S., Dutka D.P. & morris G.k.: Streptokinase neutralisation up to 866 days after intravenous Streptokinase for acute myocardial infarction. Br. Heart j. 70: 119-121,1993.
7. Ross A.M. : Resolving the Contraversies concerning thrombolysis in myocardial infarction. Fibrinolysis, 9 (suppl): 20- 22, 1995.

از جایی که تفکیک بیمارانی که دوشواری می‌باشد بنابراین، تصمیم نهایی این که در کدام بیمار کدام دارو باید استفاده شود به عهده پزشک مطلع و با تجربه می‌باشد. به هر طریق این دو دارو تحولی عظیم در زمینه درمان آنفارکتوس میوکارد پدید آورده‌اند و محققان معتقد هستند که تقریباً جایی برای پیشرفت بیشتر یا تولید داروی بهتر در این زمینه وجود ندارد یا بسیار غیر متحمل می‌باشد و بر این اساس باید سعی بر آن نماییم تا در مواقع لزوم، از این دو دارو به نحو احسن در جهت نجات بیمارانی مربوط استفاده نماییم.

به جز دو عارضه ذکر شده یعنی خونریزی مغزی و اثرات آنتی‌ژنیک، عارضه مهم دیگری برای استرپتوکیناز گزارش نشده است و این دارو طی



دمیدن در آتش هالسیون

ترجمه: دکتر مجتبی سرکندی

■ مقدمه

افرادی هستند که هر چند وقت یک بار با انتقادهای تند و تیز خود از طرح ژنریک، به رخ کشیدن معایب آن و مطرح کردن مساله کمبود دارو و... ادعا می کنند که اگر دست کمپانی های خارجی دارویی باز گذاشته شود و طرح تجارتي به جای طرح ژنریک بنشیند، تمام این معایب رفع می گردد. ترجمه فوق تلاشی است تا ماهیت این کمپانی های خارجی بهتر شناخته شود. این مقاله نشان می دهد که برای این شرکت ها، هیچ ساحتی مقدس تر از دلار نیست. خوانندگان باید توجه داشته باشند که این مسایل در آمریکا اتفاق افتاده است، یعنی جایی که FDA با اقتدار هر چه تمامتر به بررسی مشکلات و عوارض دارو و تجویز غیر

منطقی آن (از مرحله تایید و عرضه دارو به بازار تا مرحله نسخه نویسی و مصرف آن) می پردازد و خاطی را بسیار سخت تنبیه می کند، اما با این همه شاهد چنین صحنه هایی هستیم.

* * *

نیلا واکاسر (Nila Wacaser) در اتاق هتلی که هرگز سر و صدای مشاجره از آن شنیده نشده دو پسر جوان خود را با ضربات چاقو کشت. این زن اهل شهر کانزاس در سال ۱۹۸۷ به جنایت خویش اعتراف کرد و در ۱۹۸۸ محکوم به اعدام شد. با این وجود، قبل از اجرای حکم، دادگاه عالی میسوری محکومیت را به دلیل وجود نکته فنی بی اعتبار دانست و دستور بررسی مجدد داد و در نتیجه واکاسر برای ارایه دفاعی جدید به دادگاه برگشت.



روی دراکر (Dr. Roy Drucker) یکی از معاونان ریاست کارخانه بود، او بیان کرد که مطالعات کنترل نشده فقط نشانی از مشکل احتمالی هستند. وی افزود: هیچ اطلاع قابل دسترسی برای کمپانی Upjohn دال بر تایید این موضوع که در این جلسه بیان نشده باشد، وجود ندارد. کمیته، توضیحات دراکر را پذیرفت و هیچ گونه محدودیت خاصی در مورد دارو اعمال نکرد. از آن هنگام به بعد، کارخانه Upjohn همان دلیل را برای منحرف کردن سؤالات متعدد درباره ایمنی هالسیون استفاده کرد. اما طبق اظهارات یکی از محققان سابق کارخانه فوق، این رشته سر دراز دارد.

دکتر ویلیام باری (Dr. William Barry) از ۱۹۸۷ که هالسیون وارد بازار آمریکا شد، تا اندکی پیش از رفتن وی از کارخانه Upjohn در سال ۱۹۹۰، برنامه نظارت پس از فروش کمپانی خود را هدایت می کرد. در قسمت‌هایی از مدارک ثبت شده طی دادگاه واکاسر، دکتر باری روشن کرد که تا ۱۹۸۹ او نیز به همان شواهدی دست یافته که محققان FDA پیدا کرده‌اند و سال‌ها صرف این نکته مهم نموده است. «باری» شهادت داد که در ابتدای سال ۱۹۸۳، او در گزارشی به توضیح تعداد غیر منتظره‌ای از شکایت در مورد ضعف حافظه در مصرف کنندگان هالسیون پرداخته است. در سال ۱۹۸۴، او در یک مطالعه در خانه (In-house) نشان داد، افرادی که تعداد بیشتری دارو مصرف می کنند، نسبت به کسانی که مقدار کمتری دارو استفاده می کنند، دارای ضعف حافظه، اغتشاش و توهم

وکیل او با ذکر تاریخچه مشکلات روانی وی بیان کرد که هالسیون^۱، داروی خواب آوری که نیلا در موقع جنایت مصرف کرده بود، باعث خصمانه شدن رفتار او گشته است و گرنه ممکن نبود که نیلا این جنایت را انجام دهد. اگر چه این دلیل پذیرفته نشد - واکاسر در ۸ مه محکوم گشت و صبح روز بعد خودکشی کرد - ممکن است در مورد قرص‌های خواب آورتجویزی که به طور گسترده‌ای در جهان مصرف می شوند، بحث و جدل‌هایی به وجود آورد. در جریان این محاکمه، مدارکی پیدا شد که کارخانه Upjohn، سازنده هالسیون، گوشه‌های ایمنی محققان خود را در نظر نگرفته است.

از آنجایی که معمولاً تجربیات اولیه علمی، خطرات یک دارو را مشخص نمی کند، FDA دارای یک سیستم نظارت پس از فروش می باشد. دکترها و کارخانجات سازنده دارو (بدون توجه به صلاحیتشان) پاسخگوی شکایات بیمار هستند و FDA بر این امر نظارت می کند. تعداد مصرف کنندگان هالسیون که اختلال‌های روانی مثل اضطراب، از دست دادن حافظه، انجام کارهای خصمانه و حتی سایکوز در مورد آن‌ها گزارش شده بود، باعث نگرانی زیاد اپیدمیولوژیست‌های FDA می گشت، در سال ۱۹۸۹، مطالعات دو گروه نشان داد که هالسیون بسیار بیشتر از آن که در چنین گزارش‌هایی ذکر شده، مشکل به وجود می آورد، FDA هیاتی مشورتی برای بررسی مشکلات و شنیدن مطالبی که کارخانه Upjohn در مورد دارو می دانست، تشکیل داد. سخنگوی کمپانی دکتر



کردند. محقق کارخانه Upjohn، دکتر رابرت پورپورا (Dr. Robert Purpura) می‌توانست گزارش کند که دو ژورنال این مطالعه را رد کرده‌اند و احتمالاً مقاله سومی که به زودی چاپ خواهد شد این مطالعات را رد می‌کند. مدارک دادگاه نشان می‌دهد که یک مقام رسمی، Upjohn را به جلوگیری از چاپ مقالات متهم می‌نماید.

■ نگاه دقیق‌تر

مطالعه انجام شده توسط پرفسور یان اوسوالد (Prof. I am Oswald) و دکتر کریستین آدام (Dr. Kristine Adam) نهایتاً در مجله پزشکی فارماکوسایکیاتری آلمان چاپ شد.

«بنت» این تصور را که Upjohn تلاش می‌کرد تا مطالعه را منحرف کند، قبول ندارد و این نکته را ذکر می‌نماید که ژورنال‌های دیگر مقاله را «براساس معیارهای خود»، پذیرفته‌اند. با این وجود، او بحث با کمیته جهانی هالسیون را رد کرد. وی می‌گوید: «ما همیشه در مقابل تلاش و کلای افراد شاکی - و شاهدان متخصصان - برای کشاندن موضوع به مطبوعات مقاومت می‌کنیم و اعتقاد نداریم که مطبوعات محل مناسبی برای این گونه دعاوی، (یا) مباحثه کردن در مورد صلاحیت‌های علمی یک محصول دارویی باشد.» قرار است در مری‌لند، کمیته مشورتی FDA در مورد داروهای سایکوفارماکولوژیک نگاه دقیق‌تری به این صلاحیت‌ها داشته باشد. Upjohn مدعی است که اگر هیئت فراتر از مطالعات کنترل نشده

بیشتری مستند (اگر این مشکلات مربوط به دارو نبود، نباید چنین‌الگویی وجود داشته باشد). «باری» هم‌چنین شهادت داد که او بعداً به کمپانی برای توجه بیشتر در مورد چنین مخاطراتی مثل پارانوئیا، سایکوز و رفتارهای آدم‌کشی اصرار کرده است. کارخانه Upjohn می‌گوید: از آنجایی که کار «باری» براساس همان نوع از گزارش‌هایی می‌باشد که بررسی FDA بر آن قرار دارد، هیچ نکته اضافی را روشن نمی‌کند. کی بنت (Kaye Bennett) سخنگوی زن این کارخانه بیان می‌کند که گزارش‌های شکایتی هرگز نمی‌توانند با دقت به تکرار یک واکنش اشاره کنند.

هیچ‌کس، به غیر از «باری»، چنین ادعایی نمی‌کند. آنچه قابل توجه است، علاقه کارخانه Upjohn به در نظر نگرفتن سال‌ها بررسی و مذاقه است. گفته‌های «باری» چنین نشان می‌دهد که توجه نکردن به گوشه‌های ایمنی در مورد هالسیون، سیاست واقعی کارخانه می‌باشد. او شهادت داد که طی تصدی وی، این کارخانه یک یگان مستقل برجسته به نام کمیته جهانی هالسیون برای دفاع از دارو در مقابل انتقادات تشکیل داده است. «باری» در مورد این کمیته، یا چیز دیگری شبیه به آن، شرح دقیقی نداد، اما گواهی موارد دیگر دادگاهی، احساسی از برتری گروه به دست می‌دهد. در اظهارات کارخانه در سال ۱۹۸۷ که در جریان دادگاه ذکر شد، محققان مسؤول کمیته، مطالعه‌ای که اضطراب شدید روزانه را مربوط به استفاده طولانی مدت از هالسیون می‌دانست، رد



فرار کرده است، در نهایت مجبور شد تا به صورت جدی به آن‌ها بپردازد.

زیرنویس

۱. نام ژنریک هالسیون، تریازولام می‌باشد.

منبع

Cowley G. Fueling the Fire Over Halcion. News Week. 1992, CXIX(21):53

نگاه کند و به بررسی مطالعات کنترل شده بپردازد، از هالسیون دفاع خواهد کرد. «بنت» می‌گوید: «ما توقع داریم ... هالسیون ... یک بررسی بی‌طرفانه شود.» انتقادکنندگان از دارو همگی مطمئن هستند که در بررسی تمام پرونده‌های بالینی، اعضای کمیته در خواهند یافت چرا کشورهایی مثل فرانسه، اسپانیا و انگلستان محدودیت در مورد مصرف این دارو اعمال کرده‌اند یا مصرف آن را منع نموده‌اند. آنچه روشن است این که Upjohn که نزدیک یک دهه از سؤالات قانونی در مورد عوارض دارو

