



گزیده‌های منهای 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، تورقی بکنیم صفحاتی چند از آن‌ها را بخوانیم و... حالمان خوب شود. آن قدر انرژی بگیریم که هم‌چون 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 نشانده که گزیده‌هایی از همان شماره و صفحات مشابه ماه انتشاراتی فعلی‌مان 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 «بهشت گمشده» دست به قلم‌های رازی بوده است، بهشت گمشده‌ای که گفته‌اند: «بهشت 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 تیر ماه ۱۳۷۵ / به کوشش دکتر مجتبی سرکندی
- ۲ - اعتیاد به سیگار و ترک آن (بازآموزی) / دکتر عباس پوستی
- ۳ - مروری تازه بر بیماری سل (بازآموزی) / دکتر فرشاد روشن ضمیر
- ۴ - پژوهش و توسعه در شرکت‌های دارویی / دکتر علی منتصری، دکتر محسن نجارنیا



فهرست مقالات تیر ماه ۱۳۷۵

تهیه و تنظیم: دکتر مجتبی سرکندی

عنوان	
سر مقاله	خوددرمانی و فرهنگ مصرف دارو / دکتر مرتضی ثمینی
علمی	اعتیاد به سیگار و ترک آن (بازآموزی) / دکتر عباس پوستی
	مروری تازه بر بیماری سل (بازآموزی) / دکتر فرشاد روشن ضمیر
	بود سونايد استنشاقی و آدرنالین برای درمان خناق / دکتر سیدمحمد صدر
	پرسش و پاسخ علمی / دکتر مرتضی ثمینی
	مروری بر خواص ضدپلاکتی گیاهان / دکتر سید ابراهیم سجادی
	احتمال پیشگیری از زخم معده و سرطان معده با استفاده از واکسن خوراکی / دکتر شهرام شیخ‌الاسلامی
	پژوهش و توسعه در شرکت‌های دارویی / دکتر علی منتصری، دکتر محسن نجارنیا
اجتماعی	برقراری ارتباط کامل دارو پزشک با بیمار، گامی در جهت اجرای داروپزشکی جامعه‌نگر / دکتر سلیمان افشاری
	کسب گواهی ISO9000 ضرورتی برای حضور در بازارهای جهانی / منوچهر توفیقی
	دیدگاه‌ها
	رازی و خوانندگان
	سوالات مربوط به بازآموزی



مصرف آن نیستند و به همین جهت امروزه این ماده را به عنوان یک داروی اعتیاد آور می‌شناسند و اعتیاد به آن با تریاک و الکل قابل مقایسه است

در طول چند قرن که مصرف دخانیات در سرتاسر جهان ادامه دارد، اغلب مشاهده می‌شود بیشتر افرادی که سیگار می‌کشند قادر به خودداری از



وابستگی به آن در جدول (۱) آمده است. البته، فرضیه‌های دیگری هم در مورد اعتیاد به سیگار مطرح است که از اهمیت چندانی برخوردار نیستند. یک شخص ممکن است زمانی سیگار را برای آرام کردن خود و زمانی برای خود نمایی مصرف کند که این اثر سیگار منحصر به فرد است، زیرا برخی داروها محرک مغز و برخی تضعف هستند ولی یک دارو دارای هر دو خاصیت نمی‌باشد. بدین ترتیب مختصری از خواص نیکوتین و سپس مطالبی راجع به اعتیاد به نیکوتین و درمان آن شرح داده می‌شود.

جدول ۱ - معیارهای مربوط به اختلال‌های ناشی از وابستگی به نیکوتین

- ۱- تحمل احتیاج واضح به افزایش ماده تا سرحد مسمومیت
- ۲- سندروم محرومیت که به علت نرسیدن ماده به بدن عارض و با به‌دست آوردن آن بهبود می‌یابد.
- ۳- مصرف آن ماده اغلب به مقدار زیادتر یا مدت طولانی‌تر جهت هدف مورد انتظار
- ۴- تمایل مداوم یا تلاش بی‌ثمر برای قطع یا کنترل ماده
- ۵- صرف وقت و فعالیت زیاد برای تهیه آن ماده
- ۶- از دست دادن فعالیت اجتماعی شغلی مهم به علت مصرف ماده
- ۷- با وجود دانستن مسایل فیزیکی و روانی ناشی از ماده، ادامه دادن به مصرف آن

گرچه قبلاً عادت به مصرف این ماده را بیشتر از اعتیاد آن باور داشتند. اصطلاح اعتیاد دارویی اولین بار برای ترکیبات تریاک مصرف شد تا سال ۱۹۶۴ که اعتیاد را توسط سندروم محرومیت فیزیکی که در تعقیب قطع مزمن تریاک پیش می‌آید، مشخص کردند. بعد از قطع ناگهانی یک ماده اعتیاد آور تعدادی از اختلال‌های رفتاری و فیزیکی بروز می‌کند که آن‌را سندروم محرومیت (Withdrawal Syndrome) می‌نامند و تجویز آن ماده باعث بهبودی این سندروم می‌گردد. به این ترتیب وابستگی فیزیکی یک تعریف مشخص برای اعتیاد می‌باشد.

●● نیکوتین به راحتی از سد خونی مغز عبور کرده و در سرتاسر مغز منتشر می‌گردد. غلظت آن در هیپوتالاموس، هیپوکامپ، تالاموس، مغز میانی، پیاز مغز و قشر مغز، بالا گزارش شده است. ●●

سیگار ماده‌ای بسیار اعتیادآور است و مصرف کنندگان آن معتاد شناخته می‌شوند. اعتیاد به سیگار ناشی از نیکوتین موجود در آن است که شدیداً اعتیادآور می‌باشد و اختلال‌های ناشی از

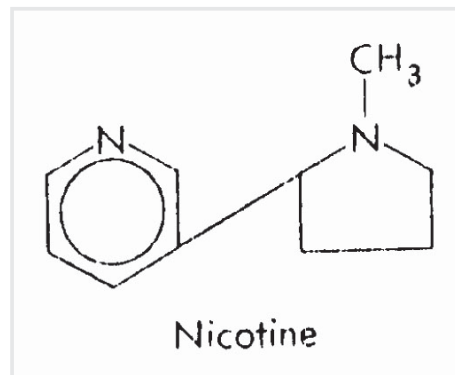


شکل (۱). نیکوتین ماده فرار بی رنگی است که pH آن قلیایی و در مجاورت هوا به رنگ قهوه‌ای در می‌آید و چون لیپوفیل است بزودی از مخاطها جذب می‌شود.

■ گیرنده‌های نیکوتینی

دو نوع گیرنده برای نیکوتین قائل هستند. یکی گیرنده‌های واقع در محل اتصال عصب و عضله که توسط دکامتونیوم مسدود می‌شوند. دیگری گیرنده‌های نیکوتینی واقع در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی که توسط مکامیل آمین بلوک و یا فقط در سیستم اعصاب محیطی توسط هگزامتونیوم مسدود می‌شوند. استیل کولین چون دارای ملکول‌های قابل انعطاف است هم روی گیرنده‌های نیکوتینی و هم موسکارینی متصل می‌شود ولی نیکوتین که انعطاف پذیری کمتری دارد روی گیرنده‌ها این خاصیت را ندارد. نیکوتین به طور اختصاصی فضایی روی گیرنده‌های استیل کولین در کانگلیون‌های اتونوم، قسمت مرکزی غده فوق کلیوی و محل اتصال عصب به عضله متصل می‌شود. نیکوتین وقتی به گیرنده متصل شد، شکل آن را تغییر می‌دهد. بدین ترتیب که کانال‌های سدیم باز شده و باعث ورود سدیم به داخل سلول عضلانی می‌شود، جریان سدیم موجب باز شدن

نیکوتین مهم‌ترین آکالوئید برگ توتون است که ۹۵-۹۰ درصد کل آن را تشکیل می‌دهد که در ریشه آن سنتز و به برگ آن منتقل می‌شود که البته، انواع مختلفی دارد. علاوه بر نیکوتین، چند آکالوئید دیگر هم در برگ توتون وجود دارد که ممکن است دارای اهمیت فارماکولوژی باشد، این آکالوئیدها شامل نورنیکوتین و آناپازین است که ۱۲-۸ درصد کل آکالوئیدها را تشکیل می‌دهد. فعالیت این آکالوئیدها بیشتر از نیکوتین بوده و اثرات فارماکولوژیک آن‌ها هم شبیه نیکوتین است. نیکوتین یک آمین سه تایی است که از یک حلقه پیرولیدین و یک حلقه پیریدین درست شده است



شکل ۱



گیرنده‌های پیش سیناپسی، چندین راه عصبی هورمونی CNS را تحت تاثیر قرار می‌دهد که منجر به آزاد شدن استیل کولین، نوراپی نفرین، دوپامین، سروتونین، وازوپرسین، هورمون رشد و ACTH می‌گردد. بیشتر اثرات نیکوتین روی سیستم اعصاب مرکزی را مربوط به عمل مستقیم آن می‌دانند. در حالی که لوکوس سرلئوس را مسؤول فهم و ادراک شخص می‌دانند. سیستم دوپامینرژیک مزولمبیک را مرکز خوشحالی در مغز به حساب می‌آورند. وقتی یک دارو این مرکز خوشحالی را تحریک کند، می‌تواند وابستگی ایجاد کند. جالب است که داروهای مهمی که مصرف نا به جا دارند مانند هرویین و کوکاین تنها باعث تحریک سیستم دوپامینرژیک مزولمبیک می‌شوند. در حالی که نیکوتین هر دو سیستم را تحریک می‌کند. بنابراین، یک سیگاری در حقیقت از دوائر نیکوتین استفاده می‌کند یکی تحریک لوکوس سرلئوس که باعث ازدیاد عمل فکری و ذهنی می‌شود (که تنها در افراد معتاد به سیگار دیده می‌شود) و دیگری تحریک سیستم دوپامینرژیک مزولمبیک که باعث احساس خوشی و لذت در شخص می‌شود. به همین جهت نباید تعجب کرد که ترک اعتیاد به سیگار ممکن است سخت تر از ترک هرویین باشد (۶).

کانال‌های کلسیم شده و اجازه می‌دهد سلول‌های عضلانی دپولاریزه شده و عضله منقبض شود ولی اثرات نیکوتین روی CNS بسته به مقدار آن در سیگار اهمیت بیشتری از اثرات آن روی سیستم اعصاب محیطی دارد.

■ اعمال نیکوتین روی سیستم فیزیولوژیک بدن

هر دو سیستم سمپاتیک و پاراسمپاتیک با غلظت‌های نیکوتین موجود در سیگار تحریک می‌شوند که این تحریک با مقدار نیکوتین بستگی دارد که دو مرحله‌ای است. مقدار کم نیکوتین باعث تحریک و مقدار زیاد آن بعد از یک مرحله تحریک مختصر اثر مهاری آن ظاهر می‌شود. اثرات حاد و مزمن نیکوتین ممکن است فرق کند (۶).

■ اثر نیکوتین روی سیستم اعصاب مرکزی

نیکوتین به راحتی از سد خونی مغز عبور کرده و در سرتاسر مغز منتشر می‌گردد. غلظت آن در هیپوتالاموس، هیپوکامپ، تالاموس، مغز میانی، پیاز مغز و قشر مغز بالا گزارش شده است. نیکوتین هم‌چنین روی نورون‌های نیگرا استریاتال، مزولمبیک و دوپامینرژیک اثر می‌کند. علاوه بر عمل آن روی گیرنده‌های کولینرژیک نیکوتینیک پس سیناپسی، نیکوتین از راه تحریک



■ سیستم غدد داخلی

در شرایط تجربی کشیدن سیگار زیاد و سریع که نیکوتین زیادی وارد بدن کند، نیکوتین موجب افزایش میزان پلاسمایی کاتکولامین‌ها، پرولاکتین، ACTH، بتا‌آندورفین، هورمون رشد، وازوپرسین و نوروفیزین (Neurophysine I) می‌شود. در آزمایش‌های دیگری در انسان به همین طریق دیده‌اند که وازوپرسین، بتا‌آندورفین و کورتیزول به درجات کمتر افزایش می‌یابند، ولی اندازه‌گیری کورتیزول در تمام روز فرق زیادی با افراد غیر سیگاری نداشته است. مصرف سیگار در خانم‌ها یک اثر آنتی استروژنیک نشان می‌دهد که منجر به یائسگی زودرس می‌گردد و خطر بروز پوکی استخوان‌ها را زیادتر می‌کند و مصرف سیگار بعد از یائسگی در خانم‌هایی که استروژن درمانی شده‌اند، موجب می‌شود که استروژن سرم آن‌ها پایین‌تر از زنان غیرسیگاری باشد که دلیل آن را احتمالاً افزایش متابولیسم کبدی استرادیول می‌دانند. نیکوتین، نیکوتینین و آناپازبن ممکن است موجب کاهش تبدیل تستوسترون به استروژن شوند که این عمل ممکن است از راه مهار آنزیم آروماتاز در گرانول‌های سلولی یا تروفوبلاست‌ها باشد (۶).

■ سیستم قلبی - عروقی

مقادیر کم نیکوتین (مشابه آنچه با کشیدن سیگار وارد بدن می‌شود) دارای یک اثر سمپاتومیمتیک روی سیستم قلبی - عروقی است که وابسته به مقدار آن می‌باشد. به نظر می‌رسد این اثرات با میانجیگری سیستم اعصاب مرکزی انجام پذیرد یا این که از راه فعال شدن راه‌های آوران گیرنده‌های شیمیایی و یا توسط اثرات مستقیم آن روی ساقه مغز باشد. در یک فرد سالم نیکوتین باعث افزایش ضربان‌های قلب، فشار خون، بازده قلبی و جریان خون کرونر می‌شود که در طولانی مدت می‌تواند عاملی در ایجاد بیماری شریان کرونر، بیماری آترواسکلروتیک عروق محیطی و حمله قلبی گردد که مکانیسم آن را افزایش آترواسکلروز، تسریع ترمبوز، افزایش خطر اسپاسم کرونر، تولید دیس ریتمی قلبی و کاهش اکسیژن قابل دسترس قلب می‌دانند. موادی که در دود سیگار باعث تسریع آترواسکلروز می‌شوند، هنوز کاملاً مشخص نشده‌اند، ولی این طور ادعا می‌شود که دود سیگار باعث افزایش قابلیت نفوذ جدار عروقی شریانی شده و اجازه می‌دهد چربی‌های سرم به داخل قسمت میانی شریان نفوذ کنند. این چربی‌ها به خصوص از نوع LDL (لیپوپروتئین‌های با دانسیته کم) بوده که توسط عضلات صاف و سلول‌های بافت همبند به داخل شریان تثبیت می‌شوند و از طرفی،



اثر نیکوتین روی عروق محیطی به صورت انقباض عروق جلدی، همراه با نقصان حرارت پوست و انقباض وریدهای سیستمیک و افزایش جریان خون عضلانی مشاهده می‌شود. آزاد شدن وازوپرسین نیز ممکن است مسؤول برخی انقباض‌های عروقی باشد، زیرا تجویز قبلی آنتاگونیست‌های وازوپرسین منجر به کاهش انقباض عروقی نیکوتینی در پوست می‌گردد. افزایش اسیدهای چرب، گلیسرول و غلظت‌های لاکتات در جریان خون نیز گزارش شده است. تجویز قبلی توام آلفابلوکرها و بتابلوکرها آدرنرژیک باعث جلوگیری قسمتی از اثرات قلبی - عروقی و متابولیک نیکوتین می‌شود که این عمل نشان دهنده آن است که مقداری از اثرات نیکوتین با واسطه فعالیت سیستم اعصاب سمپاتیک صورت می‌گیرد. تجویز نیکوتین با مقادیر بیشتر ممکن است مستقیماً روی اعصاب محیطی اثر کرده و موجب تحریک عقده‌ها و آزاد شدن کاتکولامین‌ها از غده فوق کلیوی نیز گردد (۳۶).

■ **اثر همودینامیک و عروقی دود سیگار در افراد غیر سیگاری (افرادی که در محیط آلوده به دود سیگار تنفس می‌کنند)**
در هر سال در آمریکا حدود ۴۰۰ هزار نفر از افراد

با سرعت کافی متابولیزه نشده و منجر به توسعه و تجمع پلاک‌های آتروماتوز جدار شریان می‌شوند. مواد سرطانزای موجود در دود سیگار نیز از راه ترانسفورماسیون سلول‌های فردی در قسمت میانی رگ به ناحیه آترواسکلروز متصل شده و متابولیسم و جابجایی چربی‌ها را تغییر می‌دهند. رابطه بین دود سیگار و انفارکتوس حاد میوکارد بهتر شناخته شده است، زیرا سیگار باعث افزایش تجمع پلاک‌ها، آزاد شدن کاتکولامین‌ها (با واسطه نیکوتین) و افزایش فشار خون، کاهش ظرفیت حمل اکسیژن خون به علت اتصال منواکسیدکربن (موجود در دود سیگار) به هموگلوبین خون و در نتیجه، افزایش درخواست میوکارد به اکسیژن می‌گردد.

●● **مقادیر کم نیکوتین (مشابه آنچه با کشیدن سیگار وارد بدن می‌شود) دارای یک اثر سمپاتومیمتیک روی سیستم قلبی - عروقی است که وابسته به مقدار آن می‌باشد.** ●●

منواکسیدکربن هم‌چنین آستانه قلب را برای ابتلا به لرزش بطنی کم می‌کند. با توجه به مکانیسم‌های یاد شده میزان انفارکتوس حاد میوکارد و مرگ ناگهانی در افراد سیگاری بالا است.



در معرض دود سیگار قرار می‌گیرند، ضربان‌های قلب و فشار سیستولی و دیاستولی آن‌ها به واسطه تحریک سمپاتیک توسط نیکوتین افزایش می‌یابد. انقباض عروق کرونر، کاهش ظرفیت اکسیژن قلبی (به علت تشکیل کربوکسی هموگلوبین) و کم شدن تحمل شخص سالم به تمرینات بدنی نیز در این افراد غیر فعال محکوم به استنشاق دود سیگار دیگران خودنمایی می‌کند. همچنین در این افراد افزایش تجمع پلاکتی و تمایل خون به لخته شدن بیشتر، و کاهش HDL و افزایش تری گلیسرید، LDL و فعال شدن فاکتورهای انعقادی و ایجاد ترمبوز، گرفتگی عروق و مرگ سلول‌های قلبی نیز گزارش شده است (۹).

■ سیستم تنفسی

مقادیر کم نیکوتین از راه تحریک گیرنده‌های شیمیایی کاروتید و اجسام آئورتیک تنفس را افزایش می‌دهد. با این وجود، مقادیر زیاد آن می‌تواند نارسایی تنفس بدهد. دود سیگار باعث افزایش تعداد علائم تنفسی مزمن مانند سرفه، خس، خلط و تنگی نفس می‌گردد که بستگی به تعداد مصرف سیگار در روز دارد. همچنین سیگار می‌تواند در مکانیسم‌های دفاعی تنفسی اثرات مختلفی نشان دهد. برخی مطالعات عفونت‌های

سیگاری فعال و غیرفعال (که از دود سیگار دیگران استنشاق می‌کنند) جان خود را از دست می‌دهند و طبق گزارش انجمن قلب و عروق این کشور افرادی که در معرض دود سیگار هستند، خطر عوارض سیگار آن‌ها را به طور جدی تهدید می‌کند (چه بالغ و چه کودک) و مرگ و میر این افراد را در سال بین ۶۰ - ۳۰ هزار نفر تخمین می‌زنند که حدود ۳ برابر وقایع مرگ و میر قلبی - عروقی غیرکشنده است و از بین هزاران ماده شیمیایی موجود در دود سیگار آن‌هایی را که مسؤؤل عوارض قلبی - عروقی این افراد شناخته‌اند، شامل نیکوتین، منواکسیدکربن، هیدروکربن‌های آروماتیک پلی‌سیکلیک و گلیکوپروتئین‌های توتون می‌باشد. همچنین مصرف مداوم سیگار چه کوتاه مدت و چه طولانی مدت، قلب و عروق را تحت تاثیر قرار داده و می‌تواند منجر به آنژین قلبی ناپایدار، انفارکتوس میوکارد و مرگ ناگهانی شود. در کوتاه مدت اگر حدود ۲۰ دقیقه تا ۸ ساعت شخص در معرض دود سیگار قرار گیرد، حساسیت پلاکت‌های خونی افزایش یافته و قدرت قلب در دریافت و مصرف اکسیژن تقلیل می‌یابد و در طولانی مدت باعث ایجاد آترواسکلروز، پلاک‌های آتروماتوز، تغییر در کلسترول خون و افزایش اندازه ناحیه انفارکتی قلب می‌شود. همچنین نشان داده‌اند افرادی که



ترک سیگار قبل از حاملگی یا در سه ماهه اول باعث جلوگیری از کاهش وزن نوزاد می‌گردد. در زنان بالغ نیز مصرف سیگار باعث اختلال در بارداری می‌شود که مکانیسم آن روشن نیست و در خانم‌ها باعث پایین آوردن سن یائسگی به مدت چند سال می‌گردد ولی با ترک سیگار این عارضه از بین رفته و سن یائسگی مانند افراد غیر سیگاری می‌شود. در مردان نیز گزارش شده است که مصرف سیگار باعث خرابی اعمال جنسی می‌گردد که البته در این موارد یافته‌ها کافی نیست.

■ تغییر وزن

در سال ۱۹۹۰ گزارش‌های متعددی مبنی بر تغییرات وزن بر اثر مصرف سیگار یا ترک آن منتشر شده است، بدین معنی که مصرف سیگار موجب کاهش وزن می‌گردد و بسیاری از سیگاری‌ها به خاطر کاهش وزن به مصرف سیگار ادامه می‌دهند ولی با قطع سیگار وزن شخص اضافه می‌شود که مکانیسم آن احتمالاً افزایش ورود غذا به بدن، تغییر در فعالیت بدنی و یا تغییر در میزان متابولیت مواد در بدن می‌باشد که این افزایش را توجیه می‌کند. به طور کلی، وزن بدن شخص معتاد به سیگار به طور ثابت ۵ - ۳ کیلو کمتر از یک فرد غیر سیگاری است. در سیگاری‌ها متابولیسم

تنفسی را در افراد سیگاری با میزان بیشتر تایید کرده‌اند. همچنین در سیگاری‌ها، افزایش مرگ و میر ناشی از آنفلوآنزا و ذات‌الریه زیادتر دیده شده است. در مطالعه‌های دیگری عملکرد تهویه تنفسی در افراد معتاد به سیگار کمتر از افراد غیر سیگاری بوده است. به علاوه مرگ و میر ناشی از بیماری ریوی انسدادی مزمن در افراد سیگاری به‌طور خیلی زیادی بیشتر از افراد غیر سیگاری گزارش شده است. سایر بیماری‌های غیرتنفسی مثل زخم اثنی‌عشر، پوکی استخوان‌ها و چین و چروک صورت در افراد سیگاری نسبت به فردی که هرگز سیگار نکشیده است، بیشتر رخ می‌دهد.

■ سیستم تولید مثل

طبق گزارش‌ها در خانم‌های باردار، کشیدن سیگار باعث به تاخیر انداختن رشد جنین، افزایش خطر جدا شدن قبل از موقع جفت، جفت سرراهی، خونریزی در طول حاملگی، پارگی پرده‌ها قبل از موقع و به مدت طولانی و زایمان زودرس می‌شود.

●● حرارت حاصل از دود قسمت اصلی و میانی سیگار حدود ۹۵۰ درجه سانتی‌گراد و در قسمت کناری حدود ۳۵۰ درجه سانتی‌گراد است. ●●



طرز رفتار و عادات افراد سیگاری نیز می‌تواند مقادیر نیکوتین ورودی به جریان خون را دست کاری کند. این مقدار به طور قابل ملاحظه‌ای با شدت، مدت، تعداد پوف‌ها، عمق استنشاق دود سیگار و درجه مخلوط شدن دود سیگار با هوا بستگی دارد و به همین جهت مقدار نیکوتین ورودی به بدن هر فرد را از روی نیکوتین حاوی سیگار نمی‌توان پیش بینی کرد. در یک مطالعه مقدار نیکوتین ورودی به جریان خون را بین $۱/۶ - ۰/۴$ میلی گرم برای هر سیگار اندازه گیری کرده اند. کشیدن سیگار تنها شکل دارویی سیستمیک است که از راه ریوی بهتر از راه ورید باب یا راه وریدی وارد جریان خون عمومی بدن می‌شود. بر مبنای مطالعات فیزیولوژیک نیکوتین از راه استنشاق در عرض $۱۹ - ۹$ ثانیه به مغز می‌رسد که این راه سریعتر از راه وریدی است و سپس به طور وسیع و با سرعت در سرتاسر نسوج بدن منتشر و با حجم ثابتی ($۲/۶$ لیتر / کیلوگرم) تثبیت می‌شود. در انسان بعد از کشیدن سیگار، غلظت نیکوتین در خون وریدی خیلی آهسته پایین می‌آید که این بازتاب انتشار مجدد نیکوتین از بافت‌های بدن و میزان حذف آن می‌باشد. نسبت غلظت نیکوتین در مغز به خون وریدی در طول مدت و در انتهای سیگار کشیدن خیلی بالا بوده ولی به علت حذف

کربوهیدرات‌ها تغییری نمی‌کند. افزایش مصرف انرژی ممکن است نتیجه اعمال نیکوتین روی متابولیسم لیپیدها باشد.

■ فارماکولوژی بالینی نیکوتین

□ فارماکوکینتیک و متابولیسم

نیکوتین در محیط اسیدی به علت یونیزه شدن به خوبی از غشای سلول جذب نمی‌شود. در pH فیزیولوژیک جذب آن در حدود ۳۱ درصد است. نیکوتین از راه مخاط دهانی جذب می‌شود ولی به علت pH اسیدی دود سیگار جذب آن از راه دهان محدود است (برعکس دود پپ یا تنباکوی جویدنی)، ولی با استنشاق دود سیگار و رسیدن آن به محیط آلوئولی که سطح وسیعی از جذب را تشکیل می‌دهد، نیکوتین آن به سرعت جذب و وارد سیستم گردش خون عمومی می‌شود و غلظت خونی آن در طول کشیدن سیگار به سرعت بالا رفته و به حداکثر می‌رسد. بنابراین، جذب نیکوتین موجود در دود سیگار به سرعت به تمام اندام‌ها از جمله مغز می‌رسد و در حقیقت، بعد از دوره کشیدن سیگار، جذب نیکوتین کامل می‌شود، ولی البته یافته‌ها نشان داده که جذب نیکوتین نسبت به وسعت و سرعت مصرف در افراد مختلف متفاوت است (۱).



است مربوط به مخلوطی از اثرات مثبت نیکوتین روی عملکرد فهم و ادراک و احتراز از علائم محرومیت باشد. افراد سیگاری توجیحات مختلفی را برای سیگار کشیدن خود ارایه می‌دهند، با این وجود، بیشتر گزارش‌ها حاکی از آن است که دود سیگار باعث تحریک روانی و مغزی شخص شده که به خصوص این اثرات پس از کشیدن چند سیگار اول بروز می‌کند. هم‌چنین سیگار کشش یا فعالیت قسمتی از عضلات بدن را کاهش می‌دهد به‌خصوص در افرادی که در موقعیت‌های استرس‌زا قرار گرفته باشند. اثرات مثبت نیکوتین روی فهم و ادراک توسط برخی آزمایش‌ها پیشنهاد شده است. برخی مدارک تایید می‌کند که نیکوتین تعدیل اعمال مغزی را باعث می‌شود و دود سیگار ممکن است وسیله‌ای جهت تغییر میزان تحریک و عمل مغزی و راهی برای از عهده برآمدن درخواست‌های متعدد زندگی روزانه باشد.

■ شیمی

دود سیگار یک آئروسول پیچیده‌ای است که از تقطیر و احتراق توتون به دست می‌آید. حرارت حاصل از دود قسمت اصلی و میانی سیگار حدود ۹۵۰ درجه سانتی‌گراد و در قسمت کناری حدود ۳۵۰ درجه سانتی‌گراد است. ترکیب شیمیایی

دارو به تدریج کاهش می‌یابد (۹).

■ حذف نیکوتین

نیکوتین به طور وسیعی در کبد و به مقدار کم در کلیه و ریتین متابولیزه می‌شود. ترشح کلیوی آن وابسته به pH ادرار و حدود ۱۰-۵ درصد است. نیمه عمر حذفی نیکوتین ۲ ساعت است. مهم‌ترین متابولیت آن که در ادرار مشخص شده است شامل کوتی‌نین، N-اکسید و ۵-هیدروکسی کوتی‌نین می‌باشد. به‌علت نیمه عمر طولانی کوتی‌نین (۱۶ ساعت) بیشتر، آن را به عنوان یک شاخص بیوشیمیایی برای ورود نیکوتین به بدن می‌شناسند و برای ارزیابی فردی که مدعی است سیگار را ترک کرده است مورد استفاده قرار می‌دهند. ولی چنانچه نیکوتین را با عنوان جانشینی برای ترک اعتیاد به سیگار مصرف کنند، این روش مفید نمی‌باشد و آزمایش‌ها برای سایر آکالوئیدهای توتون مثل آنا‌بازین و آنا‌تاین که در توتون موجود ولی در فرآورده‌های دارویی نیکوتین وجود ندارد، ممکن است در این موقعیت استفاده شود.

■ فارماکولوژی روانی نیکوتین

اعمال نیکوتین روی سیستم اعصاب مرکزی به خصوص جالب است. وابستگی به دخانیات ممکن



۹۹ درمان اعتیاد به سیگار شامل دو جزء فارماکولوژی و رفتاری-روانی است. ۶۶

این رقیق شدن دود با هوای اتاق است که از غلظت آن می‌کاهد و استنشاق دود به طور متناوب است که از دود سیگاری که می‌تواند بلافاصله کشنده باشد، جلوگیری می‌کند. به خاطر این دلایل اغلب مشکل است که غلظت‌های مواد موجود در دود سیگار را مستقیماً به داخل یک دوز دریافت شده سیگار توجیه کرد. زیرا در فرد سیگاری مقدار آن هم مربوط به غلظت‌های موجود در سیگار و هم نمونه دود سیگار می‌باشد. برخی از مواد سمی و تومورزای موجود در دود سیگار در جدول (۲) آمده است.

■ رسوب و جذب دود سیگار

دود حاصل از جریان اصلی سیگار حاوی 10^{10} - 10^9 ذرات ریز / میلی لیتر می‌باشد و اندازه این ذرات تقریباً به طور متوسط 0.2 میکرومتر است. بعد از استنشاق دود سیگار به علت رطوبت مجاری هوایی، هجوم ذرات و در نتیجه، افزایش غلظت آن‌ها، اندازه ذرات ممکن است تغییر کند. قطر آئرودینامیک ذرات باعث مشخص شدن

جریان اصلی دود سیگار و نسبت غلظت آن به جریان کناری از سیگاری به سیگار دیگر فرق می‌کند. حدود بیش از 4000 ماده شیمیایی دود سیگار را تشکیل می‌دهند که 2550 ماده آن مربوط به توتون خالص و بقیه آن مربوط به مواد افزاینده به سیگار، حشره کش‌ها و سایر ترکیبات ارگانیک یا فلزی می‌باشند که در دود سیگار وجود دارند. مواد شیمیایی موجود در سیگار و انتشار آن‌ها و مراحل تبخیر دود توسط دود خنک‌کننده، عمر سیگار و مخلوط آن با هوا را تغییر می‌دهند. مواد رادیو اکتیو موجود در دود سیگار و هم توتون شامل سرب (^{210}Po)، پلونیوم (^{210}Po) می‌باشند. این مواد رادیو ایزوتوپ ممکن است به اثر سرطان زایی دود سیگار کمک کنند (۲). جذب سرب رادیو اکتیو از ریه به داخل جریان خون را در طول کشیدن سیگار نشان داده‌اند و دوز تشعشع‌زای پلونیوم در سیگار نیز اندازه‌گیری شده است که $8-1$ رم در سال و $100-80$ راد در طول زندگی متفاوت بوده است. غلظت بسیاری از مواد تشکیل دهنده جریان اصلی دود سیگار بالای میزانی است که به سرعت می‌تواند باعث مرگ شود (اگر در معرض قرار گرفتن آن قطع نشود). برای مثال منواکسیدکربن موجود در سیگار مشابه غلظت‌هایی است که در آگروز اتومبیل پیدا کرده‌اند.



جدول ۲ - مواد سمی و تومورزای موجود در دود سیگار

AMOUNTCIGARETTE		AMOUNTCIGARETTE	
Gas phase		Stigmasterol	53 μg
Carbon dioxide	10-80 mg	Total phytosterols	130 μg
Carbon monoxide	0.5-26 mg	Naphthalene	2.8 μg
Nitrogen oxides (NO ₂)	16-600 μg	1- Methylnaphthalene	1.2 μg
Ammonia	10-130 μg	2- Methylnaphthalene	1.0 μg
Hydrogen cyanide	280-550 μg	Phenanthrene	20-80 ng
Hydrazine	32 μg	Benz(a)anthracene	10-70 ng
Formaldehyde	20-90 μg	Pyrene	15-90 ng
Acetone	100-940 μg	Benzo(a)pyrene	8-40 ng
Acrolein	10-140 μg	Quinoline	1.7 μg
Acetonitrile	60-160 μg	Methylquinoline	6.7 μg
Pnidine	32 μg	Harmane	1.1-3.1 μg
3-Vinylpyridine	23 μg	Norharmane	3.2-8.1 μg
N-Nitrosodimethylamine	4-180 ng	Aniline	100-1200 ng
N-Nitrosoethylmethylamine	1.0-40 ng	o-Toluidine	32 ng
N-Nitrosodiethylamine	0.1-28 ng	1-Naphthylamine	1.0-22 ng
N-Nitrosopyrrolidine	0-110 ng	2-Naphthylamine	4.3-27 ng
Particulate Phase		4-Aminobiphenyl	2.4-4.6 ng
Total	0.1-40 mg	N'-Nitrosornicotine	0.2-3.7 μg
Nicotine	0.06-2.3 mg	NNK+	0.12-0.44 μg
Toluene	108 μg	N'-Nitrosoanatahine	0.15-4.6 μg
Phenol	20-150 μg	N-Nitrosodiethanolamime	0-40 ng
Catechol	40-280 μg		



یک مرحله از تحول شیمیایی سریع عمل می‌کند. مثلاً وقتی دود از ته سیگار بیرون می‌آید و در مدت کوتاهی در معرض مجرای تنفسی فوقانی قرار می‌گیرد، مواد متشکله آن مثل رادیکال‌های آزاد ممکن است به‌طور واضح تغییر کند، زیرا در صورت نگه داشتن دود در دهان قبل از استنشاق این تغییرات ممکن است صورت پذیرد.

ذرات دودی که یک مرتبه در مجاری هوایی رسوب کرده‌اند از راه مکانیسم‌های کلیرانس طبیعی ریه برداشت می‌شوند که این عمل توسط ماکروفاژهای آلوئولی و عبور از مخاط مژکدار انجام می‌گیرد، با این وجود، استنشاق دود به‌طور حاد و مزمن می‌تواند این مکانیسم‌های کلیرانس را تغییر دهد. استنشاق حاد دود سیگار منجر به کاهش کلیرانس مخاط مژکدار می‌شود. استنشاق مزمن دود سیگار از راه تبدیل اپی تلیوم مژه دار به اپی تلیوم بدون مژه توسط تغییر مقدار و خصوصیات تولید ترشحات مخاطی و توسط التهاب مجاری هوایی تنگ آمفیژماتوز، کلیرانس را تغییر می‌دهد (۳).

■ سمیت و سرطان زایی دود سیگار

دود سیگار حاوی مواد اکسیدان، رادیکال‌های آزاد و تعداد زیادی توکسین‌های دیگر و مواد سرطان‌زا

محل رسوب ذرات در مجاری هوایی در نواحی آلوئولی ریه می‌گردد. قسمتی از نمونه دودی که فرد سیگاری در موقع استنشاق نگه می‌دارد به‌طور واضح فرق می‌کند، مثلاً فردی که دود سیگار را در دهان نگه می‌دارد و استنشاق نمی‌کند تنها قسمت کمی از دود در ریه باقی می‌ماند، در حالی که مصرف کننده‌ای که به‌طور عمیق دود سیگار را استنشاق می‌کند و در ریه خود نگه می‌دارد، حدود ۹۰ درصد دود در ریه او باقی می‌ماند.

جذب مواد تشکیل دهنده دود در مرحله گازی نسبت به حلالیت و سایر اختصاص‌های مواد آن به‌طور مشخص فرق می‌کند. ترکیبات خیلی محلول در آب در قسمت بالای مجاری تنفسی جذب شده و دود انتهایی سیگار با غلظت خیلی کمتری به آلوئول‌ها می‌رسد. چون منواکسیدکربن به هموگلوبین می‌چسبد و به‌طور وسیعی هم در سطح آلوئولی جذب می‌شود. این یک علامت برای وسعت استنشاق دود سیگار است. نشانه‌های بیولوژیک جذب مواد تشکیل دهنده دود شامل پیدایش نیکوتین و کوتی نین در خون، بزاق یا ادرار، کربوکسی هموگلوبین در خون، هیدروژن سیانید در خون، بزاق یا ادرار و گلوبین باعث به درون کشیدن نیتروژن اکسیدها، اتیلن و نیتروزامین‌های مخصوص نیکوتین می‌گردد. دود سیگار هنوز در



در خون، دخالت در حمل اکسیژن، افزایش تجمع پلاکت‌ها، تغییر در متابولیسم دارویی و انقباض برنش می‌شود. به‌طور عموم، این اثرات با هم جمع شده و دسته بندی می‌شوند. تحریک حاد و مزمن، التهاب، فعالیت سلولی و پدیده‌های بیوشیمیایی، انسداد اعمال بیولوژیک و متابولیک، ضایعه در سلول‌ها و مواد شیمیایی، تغییر جواب ایمنی و سرطان‌زایی را شامل می‌شوند که این اثرات چه به تنهایی یا به‌طور توأم منجر به ضایعات و بیماری‌های ناشی از دود سیگار می‌شوند. دود سیگار علاوه بر سرطان ریه می‌تواند سرطان اعضای دیگری مثل مری، لوزالمعده، و مثانه را باعث شوند. سیستم‌های آنزیمی میکروزمی متعددی مانند سیتوکروم P-45 وابسته به منواکسیژنازهای میکروزمی می‌توانند به‌توسط دود سیگار فعال شوند که این می‌تواند باعث تسهیل فعالیت متابولیت مواد با قابلیت سرطان‌زایی شود (۳).

■ بیماری ریوی انسدادی مزمن

مصرف سیگار باعث انقباض برنش و سرفه می‌شود که مسوؤل این عوارض را موادی مثل آمونیاک، آکروئین و اکسیدهای نیتروژن می‌دانند. به‌علاوه، دود سیگار قابلیت نفوذ راه هوایی را زیاد می‌کند. بعد از یک سال از مصرف دخانیات

است (جدول ۲). برای تبدیل شدن سلول‌های معمولی به سرطانی تغییرات ارثی متعددی در سلول نیاز است که این تغییر شکل سلول ممکن است در طول چندین سال به وقوع پیوندد. عواملی که در مراحل اولیه سلول اثر می‌گذارند ممکن است با عوامل موثر در مراحل آخر فرق کند. عوامل خارج سلولی مثل دود سیگار ممکن است در تغییر شکل سلول موثر باشد. مواد سرطان‌زا به چند دسته تقسیم می‌شوند، مثلاً موادی که در مراحل اولیه شروع سرطان موثر هستند، موادی تسریع کننده هستند و هر کدام از این مواد را در توتون شناسایی کرده‌اند. به‌علاوه، بر این باور هستند که سلول‌ها در طول تکثیر به مواد سرطان‌زا مثل دود سیگار حساسیت بیشتری نشان می‌دهند. دود سیگار منجر به افزایش سوخت و ساز سلولی، دخالت در مکانیسم‌های سد دفاعی طبیعی و کلیرانس ریه می‌شود. این اثرات زیانبار سیگار ممکن است منجر به احتباس مواد سرطان‌زا شده و غلظت بیشتری از این مواد را به طبقه بازال سلولی رسانده و در پدیده تقسیم دخالت کند. مطالعه‌ها در مورد سیگار نشان می‌دهد که این تغییرات بستگی خیلی زیادی به مصرف تعداد سیگار در روز و مدت سیگار کشیدن دارد. به‌علاوه، دود سیگار باعث ورود سلول‌های فعال شده به داخل ریه، آنتی پروتئازهای اکسیده



انهدام دیواره‌های آلئولی شده و آمفیزم را توسعه می‌بخشد.

در مطالعات روی نعش افراد سیگاری بالای ۵۰ سال تایید شده که وسعت آمفیزم با مدت و تعداد سیگاری که آن‌ها در روز دود می‌کرده‌اند، در ارتباط بوده است (۳).

و اما در مورد سیگار که این همه مضرات دارد باید اضافه کرد که هیچ ماده اعتیاد آوری مانند سیگار به این آسانی در دسترس معتاد به آن قرار نمی‌گیرد و عملی‌تر از سیگار شخص معتاد را راضی نمی‌کند. اثرات محرک روانی سیگار که خیلی سریع پس از کشیدن یک سیگار (۷-۱۰ ثانیه) ظاهر می‌شود، به مدت کوتاهی ادامه دارد و این اثر مطبوع آن بیشتر از کشیدن یک سیگار طول نمی‌کشد و زمان مجدد بروز اثر نیز کوتاه است که به طور متوسط کمتر از یک ساعت است. یک شخص معتاد به سیگار به طور متوسط ۷۵۰۰ سیگار در سال دود می‌کند و ۷۵۰۰۰ پف در سال استنشاق می‌نماید (۸).

■ و اما درمان دارویی برای ترک اعتیاد به سیگار

درمان اعتیاد به سیگار شامل دو جزء فارماکولوژی رفتاری و روانی است. در این قسمت بیشتر راجع به درمان فارماکولوژیک بحث می‌شود. چون نیکوتین را مسؤول اعتیاد به سیگار می‌دانند، بنابراین، کمبود

تغییرات در عملکرد راه‌های هوایی کوچک را در برخی سیگاری‌ها نشان داده‌اند. این تغییرات ابتدا به صورت التهاب و ورم مخاطها و ورود سلول‌های التهابی است. در مراحل بعد فیروز دور برنشی ظاهر می‌شود. مصرف طولانی سیگار به علت تحریک مداوم نسج موجب هیپرتروفی مخاط، تبدیل اپی‌تلیوم مژک‌دار تنفسی به اپی‌تلیوم فلس‌دار یا مکعب مستطیل شکل می‌شود. افزایش ترشح مخاطی و سرفه در ۸۰ درصد افراد سیگاری بالای ۶۰ سال دیده می‌شود. در ۱۵ درصد افراد سیگاری این تغییرات در مجاری هوایی بزرگ‌تر آن‌ها همراه با تنگ شدن مجاری هوایی کوچک‌تر و انسداد جریان هوایی مزمن پدیدار می‌شود. جواب التهابی مزمن نیز در سطح سلولی ظاهر می‌شود یعنی جایی که نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها وارد می‌شوند. این مواد سلولی فعال شده و در نتیجه، باعث افزایش مقدار الاستاز آزاد شده در ریه می‌گردند. در همین زمان اکسیدان‌های موجود در سیگار قادر به غیرفعال شدن اکسیداتیو مهارکننده‌های پروتئاز خون می‌شوند (معمولاً این مواد به‌طور طبیعی انهدام نسوج و ریه توسط الاستازهای آزاد شده از ماکروفاژهای آلئولار و نوتروفیل‌ها را محدود می‌کنند). این طور پیشنهاد شده است که عدم تعادل در سیستم پروتئاز - آنتی پروتئاز منجر به



جدول ۳ - معیارهای مربوط به اختلال‌های ناشی از قطع ناگهانی نیکوتین (سندروم محرومیت)

- ۱ - مصرف روزانه نیکوتین حداقل به مدت چند هفته
- ۲ - ۲۴ ساعت پس از قطع ناگهانی یا کاهش شدید مقدار نیکوتین ۴ علامت یا بیشتر از نشانه‌های زیر ظاهر شود.
 - * بیخوابی
 - * خلق و خوی افسردگی یا اختلال رفتاری
 - * قابلیت تحریک، عجز، خشم و غضب
 - * هیجان و اضطراب
 - * اشکال در تمرکز فکر
 - * بی‌قراری
 - * کاهش ضربان‌های قلب و افزایش اشتها و وزن
- ۳ - علائمی که باعث اختلال‌های بالینی و یا تخریب وضع شغلی و اجتماعی یا سایر فعالیت‌های شخص شود.
- ۴ - علائمی که ناشی از موارد طب عمومی نبوده و بتوسط بیماری روانی دیگر به حساب نیاید.

آن تایید شده که با این مقدار غلظت پلاسمایی آن در بیمار بالاتر رفته و از تلاش و هیجان ناشی از محرومیت سیگار بیمار می‌کاهد و در سال‌های ۱۹۹۱ و ۱۹۹۲ سیستم مشمع نیکوتینی که می‌توانست نیکوتین را از راه عبور جلدی به بدن برساند، پذیرفته شد. توسعه فرمولاسیون‌های جدید نیکوتین به صورت اسپری بینی، بخور استنشاقی، قرص مکیدی و غیره مورد استفاده قرار گرفته است که البته، محدودیت‌هایی وجود دارد.

■ فارماکوکینتیک

بر خلاف دود سیگار که نیکوتین آن به سرعت

آن باعث سندروم محرومیت در افراد معتاد می‌گردد که علائم آن در جدول (۳) آمده است و چنانچه این ماده به آن‌ها برسد عوارض برطرف می‌گردد و از همین طریق جهت درمان معتادان به سیگار استفاده شده است.

■ داروهای نیکوتینی

اولین داروی نیکوتینی فرآورده‌ای بود که نیکوتین را از راه مخاطی وارد بدن می‌ساخت و آن آدامس نیکوتین نامیده می‌شد که به شکل ۲ میلی‌گرمی در سال ۱۹۸۴ توسط FDA مورد تصویب قرار گرفت و در سال ۱۹۹۲ شکل ۴ میلی‌گرمی



میلی گرم نیکوتین در ساعت آزاد می‌کنند که حداکثر مقداری است که برای ۳-۲ روز مورد نیاز است و در این موقع، غلظت پلاسمایی نیکوتین کمتر از مصرف یک پاکت سیگار در روز است. بنابراین، عبور از کشیدن سیگار به مصرف دارو ممکن است همراه با کاهش سریع غلظت‌های پلاسمایی نیکوتین در یک سیگاری قهار باشد. در عرض ۴-۲ روز غلظت پلاسمایی نیکوتین باید به طور نسبی پایدار بوده ولی کمتر از طول مدت سیگار کشیدن باشد. غلظت‌های پلاسمایی ۳-۲ ساعت پس از برداشتن مشمع پایین می‌افتد.

دو سیستم اضافی دیگر تحویل دهنده نیکوتین تحت مطالعه است. یکی از راه اسپری بینی که حدود ۰/۵ میلی‌گرم نیکوتین را در هر مرتبه وارد بدن می‌کند و می‌تواند به طور تکراری مصرف شود. دیگری راه استنشاقی دهانی است که تقریباً ۰/۱ میلی‌گرم نیکوتین از راه مخاط دهان و حلق وارد بدن می‌شود. داروهای دیگری مانند کلونیدین و غیره در این زمینه مصرف شده است که در جدول (۴) آمده است.

■ تأثیر بخشی

آدامس نیکوتین و داروهای از راه جلدی (مشمع) در فردی که از سیگار محروم شده است

جذب می‌شود داروهای نیکوتینی عموماً آهسته و کم جذب می‌شوند و تغییرات غلظت پلاسمای نیکوتین از این راه چندان متنوع نیست. جویدن آدامس نیکوتین به طور مشخص ۵۰ درصد نیکوتین را به داخل دهان رها می‌کند. بنابراین، ۱۲-۱۰ مقدار مصرف آن در روز تقریباً ۱۰ میلی‌گرم نیکوتین از شکل ۲ میلی‌گرمی آدامس و ۲۰ میلی‌گرم از شکل ۴ میلی‌گرمی آدامس در روز و یا حدود ۱/۳-۱/۲ مقدار روزانه فردی که ۳۰ سیگار دود می‌کند، وارد بدن می‌شود. داروی مورد نظر را با ۳۰ میلی‌گرم سدیم کربنات و سدیم بی‌کربنات آمیخته تا جذب نیکوتین افزایش یابد.

●● بر خلاف دود سیگار که نیکوتین آن به سرعت جذب می‌شود داروهای نیکوتینی عموماً آهسته و کم جذب می‌شوند و تغییرات غلظت پلاسمای نیکوتین از این راه چندان متنوع نیست. ●●

وقتی نوشیدنی‌های اسیدی مثل قهوه یا سایر نوشیدنی‌های بدون الکل مصرف شوند، جذب نیکوتین با شکل آدامس کاهش می‌یابد. داروهای از راه جلدی (مشمع) تقریباً حدود ۰/۹



جدول ۴ - مکانیسم عمل فرآورده‌های ضدسیکار و محل جذب آن‌ها

محل جذب	طریقه عمل	دارو
مخاط دهان	جانشین شونده نیکوتین در CNS	آدامس نیکوتین
اپی درم - درم	جانشین شونده نیکوتین در CNS	مشمع جلدی نیکوتین
دستگاه گوارش	آگونیست آلفادو آدرنرژیک CNS	قرص کلونیدین
اپی درم-درم	آگونیست آلفادو آدرنرژیک CNS	مشمع جلدی کلونیدین
دستگاه گوارش	آگونیست قسمتی گیرنده‌های CNS-5HT	بوسپرون
دستگاه گوارش	آگونیست آلفا آدرنرژیک	فنیل پروپانولامین
دستگاه گوارش	ضدافسردگی سه حلقه ای	دوکسپین
مخاط بینی	جانشین نیکوتین در CNS	اسپری بینی نیکوتین
عضله	محور هیپوتالاموس هیپوفیز	ACTH
عضله/ اپی درم - گوارشی	آنتی کولینرژیک CNS	آتروپین - اسکوپولامین
مخاط برنش و آلئول	جانشینی نیکوتین در CNS	محلول تبخیری استنشاقی نیکوتین
دستگاه گوارش	آمین سمپاتومیمتیک	فن فلورامین
دستگاه گوارش	ضدافسردگی (مهارکننده جذب سروتونین)	فلوئوکستین
دستگاه گوارش	آگونیست گیرنده‌های نیکوتین در CNS	سولفات لوبلین



مصرف نیکوتین از راه عبور جلدی جلوی افزایش وزن را نمی‌گیرد ولی این به نظر نمی‌رسد که قدرت سیگاری‌ها را جهت ترک آن کاهش دهد.

■ مکانیسم‌های عمل و محدودیت داروهای نیکوتینی

داروهای نیکوتینی به علت جانشین شدن حداقل قسمتی از نیکوتین حاصل از دود سیگار باعث می‌شوند که به راحتی شخص از کشیدن سیگار صرف‌نظر کند. بنابراین، داروهای نیکوتینی به عنوان داروهای جانشین شونده نام برده می‌شوند. از آنجایی که داروهای نام برده قادر به تولید غلظت‌های پلاسماهای بالای از نیکوتین در شریان‌ها نیستند (نسبت با دود سیگار) و عموماً حتی در وریدها هم غلظت‌های پلاسماهای مشخصی از نیکوتین ایجاد نمی‌کنند. بنابراین، فهم مکانیسم‌های عمل جانشینی این مواد به طور دقیق قابل پیش‌بینی نیست. سه مکانیسم برای آن‌ها بیان شده است:

۱ - داروهای نیکوتینی باعث کاهش علائم محرومیت می‌شوند. بنابراین، به بیماران یاد می‌دهند که بدون کشیدن سیگار قادر به انجام کارهای زندگی روزانه می‌باشند و از شدت علائم محرومیت کاسته می‌شود.

۲ - داروهای نیکوتینی از راه نگه‌داری تحمل

می‌تواند مؤثر باشد، به طوری که در طب عمومی و روانپزشکی جهت بیماری‌هایی که تحت درمان بیماری‌های وابسته با سیگار هستند، مورد استفاده قرار می‌گیرند. میزان قطع سیگار در طول چند ماه اول توسط درمان از راه فرآورده‌های نیکوتینی جلدی (مشمع) حدود ۲۰-۴۰ درصد بوده است که این ۲ برابر دارونما و ۳ برابر بیماری‌های است که قصد ترک اعتیاد با سیگار را دارند بدون این که هیچ‌گونه دارویی مصرف کرده باشند.

تأثیر مدت طولانی نیکوتین از راه جلدی می‌تواند مهم باشد ولی بیماران درمان شده نسبت به برگشت سیگار کشیدن حساس باقی می‌مانند. به نظر می‌رسد مصرف نیکوتین درمانی به صورت عبور جلدی (مشمع) موثرتر از آدامس نیکوتین باشد. در مواردی که درمان از راه آدامس یا عبور جلدی موثر نباشد، استفاده از راه اسپری بینی و تبخیر دهانی نیکوتین مطرح می‌گردد. داروهای نیکوتینی موجب بهبود علامت محرومیت از توتون می‌شوند. درجه بهبودی مستقیماً با مقدار نیکوتین بستگی دارد. رابطه بین قطع سیگار و افزایش وزن پیچیده است. در برخی گزارش‌ها افزایش وزن را یکی از علل برگشت شخص به کشیدن سیگار می‌دانند و در برخی مطالعات افزایش وزن را همراه قطع موفقیت‌آمیز سیگار به حساب می‌آورند.



شخص باعث کاهش اشتهای شخص به کشیدن سیگار می‌شود، درست مثل همان راهی که متادون به‌طور نسبی باعث سیر کردن اشتهای شخص معتاد برای مصرف مورفین می‌گردد. با این وجود، به علت این که سیگار ممکن است برای اعتیاد شخص پتانسیل بالایی داشته باشد، بیماران باید سعی زیادی در اجتناب حتی یک پف سیگار داشته باشند. زیرا هر نوع مصرف دود سیگار در طول ۲ هفته اول درمان به‌خصوص موجب هدایت شخص به طرف بازگشت کامل اعتیاد او می‌شود.

۳- داروی نیکوتینی ممکن است برخی اثرات را که بیمار قبلاً به آن تکیه داشته است، فراهم کند مثل رفتار مورد تمایل وحالات توجه و آگاهی.

■ موارد استعمال

طبق موافقت سازمان FDA داروهای نیکوتینی را به عنوان کمکی جهت ترک سیگار و بهبود سندروم محرومیت در سیگاری‌ها به کار می‌برند. مصرف این داروها را جهت کاهش علائم محرومیت در افراد سیگاری که به‌طور دوره‌ای از کشیدن سیگار محروم هستند مثل افراد بستری در بیمارستان یا خلبانان در طول پرواز که اجازه کشیدن سیگار را ندارند و از نظر علمی دلایلش روشن است پیشنهاد کرده‌اند ولی FDA این موارد استعمال را تایید



نکرده است (۳). داروهای نیکوتینی این پتانسیل را دارند که از عود کشیدن سیگار جلوگیری و ورود توتون را به داخل بدن کاهش دهند. همچنین این داروهای نیکوتینی را در درمان الکلیسم و وابستگی به هرویین نیز مصرف کرده‌اند ولی این موارد به‌طور واضح مورد مطالعه قرار نگرفته‌اند و در موارد دیگری مثل بیماری آلزایمر، اختلال‌های پانیک، بیماری پارکینسون، وقفه تنفس در خواب، کولیت زخمی نیز تحت تجربه است.

■ تشخیص و مقدار آن

تنها یک نسخه ساده حاوی این ترکیبات درمان جانشینی را تشکیل نمی‌دهد بلکه اجزای اصلی دیگر درمان شامل تشخیص، مقدار صحیح دارو و تعلیم مناسب، آگاهی و پیگیری بیمار می‌باشد. ارزیابی فردی که در معرض دود توتون قرار گرفته است، توسط مشخص کردن غلظت‌های کربوکسی هموگلوبین یا منواکسیدکربن در هوای بازدمی او می‌باشد که این راهی برای ثبت تاثیر درمان و تهیه اطلاع قابل انگیزه برای بیمار است. با ارزش‌ترین آزمون که کمتر هم برای نیکوتین موجود به‌طور وسیع در دسترس است (مانند اندازه گیری کوتی نین در ادرار، بزاق و پلاسما) که ممکن است برای بیمارانی که خطر زیاده‌تر عوارض پزشکی





در بیمارانی که یک پاکت یا بیشتر در روز سیگار می‌کشیدند، مقدار شروع شونده نیکوتین از این راه ۲۱ میلی‌گرم در روز بود که بیشترین مقدار است زیرا از ۱۴ میلی‌گرم که در تمام مدت مصرف می‌شد، بیشتر بود. بعد از ۲-۱ ماه، کاهش مقدار نیکوتین باید شروع شود که به مدت ۴-۲ هفته مقدار را به تدریج کم کرد. معمولاً این مقدار برای ترک سیگار کافی است و بیمارانی که با این مقدار تسکین نمی‌یابند، می‌توانند از مقدار بیشتری استفاده کرد. افرادی که کمتر از ۱۰ سیگار در روز می‌کشند، باید از مقدار متوسط دارو از راه جلدی استفاده کنند. اشخاصی که ۵ سیگار یا کمتر در روز سیگار دود می‌کنند به نظر می‌رسد وابستگی کمتری به سیگار دارند، در موقع ترک آن علائم محرومیت کمتری نشان می‌دهند و می‌توانند از نیکوتین جانشینی استفاده کنند (۴).

■ **تعلیم تکنیک مصرف داروهای نیکوتینی به بیماران و پیگیری آن‌ها برای ترک سیگار**
برای مصرف داروهای نیکوتینی جانشینی باید بیماران را کاملاً تعلیم داد. از موقع مصرف این داروها بیمار نباید سیگار بکشد. اگر آدامس نیکوتین مصرف می‌کند، باید آدامس را مدتی تحت فشار دندان‌ها قرار داده بعد آن را در دهان

را دارند مانند خانم‌های باردار و یا بیماری‌های قلبی عروقی فعال قابل تطبیق باشد.

●● **داروهای نیکوتینی به علت جانشین شدن حداقل قسمتی از نیکوتین حاصل از دود سیگار باعث می‌شوند که به راحتی شخص از کشیدن سیگار صرف‌نظر کند.** ●●

مقدار دارو برای معتادان با یک مقدار ۲ میلی‌گرم آدامس نیکوتین به‌جای هر ۲ نخ سیگار باید شروع شود و برای بیماری که بیش از ۲۰ سیگار در روز دود می‌کند، یک دوز ۴ میلی‌گرم از آدامس نیکوتین به جای هر ۲ تا ۴ نخ سیگار داده شود. در بیماران با علائم محرومیت که به طور کامل تسکین نمی‌یابند، باید مقدار دارو را افزایش داد. در دو مطالعه که با آدامس نیکوتین انجام شد، مقدار ۴ میلی‌گرم موثرتر بود. برنامه مقدار دارو در روز باید منظم باشد. بعد از ۲-۱ ماه کاهش مقدار نیکوتین باید شروع شود و مقدار کل روزانه باید طوری کم شود که هر هفته یک واحد دوز تقلیل یابد.

برای استفاده از نیکوتین به صورت عبور جلدی (مشمع)، در افرادی که بیش از ۱۰ سیگار در روز دود می‌کنند، باید با بیشترین مقدار نیکوتین قابل دسترس از این راه درمان شوند. در یک مطالعه



تنها مورد ممنوع آن در بیماری است که نسبت به نیکوتین افزایش حساسیت یا آلرژی نشان می‌دهند که آن هم نادر است. شایعترین عارضه جانبی آن‌ها شامل خستگی فک و درد آن، سسکه، آروغ و تهوع با آدامس نیکوتین و واکنش‌های جلدی مثل خارش خفیف و خیز با سیستم راه جلدی می‌باشد. مهم‌ترین اهمیت بالینی این اثرات جانبی آن است که آن‌ها باعث کاهش قبولی درمان از طرف بیماران می‌شود. برخی اثرات جانبی مثل خستگی فک و اختلال‌های گوارشی ناشی از آدامس نیکوتین را می‌توان با تعلیم به بیماران در تکنیک‌های جویدن درست آدامس نیکوتین قبل از درمان و ارزیابی آن در طول درمان تخفیف داد. بیشترین رآکسیون‌های جلدی با سیستم راه جلدی ناشی از اثرات موضعی نیکوتین بوده و ممکن است قابل پیشگیری باشد. اگر چه در عرض ۲۴ ساعت این عوارض عموماً کاهش می‌یابد (۹). استعمال نیکوتین از راه عبور جلدی به مدت ۲۴ ساعت در روز ممکن است خواب بیمار را دچار اشکال سازد. با این وجود، جواب‌های مذکور را از علائم ناراحت کننده محرومیت به اشکال می‌توان تمیز داد. در یک مطالعه ۷/۵ درصد از گروه شاهد و ۲۰ درصد از بیماران درمان شده با نیکوتین

آزاد بگذارد و هر دقیقه این عمل را تکرار کند و برای هر روز ۳۰ - ۱۵ دقیقه این عمل انجام گیرد. در موقع نوشیدن مشروبات از داروها نباید استفاده گردد. در مصرف داروهای نیکوتینی از راه جلدی باید محلی انتخاب شود که موی کمتری داشته که برای چسباندن مشمع آسانتر باشد. اگر در یک محل به‌طور طولانی مصرف شود، خطر تحریک جلدی در کار است که بهتر است جای آن عوض شود. گاهی مخلوط دو روش آدامس نیکوتینی و مشمع جلدی استفاده می‌شود که تاثیرش بیشتر و در بهبود سندروم محرومیت موثرتر است که البته، این روش برای بیمارانی است که به طرق دیگر جواب ندهند یا خیلی وابسته به نیکوتین باشند. در یک روش دیگر که آنرا «پی‌درپی» نامند ابتدا از طریق مالیدن نیکوتین به پوست (مشمع جلدی) و سپس به‌طور متناوب از آدامس نیکوتین استفاده می‌شود که خودداری طولانی از مصرف سیگار را محفوظ نگه‌دارد.

■ موارد ممنوع و اثرات زیانبار داروهای نیکوتینی

داروهای نیکوتینی را در عده زیادی از سیگاری‌ها می‌توان به‌طور سالم مصرف کرد.



داروها را استعمال کنند. مصرف آدامس نیکوتین را در بسیاری از بیماران می‌توان حذف کرد بدین ترتیب که مقدار آن را به تدریج کاهش داد و سپس یک مرتبه قطع کرد و یا از آدامس بدون نیکوتین استفاده کرد (۷، ۵).

■ بیماران باردار

مصرف سیگار در دوران بارداری دارای عوارض شناخته شده و مستندی می‌باشد اما خانم‌های باردار برای ترک سیگار ممکن است با اشکال‌های مشابه ترک الکل یا کوکائین مواجه شوند و چون FDA داروهای نیکوتینی مثل آدامس نیکوتین را در حاملگی به طور حتم سالم نمی‌داند به همین جهت مصرف آن‌ها را در دوران بارداری ممنوع کرده است. به طور کلی، اگر سعی در ترک سیگار بدون دارو موفقیت آمیز نباشد و اگر بیمار به کشیدن سیگار به تعداد بیش از ۱۵ - ۱۰ سیگار در روز ادامه دهد، نسبت سود و زیان تجویز داروهای نیکوتینی در این دوره باید مورد مطالعه قرار گیرد (۱).

■ بیماران قلبی - عروقی

تجویز نیکوتین به صورت سیستم راه جلدی و

دچار اختلال خواب شدند که این گرفتاری‌ها با ادامه درمان یا اینکه اگر قبل از خواب مشمع از محل برداشته می‌شد عموماً کاهش می‌یافت.

■ وابستگی

خطر وابستگی در بیمارانی که توتون مصرف نکرده و آنرا تبدیل به مصرف داروهای نیکوتینی مثل آدامس نیکوتین و مشمع جلدی کرده‌اند ممکن است توسعه یابد ولی مساله فرمولاسیون این ترکیبات است که اجازه می‌دهد به سرعت بتوان مقادیر زیاد نیکوتین را در اختیار بیمار قرار داد مثل اسپری بینی نیکوتین. با این وجود، تمام داروهای نیکوتینی می‌توانند باعث باقی ماندن تحمل و وابستگی بدنی بشوند و بعضی بیماران آدامس نیکوتینی را بیش از مدت مورد انتظار مصرف می‌کنند و حتی ۵ درصد تمام بیمارانی که یک نسخه برای آدامس نیکوتین دریافت کرده‌اند، دارو را برای یک سال یا بیشتر ادامه می‌دهند و ۲۰ - ۱۹ درصد افرادی که به طور موفقیت آمیز سیگار را ترک کرده‌اند، داروهای نیکوتینی را برای بیش از یک سال مصرف می‌کنند (۴). موضوع آن است این افراد به داروها عادت کرده‌اند و ممکن است مدت زیادی آن‌ها را مصرف کنند و یا به طور غیر لازم یا برای اجتناب از عود اعتیاد این



اختلال‌های هیجانی در بین سیگاری‌ها مستقیماً مربوط به شدت وابستگی به نیکوتین است. بیماران با چنین شرایطی ممکن است از درمان جانشین درمانی نیکوتین سود ببرند. با این وجود، بیماران با داشتن سابقه اختلال‌های روانی باید به خصوص در طول درمان مورد توجه قرار گیرند و ممکن است آن‌ها را به متخصصان مربوط مراجعه داد.

■ تداخل‌های دارویی

وقتی که بیماران اقدام به ترک سیگار کشیدن می‌کنند، مقدار داروهایی که مورد نیاز آن‌ها است ممکن است تغییر باید. در یک مطالعه برای مثال، یک هفته پس از قطع سیگار نیمه عمر تئوفیلین ۳۶ درصد افزایش پیدا کرد ولی بعد از مصرف آدامس نیکوتین این نیمه عمر تغییری پیدا نکرد. این یافته‌ها پیشنهاد می‌کند که مواد موجود در دود سیگار مثل بنزوپیرن‌ها (ولی نه نیکوتین) باعث افزایش متابولیسم داروها می‌گردد. مصرف توام سیگار و کافئین مستقیماً به هم ارتباط پیدا می‌کنند. در این باره مطالب علمی زیادی به چشم می‌خورد ولی در مورد توصیه‌های مربوط به مصرف کافئین در بیماران که سعی در ترک سیگار دارند یافته‌های کمی وجود دارد. در افرادی

آدامس نیکوتینی دارای اثرات کمتری روی قلب و عروق و سیستم غدد داخلی نسبت به مصرف سیگار می‌باشد و در یک مطالعه نشان داده شد که مصرف نیکوتین از راه عبور جلدی در بیماری که قبلاً به بیماری فعال قلبی مبتلا بود، اثرات زیانباری نداشت.

■ سیگاری‌های جوان

افراد تازه بالغ یافته نیز معتاد به سیگار می‌شوند و حدود نصف آن‌ها سعی در ترک آن دارند که در سن ۱۷ سالگی قادر به ترک آن نیستند. این موضوع پیشنهاد می‌کند که این نوجوانان ممکن است از تجویز داروهای نیکوتینی سود ببرند ولی مطالعات چاپ شده‌ای در مورد خطرات و محاسن نیکوتین درمانی در بیماران جوان وجود ندارد. تشخیص اعتیاد به سیگار جوانان قبل از درمان (مثلاً به وسیله اندازه‌گیری کوتینین بزاق یا منواکسیدکربن هوای بازدمی) نسبت به پیران از اهمیت بیشتری برخوردار است، زیرا می‌توان احتمال افزایش میزان تحمل و وابستگی بدنی ناشی از دارو را نسبت به کشیدن سیگار به حداقل رساند.

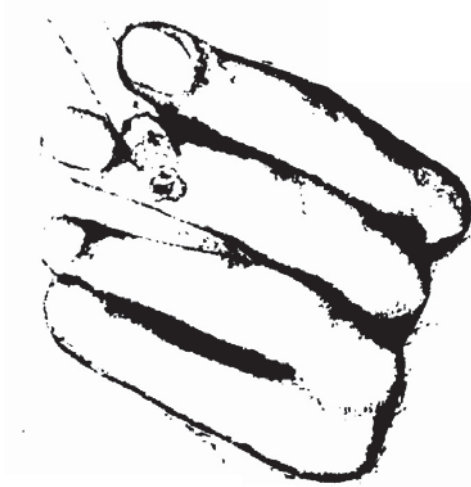
■ بیماران با تشخیص بیماری‌های روانی

متعدد

شیوع افسردگی، مصرف نابه‌جای الکل و



را بالا برد، بهبود تاثیرپذیری درمان‌های قطع سیگار و توسعه طبقه مراقبان بهداشت بیماران، یعنی کسانی که می‌توانند به مصرف‌کنندگان دخانیات کمک کنند قادر به کاهش نیاز بیماران به هزینه بیشتر و اغلب درمان‌های بی‌اثر می‌باشند. داروهای نیکوتینی مورد مصرف برای قطع سیگار باعث ارایه سلامتی و بهداشت به معتادان سیگاری شده و به ختم این تراژدی اعتیاد کمک می‌نمایند. نتایج گزارش‌ها تا سال ۱۹۹۰ در جدول (۵) آمده است.



که اقدام به ترک سیگار می‌کنند، غلظت‌های پلاسمایی کافئین در آن‌ها می‌تواند تا بیش از ۲۵۰ درصد افزایش یابد (۶). برخی اثرات زیانبار مصرف بیش از حد متعارف کافئین به طور حاد شبیه افرادی است که دچار سندروم محرومیت از نیکوتین شده‌اند (مانند هیجان و اختلال خواب) (۲).

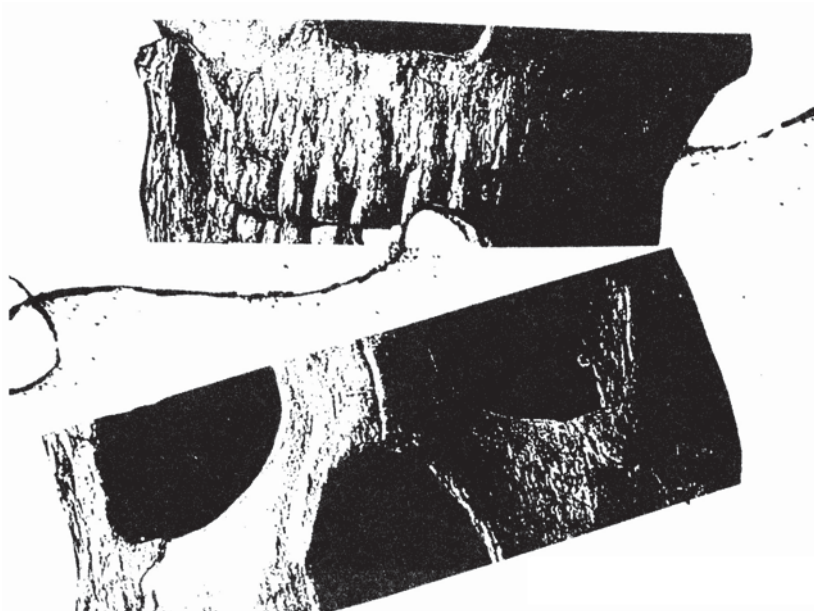
■ نتیجه

داروهای نیکوتینی یک درمان موثر را برای وابستگی به مواد دخانیات فراهم می‌کنند که این موفقیت ۲-۳ برابر میزانی است که افراد سیگاری بدون درمان اقدام به ترک سیگار می‌نمایند. افزایش اثر بخشی و استراتژی‌های درمان ممکن است از بیماری به بیمار دیگر فرق کند. بعضی احتیاج به مقدار بیشتر و مدت طولانی‌تری از دارو دارند و یا برخی به تجویز مخلوط اشکال دارویی و یا دوز جدیدی از داروها نیاز دارند. حداکثر تاثیر و درمان با ارزش ممکن است به طرف بیمارانی هدف‌گیری شود که مشرف با خطر جدی دود سیگار بوده و یا افرادی که قصد دارند به طور سریع سیگار را ترک کرده و سود برند (مانند خانم‌های حامله یا بیماران آسماتیک و یا آن‌هایی که بیماری قلبی فعال دارند). قطع سیگار دارای فواید عمیقی در جهت سلامتی بیمار می‌باشد و امکان دارد درمحل کار بیمار تولید



جدول ۵ - نتایج مهم گزارش‌ها سال ۱۹۹۰ در مورد اثرات ترک اعتیاد به سیگار روی سلامت فرد در تمام سنین اعم از زن و مرد با یا بدون بیماری وابسته به سیگار

- ۱- افرادی که قبلاً سیگاری بوده‌اند نسبت به افرادی که به کشیدن سیگار ادامه می‌دهند طول عمر بیشتری می‌یابند. مثلاً افرادی که قبل از سن ۵۰ سالگی سیگار را ترک می‌کنند مرگ و میر آن‌ها در ۱۵ سال آینده نصف افرادی خواهد بود که مصرف سیگار را ادامه می‌دهند.
- ۲- ترک سیگار موجب کاهش خطر سرطان ریه، سایر سرطان‌ها، حمله قلبی، حملات ناگهانی و بیماری مزمن ریوی می‌شود.
- ۳- خانم‌هایی که قبل از حاملگی و یا در طول ۳-۴ ماه اول حاملگی از کشیدن سیگار خودداری می‌کنند. خطر کاهش وزن نوزاد در آن‌ها کمتر خواهد بود.
- ۴- فواید سلامتی ترک سیگار به دور از هر نوع خطرات افزایش وزن (۲-۳ کیلوگرم) و یا عوارض روانی، مربوط به قطع سیگار می‌باشد.

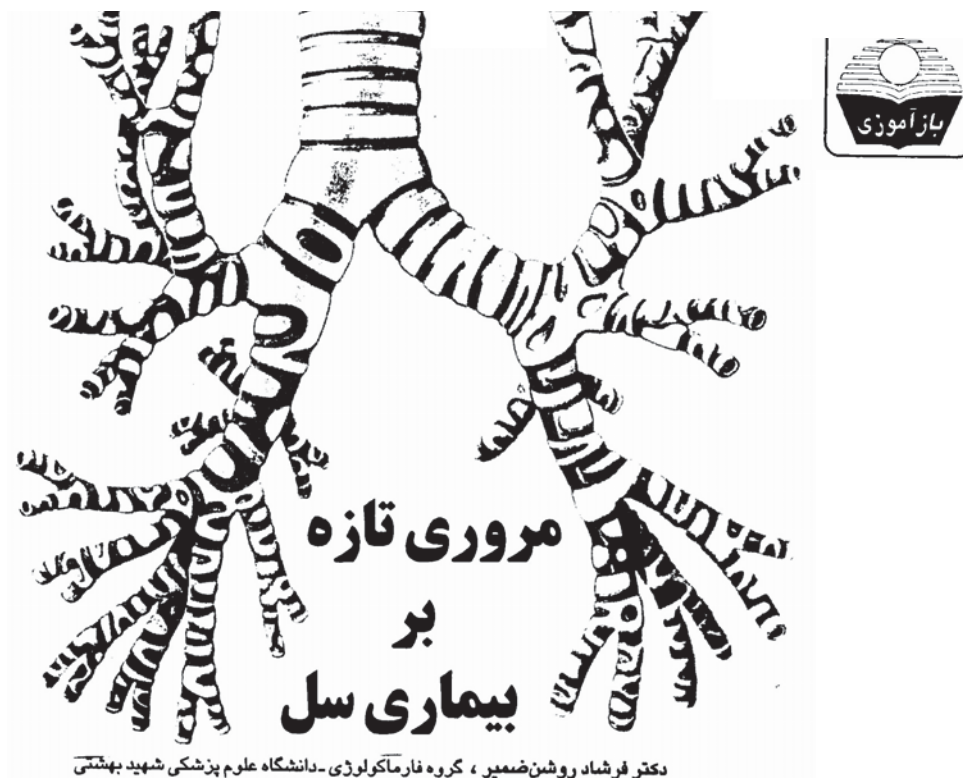




منابع

1. Benowitz NL. Nicotine replacement therapy during pregnancy. JAMA 1991; 266:3174-7.
2. Benowitz NL. Hail SM. Modin G. Persistent increase in caffeine concentrations in people Who Stop Smoking. BMJ 1989; 298: 1075 - 6.
3. Burns DM. Cigarettes and cigarette smoking. Clinic in Chest Medicine 1991; 12: 631 - 638.
4. Fiore MC. Jorenby DE. Baker TB. Kenford SL. Tobacco dependence and the nicotine patch, Clinical guideline for effective use. IAMA 1992; 268: 2687-94.
5. Henningfield JE. Nicotine medication for smoking cessation. The New Engl J Med 1995; 333: 1196- 1202.
6. Hovezec J and Benowitz NL. Basic and clinical psychopharmacology of nicotine. Clin Chest Medicine 1991 ; 12:682 - 691.
7. Hughes JR. Gust SW. Keenan R. Fenwick JW. Skoog K. Higgins St. Long-term use of nicotine Vs Placebo gum. Arch Intern Med 1991; 15: 1993-8.
8. Shelling TC. Addictive drugs, the cigarette experience. Science 1992; 255: 430-433.
9. Zhu BO and Parmley WW. Hemodynamic and vascular effects of active and passive smoking. Amer Heart J 1995; 130:1270-5.





مجدد غولی می‌داد که به دشواری مهار شده بود. عمده‌ترین علت وقوع این امر را ابتلا به ویروس ایدز ذکر نموده‌اند اما این همه علت نیست.

●● سل به وسیله مایکوباکتریوم توبرکولوزیس (M.T.) موجود در ذرات معلق هوا انتقال پیدا می‌کند. ●●

افزایش فقر، مهاجرت از کشورهای غیر صنعتی (عقب نگهداشته شده) و کاهش برنامه‌های کنترل

در مارس ۱۹۹۳ سازمان بهداشت جهانی (WHO) از «سل» به عنوان یک «فوریت بهداشتی» نام برد، به بیان دیگر این سازمان جهانگیر شدن سل را فاجعه‌ای بهداشتی عام اعلام نمود که توجه و بودجه بیشتری را طلب می‌کرد (۵). افزایش شیوع سل در جهان از نظر پزشکی و علمی توجه اذهان را متوجه مشکلی نمود که همیشه به صورت پراکنده و گه‌گه‌گه در کشورهای فقیر وجود داشته است اما وقوع و گسترش آن ظرف ده سال اخیر در کشورهای صنعتی و پیشرفته خبر از سر بر کشیدن



در حالت معمول، بیماری به صورت مقدماتی به ریه محدود می‌شود و بیشتر قله لوب میانی را در بر می‌گیرد. از نظر بافت شناسی گرانولوما با نکروز در نواحی مرکزی قابل مشاهده است. عمده‌ترین علایم بالینی عبارتند از: بی‌اشتهایی، کاهش وزن، تب، سرفه، خلط خونی و دیسپنه.

در تشخیص سل ریوی مهم‌ترین ابزار جمع‌آوری متوالی نمونه‌های خلط است (که برای رنگ آمیزی و نیز کشت مورد استفاده قرار می‌گیرند). علاوه بر خلط، تصویر ساده رادیوگرافی نیز مورد توجه قرار می‌گیرد، زیرا سل می‌تواند با انواع گسترده‌ای از نشانه‌های رادیوگرافیکی همراه باشد.

برای خروج خلط، باید بیمار را وادار به سرفه کنیم (در غیر این صورت به طرق مختلف با بهره‌گیری از افشانه، سالین نرمال را به درون برونش‌ها می‌پاشیم)، استفاده از برونکوسکوپ همراه با بیوپسی داخل برونشی و به‌طور معمول با لاواژ قطعه‌ای، روش‌های رسیدن به این هدف می‌باشند. رنگ‌آمیزی زیل‌نلسون برای تشخیص سل ریوی اگر چه تا ۹۹ درصد اختصاصی است ولی حساسیت آن از حدود ۵۵ درصد تجاوز نمی‌کند.

■ آزمون جلدی توبرکولین (TB)

این آزمایش مستلزم تزریق داخل جلدی مشتقات

کننده را در شمار علل دیگر ذکر می‌کنند (۲). با وجود این که بیش از سه هزار سال است که «سل»، انسان‌ها را عذاب می‌دهد، اما آنچه به نگرانی‌های ناشی از گسترش مجدد سل دامن می‌زند، وجود ارگانیزم‌های مقاوم به درمان است. از این رو، مجدداً «بیماری سل» به عنوان یک فصل برجسته در برنامه‌های آموزش‌های پیوسته پزشکی (CME)، کنفرانس‌ها و میزگردها جایگاهی با اهمیت یافته است. ذکر این نکته نیز ضروری است که علی‌رغم قدمت زیاد بیماری و وجود مطالب و مقالات مفصل در مورد همه ابعاد این بیماری، هنوز زوایای نامکشوفی در مورد آن وجود دارد (۶).

■ آسیب‌شناسی و بیماری‌زایی

سل توسط مایکوباکتریوم توبرکولوزیس (MT) موجود در ذرات معلق هوا انتقال پیدا می‌کند. استنشاق باکتری به داخل ریه میزبان غیرایمن منجر به بروز یک واکنش موضعی در محل عفونت می‌شود که ممکن است با بزرگ شدن غدد لنفاوی منطقه دنبال شود، گاه بزرگی این غدد می‌تواند با انسداد برونش به کولاپس ریه منجر شود. در این مرحله امکان پراکندگی در خون وجود داشته می‌تواند موجب بروز سل ارزنی یا سل غیر تنفسی (سل منتر، استخوان، ...) بشود.



نظر انتخاب و تولید مجدد آن توالی تا 10^9 برابر انجام می‌گیرد. این محصول تقویت شده سپس با الکتروفورز شناسایی می‌شود. این تکنیک هنوز به پالایش بیشتری نیاز دارد تا هم اختصاصی شود و هم به حساسیت بالایی دست پیدا کند (۲).

خطر گسترش سل در صورت تماس نزدیک با یک بیمار که آزمایش خلط او مثبت است، به حدود ۱۰ درصد می‌رسد. یک سیستم ملی هشدار دهنده نیاز به پزشکی دارد که به محض تشخیص یک مورد بیماری سل، بلافاصله مقامات مسؤول بهداشت را آگاه نمایند و متعهد به پیدا کردن افرادی باشند که با بیمار مذکور تماس داشته اند.

●● **با وجود این که بیش از سه هزار سال است که سل انسان‌ها را عذاب می‌دهد، اما آنچه به نگرانی‌های ناشی از گسترش مجدد سل دامن می‌زند، وجود ارگانسیم‌های مقاوم به درمان است. ●●**

با انجام آزمون توبرکولین و در صورت مثبت بودن آن یک تصویر رادیوگرافی سینه باید گرفته شود. اگر عکس قفسه سینه چنین فردی نرمال باشد باید ظرف ۳ تا ۱۲ ماه آتی پیگیری‌ها ادامه پیدا کند. بچه‌های کمتر

پروتئین خالص (PPD)(۱) است که با غلظت‌های متفاوت در دسترس است. در آزمون مانتو (Mantoux) یک دهم میلی متر از رقت انتخاب شده به داخل جلد تزریق می‌شود و معمولاً پس از ۴۸ تا ۷۲ ساعت قطر ناحیه ملتهب شده (Induration) را اندازه گیری می‌کنیم.

اگر قطر این ناحیه ۱۰ میلی متر یا بیشتر باشد، آن را به عنوان پاسخ مثبت در کسانی تلقی می‌کنیم که قبلاً واکسن BCG دریافت نکرده باشند. اندوراسیون با قطر ۱۵ میلی متر و بالاتر را برای کسانی که با BCG تلقیح شده باشند، پاسخ مثبت ارزیابی می‌نماییم. توجه می‌کنیم که آزمون TB در بیمارانی که آلوده به HIV باشند می‌تواند به صورت کاذب منفی باشد، دلیل این امر ناتوانی سیستم ایمن بیمار در پاسخ‌دهی به این آزمایش است.

■ روش‌های تشخیص جدید

اختصاصی بودن بیشتر آزمون‌های سرولوژیکی مثل (Immunsorbent Assay Enzyme-Linked) ELISA بالا است اما حساسیت آن‌ها از ۹۰ درصد بیشتر نیست.

در واکنش زنجیره پلیمرز یا (Polymerase Chain Reaction) PCR یک توالی خاصی از DNA در محدوده ژن ارگانسیم مورد



مقدار تجویزی دارو به ازای هر کیلو وزن بیمار ۵ میلی‌گرم در روز است. کارایی عمده دارو در برابر باسیل‌هایی است که فعالانه در حال رشد هستند. جذب گوارشی دارو کامل و سریع است دارو سریعاً به همه بافت‌ها و مایعات بدن از جمله CSF مایع آمنیوتیک و شیر وارد می‌شود. دارو پس از جذب دچار واکنش‌های استیله‌کنندگی و دهیدروژنه شدن کبدی می‌گردد. در یک تا دو درصد مصرف کنندگان INH هپاتیت بروز می‌کند. کمترین عارضه کبدی در بیماران زیر ۳۵ سال ولی بیشترین آن در مبتلایان بالای ۳۵ سال رخ می‌دهد، در گروهی از بیماران که از نظر ژنتیکی «استیله‌کننده سریع» به شمار می‌آیند، خطر وقوع عارضه کبدی بالاتر است.

● خطر گسترش سل در صورت تماس نزدیک با یک بیمار که آزمایش خلط او مثبت است، به حدود ۱۰ درصد می‌رسد. ●●

عارضه دیگر دارو نوروپاتی محیطی است که با سوزش و کرختی در اندام‌های انتهایی آشکار می‌شود. علت ظهور این مشکل کمبود نسبی ویتامین B6 است، زیرا INH به صورتی رقابتی جایگاه‌های اتصال پیریدوکسین را مسدود می‌نماید.

از ۱۶ سال با آزمون مثبت اما تصویر ریه طبیعی را باید جهت درمان پیشگیرانه مورد توجه قرار داد. ایزونیازید تنها، یک دوره شش ماهه می‌طلبد و ایزونیازید و ریفامپین به یک دوره ۳ الی ۴ ماهه نیاز دارد. بچه‌هایی را که آزمون TB منفی دارند باید ۶ هفته بعد مجدداً آزمون کرد و در صورت مثبت شدن نتیجه آزمون آن‌ها را تحت درمان پیشگیرانه قرار داد. اگر آزمون TB دست کم شش هفته پس از آخرین مواجهه احتمالی فرد با بیمار منفی بود، آن‌گاه استفاده از BCG پیشنهاد می‌گردد. بچه‌های کمتر از سه سال در صورت تماس با یک فرد آلوده باید بلافاصله تحت درمان پیشگیرانه قرار گیرند حتی اگر آزمون توبرکولین آن‌ها منفی باشد (۲).

■ دارو - درمانی سل

در دهه ۴۰ توسعه داروهای ضدسل آغاز شد. سال عرضه استرپتومايسين (SM) ۱۹۴۲ بود که در آن زمان دارویی مناسب به شمار می‌آمد اما مقاومت در برابر آن سریعاً رخ می‌داد. ارایه پارآمینوسالیسیک اسید (PAS) در ۱۹۵۰ و با کمی فاصله ایزونیازید (INH) صورت گرفت. تولد ریفامپین (RIF) در سال ۱۹۶۶ بود.

□ الف - ایزونیازید

دارویی است بسیار موثر و باکتری کش در برابر MT که به خوبی از سوی بیمار تحمل می‌شود،



سوی بیمار به خوبی تحمل می‌شود و با مقدار مصرف روزانه ۱۵ تا ۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن به مدت دو ماه در آغاز درمان به کار می‌رود، این دو ماه بخش اول یک دوره درمان شش ماهه را تشکیل می‌دهد. PZA در مقادیر مصرف بالا و دوره‌های درمانی طولانی موجب هپاتوتوکسیسیته می‌شود ولی در دوره‌های کوتاه درمانی جاری اختلالی در عملکرد کبد بیش از INH و RIF ایجاد نمی‌کند. این دارو مانع ترشح لوله‌ای اسید اوریک شده یکی از متابولیت‌هایش ممکن است برای آنزیم گزاین اکسیداز (Ox) رقابت نماید.

د - اتامبوتول (ETB)

ETB در برابر M.T. مؤثر است اما مستقیماً قادر به تقویت رژیم‌های کوتاه مدت درمان سل نیست. مقدار مصرف توصیه شده روزانه ۱۵ تا ۲۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن است.

●● تماس با میکروب سل مقاوم به دارو و موجب انتقال M.T. مقاوم و متعاقباً گسترش سل مقاوم اصلی می‌گردد. ●●

جذب گوارشی دارو سریع است. نفوذ دارو به داخل بیشتر بافت‌ها امکان پذیر است اما قادر به

مصرف پیریدوکسین اضافی همراه با INH در افراد مستعد (دیابتی‌ها، افراد دچار سوء تغذیه و گرفتار اورمی) مانع بروز نوروپاتی می‌شود.

ب - ریفامپین (RIF)

این دارو در برابر MT باکتریسید بوده به خوبی تحمل می‌شود. جذب خوراکی آن با معده خالی نسبتاً کامل است مقدار مصرف دارو روزانه ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن محاسبه می‌شود. دارو در جریان عبور از کبد متابولیزه می‌شود. ریفامپین رنگ اشک را نارنجی می‌کند به همین دلیل کسانی که از لنزهای تماسی نرم استفاده می‌کنند ممکن است رنگ لنزهایشان به طور ماندگاری نارنجی شود.

ریفامپین می‌تواند مانند INH در یک تا دو درصد مصرف کنندگان ایجاد هپاتیت بنماید، این احتمال در صورت مصرف هم‌زمان با INH افزایش پیدا می‌کند. القای آنزیم‌های میکروزومی کبدی P450 از دیگر آثار ریفامپین به شمار می‌آید. مصرف هم‌زمان فرآورده‌های خوراکی ضدبارداری با این دارو احتمال حاملگی را تا ۶ درصد بالا می‌برد.

ج - پیرازینامید (PZA)

در برابر M.T. در محیط اسیدی و در درون ماکروفاژها موثرترین دارو به شمار می‌آید. در درون ماکروفاژها به متابولیت فعال تبدیل می‌شود. دارو از



می‌شود، عارضه اخیر در صورت ادامه درمان می‌تواند ماندگار شود. برای اجتناب از مشکل ناشنوایی مجموع مقادیر مصرف تجویزی SM نباید از ۱۲۰ گرم تجاوز نماید. ضمناً احتیاط کافی در صورت وجود نارسایی کلیه ضرورت دارد.

□ و - داروهای خط دوم درمان سل

صرف نظر از داروهای اصلی درمان سل که ذکر شد، در موارد نادری از داروهای دیگری نیز می‌توان استفاده نمود. علت عدم استقبال از داروهای اخیر داشتن کارایی کمتر و عوارض جانبی بیشتر ذکر شده است. فهرست این داروها به قرار زیر است: پارآمینوسالیسیلیک اسید (PAS)، اتیونامید (Ethionamide)، سیکلوسرین (Cycloserine)، تیاستازون TCZ (Thiacetazone)، کانامایسین و کاپرئومایسین (Caperomycine) (۱).

■ درمان سل

بیشتر مبتلایان به سل ریوی و غیر ریوی را می‌توان به صورت سرپایی معالجه کرد. در حال حاضر، مناسبترین درمان را تلفیقی از INH، ریفامپیسین (RIF) و پیرازینامید (PZA) می‌دانند که برای دو ماه هم‌زمان تجویز شوند و پس از آن به مدت ۴ ماه دیگر از INH و RIF استفاده می‌نمایند. خلاصه این شیوه درمان به قرار زیر می‌شود:

عبور از مننژ نرمال نمی‌باشد. سمیت و عوارض بینایی با این دارو گزارش شده است، کاهش acuity بینایی، کوررنگی در برابر رنگ‌های قرمز و سبز به علت التهاب عصب بینایی (Retrobulbar) گزارش شده است. این عوارض با قطع مصرف دارو برطرف می‌گردد. با وجود این، قبل از تجویز و در طول درمان با اتامبوتول معاینات چشمی توصیه شده است. اختلال‌های بینایی وابسته به مقدار مصرف بوده تنها در حدود یک درصد بیماران را که دوز اندک روزانه ۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن را دریافت می‌کنند، شامل می‌شود.

□ ه - استرپتومایسین (SM)

یک داروی باکتری‌سید و مؤثر در برابر M.T. در محیط‌های قلیایی برون سلولی است. دارو قادر به نفوذ در سلول و نیز مننژ نیست (البته از مننژ ملتهب توانایی عبور دارد).

استرپتومایسین تنها به شکل تزریقی وجود داشته با مقدار مصرف روزانه تا یک گرم در آغاز درمان (۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلو وزن) به کار می‌رود ولی در ادامه درمان با تجویز ۲ بار در هفته و هر بار ۱/۵ گرم ادامه پیدا می‌کند.

سمیت گوشی مهم‌ترین گرفتاری در تجویز SM است، صدمه دیدن عصب هشتم Cranial منجر به تهوع، استفراغ، سرگیجه و از دست رفتن شنوایی



* تماس نزدیک با سایر بیماران گرفتار MDR
 * مهاجرت از کشورهای آلوده (آمریکای لاتین / آسیا / آفریقا)
 * سن، در مناطقی که میزان وقوع سل MDR بالا باشد، کودکان بیشتر در معرض ابتلا قرار دارند
 * عفونت HIV
 * تزریق مواد مخدر توسط معتادان بی‌خانمان‌ها (۲).

به هر حال، پدیده مقاومت در برابر داروهای ضدسل به صورت یک مشکل جدی در آمده است. برای غلبه بر این مشکل نگرانی آفرین راه‌های زیر توصیه شده است:

۱- افزایش نظارت بر فرآیند درمان سل به شکل درمان با نظارت مستقیم (DOT) (۳) با این هدف که احتمال قطع درمان منتفی شده یا کاهش یابد.
 ۲- تدارک مقدار کافی دارو در آغاز درمان هنگامی که احتمال مقاومت دارویی قابل پیش بینی است.

۳- استفاده از مقادیر مصرف ثابت تلفیقی داروهای ضدسل به منظور اجتناب از تک درمانی. درمان سل دست کم نیاز به دو دارو دارد تا گسترش مقاومت دارویی را بتوان معوق گذارد. متأسفانه، بعضی از بیماران - در غیاب نظارت مستقیم بر مصرف دارو - از یک دارو بهره برداری می‌کنند

INH/RIF/PZA برای دو ماه اول و INH/RIF برای چهارماه بعدی.

در صورت ملاحظه هرگونه قرینه دال بر امکان بروز مقاومت دارویی، اتاموتول یا استرپتومایسین باید به رژیم درمانی اولیه اضافه شود (۲).

در کشورهای فقیر رژیم درمانی ارزان تری به کار گرفته می‌شود. برای بیماران خلط - اسمیر مثبت این مجموعه دارویی شامل SM/INH/RIF/ TCZ برای دو ماه که سپس برای ۶ ماه با INH/ TCZ ادامه پیدا می‌کند.

برای بیمارانی که خلط - اسمیر منفی دارند درمان یک ماهه SM/INH/TCZ آغاز می‌شود و به مدت یازده ماه هم با INH/TCZ ادامه می‌یابد. این رژیم‌ها کمتر از رژیم‌های حاوی RIF مؤثر بوده میزان عود در آن‌ها بالا است. به علاوه، طولانی شدن مدت درمان هم ممکن است میزان شکست درمان را بالا ببرد (۲).

■ مقاومت نسبت به چند دارو (MDR) (۲)

این اصطلاح را برای مقاومت به دو داروی INH و RIF به کار می‌برند یا بدون این که مقاومت به سایر داروها وجود داشته باشد. عواملی که در ایجاد MDR دخالت دارند عبارتند از:

* به درازا کشیدن درمان اولیه



A: تجزیه تحلیل فرآیندهای مسؤول در توسعه و گسترش سل مقاوم به دارو
B: به کارگیری « فرآیند ارایه درمان یا «TDP» (۴) برای ارزیابی
C: تعیین و به کارگیری استراتژی‌های مداخله گر و تاثیرگذار

■ A: فرآیند توسعه و گسترش سل مقاوم به دارو

مشکل مقاومت دارویی با سه شیوه رخ می‌دهد: موتاسیون، ناکافی بودن درمان و انتقال (شکل-۱)
A-1: جهش: جهش‌های خود به خودی در جمعیت باکتری‌ها با نسبت ثابت اما اندکی رخ می‌دهد. این امر یک مشکل طبیعی است که توسط انسان تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد.

A-2: ناکافی بودن درمان منجر به مقاومت ثانویه یا اکتسابی سل به یک دارو می‌شود، جهش‌های جدید در این جمعیت روبه تزاید میکروبی سرانجام و در صورتی که درمان ناکافی ادامه یابد، منجر به سل MDR می‌شود. درمان ناکافی احتمالاً ناشی از تک درمانی مستقیم یا غیرمستقیم است. تک درمانی ممکن است ناشی از پزشک، دارو یا بیمار باشد. به جدول زیر مراجعه فرمایید.

A-3: انتقال: تماس با میکروب سل مقاوم به دارو

به کارگیری داروهای مختلف در یک الگوی درمانی به صورت یک شکل دارویی (قرص یا کپسول) با این هدف صورت می‌گیرد که بیمار خودسرانه یک یا چند تا از داروهایش را حذف نکند. علی‌رغم این جنبه مثبت، استقبال از داروهای تلفیقی گسترده نیست. برای گسترش به کارگیری این داروها نیاز به تبلیغات وسیعی حول این محور است که به کارگیری داروهای تلفیقی به عنوان یک راه اصولی برای اجتناب از بروز پدیده مقاومت دارویی تلقی می‌شود. از عوامل بازدارنده رواج این داروها، آن است که بسیاری از داروهای تلفیقی با مقادیر ثابت اجزای آن، در مواردی به غلظت خونی مطلوب دست پیدا نمی‌کنند، این امر خصوصاً در مورد ریفامپین صادق است. برای رفع این اشکال استفاده از فرمولاسیون‌هایی توصیه می‌شود که فراهمی زیستی مناسب آن‌ها ثابت شده باشد (۴).

●● بیماری سل به عنوان یک «فوریت بهداشتی» خطری جدی متوجه جمعیت کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه کرده است. ●●

رویکرد نظام مند برای غلبه بر مشکل مقاومت دارویی از سه بخش عمده تشکیل می‌شود (شکل ۱).



کشوری قرین موفقیت باشد اما در کشور دیگری با شکست مواجه شود. به هر حال، در بسیاری از کشورها TDP را بخشی از برنامه ملی مبارزه با سل تلقی می‌کنند. توصیف دقیق TDP، جستجوی علل مقاومت دارویی را در یک مسیر نظام مند امکان پذیر می‌کند. برای این کار ۳ فرآیند را باید از هم افتراق داد (شکل ۱).

موجب انتقال M.T. مقاوم و متعاقباً گسترش سل مقاوم اصلی می‌گردد. اپیدمی HIV در جوامع مختلف مقارن با گسترش سل مقاوم به دارو شده است.

شکل ۱ - مراحل مختلف دخیل در بروز سل مقاوم به درمان

مسیر تحلیل علل بروز سل مقاوم به چند دارو

جمعیت مایکو باکتریوم توبرکولوزیس (MT)

↓ طبیعت ← جهش (۱)

جمعیت مایکو باکتریوم توبرکولوزیس (MT)

↓ انسان ← ناکافی بودن درمان (۲)

جمعیت مایکو باکتریوم توبرکولوزیس (MT)

HIV
↓ کنترل ناکافی ← انتقال (۳)
عفونت، تأخیر در تشخیص

جمعیت مایکو باکتریوم توبرکولوزیس (MT)

علل عدم کفایت درمان
پزشک: راهنمایی نامناسب، عدم پذیرش خطوط اصلی درمان، فقدان آموزش کافی، توجه ناکافی بیمار نسبت به درمان
دارو: کیفیت نازل، ذخیره نامنظم و ناکافی، تحویل اشتباهی دارو (از نظر قدرت و تعداد)
بیمار: نداشتن اطلاعات کافی، نداشتن توان مالی (برای خرید دارو)، عوارض جانبی دارو، موانع اجتماعی

علاوه بر عوامل سه گانه فوق، مهاجرت بیماران از کشورهای آلوده از عوامل عمده انتقال انواع مقاوم سل به کشورهای دیگر شده است. عمده این مهاجرت غیرقانونی بوده، امکان کنترل و مقابله با آن در مراحل تعیین کننده تقریباً وجود ندارد.

■ B - فرآیند ارایه درمان (TDP)

کنترل موثر سل مقاوم نیاز به درک روشنی از فرآیند TDP دارد. به کارگیری TDP ممکن است در



* نظارت بر درمان وجود دارد؟ کسانی از اعضای تیم مراقبت در هنگام مصرف دارو توسط بیمار بر این امر نظارت می‌کنند؟

* قرص‌های تلفیقی در دسترس می‌باشند؟

پس از ردیابی علل درمان ناکافی در TDP می‌توان استراتژی‌های ضروری برای مداخله و تصحیح مسیر را تعیین نمود. استراتژی‌های عمده در این مورد عبارتند از :

* تجدید نظر در راهنمای درمان به تناسب سطح مقاومت مشاهده شده، در این امر نهایت احتیاط را باید به کار برد، زیرا پیامدهای اقتصادی آن ممکن است هنگفت باشد و یک تغییر در رژیم منتخب ممکن است پیامدهایی برای رژیم درمان مجدد داشته باشد.

* آموزش دادن افراد بخش خصوصی، این آموزش باید مطابق اطلاعات TDP سازماندهی شود. اگر TDP نشان دهد که پزشکان عمومی در درمان سل درگیر هستند، آموزش را باید در دانشکده‌های پزشکی متمرکز نمود اما اگر اکثر بیماران توسط متخصصان درمان می‌شوند، باید آموزش‌های تکمیلی را (بعد از فراغت از تحصیل) برای این گروه در نظر گرفت.

* گسترش یک برنامه ملی قدرتمند مبارزه با سل با تقویت برنامه‌های موجود (از طریق آموزش،

■ سوالات اساسی در مبارزه با سل

۱- از تشخیص تا نسخه نویسی

* آیا بیماران در یک برنامه کشوری (ملی) درمان می‌شوند یا توسط بخش خصوصی و یا تلفیقی از این دو، و به چه نسبتی میان این بخش‌ها توزیع می‌شوند؟

* کدام گروه از پزشکان بخش خصوصی در این برنامه درگیر هستند؟

* آیا راهنمای درمان رسمی و یا غیر رسمی وجود دارد؟ و در صورت موجود بودن قابل دسترسی هست یا خیر؟

۲- از نسخه نویسی تا عرضه دارو

* آیا داروهای عرضه شده برای درمان از ذخایر برنامه ملی مبارزه با سل تأمین می‌شود یا از داروخانه‌های محلی

* چه تضمینی وجود دارد که بیماران تمامی داروهایشان را مطابق نسخه دریافت کنند؟

* فراهمی زیستی این داروها در حد مطلوب است؟

* ذخیره کافی از این داروها برای برنامه کشوری مبارزه با سل تأمین شده است؟

۳- از دریافت دارو تا مصرف آن

* پذیرش بیمار نسبت به درمان رایج وجود دارد؟

* درمان رایگان است؟



زیرنویس

1. Purified Protein Derivative (PPD)
2. Multi-Drug Resistance (MDR)
3. Directly Observed Therapy (DOT)
4. Treatment Delivery Process (TOP)

منابع

1. Brasuch L.M. & Bass J.B.
The Treatment of Tuberculosis. Medical Clinics of North America. 77:(6) 1277-82 NOV. 1993.
2. Davies P.O.
Tuberculosis. Medicine 325-331 1995
3. Lambregts C.S
Control of Drug-resistant tuberculosis. Tuber & Lung Disease. 76 : 455 - 459 1995.
4. Moulding T. :Dun A.K;Reichman I.B.
Fixed Dose Combinations of Antituberculous Medications to Prevent Drug Resistance.
Ann. Intern. Med. 122 : (12) 951 - 953 15 June 1995.
5. Reichman LB.
How to Ensure the Continued Resurgence of Tuberculosis. Lancel. 347: 175 20 Jan. 1996
6. Sbarbaro J.A.
Tuberculosis : Yesterday, Today & Tomorrow
Ann. Intern. Med. 122: (12) 955- 956 15 June 1995.

نظارت، پیگیری و ...)

* داروهای تلفیقی با مقدار مصرف ثابت به شرطی به کار گرفته شوند که فراهمی زیستی آنها تایید شده باشد.

* معیارهایی برای ارتقای پذیرش درمان از سوی بیماران در نظر گرفته شود مثلاً رایگان کردن داروهای ارابه شده، نظارت مستمر بر درمان و تجویز داروهای تلفیقی (۳).

■ جمع‌بندی

بیماری سل به عنوان یک «فوریت بهداشتی» خطری جدی متوجه جمعیت کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه کرده است. مشکل عمده در درمان سل بروز مقاومت نسبت به داروهای موجود است که عمدتاً به علت درمان ناقص و ناکافی رخ می‌دهد. برای اجتناب از این امر باید در قالب برنامه‌های ملی مبارزه با سل، از ارابه داروهای با کیفیت بالا کار آغاز شود و تا نظارت دقیق بر مصرف داروهای تجویزی توسط بیمار ادامه پیدا کند.



پژوهش و توسعه در شرکت‌های دارویی

ترجمه: دکتر علی منتصری - دکتر محسن نجارنیا

جدولی که شرکت‌ها در آن براساس تعداد داروهای در دست پژوهش رده بندی شده‌اند نام سه شرکت تازه ادغام شده هوکست ماریون راس (HMR)، گلاکسوسولکام و فارماسیا - آپجان را می‌توان در بالای جدول دید.

شرکت روش که در سال گذشته مقام اول را در اختیار داشت به مکان هفتم سقوط کرده و در همین

صنایع دارویی جهان در سال ۱۹۹۵ دو مشخصه عمده داشت، ادغام شرکت‌ها و تحویل و تحولات مدیریت ها. بازتاب این ویژگی‌ها را به راحتی و وضوح می‌توان در پروژه‌ها و گام‌هایی که شرکت‌های دارویی در زمینه پژوهش و توسعه (R&D) بر می‌دارند، تحت عنوان تعداد ارقام دارویی در دست پژوهش، مشاهده کرد. با مراجعه به چنین



جدول - رده‌بندی پنجاه شرکت پیشرو در پژوهش و توسعه بر اساس تعداد کل داروهای تحت بررسی

رده بندی ۹۵/۱۲ (۹۴/۱۲)	شرکت	تعداد داروهای	داروهای داخلی	داروهای تحت لیسانس	
1	(-)	Hoechst Marion Roussel	189	125	64
2	(-)	Glaxo Wellcome	154	117	37
3	(-)	Pharmacia&Upjohn	145	94	51
4	(17)	American Home Products	130	75	55
5	(2)	Merck&Co	126	108	18
6	(4)	SmithKline Beecham	119	77	42
7	(1)	Roche	112	70	42
8	(11)	Sandoz	103	75	28
9	(6)	US NIH	94	57	37
10	(3)	Ciba-Geigy	91	65	26
11	(8)	Warner-Lambert	90	63	27
12	(7)	Lilly	90	61	29
13	(5)	Bristol-Myers Squibb	77	60	17
14	(19)	Rhone-Poulenc Rorer	77	53	24
15	(15)	Boehringer Ingelheim	72	46	26
16	(14)	Johnson&Johnson	67	37	30
17	(10)	Sanofi	64	46	18
18	(22)	Yamanouchi	61	42	19
19	(30)	Abbott	61	38	23
20	(25)	Pfizer	60	44	16
21	(37)	Astra	60	38	22
22	(38)	Schering-Plough	60	33	27
23	(23)	Chiron	59	43	16
24	(27)	Takeda	56	44	12
25	(29)	Merck KGaA (E Merck)	55	36	19
26	(38)	BTG	54	49	5
27	(21)	Fujisawa	45	34	11
28	(-)	Knoll	45	34	11
29	(31)	Zeneca	41	34	7


ادامه جدول - رده بندی پنجاه شرکت پیشرو در پژوهش و توسعه بر اساس تعداد کل داروهای تحت بررسی

رده بندی ۹۵/۱۲ (۹۴/۱۲)	شرکت	تعداد داروهای	داروهای داخلی	داروهای تحت لیسانس
30	Yissum	40	37	3
31	Eisai	40	33	7
32	Monsanto	40	29	11
33	Kyowa Hakko	40	24	16
34	Bayer	39	26	13
35	Akzo	38	26	12
36	Sankyo	37	30	7
37	Schering AG	36	20	16
38	Hafslund Nycomed	34	24	10
39	Novo Nordisk	34	24	10
40	Pierre Fabre	33	24	9
41	Chugai	33	22	11
42	Boehringer Mannheim	33	13	20
43	Genentech	32	22	10
44	Servier	31	30	1
45	Synthelabo	31	23	8
46	Scotia Pharmaceuticals	29	28	1
47	Research Corporation	28	28	0
48	DuPont Merck	28	20	8
49	Shionogi	28	17	11
50	Daiichi	28	13	15
Top 50		3169	2206	963

دارنده رتبه چهارم جدول سال گذشته با دو پله سقوط هم اکنون در رده ششم جای گرفته است و بالاخره سیبا - گایگی، دارنده مقام اول جدول سال ۱۹۹۳ و مقام سوم جدول سال گذشته، امسال جایی بهتر از رده دهم جدول را نتوانسته به خود اختصاص دهد. چنانچه بخواهیم از میان کل داروهای در

حال شرکت مرک و شرکا که در دو سال گذشته به ترتیب مقامهای سوم و دوم جدول را به خود اختصاص داده بود به رده پنجم سقوط کرده است. شرکت آمریکن هوم پروداکترز که رده هفدهم جدول سال ۱۹۹۴ را اشغال کرده بود، هم اکنون در مکان چهارم به سر می برد و شرکت اسمیت کلاین بیچام،



تنها دو شرکت بهر نیگرمانه‌ایم و دائیچی هستند که تعداد اقلام تحت لیسانس آن‌ها از داروها و پروژه‌های داخلی شان بیشتر است. در حالی که در سال گذشته از میان ده شرکت برتر در زمینه پژوهش و توسعه، پنج شرکت آمریکایی بودند، امسال سهم آمریکایی‌ها تنها سه شرکت است که به همراه سه شرکت سوئیسی، دو شرکت انگلیسی، یک شرکت آلمانی و یک شرکت دو ملیتی سوئیسی - آمریکایی (فارماسیا - آپجان)، ده شرکت برتر را معرفی کرده‌اند. از میان ژاپنی‌ها، شرکت یامانوچی با کسب مقام هیجدهم و چهار پله صعود نسبت به سال قبل توانسته خود را به عنوان بالاترین شرکت آسیایی در جدول معرفی کند.

■ جابجایی در رده‌بندی

در رده‌بندی امسال، شرکت‌های متعددی همچون آمریکن هوم پروداکتز، از صعود قابل ملاحظه برخوردار بوده‌اند که شامل آبوت (از رده سی ام به نوزده ام)، آسترا (از سی و هفتم به بیست و یکم)، BTG (از سی و هشتم به بیست و ششم) و چند شرکت دیگر است. هم چنین امسال نام هفت شرکت جدید الورد به جدول شامل کنول، نوو نوردیسک، ژین تک، سرویه، اسکاتیا و دو شرکت ژاپنی را مشاهده می‌کنیم. شرکت‌هایی هم که در جدول سقوط کرده‌اند عبارتند از: سییایگی، وارنر لامبر، لی لی، بریستول مایراسکویپ، سانوفی و فوجی ساوا.

منبع

Scrip Magazine January 1996

دست پژوهش شرکت‌ها، داروهای تحت لیسانس و مشترک با سایر شرکت‌ها را کنار بگذاریم و جدولی تنها براساس پروژه‌های داخلی شرکت‌ها به دست آوریم (ستون دوم جدول)، مکان‌های اول و دوم دست نخورده باقی می‌مانند، HMR با یکصد و بیست و پنج محصول و گلاکسوولکام با یکصد و هفده محصول و به دنبال این دو شرکت مرک و شرکا، با یکصد و هشت محصول در رده سوم جای خواهد گرفت. پس از این سه شرکت که تعداد داروهای داخلی تحت پژوهش آن‌ها سه رقمی است، شرکت‌های فارماسیا - آپجان با نود و چهار و اسمیت کلاین بیچام با هفتاد و هفت محصول رده‌های بعدی را به خود اختصاص داده‌اند.

■ شرکت‌های پیشرو در پژوهش و توسعه، توانایی‌ها و قابلیت‌ها

با توجه به این که بسیاری از ترکیب‌هایی که در دست بررسی هستند در همان مراحل اولیه از دور خارج می‌شوند، تعداد کل اقلام در حال پژوهش یک شرکت، تنها رهنمونی پرداخت نشده از موفقیت احتمالی فعالیت‌های پژوهشی آن شرکت می‌باشد. اما به هر حال جدول شماره یک بیانگر قدرت و توانایی شرکت‌ها است چه در زمینه پژوهش بر پروژه‌های داخلی و چه در دامنه تحقیق روی محصولات تحت لیسانس و مشترک با سایر شرکت‌ها. بخش عمده‌ای از فعالیت‌های پژوهشی اکثر قریب به اتفاق پنجاه شرکت برتر دارویی جهان را داروها و محصولات تحت لیسانس تشکیل می‌دهند ولی در این بین،