

به نام خداوند بخشنده و مهربان

اشکال دارویی (dosage forms) و سیستم های دارورسانی (drug delivery systems)

- شکل دارویی: عبارتست از شکل فیزیکی فرآورده دارویی که در دسترس است و تجویز می شود.
 - تعریف دارو (drug): ترکیبی است که به منظور پیشگیری، تشخیص و یا درمان بیماری ها استفاده می شود.
- در این جلسه ما به drug اصطلاحاً "ماده مؤثره دارویی (Active Pharmaceutical Ingredient یا API)" می گوییم؛ زیرا هر فرآورده دارویی از یک جزء مؤثره دارویی (که همان API است) و نیز از اجزای اضافی دیگری (که برای طراحی آن شکل دارویی خاص به API اضافه شده اند) تشکیل شده است.

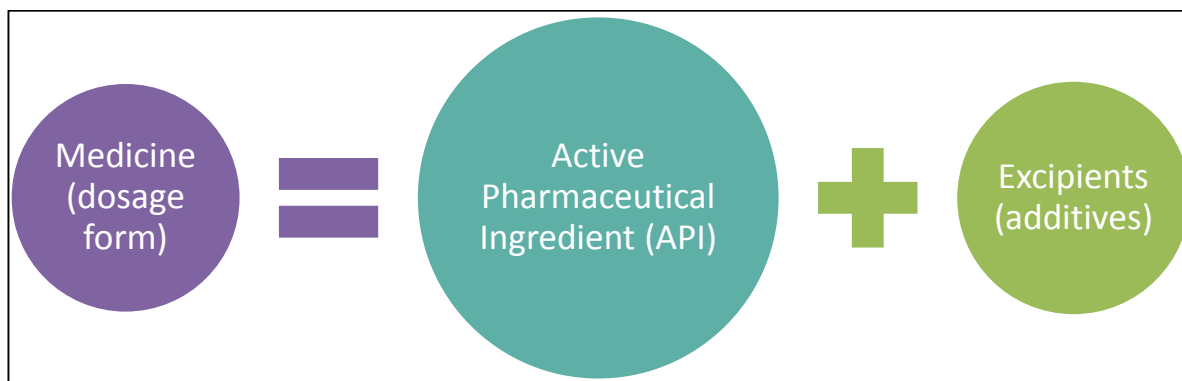
○ فارماسوتیک (Pharmaceutics) چیست؟

در علم فارماسوتیک دارو را فرموله می کنند و به صورت یک فرآورده قابل تجویز، تکرار پذیر و اثربخش در می آورند. در فارماسوتیک بحث فرمولاسیون دارو، تولید، پایداری و مؤثر بودن آن مطرح می شود. در حقیقت فارماسوتیک، drug را به medicine تبدیل می کند.

○ Drug vs. Medicine

در زبان فارسی ما هر دوی این واژگان را به عنوان دارو می شناسیم اما در حقیقت متفاوت هستند:
 Drug ← همان API است. (مثلاً در مورد استامینوفن: ترکیبی که اثر ضد درد و ضد تب دارد)
 Medicine ← شکل نهایی دارویی (سیستم دارورسانی) است که برای بیمار تجویز می شود. (مثلاً در مورد استامینوفن: قرص، شربت، آمپول، شیاف یا ... آن)

* نکته: شکل دارویی باید safe, efficient, reproducible و برای بیمار convenient باشد.



○ مواد افزودنی (Excipients or Additives):

اجزایی هستند که برای طراحی یک شکل خاص دارویی به API اضافه می شوند و هیچ اثر فارماکولوژیکی ندارند (اثر فارماکولوژیک مختص API است). مواد افزودنی می توانند نقش های مختلفی داشته باشند از جمله:

✓ Diluents/Fillers ← فقط اثر پر کننده و حجم دهنده دارند و میزان خطا در تجویز دوز مناسب دارو را کاهش می دهند. (زیرا برای مثال تجویز $50 \cdot mg$ استامینوفن به تنهایی بسیار دشوار است).

✓ Binders

✓ Lubricants



✓ **Desintegrants** ← نقش متلاشی کننده دارو را دارند و خصوصاً در قرص‌ها استفاده می‌شوند. (زیرا قرص‌ها ترکیبات بسیار فشرده ای هستند و لازم است در GI دارو را به سرعت آزاد کنند. این مواد متلاشی کننده به آزاد شدن مواد دارویی کمک می‌کنند.)

✓ **Coatings** ← روکش دهنده هستند و از دارو در برابر عوامل محیطی محافظت می‌کنند.

✓ **Preservants and Stabilizers** ← محافظت کننده و پایدارکننده هستند و طول عمر و پایداری دارو را افزایش می‌دهند.

✓ **Colorants** (رنگ دهنده‌ها)

✓ **Flavorings** (طعم دهنده‌ها)

این افزودنی‌ها حتماً باید در SPC دارو (Summary of Product Characteristics) ذکر شوند زیرا افراد مختلف ممکن است به بعضی از این ترکیبات حساسیت داشته باشند.

اهمیت اشکال دارویی:

۱- کار کردن با خود API به تنهایی مشکل است زیرا دوزها معمولاً در حد میلی گرم یا میکروگرم هستند و باید یک شکل دارویی طراحی شود تا **handling** آن برای تجویز آسان باشد.

۲- تنظیم دوز صحیح دارو

۳- تجویز دارو ← اگر قرار باشد دارویی به صورت تزریقی، خوراکی یا موضعی استفاده شود باید شکل متناسب با آن راه خاص تجویز را داشته باشد.

۴- پایداری دارو ← اغلب داروها در برابر رطوبت، نور محیط یا حرارت بسیار ناپایدار هستند و برای افزایش دادن نیمه عمر و پایداری دارو، یک شکل دارویی خاص طراحی می‌کنند تا تماس دارو با عوامل مخرب فیزیکی و شیمیایی کاهش یابد. این شکل دارویی خاص دارای یک تاریخ انقضاء (**expiration date**) نیز می‌باشد.

۵- بسیاری از داروها در محل تجویز توسط عوامل مختلف تجزیه و تخریب می‌شوند (مثلاً توسط اسید معده، آنزیم های موجود در سرم و ...) بنابراین لازم است تا از ترکیب دارویی به نحوی محافظت به عمل آید.

۶- **Local irritations or injuries** ← بسیاری از مواد دارویی وقتی به صورت خالص استفاده شوند، شدیداً محرک هستند و ممکن است باعث آسیب بافتی گردند؛ بنابراین باید شکل دارویی طراحی شود که **safe** باشد.

۷- **organoleptic** ← بسیاری از داروها ترکیباتی نامطبوع (دارای بو یا طعم نامطبوع) هستند و بنابراین برای بیمار قابل قبول نیستند. برای افزایش کمپلینانس این داروها، اشکال دارویی را طراحی می‌کنند تا خصوصیات **organoleptic** نامطبوعشان پوشانده شود.

۸- اصلاح فارماکوکینتیک داروها ← می‌توان با طراحی اشکال ویژه دارویی، جذب دارو را بهبود بخشید و یا متابولیسم آن را کاهش داد.

بنابراین **pharmaceutical dosage form**، فرم فیزیکی نهایی دارو را مشخص می‌کند. یک شکل دارویی مناسب باید اهداف درمانی، راه تجویز مناسب و دوز مناسب را تحت پوشش قرار دهد.

۱. بر اساس شکل فیزیکی فرآورده در دسترس

۲. بر اساس راه تجویز

طبقه بندی اشکال دارویی



۱. طبقه بندی اشکال دارویی بر اساس شکل فیزیکی فرآورده در دسترس

A. Homogenous (یکنواخت)

B. **disperse (متفرق)** ← در این سیستم ها یک فاز را در فاز دیگر پراکنده می کنند. این فازها در حد مولکولی با هم مخلوط نمی شوند بنابراین حتماً باید قبل از مصرف تکان داده شوند.

* نکته: سیستم های هموژن از سیستم های **disperse** بهتر هستند زیرا اختلاط پذیری بهتری دارند. با این وجود گاهی مجبوریم از سیستم های **disperse** استفاده کنیم.

به طور کلی اشکال دارویی (چه هموژن باشند، چه **disperse**) بر اساس شکل فیزیکی شان به چهار دسته تقسیم بندی می شوند:

۱- اشکال دارویی گازی (gaseous dosage forms)

۲- اشکال دارویی مایع (liquid dosage forms)

۳- اشکال دارویی نیمه جامد (semisolid dosage forms)

۴- اشکال دارویی گازی (solid dosage forms)

1 اشکال دارویی گازی

الف) **گازهای درمانی (Gases)** ← در گذشته در دسترس بودند مثل اکسید نیتریک و گازهای بی هوش کننده عمومی؛ اما امروزه کاربرد این دسته داروها محدود شده است.

ب) **سیستم های (Aerosols) Aerodispersion** ← غالباً از راه استنشاقی (inhalation) مصرف می شوند و شامل دو دسته هستند:

❖ **Aerosol Powder** ← پراکندگی ذرات جامد دارو در یک فاز گازی.

در این حالت ذرات جامد دارو باید به حدی کوچک باشند که بتوانند از راه مخاط تنفسی جذب شوند.

❖ **Aerosol Spray** ← حل کردن دارو در یک فاز گازی که تحت فشار به صورت مایع در آمده است.

فاز گازی استفاده شده در **Aerosol Sprays**، اصطلاحاً **Propellant** نامیده می شود.

Propellant یک گاز بی اثر است که آن را تحت فشار مضاعف به صورت مایع درمی آورند

و ماده دارویی را در آن حل می کنند. به این اسپری ها **Wet Sprays** هم گفته می شود.

* نکته: امروزه اغلب اشکال دارویی گازی به شکل **Aerosol** هستند.

* نکته: آئروسول ها معمولاً مصرف موضعی دارند: بر روی پوست

در داخل بینی (nasal aerosols)

در داخل دهان (lingual aerosols)

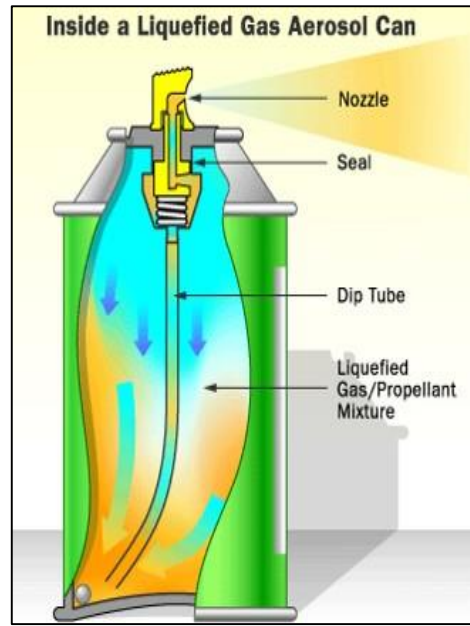
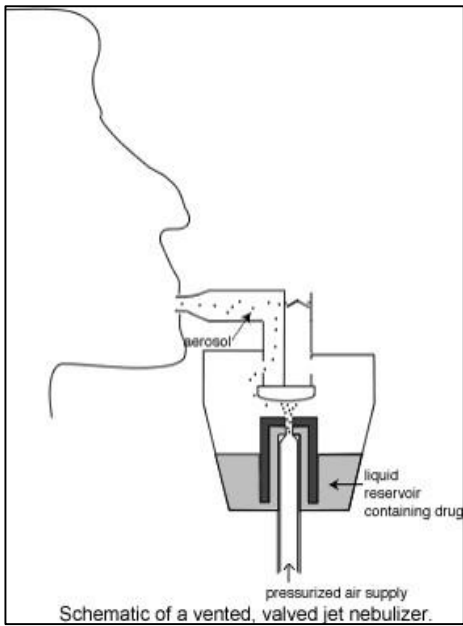
در داخل ریه ها (inhalation aerosols)

البته آئروسول ها امروزه برای مصارف سیستمیک هم استفاده می شوند و با طراحی سیستم های

دارورسانی جدیدتر امکان جذب سیستمیک دارو از مخاط مجاری تنفسی هم فراهم شده است. (مثل

آئروسول های انواع هورمون ها از قبیل کلسی تونین، GH و ...)





2 اشکال دارویی مایع

الف) محلول‌ها (Solutions) ← سیستم های هموژنی هستند که در آن‌ها دارو در فاز حامل حل شده است.
 ب) امولسیون‌ها (Emulsions) ← سیستم های *disperse* هستند که از دو مایع اختلاط ناپذیر (آب و روغن) تشکیل شده‌اند و دو نوع دارند:



❖ امولسیون روغن در آب (o/w)

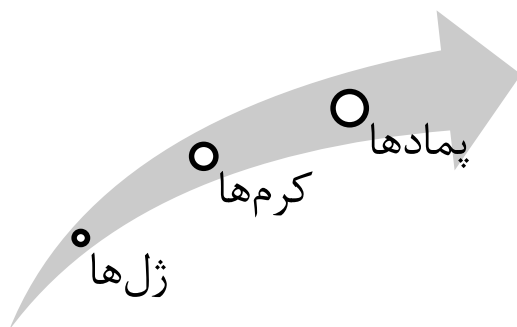
❖ امولسیون آب در روغن (w/o)

ج) سوسپانسیون‌ها (Suspensions) ← مخلوط جامد در مایع هستند.

3 اشکال دارویی نیمه جامد

الف) بدون شکل فیزیکی مشخص (Unshaped):

- ❖ ژل‌ها (Gels) ← نوعی پلیمر هیدروفیل (آب دوست) هستند که دارو را در آن حل می‌کنند و در ماتریکس پلیمری پراکنده می‌سازند. ژل‌ها هیدروفیل هستند و با آب شسته می‌شوند و چربی‌شان بسیار محدود است.
- ❖ کرم‌ها (Creams) ← سیستم های نیمه جامد امولسیون‌ی هستند که تقریباً بیش از ۱۰٪ جرم آن‌ها آب است. کرم‌ها معمولاً سفید رنگ‌اند و نسبت به ژل‌ها، چربی بیشتری دارند.
- ❖ پمادها (Ointments) ← میزان آب داخلشان بسیار ناچیز است (کمتر از ۱٪). بسیار چرب هستند. معمولاً در ساخت آن‌ها از وازلین استفاده می‌شود که زرد رنگ است. گاهی اوقات نیز در ساختشان از پلی اتیلن گلیکول (PEG) استفاده می‌شود. میزان چربی PEG نسبت به وازلین کمتر است بنابراین هیدروفیل تر می‌باشد.



* نکته: از لحاظ میزان جذب پوستی:



(ب) دارای شکل فیزیکی مشخص (Shaped):

❖ شیافها (Suppositories) ← سر دسته این گروه هستند. اصطلاح suppository برای شیافهای رکتال استفاده می‌شود. این شیافها در دمای اتاق حالت جامد دارند اما وقتی در مجاورت مخاط رکتوم (دمای ۳۷ درجه سانتی گراد) قرار می‌گیرند، ذوب می‌شوند و ماده دارویی خود را آزاد می‌کنند. معمولاً پایه این شیافها از ترکیبی به نام کره-کاکائو (Cacao butter) می‌باشد. [کره-کاکائو ترکیبی است که از یک گیاه گرفته می‌شود و رنگ زرد شبیه به کره و بوی شبیه به کاکائو دارد. ترکیبی بسیار پایدار است و اکسید نمی‌گردد. بسیار inert است و تا کنون واکنش ازدیاد حساسیتی نسبت به آن گزارش نشده است. در دمای اتاق جامد است اما در دمای بدن ذوب می‌شود.] گاهی اوقات هم برای ساخت شیافها از PEG استفاده می‌شود که هیدروفیل تر است.

❖ شیافهای واژینال (Pessaries) ← معمولاً پایه چرب ندارند و در ساخت آنها بیشتر از PEG استفاده می‌شود.

4 اشکال دارویی جامد

(الف) بدون شکل خاص (Unshaped): مثل پودرهای دارویی که در گذشته استفاده می‌شدند اما امروزه کاربردی ندارند.

(ب) دارای شکل خاص (Shaped):

- ❖ Tablets
- ❖ Capsules
- ❖ Pearls
- ❖ Implants
- ❖ Transdermal Patches

II. طبقه بندی اشکال دارویی بر اساس راه تجویز

بر این اساس داروها به دو دسته کلی تقسیم بندی می‌شوند:

۱- برای کاربرد سیستمیک

۲- برای کاربرد موضعی

1 اشکال دارویی برای کاربرد سیستمیک

شامل: Oral (p.o.)
Sublingual (s.l.) و Buccal (buc.)
Rectal
Parenteral (تزریقی)
Transdermal
Inhalation

2 اشکال دارویی برای کاربرد موضعی

(الف) Topical ← که بر روی پوست یا مخاطها استفاده می‌شوند.

مقصد: حفره دهان، چشم، بینی، گوش / واژن، رکتوم / برونش ها / پوست

(ب) Local Parenteral ← گاهی دارو به صورت تزریقی در موضع تجویز می‌شود (مثلاً در داخل

یک مفصل یا استخوان خاص)

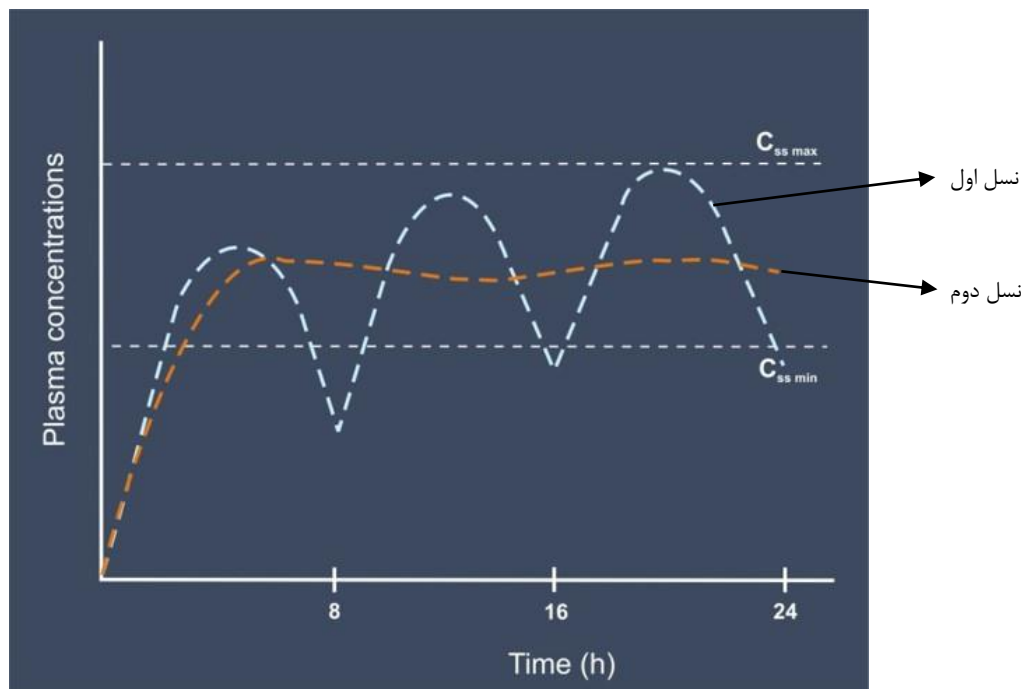


اشکال دارویی را بر اساس نحوه ورود به بافت‌ها به سه نسل تقسیم بندی می‌کنند:

👉 نسل اول (Conventional) ← دارو را فقط طبق خصوصیات فیزیکوشیمیایی آن و به صورت simultaneous آزاد می‌کنند. بنابراین هیچ کنترلی بر روی آزاد شدن این داروها وجود ندارد.

👉 نسل دوم (Controlled Release یا CR) ← دارو را به صورت کنترل شده رها می‌کنند.

👉 نسل سوم (Targeted) ← دارو به صورت هدفمند فقط به موضع مورد نظر هدایت می‌شود (مثلاً در مورد تومورها) که عوارض کمتر و اثربخشی بیشتری دارد.



به شکل فوق توجه نمایید:

در مورد داروهای نسل اول ← غلظت دارو پس از تجویز در خون بالا می‌رود و سپس پایین می‌آید و به زیر حد درمانی می‌رسد. اینجاست که رژیم‌های دارویی مطرح می‌شوند و لازم است دارو در فواصل منظم تجویز شود. در مورد داروهای نسل دوم ← دارو به صورت کنترل شده آزاد می‌شود و نوسانات غلظت پلاسمایی آن کمتر می‌شود. بنابراین غلظت درمانی ثابتی از دارو در بدن حفظ می‌شود و رعایت رژیم درمانی هم آسان تر می‌گردد.

لذا فواید داروهای نسل دوم عبارت‌اند از:

۱- کاهش نوسانات غلظت پلاسمایی دارو

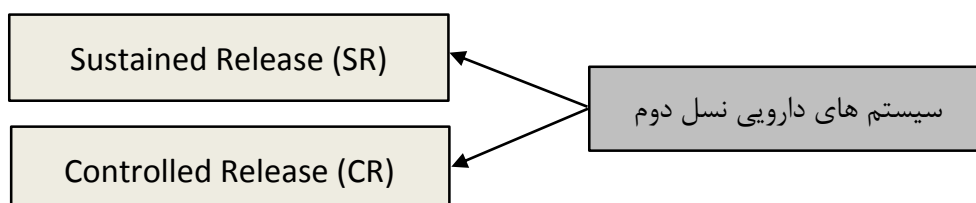
۲- افزایش safety دارو

۳- افزایش efficacy دارو

۴- افزایش فواصل تجویز دارو و بهتر شدن کمپلیانس بیمار

۵- مقرون به صرفه بودن از لحاظ اقتصادی (اگرچه داروهای نسل دوم به خودی خود گران تر از داروهای نسل اول هستند اما

در استفاده طولانی مدت، مقرون به صرفه تر هستند زیرا مقدار تجویزشان در یک روز کمتر است.)



حال به تفصیل به بررسی هر یک از اشکال دارویی می‌پردازیم:

اشکال دارویی جامد خوراکی

1 Tablets: سر دسته اشکال دارویی جامد خوراکی هستند. فرآورده‌های فشرده ای هستند که در ساخت آن‌ها از *desintegrant* ها استفاده می‌شود. قرص‌ها خود شامل دو دسته هستند:

الف) قرص‌های سنتی (Conventional) ← ماده دارویی را با یک *excipient* (مثل نشاسته) تجمیع کرده و فشرده می‌کنند.

ب) قرص‌های روکش دار (Coated) ← معمولاً از یک پلیمر برای روکش دادن به دارو استفاده می‌کنند که این روکش چند مزیت دارد:

- ✓ بو و طعم بد دارو را می‌پوشاند.
- ✓ مانع چسبندگی دارو به دیواره مری می‌شود و بلع دارو را آسان تر می‌کند.
- ✓ افزایش پایداری دارو
- ✓ رنگ دادن به فرآورده دارویی (که برای کمک به مصرف صحیح داروها در افراد بی سواد مفید است)
- ✓ روکش‌های روده ای (*enterosolvent coating*) ← برای غلبه بر تجزیه احتمالی دارو در اسید معده و نیز کاهش تحریکات گوارشی ناشی از دارو در محیط معده سودمند هستند. این روکش‌ها طوری طراحی شده‌اند که در روده باز شده و دارو را آزاد می‌کنند.

* نکته: برای تعدیل دوز قرص‌های *conventional* می‌توان آن‌ها را به دو یا چهار قسمت تقسیم کرد اما قرص‌های *coated* نباید تقسیم یا تکه تکه شوند.

2 Effervescent Tablets (قرص‌های جوشان): ترکیبی از بی کربنات سدیم (به عنوان یک باز) و اسید کربنیک هستند که در آب با هم واکنش داده و گاز CO_2 متصاعد می‌کنند. مزیت قرص‌های جوشان جذب و شروع اثر سریعشان است اما این روش برای همه داروها قابل اجرا نیست زیرا بسیاری از داروها طعم و بوی نامطبوعی دارند؛ همچنین قرص‌های جوشان کمی گران تر هستند.

3 Pearls: یک پوسته ژلاتینی نرم دارند که دارو را به فرم مایع در داخل آن پر می‌کنند. *Pearl* ها هم می‌توانند بلعیده شوند و هم اینکه به صورت زیرزبانی مصرف شوند. مزیت *pearl* ها نسبت به قرص‌ها این است که جذب سریع تری دارند. در گذشته گران تر بودند اما امروزه اغلب سعی می‌کنند که قرص‌ها را به شکل *pearl* درآورند.

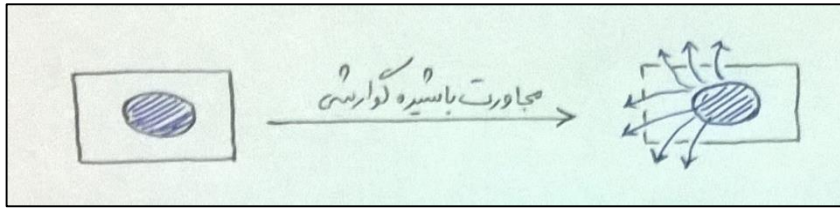
4 Capsules: یک پوسته ژلاتینی سخت دارند که پودر دارو همراه با *excipient* ها در داخلشان پر شده است. مزیت کپسول‌ها نسبت به قرص‌ها این است که چون فشرده شده نیستند، جذب سریع تری دارند اما در عوض ممکن است بلع‌شان مشکل باشد (چون کپسول‌ها معمولاً بزرگ تر از قرص‌ها هستند). همانند قرص‌ها، کپسول‌های روکش روده ای هم موجودند.

فرآورده‌های آهسته رهش یا پیوسته رهش (CR & SR tablets and capsules)

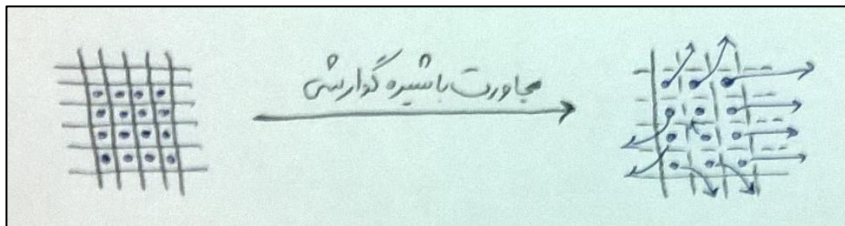
معمولاً به دو صورت تهیه می‌شوند:



۱- فرم ذخیره ای (Reservoir Type) ← یک هسته (core) دارویی وجود دارد که یک روکش آهسته رهش از جنس یک پلیمر خاص بر روی آن قرار می دهند. در مجاورت شیره گوارشی منافذی در این روکش ایجاد می شود و دارو به صورت آهسته و کنترل شده از طریق این منافذ آزاد می گردد. مطابق شکل زیر:



۲- فرم ماتریکسی (Matrix Type) ← یک پلیمر ماتریکسی وجود دارد که دارو را در آن پراکنده می کنند. در مجاورت شیره گوارشی فواصلی در بین این پلیمرها ایجاد می شود و دارو از طریق این فواصل به صورت کنترل شده و آهسته آزاد می شود. این فرم داروها جدیدتر و کمی گران تر هستند. مطابق شکل زیر:



اشکال دارویی مایع خوراکی

✓ مزیت‌ها ← نسبت به اشکال دارویی جامد، جذب سریع تری دارند. تجویزشان در موارد مشکلات بلع (مثلاً در کودکان یا سالمندان) راحت تر است و کمپلیانس بیماران بهتر می باشد.

✗ معایب ← پایداری کمتری دارند بنابراین نیاز به استفاده از preservative ها وجود دارد که این ترکیبات خود ممکن است باعث ایجاد حساسیت در بعضی افراد شوند. تجویز دوز صحیح نیز در صورت عدم همکاری بیمار مشکل خواهد بود.

اشکال دارویی مایع خوراکی عبارتند از:

① محلول‌ها (Solutions): خود شامل سه دسته هستند:

الف) قطره‌های خوراکی (Drops)

ب) شربت‌های خوراکی (Syrups) ← حاوی مقداری شیرین کننده (مثل شکر، آسپارتام یا سدیم ساخارین) هستند.

ج) Elixirs ← حاوی مقدار کمی الکل برای کمک به حلالیت دارو هستند. (معمولاً کمتر از ۶٪ وزنشان الکل است)

② امولسیون‌ها (Emulsions) } بایستی حتماً قبل از مصرف تکان داده شوند

③ سوسپانسیون‌ها (Suspensions) }

* نکته: سوسپانسیون‌ها نباید برای داروهای با potency بالا استفاده شوند.



اشکال دارویی رکتال

شیاف‌های رکتال: که در ساختشان از کره-کاکائو یا PEG یا گلیسرین ژلاتینه استفاده می‌شود.

✓ مزیت‌های اشکال دارویی رکتال نسبت به اشکال دارویی خوراکی:

- ۱- جذب و شروع اثر سریع تر (به دلیل خونرسانی زیاد مخاط رکتوم)
- ۲- نصف شدن پدیده عبور اول دارو (زیرا وریدهای هموروئید تحتانی و میانی به ورید ایلیاک و سپس به ورید اجوف تحتانی می‌ریزند و کبد را دور می‌زنند اما وریدهای هموروئید فوقانی به ورید مزانتریک تحتانی و سپس به ورید پورت می‌ریزند و از کبد عبور می‌کنند).
- ۳- امکان استفاده در مواردی که بیمار بی هوش است یا همکاری نمی‌کند (مثلاً در کودکان و افراد مسن) یا موارد اورژانس یا اختلالات شدید گوارشی که بیمار قادر به بلع دارو نیست.

۴- عوارض جانبی بسیار ناچیز (که از این جهت شیاف‌ها اگر در دسترس باشند، بهترین اشکال دارویی هستند).

✗ عیب اشکال دارویی رکتال ← کمپلیانس پایین بیمار

اشکال دارویی تزریقی

1 Injectables: که مستقیماً به بافت تزریق می‌شوند. می‌توانند به صورت جامد یا مایع باشند. (البته اگر جامد باشند، بایستی ابتدا در یک حلال حل شده و به صورت فرم محلول تزریق شوند.) به شکل آمپول یا ویال هستند. تفاوت آمپول و ویال فقط در حجم است؛ آمپول‌ها حجم کمتر از 10^{cc} دارند اما ویال‌ها بین 10^{cc} تا 50^{cc} حجم دارند. می‌توانند به صورت محلول، امولسیون یا سوسپانسیون باشند. بایستی حتماً استریل، pyrogen-free و ایزوتونیک باشند.



▲ نمایی از چند ویال



▲ نمایی از چند آمپول

الف) I.V. injections ← فقط فرآورده‌های محلول را می‌توان به صورت وریدی تزریق کرد. بنابراین تمامی سوسپانسیون‌ها و اغلب امولسیون‌ها قابلیت تزریق وریدی ندارند (زیرا باعث ایجاد ترومبوفلیت می‌شوند). تنها بعضی از امولسیون‌ها را می‌توان وریدی تزریق کرد. در فرآورده‌های وریدی pH مهم نیست زیرا قدرت بافری خون زیاد است و می‌توان فرآورده‌های با pH نسبتاً بالا یا پایین را به صورت وریدی تزریق کرد. فرآورده‌های محرک و ایجاد کننده آسیب بافتی (مثل داروهای ضد سرطان) را هم می‌توان آهسته به صورت وریدی تزریق کرد.



I.M. & S.C. injections ← سوسپانسیون ها و امولسیون های تزریقی معمولاً به طریقه داخل عضلانی یا زیر جلدی تزریق می‌شوند. در این حالت سرعت جذب پایین تر است اما میزان جذب بالاست (بیش از ۹۰٪). در اینجا pH مهم است و باید در حد خنثی باشد زیرا pH اسیدی یا قلیایی می‌تواند باعث نکرور و آسیب بافتی گردد. همچنین فرآورده‌ها باید در این حالت، non irritating باشند. فرآورده‌های روغنی را هم باید به صورت داخل عضلانی یا زیر جلدی تزریق کرد. (فرآورده‌های روغنی نیز قابلیت تزریق وریدی ندارند زیرا می‌توانند باعث انسداد عروق شوند).

☑ مزیت‌های فرآورده‌های injectable:

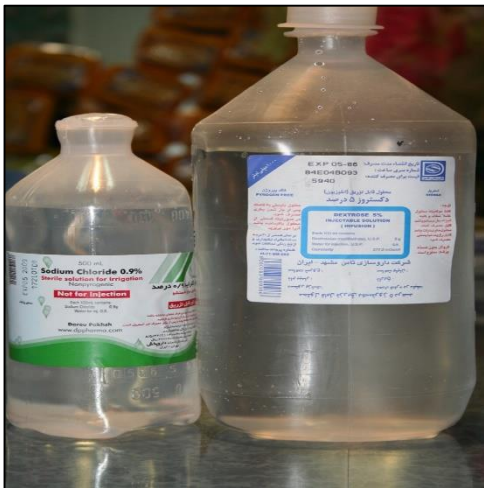
- ۱- استفاده در موارد اورژانس (به دلیل شروع اثر سریع‌تر)
- ۲- استفاده برای ترکیباتی که جذب خوراکی خوبی ندارند
- ۳- استفاده برای بیمارانی که همکاری نمی‌کنند یا بی‌هوش هستند یا در افراد مسن
- ۴- استفاده برای ترکیباتی که در حالت خوراکی، پایداری خوبی ندارند. (مثل انسولین)

☒ معایب فرآورده‌های injectable:

- ۱- کمپلینانس کم بیمار به علت ایجاد درد و تحریک در محل تزریق
- ۲- امکان اشتباهات وابسته به سیستم و پرسنل درمانی
- ۳- نیاز به وجود فرد متخصص
- ۴- ایجاد واکنش‌های حساسیتی به صورت شایع‌تر

⚠️ **اخطار:** در بحث داروهای تزریقی در عمل حتماً به رفرنس‌ها و بروشور دارو مراجعه نمایید و هیچگاه به اطلاعات قبلی خود بسنده نکنید!

② **انفوزیون‌ها:** حجم تزریقی بالاتری دارند و می‌توان ۵۰۰^{cc} تا ۱۰۰۰^{cc} از آن‌ها را تزریق کرد.



نمایی از انفوزیون‌ها ▶

③ **Implants:** همان قرص‌ها و کپسول‌های modify شده هستند که با یک عمل جراحی کوچک در زیر پوست قرار داده می‌شوند. معمولاً داروی خود را به صورت کنترل شده در یک زمان طولانی (در حد ماه یا سال) آزاد می‌کنند. معمولاً این شیوه برای ترکیبات هورمونی یا contraceptive (که عوارض کنترل شده ای دارند)، استفاده می‌شود.

☑ مزیت‌ها ← نیازی به مصرف دائم دارو توسط بیمار نیست.

☒ معایب ← احتیاج به جراحی دارند - ممکن است باعث بروز واکنش‌های آلرژیک شوند



Transdermal Drug Delivery Systems (TDDS)

Transdermal Patches: چسب‌هایی هستند که دارو در داخل آن‌ها قرار داده شده و بر روی مناطقی که پوست نازک وجود دارد (مثل پوست پیشانی، بازوها یا روی قفسه سینه)، چسبانده می‌شوند. نیاز به پوست سالم و تمیز دارند. دارو را به آهستگی آزاد می‌کنند و می‌توان یک چسب را برای مدت یک تا سه روز استفاده کرد. هورمون‌ها، اپیوئیدها (مثل نیکوتین) و ... می‌توانند به این روش مصرف شوند.

✓ **Microneedle Arrays** ← موارد جدیدی هستند که بر روی همان patch ها، سوزن‌های ریزی تعبیه می‌کنند که به داخل پوست فرورفته و باعث جذب بهتر و سریع‌تر دارو می‌شوند. البته نسبت به patch های عادی، گران‌تر هستند. مزایا ← یک روش بدون درد و stress-free است و کمپلینانس بیمار بهتر می‌باشد - احتیاجی به فرد متخصص ندارد - نوسانات غلظت پلاسمايي دارو به حداقل می‌رسد - مقرون به صرفه است - اگر عوارض بروز کند، به راحتی می‌توان با کندن چسب، اثر دارو را متوقف کرد (برخلاف داروهای تزریقی و implant ها که پس از استفاده، از دسترس خارج می‌شوند). معایب ← این روش برای هر دارویی قابل استفاده نیست؛ زیرا دارو بایستی حلالیت در چربی خوبی داشته باشد تا بتواند از پوست عبور کند و همچنین جرم مولکولی مناسبی داشته باشد. ضمناً داروی مورد استفاده در این روش، باید حتماً potency بالایی داشته باشد.

اشکال دارویی موضعی

همانطور که قبلاً گفته شد به دو دسته topical (که بر روی مخاطها و پوست استفاده می‌شوند) و local parenteral تقسیم می‌شوند.

داروهای topical عبارت‌اند از:

① در چشم:

الف) اشکال دارویی مایع چشمی:

❖ قطره‌های چشمی (۱۰ ml تا ۲۰ ml)

❖ لوسیون‌ها (۲۰ ml تا ۱۰۰ ml)

✓ تنها تفاوت لوسیون و قطره در حجم است.

✓ قطره‌ها و لوسیون‌ها بایستی حتماً استریل و ایزوتونیک باشند.

✓ به دلیل آنکه چشم خون‌رسانی خوبی ندارد، بیشتر در مورد داروهای مؤثر بر چشم، تمایل به تجویز موضعی داروهاست؛ زیرا در صورت تجویز سیستمیک دارو، باید دوز خیلی بالایی تجویز شود که سمیت

و عوارض فراوانی به همراه خواهد داشت.

ب) اشکال دارویی نیمه جامد چشمی:

❖ ژل‌ها

❖ کرم‌ها

❖ پمادها

✓ حتماً بایستی استریل باشند.



✓ مزیت‌ها ← برخلاف قطره‌ها که راحت شسته می‌شوند، تماس این داروها با چشم بیشتر و طولانی‌تر است.

✓ معایب ← ممکن است دید بیمار را مختل کنند.

ج) اشکال دارویی جامد چشمی:

❖ لنزهای تماسی چشمی جدید (eye inserts) که دارو را به آهستگی آزاد می‌کنند. مثل لنز تماسی پردنیزولون که در درمان بیماری‌های التهابی مزمن چشم استفاده می‌شود.

② در گوش و بینی:

الف) اشکال دارویی مایع گوش و بینی:

❖ قطره‌ها

❖ اسپری‌ها

ب) اشکال دارویی نیمه جامد گوش و بینی:

❖ ژل‌ها

❖ کرم‌ها

❖ پمادها

③ در واژن:

❖ قرص‌های واژینال

❖ کپسول‌های واژینال

❖ شیاف‌های واژینال (Pessaries)

❖ فوم‌های واژینال (Vaginal Foams)

✓ مخاط واژن برخلاف رکتوم، خونرسانی خوب و کافی ندارد در نتیجه بحث جذب سیستمیک دارو در مورد آن مطرح نمی‌شود؛ بلکه بیشتر داروهای ضد میکروبی و ضد قارچ به صورت موضعی در آن استفاده می‌شوند.

④ در رکتوم: در صفحات قبل توضیح داده شد. (Enemas – Gels & Creams – Suppositories) **پایان**

دوستان عزیز ...

در اینجا لازم می‌دونم بابت تأخیر چند روزه در ارائه این جزوه از همه شما عذرخواهی کنم. دلیل این تأخیر، در دسترس نبودن اسلایدهای استاد محترم بود و به دلیل اینکه این مبحث در کتاب کاتزونگ هم وجود نداشت، بدون داشتن اسلایدهای استاد نگارش یک جزوه مطلوب و قابل قبول ممکن نبود. البته بنده برای به دست آوردن اسلایدها تلاش‌هایی انجام دادم اما با این وجود اسلایدها در ظهر روز شنبه (۱۱ آبان‌ماه ۱۳۹۲) به دستم رسید و پس از اون با شتاب بیشتر تونستم جزوه رو در بامداد روز دوشنبه به اتمام برسونم. البته این توضیحات، نمی‌تونه توجیهی بر اهمال بنده در برداشتن به موقع اسلایدهای استاد در پایان کلاس باشه؛ به همین خاطر باز هم پوزش می‌خوام.

پیروز و سلامت باشید



نگارش و تایپ: محمدرضا امامی



■ خانمی 25 ساله با شکایت حمله حثد تنگی نفس و درد قفسه صدری به اورژانس آورده شده است. دو روز پیش متوجه تورم و قزمری پای خود شده است. تنها دارویی که مصرف می کرده، OCP بوده است.

هموستاز اولیه: (تجمع پلاکتی - انقباض عروقی)

در هموستاز اولیه، عروق خونی صدمه دیده منقبض می شوند. پلاکت های موجود در گردش خون در ناحیه صدمه دیده تجمع یافته و به عروق و به یکدیگر چسبیده و یک پلاک هموستاتیک ناپایدار ایجاد می کند. برای اینکه فرآیند انعقاد به درستی فعال شود، لازم است که فاکتورهای انعقادی غیر فعال موجود در گردش خون، به شکل فعال تبدیل گردند. این فرآیند در محل تجمع پلاکت ها در مجاورت موضع صدمه به عروق روی می دهد.

هموستاز ثانویه: (انعقاد)

به مجموعه عوامل و واکنشهایی اطلاق می گردد که هدف آنها تشکیل لخته فیبرینی یا (Fibrin clot) می باشد.

لخته (clot): تبدیل فیبرینوژن نامحلول به فیبرین محلول در خون

انعقاد (coagulation): تشکیل رشته های فیبرین. انعقاد جزئی از فرایند تشکیل لخته است.

برای شکستن فیبرینوژن به فاکتور 2 فعال (ترومبین) نیاز داریم، و برای فعال شدن فاکتور 2 (شکستن پروترومبین) به فاکتور 10 و 5 فعال نیاز داریم که از طریق مسیرهای داخلی و خارجی انعقاد ایجاد می شوند. در نهایت هدف تشکیل فاکتور 2 فعال است که لخته ایجاد شود. ترومبین (Thrombin): فعال کننده پلاکت ها، فاکتور 5 و 8 و 9 و 13 و ایجاد اثرات ضد انعقادی از طریق فعال کردن مسیر پروتئین C

ترکیبات ضد انعقاد داخلی بدن (آنتی کواگولانت اندوزن):

1- آنتی ترومبین 3 (مهارگر فاکتور 9 و 11 و 12 و به ویژه 2 و 10)

2- پروتئین C و S (ایجاد پروتئولیز فاکتور 5 و 8)

• چرا در لخته های شریانی مانند MI یک جز از درمان یک داروی ضد پلاکت است ولی در لخته وریدی مانند DVT چنین نیست؟

لخته شریانی (White in color): پلاکت نقش عمده ای در تشکیل لخته شریانی دارد. مرتبط با MI و stroke و ایسکمی.

لخته وریدی (Red in color): معمولاً ناشی از استاز خون در وریدهاست. مرتبط با CHF و سیروز و کانسر و جراحی.

1- تست های انعقادی را نام برید:

2- زمان طبیعی هر کدام چه قدر است؟

3- در چه بیماریهایی افزایش می یابند؟



2 مسیر برای فعال کردن فاکتور 10 وجود دارد:

1- مسیر داخلی (بر حسب دقیقه) (تست PTT برای هیپارین)

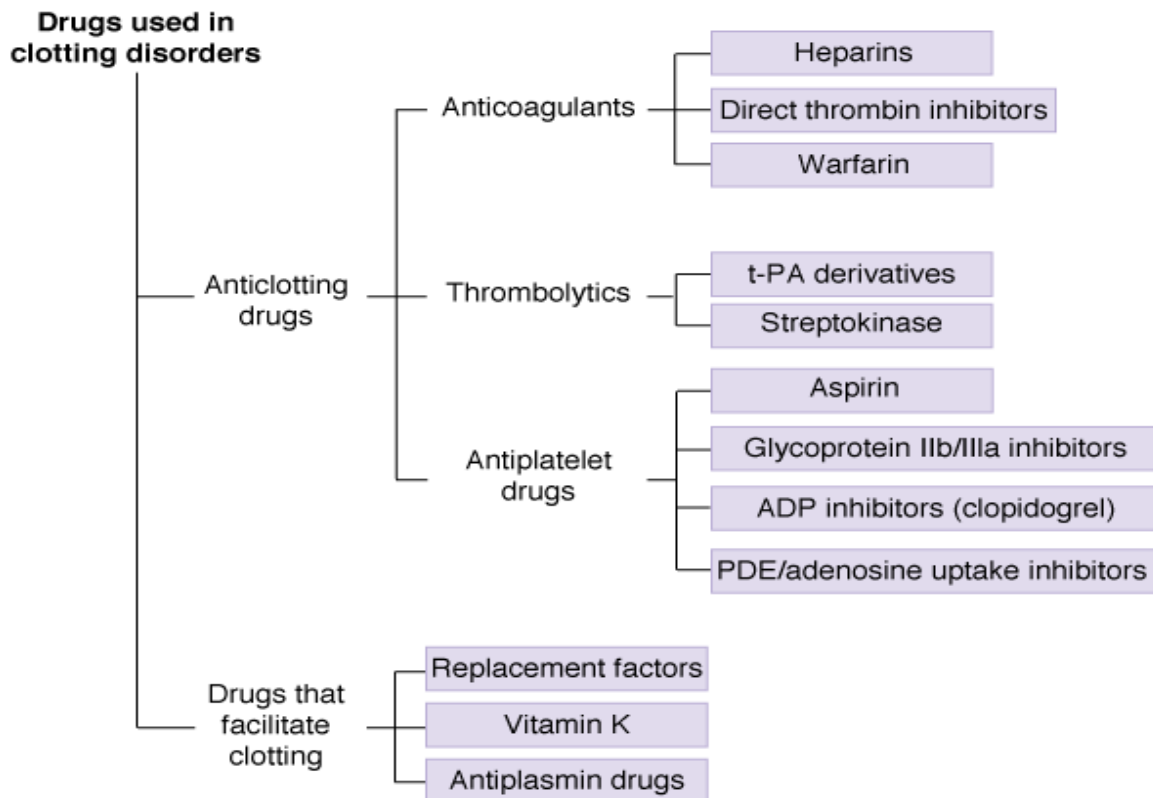
2- مسیر خارجی (بر حسب ثانیه) (تست PT برای وارفارین) (تست INR: تست PT استاندارد آزمایشگاهی)

aPTT (activated Partial Thromboplastin Time):

زمان نرمال 25-35 ثانیه است. در بیماران با مصرف داروهای آنتی کواگولانت انتظار داریم aPTT 1.5 تا 2.5 برابر افزایش یابد.

PTT طولانی در: سیروز، DIC، کمبود فاکتور 12، هموفیلی A (کمبود فاکتور 8)، هموفیلی B (کمبود فاکتور 9)

تست PT (Prothrombin Time): زمان نرمال 12-14 ثانیه است. معمولاً از INR با زمان نرمال 0.8-1.2 ثانیه استفاده می شود. در آنتی کواگولانت تراپی با وارفارین $INR=2-3$ می شود.



Anticoagulants

• بیمار با تشخیص DVT بستری گردیده است.

• کدام داروی ضد انعقاد برای وی تجویز می گردد؟

هیپارین (Heparin):

اولین دارو در این دسته "هیپارین" است. دوز: 5000 واحد هر 8 ساعت

هیپارین یک مولکول موکوپلی ساکارید (دارای پنتا ساکارید اصلی) است که توالی از قندها پشت سرهم قرار گرفته اند.

D-گلوکورونیک اسید، 6D آلفا-گلوکز آمین، L-یدرونیک اسید، D-گلوکز آمین و 3و6D آلفا-گلوکز آمین



برای انعقاد فاکتور 2 (ترومبین) لازم است. هپارین، ترومبین و آنتی ترومبین 3 را که هر دو در بدن موجود هستند را بهم می رساند. مکانیسم هپارین: فعال کردن آنتی ترومبین 3 که فاکتور 2 و 10 را مهار می کند. (تسریع واکنش ترومبین و آنتی ترومبین 3 در حد 1000 برابر)

هپارین رگولار (هپارین شکسته نشده) UFH:

- وزن مولکولی: 5000 تا 30000

- مهارگر فاکتور 2 و 10 (از طریق آنتی ترومبین 3)

- منشا حیوانی: روده خوک یا ریه گاو

- براساس واحد تجویز می شود.

UFH به صورت تزریق زیرجلدی (Id) و داخل وریدی (IV) تجویز می شود و نباید عضلانی تزریق شود چون هماتوم را تشدید می کند.

نوع دیگر هپارین، گروه هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) است که همانند UFH آنتی ترومبین 3 را فعال می کند ولی بیشتر فاکتور 10 را مهار میکند. (هپارین رگولار: مهار فاکتور 2 و 10 / LMWH: بیشتر مهار فاکتور 10)

گروه هپارین LMWH : Enoxaparin و Dalteparin و Tinzaparin

Enoxaparin از منشا هپارین رگولار (منشا حیوانی) است و براساس میلی گرم تجویز می شود، در حالی که Dalteparin و

Tinzaparin بر اساس فاکتور 10 یعنی وابسته به واحد تجویز می شوند.

مزایای LMWH: کارایی آنها برابر با UFH است ولی فراهم زیستی و نیمه عمر بالاتری دارند. (UFH روزانه هر 4-6 ساعت ولی

LMWH روزانه 1-2 بار) همچنین خطر HIT و خون ریزی کمتری دارند و پروتامین آنتی دوت آنها نمی باشد. (یعنی با پروتامین برگشت

پذیر نمی شوند).

• برای سنجش اثر هپارین رگولار از تست aPTT استفاده می شود ولی aPTT جهت سنجش فعالیت LMWH کارایی

ندارد.

کاربرد بالینی خانواده هپارین: هر جا که روند تشکیل لخته داشته باشیم (هر ترمبوآمبولی شریانی و وریدی)؛ مانند: DVT، آمبولی ریه، MI و آنژیوپلاستی.

نکته: خانواده هپارین روی لخته تشکیل شده کاری انجام نمی دهند بلکه از پیشرفت آن و تشکیل لخته جدید جلوگیری می کنند. مورد استفاده در هر ترمبوآمبولی شریانی و وریدی.

عوارض هپارین:

➤ خونریزی-----> خونریزی مغزی (در سنین بالا) خانم مسن) و نارسایی کلیه، خطر خون ریزی و CVA بیشتر می شود.

➤ آلرژی (منشا حیوانی) روده خوک، ریه گاو

➤ افزایش ریزش مو- طاسی (هپارین طولانی مدت)

➤ پوکی استخوان (هپارین طولانی مدت)

➤ هپارین در بارداری منعی ندارد. به علت ساختار بزرگ، از سد جفتی رد نمی شود.

➤ مشکل آن: تزریقی بودن آن و اینکه باید مکررا زیر پوست تزریق شود.



■ درمان بیمار با هپارین آغاز گردید.

■ 3 روز بعد ترومبوسیتوپنی و افزایش ترمبوز مشاهده گردید.

سوال: آیا هپارین روی پلاکت ها اثر می گذارد و ضد پلاکت است؟ خیر. هپارین ضد انعقاد است ولی HIT از عوارض آن است.

HIT (Heparin Induced Thrombocytopenia):

یک واکنش آلرژیک است که سبب تولید آنتی بادی علیه پلاکت ها می شود. در اصل آنتی بادی بر ضد هپارین تشکیل شده ولی به دلیل تشابه و اشتراک یک مولکول پروتئینی با پلاکت ها، سطح پلاکتها کاهش می یابد.

ترومبوسیتوپنی ناشی از HIT:

■ تولید آنتی بادی علیه کمپلکس های هپارینی و فاکتور G پلاکتی

■ 1-4 درصد افراد

■ 5-10 روز بعد پلاکت ها به 30000-80000 می رسند.

■ همزمان با افزایش توان انعقاد

■ مرگ و میر ناشی از HIT:

■ وقایع ترمبوتیک بویژه ترمبوز وریدی (آمبولی ریه) - انسداد شرایین محیطی و مرکزی

در بیمار تحت درمان با هپارین:

باید شمارش پلاکت ها به طور مکرر انجام شود. در موارد زیر HIT مدنظر قرار می گیرد:

■ کاهش پلاکت ها وابسته به زمان

■ هر رخداد ترمبوتیک جدید

درمان: 1- قطع هپارین 2- درمان با DTI یا فونداپارینوکس

Approach در مسمومیت با هپارین:

1- ABC's

2- PTT مکرر

3- بیمار تحت نظر باشد.

4- استفاده از پروتامین در صورت خون ریزی جدی.

برای خنثی کردن هپارین (آنتی دوت هپارین) از پروتامین استفاده می کنیم. هپارین بار منفی دارد و پروتامین پر از بار مثبت است. پس هپارین و پروتامین آنتاگونیست های شیمیایی هستند. (یعنی آنتی دوت مستقیم به دارو می چسبند و آن را حذف می کند).

1 میلی گرم پروتامین به ازای هر: 100 واحد هپارین یا 1 میلی گرم Enoxaparin

پروتامین روی فونداپارینوکس اثری ندارد.



موارد منع مصرف هپارین:

- HIT,
- حساست دارویی
- active bleeding (خون ریزی از معده، واژن و...)
- هموفیلی
- ترمبوسیتوپنی آشکار
- purpura
- severe hypertension (خصوصا در بخش قلب)
- intracranial hemorrhage
- اندوکاردیت عفونی
- TB فعال
- زخم و اولسر GI
- سقط جنین
- کارسینوم ها
- advanced hepatic or renal disease

موارد احتیاط مصرف:

- اخیرا:
- جراحی مغز
- چشم
- نخاع
- LP

درمان DVT را با انوکسپارین بنویسید.

- 30 mg BID
- Full dose: 1 mg/kg BID
- در 1 mg/kg q 12 hours - 2 to 8 days : Unstable Angina/Non-Q-Wave MI

باید از انوکسپارین یا هپارین استفاده کرد. (نباید هر دو مورد باهم استفاده شوند.)

- خانمی 55 ساله تحت عمل تعویض مفصل ران چپ قرار گرفت.
- به منظور پیشگیری از DVT شروع به دریافت انوکسپارین کرد.
- در هفتمین روز بعد از عمل که آماده ترخیص بود، دچار تنگی نفس حاد و درد و تورم در پای چپ شد.

■ aPTT: 35s INR: 1.1 طبیعی است، چون داروی ضد انعقاد روی PT اثری ندارد. aPTT

طبیعی است چون LMWH روی aPTT اثر ندارند.



به هر دلیلی درمان موثر نبوده است. باید علاوه بر 60mg انوکسپارین، وارفارین نیز اضافه شود. $INR=2-3$ می شود که نشان دهنده اثر مطلوب وارفارین است. پس از تثبیت شرایط بالینی مرخص می شود. هنگام ترخیص، انوکسپارین قطع شده و وارفارین ادامه می یابد. باید تا 6 ماه وضعیت بیمار پیگیری شود.

مهارکننده های ترومبین (فاکتور 2) غیر مستقیم (چون آنتی ترومبین 3 را فعال می کنند و آن ترومبین را مهار میکند):

- هپارین شکسته نشده (UFH-HMWH)
- هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH)
- پنتاساکارید سنتتیک (فونداپارینوکس)

مهارکننده مستقیم ترومبین (DTI):

در بزاق زالو ترکیبی به نام " هیرودین " وجود دارد که مانع از لخته شدن خون می شود. لپیرودین، هیرودین نو ترکیب است.

■ **هیرودین:** مهار گر برگشت ناپذیر ترومبین

■ **لپیرودین - بیوالیرودین**

■ بر خلاف هپارین نه تنها ترومبین محلول بلکه ترومبین در لخته در حال تشکیل fibrin-bound thrombin را نیز مهار می کنند.

■ تزریقی - کنترل با aPTT (چون فاکتور 2 را مهار می کنند)

■ **لپیرودین:** درمان ترمبوز ناشی از HIT

بیوالیرودین:

IV

شروع اثر: سریع

دوام اثر: کوتاه

مهار پلاکتی هم دارد

همراه با آسپرین در آنژیوپلاستی



ارگاتروبان :

- استفاده در HIT
- آنژیو پلاستی با HIT
- کلیرنس کبدی و نه کلیوی
- افزایش INR

در این گروه تمامی داروها تزریقی هستند و تنها داروی خوراکی **دابیگاتران (dabigatran)** است که خطر آمبولی سیستمیک را در AF کاهش می دهد. در AF : چون در دهلیز جریان توربولانس وجود دارد و زمینه برای تشکیل لخته مناسب است، این بیماران باید مداوم آنتی کوآگلانت مصرف کنند که دارو کلاسیک آن " وارفارین " است، ولی در آینده این مهارگرهای خوراکی جای آن را می گیرند. همچنین در جراحی مفصل هیپ و زانو نیز استفاده می شود.

■ بیماری تحت درمان با UFH با عارضه ترمبوسیتوپنی شدید روبرو شده و همچنان نیازمند داروی ضد انعقاد است. کدام دارو؟

- 1- اِسکسی ماب
- 2- لیپیرودین
- 3- پلاسمینوژن
- 4- ویتامین k

جواب درست: گزینه 2

عوارض DTI:

- خونریزی
- آنتی دوت ندارد
- گاها آنافیلاکسی

جدیدا مهارگر خوراکی فاکتور 10 ← **Rivaroxaban** (هنوز در بازار نیست).

در دهه 1950 که در آمریکا دامپروری رونق داشت، مشاهده شد که دامها به دلیل مصرف برگ شبدر فاسد از بین می رفتند. شیمیدان ها توانستند از برگ شبدر مشتقات کومارین (بیس هیدروکسی کومارین) را استخراج کنند که سبب خون ریزی در دام ها می شد. مشتقات کومارین در حشره کش ها نیز استفاده می شود.

اولین داروی خوراکی ضد انعقاد : وارفارین (Warfarin)

فاکتورهای 2، 7، 9 و 10 باید در کبد سنتز شوند و برای سنتز نیاز به ویتامین K دارند. وارفارین آنتی دوت ویتامین K است و مانع از این می شود که فرم اکسیده شده ویتامین K ، احیا شود. (مانع فعال شدن مجدد ویتامین K می شود).

نکته: باید توجه داشت که اگر خون بیمار را در لوله آزمایش ریخته و وارفارین اضافه کنیم، خون منعقد می شود. زیرا وارفارین در لوله اثر نکرده و باید در شرایط *in vivo* و در کبد باشد تا خاصیت آنتی کوآگلانتی داشته باشد. پس شروع تاخیری دارد. (حداقل 7 ساعت) ← در

اورژانس نباید درمان را با وارفارین شروع کرد. (شروع با هپارین)

هپارین در لوله آزمایش اثر می کند. (با فعال کردن آنتی ترومبین 3 موجود در سرم)



ویژگی مطلوب وارفارین: خوراکی بودن آن

■ جذب سریع (باند شده با آلبومین)

■ کلیرنس آهسته (36 ساعت)

■ مشکل آن: تراژون است و از سد جفتی رد می شود و در بارداری مطلقاً ممنوع است. (استفاده از هپارین تزریقی در 9 ماه)

■ خانمی با مشکل تنگی میترال تحت درمان با وارفارین باردار می شود. ادامه درمان با؟ قطع وارفارین و تزریق هپارین در تمام 9 ماه

➤ بیماری با دریچه میترال مصنوعی (شرایط مناسب ایجاد لخته) مراجعه کرده است. او هر روز عصر 5 میلی گرم وارفارین دریافت می کند.

➤ INR او در 6 ماه گذشته بین 2.5-2.7 بوده است. (INR باید زیاد باشد که نشانه اثر وارفارین است.)

➤ او از دو هفته قبل به دلیل آریتمی تحت درمان با آمیودارون قرار گرفت.

➤ INR کنونی بیمار 5.1 می باشد؟

مسمومیت با وارفارین: آمیو دارون مهارگر متابولیسم وارفارین است، پس سطح سرمی وارفارین افزایش می یابد.

یکی از مشکلات وارفارین: تداخلات دارویی با اهمیت بالینی زیاد آن است. در صورتی که اثر آن افزایش یابد (کاهش متابولیسم) باعث خون

ریزی و CVA می شود و در صورت کاهش اثر (افزایش متابولیسم) بیمار با DVT و ترمبوز مراجعه می کند.

متابولیسم وارفارین توسط آنزیم های P450 و CYP1A2 و CYP3A4 صورت میگیرد ، پس اثر وارفارین با این آنزیمها کم می شود.



تداخلات دارویی وارفارین:

افزایش متابولیسم (کاهش اثر) وارفارین/ کاهش PT		کاهش متابولیسم (افزایش اثر) وارفارین/ افزایش PT	
فارماکودینامیک	فارماکوکینتیک	فارماکودینامیک	فارماکوکینتیک
<p>داروها:</p> <p>دیورتیک</p> <p>Vit k</p> <p>شرایط بدنی:</p> <p>مقاومت ارثی</p> <p>هیپوتیروئیدیسم</p>	<p>باربیتورات ها</p> <p>کلستیرامین</p> <p>ریفامپین</p>	<p>داروها:</p> <p>آسپرین (دوز بالا)</p> <p>سفالوسپورین ها، نسل سوم</p> <p>هپارین</p> <p>شرایط بدنی:</p> <p>بیماری کبدی</p> <p>هیپرتیروئیدیسم</p>	<p>آمیودارون</p> <p>سایمیتیدین</p> <p>مترونیدازول</p> <p>فلوکونازول</p> <p>Disulfiram</p> <p>Phenylbutazone</p> <p>Sulfinpyrazone</p> <p>Thrimethoprim-sulfamethoxazole</p>



نکته: در هیپرتیروئیدیسم متابولیسم اکثر داروها افزایش یافته، بنابراین اثر آنها کم می شود، ولی اثر وارفارین را زیاد می کند زیرا متابولیسم فاکتورهای انعقادی افزایش یافته و سطح سرمی آنها در خون کاهش می یابد.

عوارض جانبی وارفارین:

- 1- خونریزی (INR باید بین 2-3 کنترل شود)
- 2- نکروز عروقی پوست (اگر وارفارین را بدون هپارین شروع کنیم، اوایل ممکن است نکروز عروقی پوستی و ترمبوز کمی بیشتر شود. زیرا سنتز پروتئین C و S نیز وابسته به ویتامین K است، و با مصرف وارفارین سطح آنها در خون کاهش می یابد و چون نیمه عمر آنها کم است در ابتدا خیلی سریع فقدانشان بروز می کند).
- 3- نقایص استخوانی - خونریزی جنین (FDA: X)

■ بیماری تحت درمان با وارفارین بعد از دو ماه با خونریزی شدید بینی مراجعه کرده است. INR: 7

■ باید وارفارین قطع شود.

■ چه دارویی؟ ویتامین K

در خون ریزی خفیف بینی، با قطع وارفارین به تنهایی مشکل رفع می شود ولی در خون ریزی های جدی تر باید ویتامین K مصرف شود.

■ خانم 80 ساله بدلیل پنومونی در بیمارستان بستری شده است.

■ او به AF دچار بوده و روزانه 2.5 میلی گرم وارفارین (به دلیل سن بالا دوز نصف شده) بصورت خوراکی مصرف می کند.

■ از خونریزی خفیف بینی در شب گذشته شکایت دارد.

■ از هفته قبل اشتهايش کاهش یافته است

■ از دوشب گذشته تب دارد.

■ INR:9.1

1- Vit k: 2.5 mg خوراکی - قطع موقت وارفارین - کنترل INR در روز بعد

2- Vit k: 10 mg زیر جلدی در سه دوز - قطع موقت وارفارین - کنترل INR در روز بعد

3- Vit k: 5 mg وریدی - قطع موقت وارفارین - کنترل INR در روز بعد

4- قطع موقت وارفارین - کنترل INR در روز بعد

- گزینه صحیح "3" است. زیرا تجویز ویتامین K ترجیحا خوراکی است، چون تزریق سریع آن خطر بروز تنگی نفس، آنافیلاکسی و حتی مرگ را دارد. با تجویز زیرجلدی آن نیز فراهم زیستی ویتامین K قابل پیش بینی نخواهد بود. پس بهتر است خوراکی یا عضلانی باشد. خونریزی عمده ندارد و 2.5 میلی گرم ویتامین k میتواند INR را نرمال کند.
- تب می تواند turn over عوامل انعقادی را افزایش دهد.



داروهای ضدپلاکت:

- بیماری با علائم TIA (Transient Ischemic Attack) مراجعه نموده است.
- داروی ضد پلاکت تجویز گردید. چرا؟
- TIA : مدتی است که دست راست و صورت گزگز دارد و لمس است. باید مراقب بود چون فرد در معرض سکته مغزی قرار می گیرد.
- باید از داروهای ضدپلاکتی استفاده شود چون **لخته شریانی** است.
- نکته: در لخته شریانی حتما جز پلاکت داریم.**
- تجمع پلاکتی نقش محوری در ترمبوز کرونر و عروق مغز

عوامل موثر در تجمع پلاکتی:

- TX A2
- ADP
- ترومبین - فیبرین
- GP IIb/IIIa

آسپرین (مهار تولید TXA2) :

موثرترین ضدپلاکت ها: آسپرین (ASA) از خانواده NSAID هاست. در خانواده NSAID ها، تنها آسپرین می تواند مسیر $COX \rightarrow TXA2$ را به طور برگشت ناپذیر مهار کند. چون پلاکت ها پروتئین سازی ندارند و اگر COX را که به صورت ساخته شده دارند، مهار شود دیگر تا وقتی زنده هستند (10 روز) TXA2 تولید نمی کنند. پس آسپرین با اینکه نیمه عمرش در حد ساعت است، بین 7-10 روز در بدن اثر ضدلخته دارد.

موارد استفاده آسپرین: در TIA و MI و CVA ایسکمیک.

منع مصرف آسپرین : در زخم پپتیک (عارضه گوارشی) و آسم

CVA ایسکمیک : 2 نوع CVA وجود دارد: 1- ایسکمیک و 2- هموراژیک. از فرد CT scan گرفته می شود و اگر خون ریزی مشاهده شد، نوع هموراژیک است ولی اگر رگ ها مسدود شده باشند از نوع ایسکمیک است که آسپرین تنها در نوع ایسکمیک کاربرد دارد.



ولی اگر قادر به تحمل دارو نباشد چه دارویی مناسب است؟

ADP antagonist: همه این داروها تزریقی هستند.

2 داروی کلوپیدوگرل (پلاویکس) و تیکلوپدین در این گروه هستند.

- I. در TIA و سکته مغزی ایسکمی و عدم تحمل به آسپرین
- II. در استنت

استفاده از تیکلوپدین کمتر توصیه می شود به دلیل عوارض آن :

- I. تهوع، سوء هاضمه و اسهال 20٪
- II. خونریزی: 5٪
- III. نوتروپنی 1٪ (خیلی خطرناک است)
- IV. و ندرتا TTP

آنتاگونیست های GP IIb/IIIa :

شامل : **Tirofiban** و **Eptifibatide** و **Abciximab**.

- استفاده در : آنژیوپلاستی
- انژین ناپیدار و MI بدون موج Q

عارضه شایع تمام این داروها خون ریزی است.

- مردی 50 ساله جهت PCI هپارین، ابسکسیمب و آسپرین شروع شده است.
- پلاکت پایه: 150000 mm³
- دو ساعت پس از دوز بولوس ابسکسیمب، پلاکت به 1000 می رسد؟

- 1- ادامه دارو تا زمانی که جراحی به پایان رسد
- 2- ادامه درمان و انفوزیون پلاکت
- 3- قطع آسپرین و هپارین



4- قطع ابسسکسیمب، آسپرین هپارین

5- قطع ابسسکسیمب، آسپرین هپارین و انفوزیون پلاکت

گزینه صحیح " 5 " است. اقدامات : کنترل پلاکت : پیش از درمان و 2-4 پس از بدنبال دوز بولوس و 24 ساعت پس از قطع دارو

■ $100000 <$ قطع ابسسکسیمب

■ $60000 <$ قطع آسپرین و هپارین

■ $50000 <$ ترانسفوزیون پلاکت

داروهای افزایش CAMP :

2 داروی دیپیریدامول و سیلوستازول با مهار آنزیم فسفودی استراز 3 باعث افزایش CAMP می شوند که اثر ضد GP IIb/IIIa دارد. همچنین باعث مهار برداشت آدنوزین توسط سلول های اندوتلیال و اریتروسیت می شوند و باعث افزایش آدنوزین شده که اثر ضدپلاکتی دارد. با افزایش سطح سرمی آدنوزین، رسپتورهای A2 تحریک شده و باعث افزایش CAMP می شود. البته سیلوستازول در بیماری لنگش متناوب بیشتر کاربرد دارد که باعث شلی عضلات صاف جدار عروق (اتساع عروق) می شود.

■ خانمی 61 ساله اخیرا با تشخیص MI بستری شده است.

■ سابقه: هیپرلیپیدمی، HTN و آسم دارد

■ کدام داروی ضد پلاکت باید برای بیمار کرونر حاد خوراکی شروع شود؟

■ آسپرین

■ تیکلوپیدین

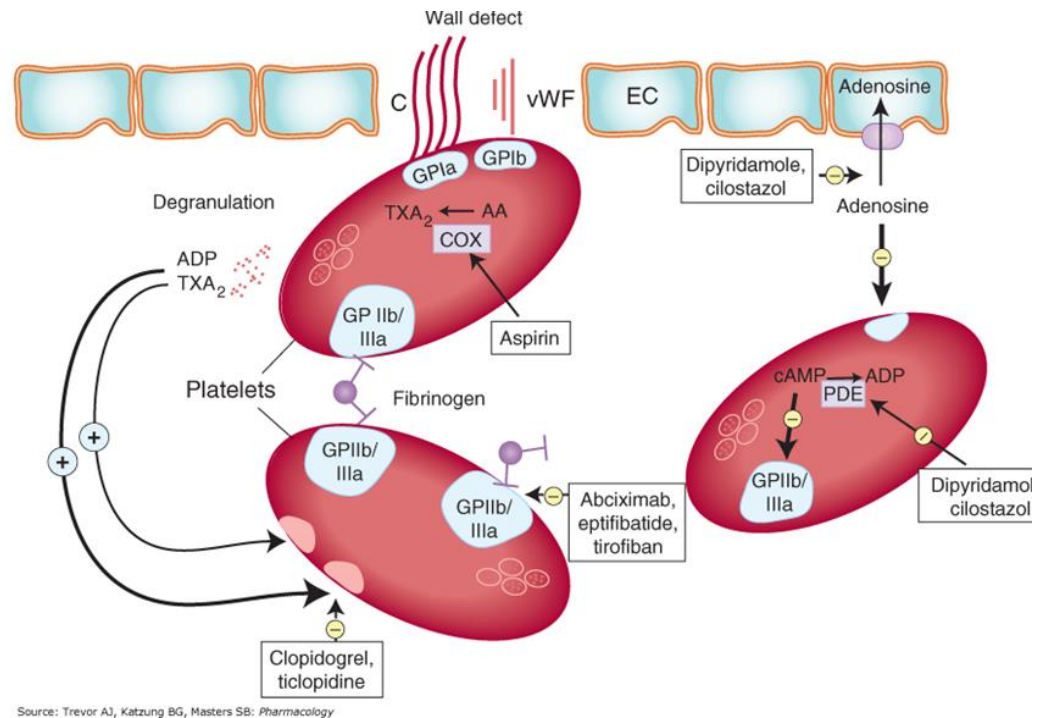
■ کلوپیدوگرل

■ ایسیکسیمب

■ اپتیفیباتید

آسپرین منع مصرف در آسم دارد. 2 مورد آخر نیز تزریقی هستند، تیکلوپیدین نیز بیشتر مورد استفاده در لنگش متناوب است ولی کلوپیدوگرل (پلاویکس) داروی مناسبی است .





داروهای ترمبولیتیک:

در حمله حاد MI موثر هستند. در حالت عادی در بدن، "پلاسمین" فیبرین را لیز می کند. ولی اگر تنها پلاسمین را به فرد تزریق کنیم اثر ترمبولیتیک ندارد، زیرا در سرم آنتی پلاسمین موجود است. پس باید فعال کننده های پلاسمینوژن بدهیم که در دسترس آنتی پلاسمین نباشند.

شامل: 1- آلتپلاز نو ترکیب (tPA=tissue Plasminogen Activator) 20-50 میلی گرم (تزریق IV)

2-استرپتوکیناز (250 هزار تا 1.5 میلیون واحد در ویال) (تزریق IV)

آلتپلاز:

اختصاصی تر عمل می کند و فقط به فیبرین داخل لخته متصل شده و فعال می شود. مانع تولید گسترده پلاسمین شده و خون ریزی های خود به خودی را کاهش می دهد.

- مردی 58 ساله با درد شدید قفسه سینه و تغییرات ECG و تشخیص MI بستری می شود.
- برای باز کردن شریان کدام دارو؟
- هپارین
- لیپیرودین
- رتپلاز
- وارفارین

هپارین و لیپیرودین و وارفارین برای باز کردن شریان مناسب نیستند. گزینه صحیح "رتپلاز" است.



■ مردی 65 ساله نیم ساعت پس از ضعف نیمه راست بدن و آفازی به اوزانس آورده شده است.

■ CT scan خونریزی مغزی را رد کرده است. (نوع ایسکمیک)

□ تجویز سریع کدام دارو نقش زیادی در بهبود پیش آگهی بیمار دارد؟

□ ابسیکسی ماب

□ استرپتوکیناز

□ التپلاز

□ وارفارین

کاربرد استرپتوکیناز محدود است و در CVA ایسکمیک می توان از مشتقات آلتپلاز استفاده کرد.

داروهای افزایش دهنده لخته (کاهش خون ریزی) :

■ فاکتور های انعقادی

■ Vitamin K

■ دسموپرسین

■ دارو های ضد پلاسمین

موارد استفاده : هموفیلی، خون ریزی های خود بخودی و ...

دسموپرسین : (آنالوگ ADH)

آگونیست گیرنده های V2 است و غلظت فاکتور 8 و فون ویلبراند را افزایش می دهد. در جراحی های کوچک استفاده می شود. (به شکل

اسپری بینی در دندان پزشکی برای کسی که هموفیلی دارد.)

دارو های افزایش لخته PTT و PT را طولانی نمی کنند بلکه (Bleeding Time) BT را کاهش می دهند. (در بیماری فون ویلبراند

BT طولانی می شود.)

داروهای ضد پلاسمین :

■ Aminocaproic acid

■ Tranexamic acid ترانکسامیک اسید (با نام تجاری ترنس آمین)

➤ خوراکی هستند.

➤ درمان کمکی هموفیلی

➤ خونریزی ناشی از درمان فیبرینولیتیکی

➤ پیشگیری از خونریزی انوریسم داخل جمجمه ای

➤ کاهش خونریزی بعد از عمل GI, Prostate

➤ در خون ریزی های نابجا و کنترل نشده در جراحی ها

با تشکر ...

سارا سعیدی



این جلسه در مورد داروهای پوستی بحث می شود .

داروهای پوستی دومیسیر متفاوت برای ورود و جذب به بدن دارند.

- یک مسیر پوستی است که خود به عنوان یک مسیر برای ورود دارو استفاده می شود و اثرات سیستمیک دارد؛ مانند قرص های کنتراستپتو و یا قرص های نیترو گلیسرین که به صورت پوستی استفاده می شود و اثرات سیستمیک ایجاد می کند. در مورد داروهای پوستی مسیر عمده ای که استفاده می شود لایه شاخی می باشد.
- مسیر دیگری که برای جذب داروها استفاده می شود مسیر مجاری پوستی می باشد مانند مجاری غدد عرق

در جذب دارو از لایه شاخی ابتدا از لایه شاخی که یک ساختار است در مسیر ابی و این ساختار پیوسته مانع از ورود دارو ها می باشد. در این مسیر یک اصل وجود دارد به نام 500 کیلو دالتون که بیان گر این می باشد که اگر دارویی وزن مولکولی بیشتر از 500 کیلو دالتون داشته باشند عبورشان از پوست به سختی انجام خواهد شد . ول اگر این پوست دچار آسیب شود مولکول های بزرگتری هم می تواند از آن عبور کند

بعضی افراد دارای پوست های حساسی هستند . در هنگام تماس با مایع ظرفشویی عبور داروها از پوستشان تسریع می شود . به همین دلیل در فارماکولوژی از این مواد (دترجنت ها) برای تسهیل عبور مواد استفاده می شود. همانطور که از کورس قبل یادتونه جذب پوستی داروها در قسمت های مختلف بدن متفاوت است در این تقسیم بندی جذب پوستی ناحیه قدام ساعد 1 در نظر گرفته می شود و جذب بقیه قسمت ها نسبت به این قسمت سنجیده می شود میزان جذب در بقیه قسمت ها:

کف پا: 0/1 به علت لایه شاخی ضخیم کف پا میزان جذب آن می شود

اسکورتوم: 42 این جذب بالا باید خیلی مورد توجه باشد زیرا به طور مثال در هنگام سوختگی پای بچه استفاده زیاد از پماد های ضد سوختگی می تواند به علت جذب بالای ناحیه اسکورتوم علائم سیستمیک ایجاد کند.

جذب متفاوت دارو در قسمت های مختلف بدن در نتیجه ی تفاوت ضخامت لایه شاخی در قسمت های متفاوت بدن می باشد؛ به طور مثال جذب دارو در قسمت های چین دار بدن بیشتر است (زیر بغل، چین زیر پستان، ناحیه ران) هر عاملی که باعث آسیب به پوست شود جذب دارو را افزایش می دهد مانند آگزما در پسوریازیس لایه شاخی غیر طبیعی است و تحریکات مکرر باعث اختلال در پوست می شود که این امر باعث افزایش جذب دارو می شود و در نتیجه سمیت های دارویی به دنبال تجویز ممکن است ایجاد شود.

*در ابتدای تجویز دارو که پوست آسیب دیده است جذب دارو زیاد است اما به تدریج با بهبود پوست جذب دارویی کمتر خواهد شد و نیاز است لذت بیشتری از دارو تجویز شود

در مورد دارو های پوستی از حامل هایی استفاده می شود که این ترکیب روی پوست کشیده می شود، در هنگام کشیدن دارو بر روی پوست دارو از حامل چربی خود جدا شده و دراب (بین حامل و پوست قرار دارد) حل می شود بعد از آن اولین جایی که دارو وارد آن می شود لایه شاخی است بعد از ورود آن به لایه شاخی ، به فاکتورهای متفاوتی متصل میشود این کار سبب می شود که دارو مدتی در این لایه باقی بماند. این ویژگی سبب میشود که بعضی دارو ها را به جای این که چند بار در روز استفاده کرد فقط یک بار استفاده کنیم . این حالت در مورد گلوکوکورتیکوئید ها خیلی اسفاده می شود یعنی بعد از استفاده از دارو قسمتی از آن در لایه شاخی باقی مانده و پوست به عنوان ی مخزن عمل می کند. این ویژگی باعث می شود که ما دارو را روزی یکبار یا حداکثر دو بار استفاده کنیم .

عبور دارو از قسمت های مختلف پوست باعث می شود بر روی قسمت های مختلف اثر بگذارد یا در حین عبور متابولیزه شود و از بین برود و یا در نهایت جذب سیستمیک گردش خون شود. لذا اگر در تجویز دارو هدفمان لایه های زیرین است باید دقت کنیم که رسیدن دارو به قسمت های زیرین سخت است بسیاری از دارو ها برای این که دارو اثر در لایه های زیرین داشته باشد لازم است هم دارو سیستمیک تجویز شود هم موضعی. مانند دارهای استروئیدی که اگر فقط موضعی مصرف شوند اثری بر لایه های زیرین ندارند و باید حتما خوراکی هم تجویز شوند. استفاده خوراکی از دارو سبب می شود غلظت اثر دارو در محل اثر چند برابر شود.

یا اگر ابرسه یا عفونتی در سطح پوست وجود داشته باشد صرف استفاده موضعی دارو اثر گذار نخواهد بود و انتی بیوتیک باید

خوراکی هم مصرف شود



متغیر های فاماکولوژیک که جذب دارو راتحت تاثیر قرار می دهد:

- 1- تفاوت نواحی مختلف در نفوذ دارو
- 2- غلظت دارو در فرآورده های موضعی
- 3- تعداد دفعات تجویز دارو در موضع
- 4- نوع حامل و پانسما بسته: یعنی یک فرآورده چرب در سطح پوست ایجاد کنیم یا یک پلاستیک روی پوست قرار دهیم چون هیدراتاسیون پوست افزایش می یابد در نیجه جذب دارو افزایش می یابد

میزان جذب دارو از پوست به عوامل زیر بستگی دارد:

غلظت دارو در حامل \times ضریب تجزا \times (ضریب نفوذ $+$ ضخامت لایه شاخی)

ضریب تجزا (نسبت اکتانول به اب) هر چه بیشتر باشد بهتر است

ضریب اکتانول به اب چیست: یک ظرف دارای اکتانول و اب داریم از انجا که اب و اکتانول در هم حل نمی شوند اکتانول در بالا قرار می گیرد و اب در پایین اگر دارویی را به این مخلوط اضافه کنیم هر چه دارو در چربی محلول تر باشد بیشتر در اکتانول حل می شود ولی باید این را در نظر گرفت که از انجا که دارو بعد از جداشدن از حامل باید در اب حل شود اگر دارویی صد در صد در چربی حل شود عملا از پوست عبور نخواهد کرد.

ضریب نفوذ دارو به وزن مولکولی ان بستگی دارد هر چه دارو کوچکتر باشد راحتتر عبور می کند (کمتر از 600 دالتون)

یکسری فرآورده ها وجود دارد که با تغییراتی که در ساختارشان ایجاد شده حلالیت در چربی ان افزایش یافته در نتیجه اثرات موضعی و

جذب دارو افزایش پیدا کرده است مانند هیدرو کورتیزون که با افزودن اسید والریک به ان هیدروکورتیزون والرات ایجاد می شود که

حلالیت و اثر بخشی بیشتری دارد. در نتیجه حامل دارو هم نقش مهمی در اثر دارو دارد.

یکسری مواد وجود دارد که افزودن ان به دارو ها حلالیت و جذب دارو را افزایش می دهد:

الکل ها: یکی بحث این است که اضافه می شوند به فورمولاسیون یا اینکه به عنوان حامل استفاده می شود. اگر الکل به عنوان حامل استفاده

میشود علاوه بر اینکه بر روی جذب دارو اثر میگذارد هنگامی که الکل تبخیر میشود غلظت دارو در محل را افزایش می دهد.

سالیسیلیک اسید و اوره : به عنوان عوامل کراتینولیتیک عمل می کنند. اوره با نفوذ به پوست باعث تورم و ایجاد فاصله بین لایه پوست می

شود که جذب را افزایش می دهد. اوره یک نرم کننده خیلی خوب است و میزان چربی پوست را کم می کند (اگر ما یک ماده چرب را بر روی

پوست بزنیم حالت روغنی پیدا می کند اما اگر به این ماده مقداری اوره اضافه کنیم چون اوره مقداری اب در خودش نگه میدارد این حالت را

از بین می برد)

برای ایجاد خاصیت نرم کننده ای اوره در غلظت های 10-20٪ استفاده می شود. اوره در غلظت 20٪ خاصیت کراتینولیتیک دارد.

پروپیلن گلیکول: به عنوان یک حامل بسیار عالی در بسیاری از داروهای موضعی استفاده می شود که این حامل خاصیت کراتینولیتیک دارد

و یک مرطوب کننده خوب می باشد.

فرآورده هایی که الکی هستند چون زود تبخیر می شوند مقداری پروپیلن گلیکول به انها اضافه می شود که جلوی تبخیر انها را بگیرد.

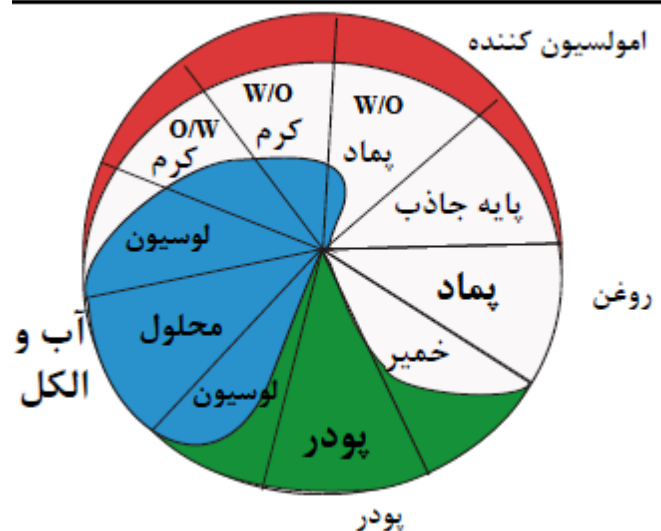
پوست هایی که چرب است نیاز به پروپیلن گلیکول کمتری دارد و پست هایی که خشک تر است نیاز به پروپیلن گلیکول بیشتری دارند.

پروپیلن گلیکول، سورفاکتانت ها، DMSO

روش های فیزیکی برای افزایش جذب دارو

اشکال داروهای موضعی شامل موارد زیر می باشد: تنتورها، پانسما های خیس، لوسیون ها، ژل ها، ابروسول، کرم، کف، پماد، پودر، خمیر





توضیح نمودار: در ترکیب حامل نسبت های متفاوتی از آب، اب الکل یا پودر می تواند وجود داشته باشد به عنوان مثال در پودر ها می تواند به تنهایی استفاده شود یا اینکه با اب یا الکل مخلوط شود و سوسپانسیون ایجاد کند و به صورت لوسیون استفاده شود. داروهای سوسپانسیون در شکل های خوراکی به صورت سوسپانسیون و در حالت موضعی به صورت لوسیون استفاده میشود که بعد از استفاده رسوب می کند. مانند لوسیون کارامین 8٪. محلول اب و الکل که مانند فراورده هایی که در صورت استفاده می شود.

از مخلوط شدن اب با یک ماده ی روغنی ترکیبی ایجاد می شود که در شکل خوراکی به ان امولوسیون می گویند و در حالت موضعی به ان لوسیون می گویند لوسیون هایی که از گروه اب الکل است یک مادی امولوسیون کننده باید داشته باشد که این دو فاز را باهم مخلوط کند. یکی از این حالت ها فاز روغن در اب است یعنی فاز پیوسته اب است و روغن در ان پخش شده است. لذا لوسیون هایی که روغن در اب باشند با اب شسته می شوند. حالت دیگر لوسیون هایی است که اب در روغن باشد این شرایط حالتی است که فاز پیوسته روغن است و اب در ان پخش شده است. در این حالت دارو با شستن پاک نمی شود. پایه های جاذب هم با اب پاک نمی شوند. پماد ها عمدتاً حامل های روغنی هستند. خمیر ها که از مخلوط پودر در یک ماده چرب ایجاد می شود.

استاد سوال؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟

چرا تو نمودار دو تا پماد داره؟

W/O انواع پماد وجود دارد به عنوان مثال پماد هیدروکورتیزون اسمش پماده اما اگه توش اب قاطی کنیم از نوع پماد می باشد.

وازلین ساده که یک پایه کاملاً چرب است در صورتی که دارو در ان اضافه شود پماد می سازد/ اوسرین که ماده ای است که اب جذب می کند یک پایه جاذب ایجاد می کند. اگر فراورده ما میزان چربی اش از یک حد خاص بیشتر شود به پماد تبدیل می شود. نکته: هیچ گاه پماد را روی زخم قرار ندهید چون زخم را تازه نگه می دارد.

استاد؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟

پایه جاذب یعنی چی؟ چون مقداری اوسرین دارد مقداری اب در خودش نگه می دارد.

پایه جاذب در فرمولش هیچ ابی ندارد.



اختصاصات مهم حامل

- حلالیت دارو در حامل
- سرعت آزاد شدن دارو از حامل
- توانایی حامل در مرطوب کردن لایه شاخی
- خواص ذاتی حامل

اختصاصاتی مهمی که در حامل های پوستی وجود دارد: یکی فعالی دارو در حامل است که گاهی دارو را در حامل حل می کنند. و بعضی اوقات دارو را در حامل سوسپانسیون می کنند. (گویا این دو باهم فرق می کنند) زمانی که می خواهند ساسیلیک اسید رادر وازلین حل کنند مقداری گلیسرین به آن مخلوط می کنند بعد وازلین را به آن اضافه می کنند. اینجا به صورت سوسپانسیون در فضای وازلین پخش می شود. گاهی دارو در حامل حل می شود مانند حل شدن دارو در اب و الکل. گاهی مواد یک سری خواص ذاتی دارند یعنی یک سری مواد اضافه می کنیم این خواص خاص می تواند قابض باشد مانند گاهی که ترکیبات اکسید روی اضافه کنیم به عنوان حامل دارو استفاده می شود و خود آن جذب نمی شود اما خاصیت قابض دارد. قدرت مرطوب کنندگی از محلول به پماد افزایش میابد

اختصاصات مهم حامل

قدرت مرطوب کردن	خواص ذاتی
Tincture Paste Lotion Cream Ointment	Astringent Protective Emollient

لوسیون ها را در نواحی مو دار استفاده می شود. کرم در نواحی چین دار، پماد در کف دست و پا این مرطوب کنندگی گاهی مربوط به اب موجود در فورمولاسیون است گاهی هم جلوگیری می کند از تبخیر اب کرم هایی که به عنوان مرطوب کننده استفاده می شود وقتی روی پوست قرار می گیرد مانند ماست می باشد وقتی ماساژ می دهیم شفاف می شود این شفافیت به دلیل این است که می شکند یعنی اب و روغن جدا می شوند که هر دو شفاف هستند اب جذب می شود و پوست مرطوب می شود و روغن در سطح پوست باقی می ماند و اثر مرطوبیت را حفظ می کند. یک نکته در مورد فاکتور هایی که مرطوب کننده هستند دارو را اضافه می کنیم تا اثر مرطوب کنندگی تقویت شود مانند اوره که توسط اسمز اب را جذب می کند و سطح پوست را مرطوب تر نگاه می دارد فرآورده های دارویی که به صورت کرم استفاده می شوند به صورت در صد بیان می شوند چون غلظت دارو مهم است میلی گرم در مورد دارو هایی استفاده می شود که نسبت جذبش می خواستیم



مواد فعال به صورت در صد کل فراورده بیان می شوند:

Cream Tretinoin 0.025%, 0.05% Ointment Betamethasone 0.1% Gel Diclofenac 1%, piroxycam 1%	W/W
Solution Povidone Iodine 10% Lotion Calamine 8% Solution Clindamycine 1%, 2%	W/V
Ethanol 70%, 70° Isopropyl alcohol 90% Essential Oils (درصد متغیر)	V/V

بیان می شود. g/kg در مورد فرورده های جامد استفاده می شود. و اغلب به صورت W/W بیان می شود. W/V در مورد فرآورده های محلول به صورت

استفاده می شود. V/V در مورد فرآورده هایی که هر دو محلول هستند از نسبت نسبت درصد متغیری از اسانس ها است مثلاً گریپیکچر را وقتی درصد می دهند یعنی اسانس روغن است در حل شده است. هر دو حجم هستند.

در فرآورده های دارویی میزان جذب بیانگر مقدار دارویی است که از محل تجویز عبور کرده و وارد جریان خون می شوند. در مورد داروهایی که اثرات سیستمیک مورد نظر است این اثر مفید است اما در مورد داروهایی که اثر موضعی دارند این عامل جز عوارض جانبی دارو محسوب می شود پس هر چه جذب دارو بیشتر باشد عارضه جانبی داروی موضعی هم بیشتر می باشد.

مقدار تجویز

- مقدار داروی جذب شده متناسب است با:
 - غلظت دارو در فرآورده
 - سطحی که دارو تجویز شده
 - دفعات تجویز در روز
- دفعات تجویز در مورد فرآورده های مختلف متفاوت است
- در مورد سمیت احتمالی بعضی مواد، مثل فنل، پودوفیلین و اثرات موضعی و سیستمیک استروئیدهای موضعی دوز کل اهمیت زیادی دارد

در مورد دفعات تجویز مانطور که قبلاً گفته شد تجویز داروهای گلوکوکورتیکوئیدها روزی یک بار کفایت می کند اما بعضی ژل ها نیاز است که مکرر استفاده شود مانند داروهای ضد ویروس چون دارو از سطح پوست جذب می شود و محل خارج می شود باید هر 2-4 ساعت تجویز شود تا اثراتش باقی بماند. در مورد بعضی داروها میزان کل دارو مهم است چون سمیت ایجاد می کند. فنل یک ماده سوزاننده است.

رابطه مقدار جذب دارو با اثربخشی

- در استفاده از پمادها و کرم های استروئیدی صرفاً افزایش مقدار فرآورده و ایجاد ضخامت بیش از ضخامت مطلوب موجب افزایش جذب دارو نمی شود
- منحنی دوز پاسخ اکثراً "خطی نیست"
- افزایش غلظت همیشه متناسب با افزایش اثربخشی نیست



یک مثال در مورد اینکه افزایش غلظت متناسب با افزایش اثر بخشی نیست:

Mg/kg و در گروه د یگر 5/0 Mg/kg برای درمان آکنه به دو گروه ایزوتریتوئین داده شد در یک گروه دوز دارو 1 داده شد اما مشاهده شد که اثر گذری دارو بین دو گروه هیچ تفاوتی با هم ندارند اما عوارض گروه اول بیشتر از گروه دوم می باشد.

رابطه دوز- پاسخ ایزوتریتوئین در درمان آکنه

Treatment with isotretinoin 1.0 or 0.5 mg/kg bodyweight

27 patients received the high-dose regimen and 31 patients the lower dosage

No differences could be observed between two groups

Side-effects were more serious in the 1.0 mg/kg group

مقدار تجویز یک پماد

واحد بند انگشت در خانم ها با اقایون اندکی با هم متفاوت است.

به طور متوسط هر بند انگشت معادل نیم گرم پماد می باشد.

وزن یک واحد
مردان - ۰/۴۹ گرم
زنان - ۰/۴۳ گرم



واحد بند انگشت 'fingertip unit' (FTU)

تعداد واحد بند انگشت از پماد که برای یکبار درمان نواحی مختلف بدن لازم است

سن	صورت و گردن	یک دست	یک پا	تنه	تمام بدن
3-6 month	1	1	1.5	2.5	8.5
1-2 year	1.5	1.5	2	5	13.5
3-5 year	1.5	2	3	6.5	18
6-10 year	2	2.5	4.5	8.5	24.5
بالغین	2.5	4.5	7.5	13.5	40

میزان داروی مصرفی در سنین مختلف و نواحی مختلف در بدن متفاوت است.

پماد ها معمولاً به صورت 15 و 30 گرمی است

به عنوان مثال در مورد استفاده از دارو در دست 1 بند انگشت دارو نیاز است اما در مورد کل بدن یک پماد 15 گرمی کامل

نیاز است .



کاربرد سیستمیک داروها در درمانهای پوستی

رتینوئیدها و گلوکوکورتیکوئیدها

عوامل ضدباکتری، ضدویروس و ضدقارچ بطور وسیعی تجویز می شوند

کاربرد آنتی هیستامین ها و ایمونوساپروسیوها

اصول دارو درمانی اختلالات پوستی

- مقدار تجویز
- تغییرات آناتومیک ناحیه تجویز
- فونکسیون تغییر یافته سد پوستی
- هیدراتاسیون پوست
- حامل دارو
- اختصاصات پوست در سنین مختلف
- دفعات تجویز فرآورده موضعی
- تزییق دارو در دخل ناحیه آسیب دیده
- تجویز سیستمیک در درمان اختلالات پوستی

در مورد مقدار تجویز دارو به صورت در صد بیان می شود مقدار تجویز دارو در سطح فرآورده برای این که غلظت دارو در تجویز چقدر باشد به مورد مصرف بستگی دارد.

در منحنی سنی جذب دارو در سنین مختلف متفاوت است به طور مثال در کودکان به دلیل پوست ضعیف و در افراد مسن به علت پوست خشک و آسیب دیده جذب دارو بیشتر است.

فرآورده هایی که به عنوان فرآورده های آرایشی در بازار وجود دارد یکسری مواد مخلوط دارند

هنگامی که از یک دارو به صورت موضعی استفاده میشود و نیاز به اثر بخشی دارد صرف استفاده از دارو و شستن سریع آن ایجاد اثر بخشی نمی کند بلکه دارو باید مدتی بر روی پوست باقی بماند تا جذب شده و ایجاد اثر کند. مانند شامپو و یا فرآورده هایی که بر روی پوست استفاده می شوند باید فرصتی به داروداده شود تا جذب شود.

افزودنی های موجود در فرآورده های آرایشی

- عصاره گیاهان
- ویتامین ها
- کوآنزیم Q10
- ضد آفتاب ها
- کراتولیتیکها
- ضد شورها
- ضد عرق ها
- وغیره
- کلاژن
- اسیدهای آمینه
- الاستین
- پروتئینها
- هیالورونیک اسید
- - (A - D - E - C) دکسپانتول

این فرآورده ها (کلاژن، اسیدهای آمینه، الاستین، پروتئین ها، هیالورونیک اسید) عمدتاً جذب نمی شوند و عمدتاً کاری که در سطح پوست انجام می دهند در سطح پوست می چسبند و خاصیت مرطوب کنندگی پوست را افزایش می دهند.



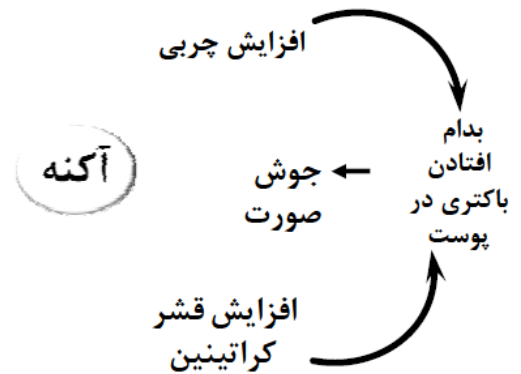
این ترکیبات اگر در شامپو وجود داشته باشند باعث نرمی پوست می شوند(به خصوص اسیدهای آمینه) اما روی ریزش مو و رشد مو اثری ندارند.

واکنش های دارویی

واکنشهای دارویی معمول	واکنشهای دارویی خطرناک
بثورات جلدی	• نکروز پوستی سمی
کهیر	• سندروم استیونس-جانسون
واکنشهای دارویی تثبیت شده	
واکنشهای حساسیت به نور	

خوب بچه های خوب این مقدمه ای بود برای داروهای پوستی | :
داروهای موضعی درمان آکنه:

آکنه به علت بدام افتادن باکتری در زیر پوست می باشد. عواملی که پوست را آماده ی آکنه می کند افزایش قشر کراتینین پوست و افزایش چربی می باشد که هر دو عامل آندروژنی می باشند.



به غیر از درمان های سیستمیک که برای درمان آندروژنی استفاده می شود درمان های موضعی هم برای آکنه وجود دارد که یکی شستشوی مکرر پوست برای کاهش چربی پوست و دارویی تجویز شود که چربی قشر پوست کم کند. دوم دارویی تجویز شود که بر روی پوست قرار گیرد و کراتینین پوست را کم کند.

داروهای ضد آکنه

در مورد دترجنت ها این نکته مهم است که برای افرادی که مو و پوست چربی دارند صابون و شامپویی استفاده شود که قدرت پاک کنندگی بالایی داشته و چربی مو و پوست را کامل بگیرد اما در مورد افرادی که پوست و موی خشکی دارند از مواد شوینده با قدرت پاک کنندگی پایین استفاده شود. پس نوع شوینده مصرفی به جنس و نوع پوست افراد بستگی دارد.

دترجنت ها

ضدباکتری ها

کراتولیتیک ها

ضعیف ترین شوینده زرده تخم مرغ است.

خط اول درمان آکنه

دارای خاصیت لایه بردار، باز کننده جوش و ضد باکتری
عارضه: چون پراکسید است و در سطح پوست اکسیژن آزاد میکند می تواند باعث بی رنگ شدن موهای اطراف محل مصرف شود در نتیجه در آقایون که ریش دارند باعث سفید شدن ناحیه مصرف می شود. /گاهی تحریک کننده نیز می باشد.
ژل 5٪ اثر تحریک کننده کمتری دارد.

ضدباکتری ها

لوسیون 10٪

ژل 5٪ و 10٪

بنزوئیل
پراکساید

Antimicrobial activity, peeling effect and comedolytic effect



محلول الکلی کلیندامایسین

Clindamycin 2-6%

Propylenglycol 10-20^{cc}Alcohol 70° upto 100^{cc}

محلول کلیندامایسین به عنوان ضدباکتری روی پوست استفاده می شود.

به صورت محلول های 2-6٪ وجود دارد.

در داخل فورمولاسیون پروپیلن گلیکول و الکل دارد. که معمولا به صورت آماده وجود دارد اما گاهی به توصیه پزشک برای غلظت های بالاتر ساخته می شد.

اریترومایسین به صورت محلول های 2٪ و 4٪ در بازار موجود است.

گاهی تتراسایکلین هم به صورت خوراکی تجویز می شود که فعالیت لیپاز سطح پوست را کاهش می دهد. در نتیجه چربی سطح پوست کاهش می یابد. که در واقع از اثر جانبی دارو استفاده میشود.

صابون های گوگردی که اثر ضد باکتری داشته و باعث کاهش چربی پوست می شوند معمولا این صابون ها را برای دست و صورت استفاده می کنند مخصوصا مواردی که چربی پوست زیاد شده است یکی از معایب این صابون ها بوی بد آنهاست که باعث می شود افراد کمتر از آنها استفاده کنند. این صابون ها به صورت لوسیون ها و صابون های 10٪ استفاده می شوند.

Azelaic Acid

به صورت کرم 15 و 20٪ وجود دارد. این دارو اثر لایه برار هم دارد. در ابتدای تجویز یک بار در هفته و سپس هفته ای دوبار تجویز می شود. نکته: در مورد دارو هایی که اثر لایه بردار دارند ابتدا دوز دارو کم است و به تدریج زیاد می شود. اما در مورد از لایک اسید به جای افزایش دوز دارو دفعات تجویز دارو زیاد می شود.

اثر ضد باکتری بر علیه پرو پیونی باکتریوم دارد.

اثرات تحریک موضعی کمی دارد؛ به ندرت باعث حساسیت بهمور می شود.

باعث کاهش پیگمانتاسیون و کاهش کراتین سازی می شود.

 α -Hydroxy acids (AHA)

که به کربن قبل آن کربن آلفا می گویند. COOH همانطور که از دوران دبیرستان به خاطر دارید ترکیبات اسدهای چرب دارای باشد به آن آلفا هیدوکسی اسید می گویند. مانند اسید سیتریک و اسید لاکتیک. و کلا اسید هایی که میوه OH-اگر این کربن آلفا دارای ها وجود دارند مانند اینکه در اب لیمو اسید سیتریک وجود داد و اگر از آن استفاده شود باعث نرمی پوست می شود.

پوست اثر می گذارد هم باعث نرمی پوست می شود. PH هنگامی که اسید سیتریک و گلیسرین با هم مخلوط شود هم روی و خاصیت کراتینولیتیک دارد. به خصوص این ترکیب برای پوست هایی که زمخت و سفت است باعث نرمی پوست می شود.

انواع آلفا هیدروکسی اسید ها: گلیکولیک اسید، لاکتیک اسید، مالیک اسید، سیتریک اسید

این ترکیبات به نسبت در فورمولاسیون استفاده می شود. کرم ها در غلظت های 5، 10، 15٪

Anti-Acne agents

می باشد. Azelaic acid, Adapelen, Tretinoin دارو های ضد آکنه شامل

این ترکیبات در ساختار در یک اسید آمینه فرق می کند.

علاوه بر خاصیت کراتینولیتیک اثرات دیگری هم دارد. Tretinoin

یکی از اثرات دیگر آن باعث افزایش ترمیم پوست می شود.

(Retinoic acid) Tretinoin

شکل اسیدی ویتامین آ می باشد.

برای درمان موضعی در آکنه و لگاریس، پیری پوست ناشی از آفتاب، اختلالات کراتین سازی، ضد چروک استفاده می



دارای غلظت های 0/05٪ است و به صورت لوسیون و کرم وجود دارد. همچنین به صورت ژل موضعی 0/025٪ می باشد. اما گاهی در غلظت های پایین تر استفاده می شود چون یکی از عوارضی که دارد حساسیت به نور است در نتیجه دارو را رقیق تر کرده و به نسبت با اوسئین مخلوط می کنند. البته اثر لایه برداری خفیف هم دارد. تجویز در دوران بارداری ممنوع است.

را به تنهایی تجویز کند ابتدا هفته ای دو بار تجویز می کند و سپس دفعات را افزایش می دهد. **Tretinoin** اگر کسی خواست کرم را شب استفاده می کنند و در روز باید کرم ضد افتاب استفاده شود زیرا همانطور که گفته شد این ترکیب حساسیت به نور ایجاد می کند.

Adapalen:

اثر درمانی مشابه ترتینوئیک اسید است در نتیجه در افرادی که عدم تحمل به ترتینوئیک اسید دارند می توان از آداپالین استفاده کرد. اثر تحریکی موضعی کمتری دارد. تجویز در دوران بارداری ممنوع است. زیرا تراژوژن می باشد. ژل و کرم 0/1٪ دارد.

لایه برداری شیمایی پوست

لایه برداری خیلی سطحی (Very superficial)

لایه برداری سطحی (Superficial)

لایه برداری متوسط (Medium)

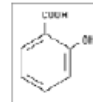
لایه برداری عمیق (Deep)

در مورد لایه بردار های عمیق توسط متخصصان پوست و برای درمان چروک صورت استفاده می شود که زخم هایی در سطح پوست ایجاد می کند.

وجود دارند. **AHA** و **AHR** در مورد فراورده هایی که به عنوان لایه بردار های سطحی و خیلی ضعیف استفاده می شود کرم های برای لایه بردار های سطحی پرتیونین و ترکیبات مشابه وجود دارند.

برای لایه بردار های متوسط از سالیسیلیک اسید در غلظت های 3-5٪ استفاده می شود. به خصوص در پاشنه ی پا که لایه کراتینین بالا دارد. سالیسیلیک اسید را در غلظت های 3-5٪ سالیسیلیک اسید را در گلیسرین حل می کنند که این ترکیب مناسبی است به عنوان ضد ترک پا استفاده می شود.

گاهی سالیسیلیک اسید را همراه با لاکتیک اسید استفاده می کنند که اگر غلظت سالیسیلیک اسید و لاکتیک اسید بالا باشد عملا به عنوان یک لایه بردار عمیق و سوزاننده در درمان زگیل استفاده می شود.



سالیسیلیک اسید

لایه بردار
متوسط

پماد ۳ تا ۵٪

ضد سبوره

پماد ۵ تا ۱۰٪

لایه بردار
عمقی

پماد ۲۵ تا ۶۰٪

به طور معمول سالیسیلیک اسید در غلظت های کمتر همراه با لاکتیک اسید به عنوان داروی ضد زگیل استفاده می شود. در این فورمولاسیون سالیسیلیک اسید با غلظت 16/7٪، لاکتیک اسید با غلظت 16/7٪ و فلکسیبیل کلودیون تا 100 سی سی استفاده می شود.

این محلول به دلیل خاصیت سوزانندگی که دارد ابتدا باید اطراف ناحیه ی مورد نظر چرب (وازلین) شود و بعد محلول

زده شود تا از آسیب مناطق مجاور جلوگیری شود.

مخلوطی از الکل واترمی باشد. **Flexible clodion** محلول



درون این محلول مقداری هم سلولز حل شده است به همین دلیل وقتی این ترکیب روی پوست چکیده می شود ، اب واتر آن تبخیر شده و سلولز باقی مانده یک حالت کاغذ مانند روی پوست ایجاد می کند. که بسیار شکننده است برای جلوگیری از این شکنندگی به این ترکیب (آب، اتر، سلولز) مقداری ماده چرب مانند روغن کرچک اضافه می شود که این عمل سبب می شود بعد از تبخیر اب و اتر مواد باقی مانده یک حالت پلاستیک مانند در روی پوست ایجاد کنند، در نتیجه این عمل سبب می شود که غلظت بالایی سالیسیلیک اسید و لاکتیک اسید در زیر این ماده پلاستیک مانند باقی بماند و باعث حل شدن زگیل شود.

برای اینکه دارو اثر گذار باشد باید مکرر (حداقل روزی 2 بار) استفاده شود. توصیه می شود بعد از استفاده از دارو زگیل را با یک چیز زبر (پارچه زبر) زیر آب شستشو دهید.

این ترکیب ضد زگیل برای درمان میخچه پا هم استفاده می شود. (چسب میخچه) که فورمولاسیون دارو به صورت چسب تهیه شده است. ترکیب دیگر ضد زگیل قلم نیترا نقره استفاده می شود که در قدیم برای برداشتن خال استفاده می شده است.

درمان شوره سر:



شوره
شدید
**Seborrhoeic
dermatitis**



شوره خفیف
Seborrhoea



همراه بودن قرمزی و خارش
محدود نبودن به پوست سر

شوره
شدید
**Seborrhoeic
dermatitis**

تغییرات فصلی، کاهش استرس و
مهار سیستم ایمنی در درمان
موثر است

شوره های شدید خارش دار همراه با قرمزی است و گاهی محدود به موهای سر نیست و در اقایون ممکن است که در ریش هم وجود داشته باشند.

داروهایی که برای درمان شوره سر استفاده می شود تکثیر سلول های سطح پوست را کاهش می دهد .



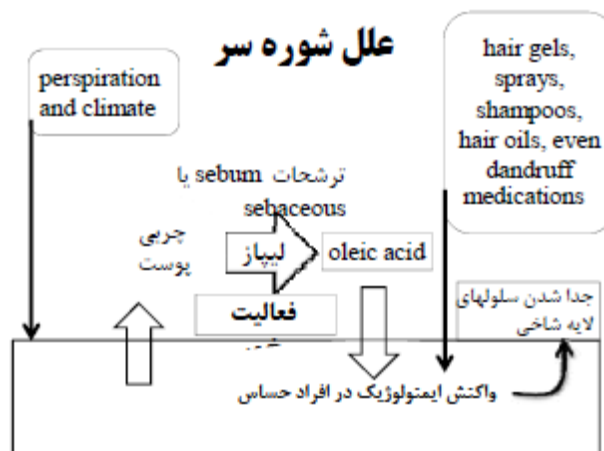
شوره سر Dandruff

- شوره سر با خشکی پوست سر نباید اشتباه شود
- عارضه شایع در ۵۰ درصد افراد بعد سنین بلوغ
- ربطی به دفعات شست و شوی سر ندارد
- اغلب همراه با خارش است
- کراتینوسیت ها نقش مهمی در واکنش های ایمنی بازی می کنند
- مخلوطی از واکنش های فیزیولوژیک و سایکولوژیک

شوره سر Dandruff

- در هر شامپو زدن جدا شدن حدود ۴۸۷ هزار سلول از هر cm^2
- در اکثر افراد ریزش پوسته بسیار ریز و غیر قابل مشاهده است
- رشد کامل و ریزش سلولهای سر در طی یک ماه
- در افراد مبتلا به شوره سرعت تکثیر افزایش می یابد به رشد و ریزش سلولها سر در طی ۲ تا ۷ روز برسد

فعالیت مالاسزیا فورفور نقش مهمی در ایجاد شوره سر دارد؛ بعضی داروهای ضد شوره ضد این عامل عمل می کنند.



علت شوره سر عرق و شرایط ایمنولوژیک می تواند موثر باشد. چربی پوست که در سطح پوست آزاد می شود توسط آنزیم لیپاز تجزیه شده الئیک اسید تولید می کند. اولئیک اسید جذب می شود و واکنش های ایمنولوژیک را در افراد حساس فعال کرده و باعث تورم و جدا شدن لایه شاخی می شود.

از عوامل دیگری که باعث فعال شدن سیستم ایمنولوژیک می شود می توان به موارد زیر اشاره کرد:
شامپوها، ژل ها، اسپری ها، روغن های مو، در مواردی داروهای ضد شوره هم می توانند ایجاد تحریک کنند و ایجاد شوره کند.



فرآورده های ضد شوره

اثر بخشی هیچکدام از فرآورده ها قطعی نیست

انتخاب فرآورده بستگی پاسخ فرد دارد

در اکثر موارد یکی از فرآورده های موجود مناسب فرد است

فرآورده های ضد شوره

اثر کراتولیتیک = حل کردن لایه کراتین

کاهش تکثیر سلولی در پوست

اثرات ضد مخمر

می باشند. Zn فرآورده هایی که مصرف شایعی دارند و بیشتر مصرف می شود، فرآورده هایی هستند که حاوی روی (می باشند Zinc prithione استفاده می شود که همه آنها حاوی مشتقات Head and sholder که به صورت شامپوهای (با غلظت 2٪).

توجه کنید در هنگام تجویز این شامپو ها (ضد شوره ها) به بیمار توصیه شود که قبل از استفاده از شامپو سر خود را با یک شامپو معمولی شستشو دهند (چون ارزان تر است) بعد شامپو مورد نظر را روی سر خود بمالد و ده دقیقه صبر کند سپس سرش را بشورد.

شامپوهای ضد شوره

Zinc Pyrithione 2%
مشتقات پیریدینکاهش سرعت تکثیر سلولی
اثرات ضد مخمرCetylpridinium
Citrimide

سورفکتانت آمونیوم چهار ظرفیتی

کاهش تولید اسیدهای چرب آزاد
اثر ضد باکتری و ضد مخمر

دارند که به عنوان دترجنتی که خاصیت Cetylpridinium تبلیغات: شامپو های ضد شوره بس که در دارخانه ها وجود دارند حاوی ضد باکتری و ضد مخمر دارد.

در شوره هایی که معمولا خارش دار است موثر است. اما در بعضی از افراد ستیل پیریدیم ایجاد حساسیت می کند و خود دارو می تواند ایجاد شوره کند.

شامپوهای ضد شوره

Selenium disulfide 1% - 2.5%
مشتقات سولفورExcessive
Oilinessاثر ضد مخمر
اثر کراتولیتیک
کاهش تکثیر سلولی

سلنیم دی سولفید از مشتقات سولفور است که قوی ترین داروی ضد شوره موجود می باشد. سمیت نسبتا بالایی دارد. اثرات ضد مخمر، ضد کراتولیتیک، کاهش تکثیر سلولی از اثرات مثبت دارو می باشد.

یادتان باشد داروهای ضد شوره بعد از مصرف باید سطح پوست کاملا شستشو داده شود و چیزی از دارو در سطح پوست باقی نماند.

سلنیم دی سولفید اگر زیاد روی پوست باقی بماند باعث ریزش مو می شود.

سلنیم دی سولفید در غلظت های 1-2.5٪ وجود دارد که نوع 2.5٪ در موارد شدید استفاده می شود.

افزایش چربی پوست می تواند از عوارض دارو باشد.



شامپوهای ضد شوره

Coal Tar 1%
مشتقات Tarاثر آنتی سبتیک و
ضدخارش

کاهش تکثیر سلولی

شامپوی کوتار از مشتقات قطران است و دارای اثر ضد خارش بسیار خوبی می باشد. و در مورد شوره هایی که خارش دار هستند بسیار مفید است اما یک مشکلی که دارد این است که فرد بعد از استحمام بوی نفت می دهد.

فراورده های ضد قارچ به صورت کمکی استفاده می شود.

شامپو های کتوکونازول وجود دارد علاوه بر آن خود کتوکونازول به صورت کلوتریمازول وجود دارد که به صورت لوسیون شب بر روی پوست استفاده می شود. روزها هم کتوکونازول به صورت شامپو استفاده می شود.

ترکیب دیگری که به صورت کمکی استفاده می شود ترکیب 1٪ نالیسیلیک اسید به همراه سولفور 2٪ می باشد. به صورت محلول ولوسیون استفاده می شود. شب بر روی سر میزنند و صبح آن را می شویند.

گاهی هم از روغن تخم مرغ در فورمولاسیون استفاده می شود که خیلی اثر بخشی قوی ندارد

ترکیبات ضد شوره کمکی

Salicylic Acid 1% + Sulfur 2%

Egg oil

فراورده های ضد قارچ در درمان شوره

Ketoconazole
Clotrimazole
Ciclopirox
Neem

اثرات ضد مخمر

در مورد فراورده های گلوکوکورتیکوئیدی به خصوص در مورد درمانیت ها لوسیون های بتامتازون شب بر روی سطح استفاده می شود و صبح می شویند.

اثرات ضد التهابی و کاهش تکثیری دارند.

گلوکوکورتیکوئیدها

Betamethasone lotion

Anti-inflammatory
and Antiproliferative
effects

Deodorants

- عرق بدن بدون بو است
- تغذیه باکتریهای سطح بدن از عرق تولید بوی بد می کند
- آزاد کردن trans-3-Methyl-2-hexenoic acid
- یک میلیون باکتری در هر سانتی مربع در زیر بغل
- کاهش تعداد باکتری - کاهش بوی بدن

دئودورانت ها و ضد عرق ها

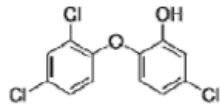
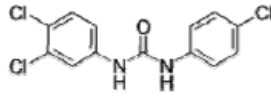
مشکل عرق کردن و
بوی نامطبوع زیر در
محل کار

بوی بد عرق به علت فعالیت باکتری ها ایجاد می شود.

ترکیبات ضد عرق و ضد بو به دو صورت عمل می کنند یک گروه باعث کاهش تعریق شده و گروه دیگر ضد باکتری هستند در نتیجه مانع ایجاد بویید عرق می شوند.

دئودرانت هایی که آنتی باکتریال هستند و باعث کاهش بوی عرق می شوند.



Triclosan
(TCS)Triclocarban
(TCC)

دارای اثرات ضد باکتری و ضد قارچ هستند
در بسیاری از فرآورده های بهداشتی آرایشی وجود دارند
غلظت معمول یک دهم تا یک درصد

تری کلوزان به عنوان یک انتی باکتری مصرف گسترده ای در بهداشت محیط دارد.

تری کلوزان و ترکیب شیمیایی مشابه آن به نام تری کلوکاربان

در بسیاری از فرآورده های (Triclosan) وجود دارد که فعالیت ضد باکتریایی دارد اما Triclocarban (TCC) صابون هایی به نام آرایشی و بهداشتی با غلظت یک دهم درصد به عنوان ضد باکتری و ضد قارچ استفاده می شود.

Deodorants

- Mum - اولین فرآورده دئودورانت
- FDA ترکیبات دئودورانت و ضد عرق را در دسته داروها قرار می دهد
- دارای پایه الکلی هستند
- همراه داروی ضد باکتری مثل triclosan و چلات کننده های فلزات و عطر و یا اسانسهای طبیعی هستند

Antiperspirants

- داروهای ضد عرق در دسته دئودورانتها هستند
- داروهای ضد عرق معمولاً زیر بغل استفاده می شوند
- استفاده از دئودورانت ها وسیع تر است
- ترکیبات موجود در ضد عرق ها:

- Aluminium chloride
- Aluminium zirconium tetrachlorohydrate gly
- Aluminium zirconium trichlorohydrate gly

فرآورده های ضد عرق ترشح عرق را کاهش می دهند. این ترکیبات بر روی مجاری عرق قرار می گیرند و تنگ کننده مجاری عرق هستند در نتیجه خروج مجاری عرق را کم می کنند.

پر مصرف ترین فرآورده ی ضد عرق آلومینیوم کلراید است. که در افرادی که دستا نشان دائمی عرق می کند تنها راه کاهش عرق استفاد از آلومینیوم کلراید می باشد به صورت الکل 20٪ می باشد .

برای تهیه محلول آلومینیوم کلراید از الکل 96٪ استفاده می شود که در آن 10-20٪ آلومینیوم کلراید حل می شود. در ابتدا شب درمیان استفاده می شود بعد از آن هفته یکبار روی پوست استفاده می شود. استفاده بیش از حد آن باعث خشکی بیش از پوست می شود. فرآورده های دیگری نیز وجود دارند که استفاده می شود.

Antiperspirant
appliedDissolves in
sweatForms a gel on top
of poreGel released from
skin surface

فرآورده های ضد عرق

Aluminium zirconium tetrachlorohydrate gly

Aluminium zirconium trichlorohydrate gly

a mixture of monomeric and polymeric Zr^{4+} and Al^{3+} complexes with hydroxide, chloride and glycine

بی حس کننده های موضعی:

به صورت کرم، پماد، اسپری

گاهی برای درد دندان از اسپری استفاده می شود؛ باید توجه شود که عصب در مخاط خیلی عمیق است در نتیجه تمام هان کرخت می شود اما درد دندان آرام نمی شود.



گاهی در اقایونی که ناتوانی جنسی دارند برای کاهش حساسیت.....از ژل 2٪ استفاده می شود.
اسپری 10٪ به عنوان بی حس کننده های موضعی در.....استفاده می شود.
اگر سوختگی سطحی باشد بهترین و ساده ترین ضد درد اب سرد است؛
(ژل دندان) این ژل حاوی لیدوکائین است. T Gel برای دندان درد های کودکان محصولی است به نام
در این حالت به مادر گفته می شود مقداری ژل را روی انگشت خود قرار دهد و روی لثه کودک بمالد و ماساژ دهد
این کار باعث بی حس شدن لثه و آرام شدن کودک می شود.

Antihemorroide			بیحس کننده های موضعی	
	پماد mg/g	شیاف mg/supp		
Lidocaine	50	60	Lidocaine	Ointment 5% Gel 2% Spray 10%
Hydrocortison	2.75	5		
Aluminium subacetate	35	50		
Zinc Oxide	180	400	Benzocaine	Ointment 5%

تنها دارو هایی که در درمان هموروئید استفاده می شوند پمادها و شیاف های انتی هموروئید هستند که ویژگی این گروه قابض هستند و ضد التهاب و بی حس کننده هستند.
فراورده لیدوکائین درد های هموروئید را کاهش می دهد.
فراورده های ضد خارش:

فراورده های ضد خارش

Calamine Lotion 8%
Cream 4%

Diphenhydramine Cream

Doxepin HCl 5% cream

در گزش حشرات باعث کاهش خارش می شود که در این مورد کالامین به صورت لوسیون 8٪ و کرم 4٪ استفاده میشود.
علاوه بر آن در کاهش خارش ابله مرغان هم استفاده می شود(بخصوص لوسیون 8٪ کالامین).
اگر شربت دیفنیدرامین را در موضع گزش بمالانیم و ماساژ دهیم اثر ضد خارش دارد.

دوکسپین: کرم 5٪ در بازار نیست اما قرص های 10-25 میلی گرمی آن در بازار موجود است. یک ضدخارش و انتی هیستامین بسیار قوی و یک آرام بخش بسیار قوی است.

کاهنده تحریکات جلدی

جلوگیری از ایجاد زخم بستر

Comphor

Camphorated
alcohol

Alcoholic
solution

زمانی که زخمهای بستر می خواهند ایجاد شوند سوزشی در محل ایجاد می کنند. در این زمان توصیه میشود کامفر در محل ماساژ داده شود این کار باعث کاهش سوزش میشود و جریان خون محل را افزایش می دهد و از ایجاد زخم بستر جلوگیری میکند.

مخلوط کامفر بوی نامطبوعی دارد.



ضد التهاب پوستی

Hydrocortisone	Ointment Cream
Clacipotriol	Ointment Cream Lotion

ضد التهاب پوستی

- درمان التهابات خفیف:
- ادرار سوختگی
- عرق جوش
- آگزمای خفیف
- آفتاب سوختگی خفیف

یادتان باشد علت عرق سوز و ادرار سوختگی باکتری ها هستند. در نتیجه اول درمان بتادینی چیزی برای درمان محل استفاده کنید بعد داروهای ضد التهاب مانند هیدروکورتیزول تجویز نمایید اگر فقط گلوکورتیکوئید تنهایی استفاده شود چون فقط التهاب محل را بهبود می دهند اما باکتری ها را از بین نمیبرند در نتیجه این عرق سوز ها و ادرار سوختگی ها مکرر اتفاق می افتد. در نتیجه فرد مکرر از دارو استفاده می کند که این باعث نازک شدن پوست و حساسیت می شود.

توجه کنید اثر محافظتی مهم تر از اثر درمانی است پس اول شستشوی محل، بعد داروهای ضد باکتری و در انتها هم داروهای ضد التهاب استفاده شود.

از کلوکپوتریول در موارد سوختگی ها قوی و شدید استفاده میشود.

ضد التهاب پوستی

Zinc Oxide	Ointment 20%
Dexpanthol	Cream 5%
Vitamin A+D	Ointment
Burn	Ointment

تجویز موضعی
گلوکورتیکوئیدها

Hydrocortison	1
Desonide	5
Triamcinolone ace.	10
Flucinolone	10
Betamethasone	30
Clobetasole	100

گلوکورتیکوئید ها از ضعیف به قوی عوارضشان در صورت سوء مصرف بیشتر است.

از داروهای دیگری که به عنوان ضد التهاب (بخصوص در ادرار سوختگی ها) استفاده می شود می توان به موارد زیر اشاره کرد:

به صورت پماد Zinc oxide/20

به صورت کرم 5% Dexpanthol

به صورت پماد Vitamin A+D

در بازار پمادی به نام پماد سوختگی وجود دارد که برای ادرار سوختگی ها مناسب است نه سوختگی های درجه 1 و 2. این پماد معروف بوده است. Co Liver oil حاوی روغن کبد ماهی است. قبلا به نام

این پماد حاوی 20% زینک اساید به همراه روغن کبد ماهی است. این پماد برای ادرار سوختگی خفیف کودکان و سوختگی های سطحی بسیار مفید است.

داروهای ضد قارچ موضعی

Miconazole	Cream
Clotrimazole	Cream Slolution
Tolnaftate	Slolution
Nistatin	Ointment Suspension

داروهای ضد درد و ضد التهاب

Piroxicam	Gel
Diclofenac	Gel
Methylsalicylate	Oint 30%
Mentolsalicylate	Methylsalicylate 15% Mentol 10%

Ointment: 0.1% , 0.03%

Tacrolimus

یک ایمونوساپرسور است

درمان درماتیت آتوپیک متوسط تا شدید که به درمان متداول جواب نمی دهد

ممکن است ایجاد حساسیت کند

مشکل حساسیت به نور

این اسلایدارو استاد فقط از روش خوندن دیگه منم همونا رو گذاشتم واستون....



داروهای ضد جرب و ضد شپش

Benzyl Benzoate	Lotion 25%
Permethrin	Lotion 1%
Lindane	Shampoo 1%

درمان شپش سر استفاده از حشره کش است.

حشره کش هایی که درمان شپش استفاده میشود بنزویل بنزوات، پرمترین و لیندان میباشد.

این حشره کش ها بر روی تخم شپش اثری ندارند.

در درمان جرب یک بار استفاده از ترکیبات بالا باعث از بین رفتن شپش ها می شود اما از آنجا که این داروها بر روی تخم ها اثری ندارند باید دارو را یک بار دیگر استفاده کرد تا شپش هایی که تازه از تخم در آمده اند هم از بین بروند.

فراورده های ضد عرق

Aluminium Acetate
Aluminium Chloride

Slolution- 10% - 20%

داروهای درمان ریزش مو

TRICHOGENIC AGENTS

- Minoxidil 2% , 5%
- Finastride 1mg tab
- شامپوهای مختلف حاوی فراورده های گیاهی

Minoxidil 2%, 5%

Oral finasteride, 1 mg/d

ماینوکسیدیل:

اثر اصلی دارو ضد فشار خون است(از عارضه دارو برای درمان استفاده می شود)

کسانی که از ماینوکسیدیل استفاده می کنند برای کنترل فشار خون ممکن است دچار هیپرسوتیسم شوند.

در غلظت های 2-5٪ موجود است که معمولاً از غلظت 2٪ استفاده می شود اما در صورت مقاومت از غلظت 5٪ استفاده خواهد شد.

به صورت موضعی استفاده می شود.

در بعضی افراد ایجاد کاهش فشار خون می کند.

تنها داروی خوراکی که در درمان ریزش مورد تایید است فیناسترید می باشد. که در مردان به عنوان کاهش ریزش موی مردانه استفاده می شود.

ANTITRICHOGENIC AGENTS

EFLORNITHINE

irreversible inhibitor of
ornithine decarboxylase

اثر کراتولیتیک
کاهش تکثیر سلولی

داروهایی که به عنوان مو بر استفاده می شوند در داخل پوست نفوذ کرده و در فولیکول مو باعث کاهش تکثیر سلولی می شوند

از عوارض این دارو تحریک پذیری پوست است.



ترکیبات ضد آفتاب

منعکس شدن نور ماوراء بنفش و نور مرئی (280-770)

سد فیزیکی
Sunshade

جذب شدن نور ماوراء بنفش
Range B (280-320)

سد شیمیایی
Sunscren

عامل مخرب = اشعه UV

280-320 nm

Range B

عامل آفتاب سوختگی

320-400 nm

Range A

عامل تیره شدن پوست

عامل واکنش های حساسیت به نور

فراورده های ضد آفتاب

ترکیباتی که برای افزایش مقاومت پوست در مقابل اثرات تخریبی آفتاب به صورت موضعی استفاده می شوند.

Sun Protection Factor (SPF)

تعیین کننده اثربخشی فراورده در جذب نور تحریک کننده

$$SPF = \frac{\text{Dose of UVB radiation producing Minimal erythema with sunscreen}}{\text{Dose of UVB radiation producing minimal erythema without sunscreen}}$$

سدهای شیمیایی Sunscreens

Anthranilates UVA
Benzophenones UVA
Camphor derivatives (Mexoryl) UVA
Dibenzoylmethanes (ParsoII789) UVA

PABA and its derivatives UVB
Cinnamates UVB
Salicylates UVB
Octocrylene UVB
Benzotriazoles (Tinosorb) UVB, UVA

سدهای فیزیکی Sunshade

Block a broad spectrum of UVB, UV A and visible light

Tetanium dioxide 2 - 25%

Red petrolatum 30 - 100%

Zinc oxide 10 - 30%

است : B و A دارای دو رنج UV اشعه

دارای طول موج 400-320 نانو متر است Rnge A

عامل تیره شدن پوست و واکنش های حساسیت به نور

دارای طول موج 320 - 280 نانومتر Range B

عامل آفتاب سوختگی

را جذب می کند در B در کشورهای غربی خانم ها رنگ پریده و سفید هستند و به همین دلیل کرم هایی استفاده میکنند که فقط موج باعث برنزه شدن پوست می شود اما خانم های شرقی کرم هایی استفاده می کنند که هر دو نوع موج را جذب کرده A نتیجه موج در نتیجه پوست روشن تر می شود.

ترکیبات ضد آفتاب دو نوع هستند :

Sun shade (سد فیزیکی)

را جذب کرده و شکسته می شود. UV (سد شیمیایی): طول موج Sun screen

سد های فیزیکی نور را منعکس می کنند. هم نور مرئی هم نور ماوراء بنفش را در نتیجه وقتی روی سطح پوست استفاده می شوند دیده می شوند. گاهی به عنوان فراورده های پوشاننده استفاده می شود یعنی هم به عنوان ضد آفتاب استفاده می شود هم به عنوان پوشاننده.

سد های شیمیایی دیده نمی شوند و اگر نور را جذب کند ناپایدار است و شکسته می شود در نتیجه باید چندین بار در روز استفاده شود و تجدید شود و صرف یکبار استفاده کردن کافی نیست.

ضد آفتاب های فیزیکی:

می شود. UV A and UV B این ضد آفتاب ها مانع از ورود نور مرئی و اشعه

انواع ضد آفتاب های فیزیکی:

تتانیوم دی اکساید (2-25%): این معروف ترین فراورده ای است که استفاده می شود

استفاده از آن به پوست حالتی درخشانده و براق و چرب می دهد .

افراد در نمایش های بدن سازی معمولا برای براق شدن پوست از این ترکیبات استفاده می کنند.

Red petrolatum (30 — 100%)

زینک اکساید (10-3 %):

این ترکیب بهترین ضد آفتاب فیزیکی است.



فقط مشکلی که دارد این است که در هنگام استفاده انگار طرف ماست به صورتش زده.

ضد افتاب های شیمیایی :

را جذب می کنند و گروه B را جذب می کنند، گروه دیگر فقط موج A این ترکیبات انواع مختلفی دارند؛ گروهی از آنها فقط موج را جذب کرده. A and B اخر هر دو موج

(پارا امینو بنزوئیک اسید) می باشد. PABA مهمترین و ارزان ترین داروی این گروه

تنها مشکلی که این فراورده دارد این است که باعث ایجاد لکه های زرد رنگ روی یقه لباس می شود.

هچنین در بعضی افراد باعث ایجاد تحریک و حساسیت می شود.

SPF:

برای مقایسه قدرت ضد افتاب ها استفاده می شود.

2 است. به این معنا که اگر فردی پوست بسیار حساسی داشته باشد و ظرف 10 دقیقه پوست صورتش بسوزد SPF ضعیف ترین

2 استفاده کند این زمان دو برابر می شود یعنی پوست بعد از 20 دقیقه خواهد سوخت. SPF اگر از ترکیبی با

صد می باشد یعنی زمان لازم برای سوختن پوست را صد برابر می کند. SPF قوی ترین

کرم های ضد افتابی که به طور معمول برای افراد عادی استفاده می شوند که اثر ضد جوش و روشن کنندگی هم دارد دارای

30 می باشد. SPF

های بالا برای پوست های حساس مفید است. SPF

Minimal Erythma Dose (MED)

- حساسیت پوست به UVB در غیاب و حضور فرآورده
- تعیین کننده SPF مورد نیاز

نکته: افرادی که داروهای کراتولیتیک استفاده می کنند حتما باید از کرم ضد افتاب استفاده کنند.

نکته: گاهی حساسیت به نور خود باعث جوش صورت است.

داروهای موجود در فرآورده های ضد لک

- هیدروکینون (hydroquinone) 2% و 4%
- اسید کوجیک (kojic acid) 1%
- اسید آزلائیک (azelaic acid) 20%
- آلفا هیدروکسی اسیدها (AHA)
- اسید سالیسیک، اسید لاکتیک
- تره تینوئین

داروهای روشن کننده وضد لک:

هیدروکینون و اسید کوجیک 1٪ و اسید آزلائیک ترکیبات روشن کننده هستند.

هیدروکینون:

این دارو در لک های شدید (مانند کسانی که به علت مصرف قرص های کنترا سپتیو صورتشان لک افتاده است) استفاده می شود.

مخلوط می کنند. Vit C این دارو در مجاورت با هوا اکسید و سیاه می شود. برای جلوگیری از این اتفاق در فورمولاسیون آن را با

این ترکیب به طور معمول در غلظت های 2-4٪ وجود دارد اما در فورمولاسیون میتوان غلظت آن را تا 6٪ هم افزایش داد

در لک های خفیف مانند کک و مک می توان از اسید کوجیک 1٪ و اسید آزلائیک استفاده می کنند.

همراه با این فرآورده ها اکثرا لایه بردار هم می زنند.

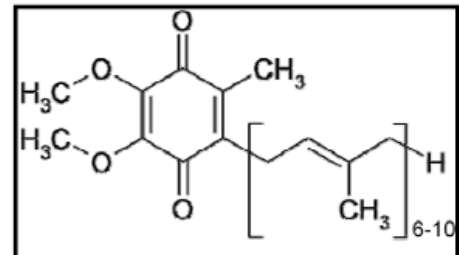
مخلوط یک لایه بردار به همراه یک روشن کننده به عنوان داروی ضد لک استفاده می شود.



Coenzyme Q10 (CoQ10) or ubiquinone - Ubidecarenone

- A fat-soluble vitamin or vitamin-like substance
- biosynthesis of CoQ10 from the amino acid tyrosine
- coenzyme for at least three mitochondrial enzymes (complexes I, II and III)

Coenzyme Q10 (CoQ 10) or ubiquinone - Ubidecarenone



می باشند. Q10 داروهایی که به عنوان کرم شب استفاده میشوند دارای خاصیت ضد چروک هستند حاوی کوانزیم برای سنتز آنزیم های میتوکندریایی استفاده می شود. Coenzyme Q10
در افراد مسن استفاده می شود. Anti aging به عنوان Coenzyme Q10 علاوه بر کرم های شب قرص های

فراورده های پوستی متفرقه

- Insect Repellents
- Insect Bite & Sting Relief
- Antimicrobials/Alcohols
- Antiseptics (First aid)

در بازار وجود دارند. Before Bite and After Bite دارهایی که به عنوان
ها ضد خارش می باشند. After Bite ها فراری دهنده ی حشرات هستند اما Before Bite

نگارش و تایپ: سپیده سادات موسویان



به نام خدا

اهداف این جلسه :

- ✓ هدف از درمان سرطان
- ✓ آشنایی با داروهای مهم که در شیمی درمانی به کار می روند و شناخت مکانیسم عمل آنها
- ✓ عوارض شایع ناشی از مصرف این داروها



هدف از درمان سرطان :

○ بهبود کیفیت زندگی بیمار:

اگر بیماری مراجعه کند و تشخیص، یک کنسر غیرقابل درمان باشد (یعنی با روش های کموتراپی درمان نخواهد شد)، آیا درمان لازم است؟ **بله!** چون در این موارد درمان میتواند تسکینی بر آلام بیمار باشد و کیفیت زندگی بیمار را بهبود بخشد.

(Palliative therapy)

○ افزایش طول عمر فرد

○ درمان قطعی: در حال حاضر در ۵۰٪ موارد که تشخیص زودرس و مناسب داده شود، مثلاً در برخی لوسمی ها درمان قطعی

خواهد بود. (Curative)

عوارض جانبی مهم اکثر داروهای شیمی درمانی:

(۱) سرکوب مغز استخوان: که به صورت آنمی، نوتروپنی (تظاهر آن به صورت عفونت و تب است که علائم شایعی هستند و باید آنها را جدی بگیریم و برای بررسی آن CBC درخواست کنیم)، ترومبوسایتوپنی (تظاهر به صورت خون ریزی، پتشی و پورپورا)

(۲) تهوع و استفراغ: این عارضه گاهی جنبه ی روانی هم دارد.

داروهای کموتراپی اختصاصی برای سلول های تومورال نیستند که فقط به آنها اثر کنند بلکه در همه سلول هایی که تکثیر زیادی دارند موثر هستند در نتیجه از دیگر عوارض داروهای کموتراپی میتوان به موارد زیر اشاره کرد:

(۳) آلپسی (اثر بر فولیکول مو)

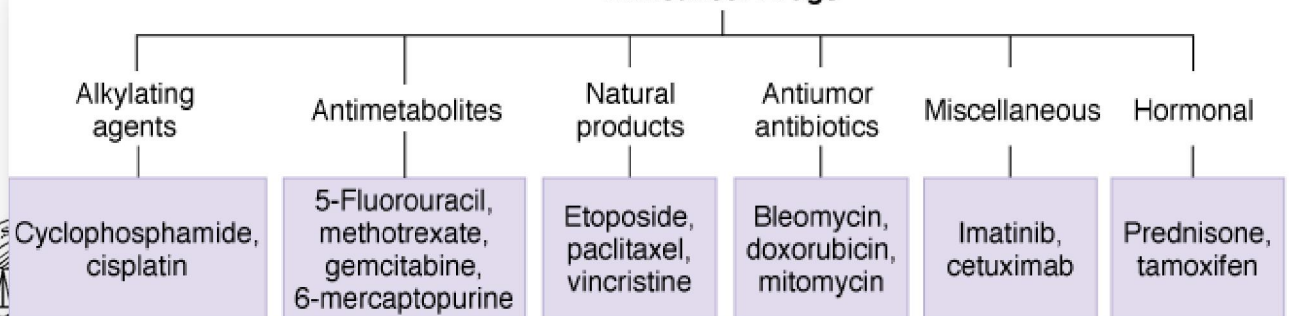
(۴) عوارض گوارشی (اثر بر مخاط دستگاه GI و ایجاد التهاب مخاطی)

(۵) Infertility (اثر بر سلول های germinal)

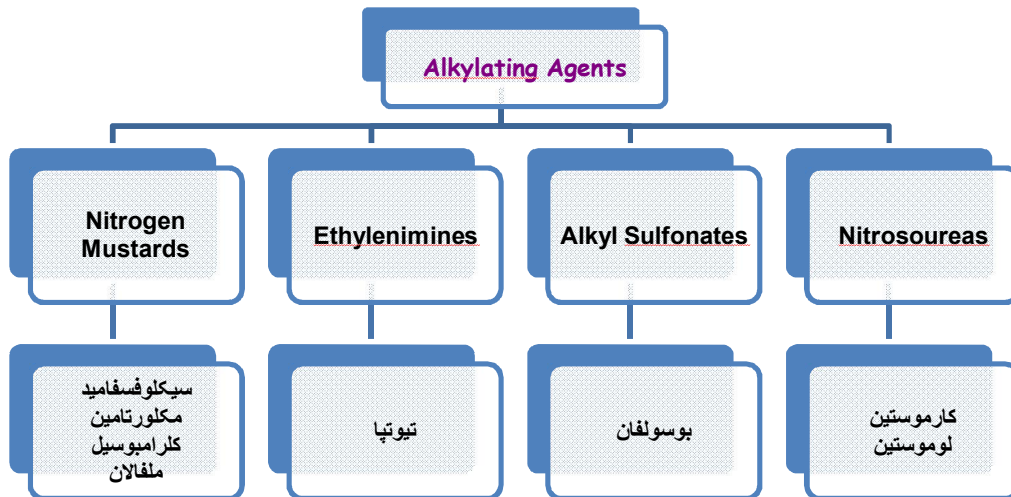
همچنین یکی از عوارض احتمالی این داروها میتواند تومور ثانویه باشد که در ادامه بحث خواهد شد.

طبقه بندی داروهای کموتراپی:

Anticancer Drugs



گروه اول: Alkylating agents:



این گروه شامل سیکلو فسفامید و سیس پلاتین و ... میباشد.



بحث را با بررسی یک بیمار شروع می کنیم (سوال ۱):

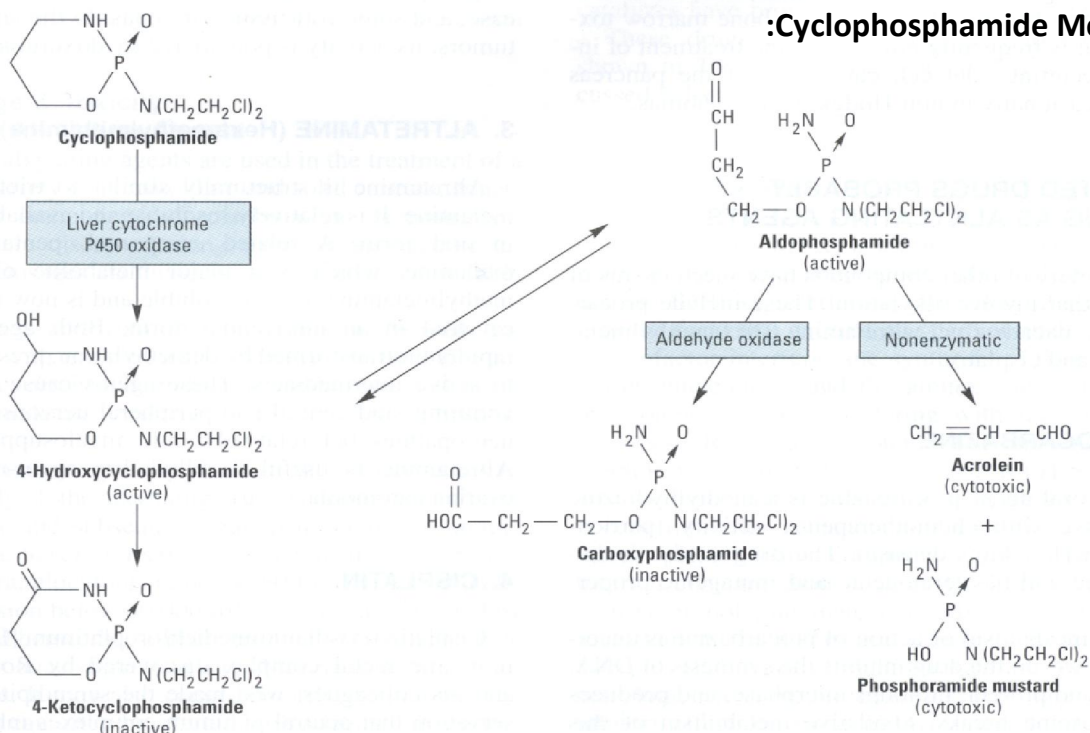
خانم ۳۲ ساله ای بعلت تومور ۳cm در پستان، تحت عمل جراحی ماستکتومی سگمنتال قرار گرفت. ۲ عدد از غدد لنفاوی درگیر بود، لذا رژیم **FAC-V** برای ایشان (۶ دوره ۱ ماهه) آغاز گردید. در حین شیمی درمانی بیمار دچار سیستیت

هموراژیک حاد گردید. کدام دارو مسئول این سمیت است؟ سیکلو فسفامید

نکته: رژیم **FAC-V** عبارتست از: **V: Vincristine / C: Cyclophosphamide / A: Doxorubicin (Adriamycin) / F: Fluorouracil**

دلیل ایجاد این عارضه متابولیسم کبدی این دارو است که ترکیبی به نام آکرولئین (Acrolein) در کبد ایجاد می کند و این ترکیب باعث سیستیت هموراژیک می شود. درمان این عارضه هیدراتاسیون کافی حین کموتراپی و استفاده از ترکیبی به نام مرکاپتواتانوسولفونات (Mesna) می باشد.

:Cyclophosphamide Metabolism



مکانیسم عمل Alkylating agents: قرار دادن گروه آلکیل روی DNA استتسپس بین دو گروه آلکیل پیوند کووالانسی ایجاد شده و به DNA آسیب می زند. این داروها اختصاصی برای سلول های تومورال نیستند، اما معمولا بر سلول های تومورال اثر می کنند.

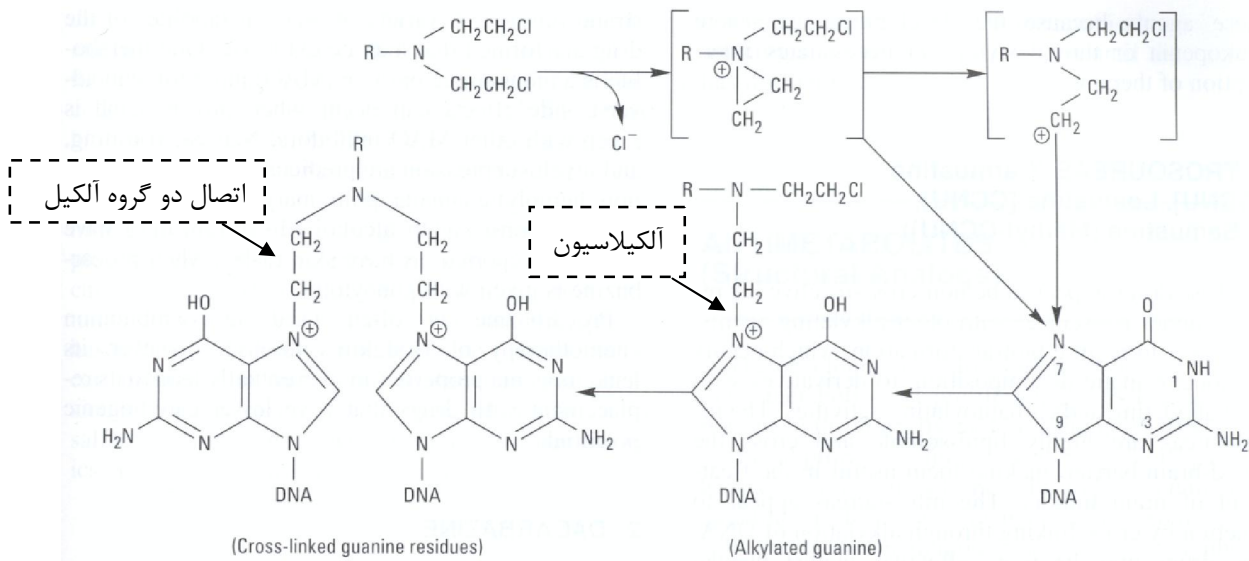


Figure 55-5. Mechanism of alkylation of DNA guanine. A bis(chloroethyl)amine forms an ethyleneiminium ion and a carbonium ion that react with a base such as N7 of guanine in DNA, producing an alkylated purine. Alkylation of a second guanine residue, through the illustrated mechanism, results in cross-linking of DNA strands.

عوارض عمده ی این گروه **سرکوب مغز استخوان** و **تهوع و استفراغ** است و سایر عوارض آن شامل **ناراحتی و دیسترس گوارشی** و **آلپسی** می باشد.

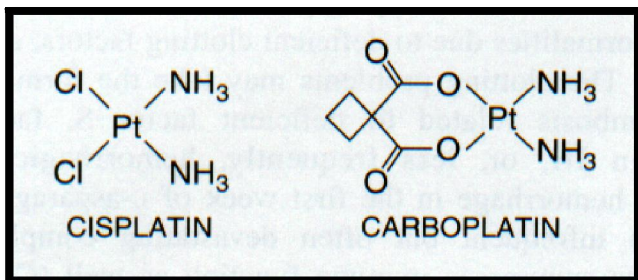


گاهی با وجود تجویز تزریقی دارو بیمار دچار عوارض گوارشی و حتی ازوفازیت می شود. تعجب نکنید چون دارو با ایجاد اثرات سیستمیک تحریک مخاطی و موکوزیت ایجاد کرده است!



Alkylating related agents: داروهای وابسته به آلکیل کننده ها

این گروه شامل مشتقات پلاتین (Platinum Coordination Complexes) می باشند:



- ✓ سیس پلاتین Cisplatin
- ✓ کربوپلاتین Carboplatin
- ✓ اکسالی پلاتین (جدیدتر است و عوارض کمتری دارد).
- ✓ پروکاربازین
- ✓ داکاربازین

یه آقایی در دهه ۱۹۵۰ روی اثرات آنتی باکتریال پلاتین کار می کرد و بطور تصادفی دید Eee سلول های توموری هم از بین رفتن!



سوال ۲: دارویی که در درمان ترکیبی کارسینوم بیضه بکار می رود و سبب نفروتوکسیسته می گردد کدام است؟

احسنت! سیس پلاتین



این دارو هم جزو آلکیله کننده هاست اما به دلیل سایر اثراتش در گروه Alkylating related agents قرار گرفته است.

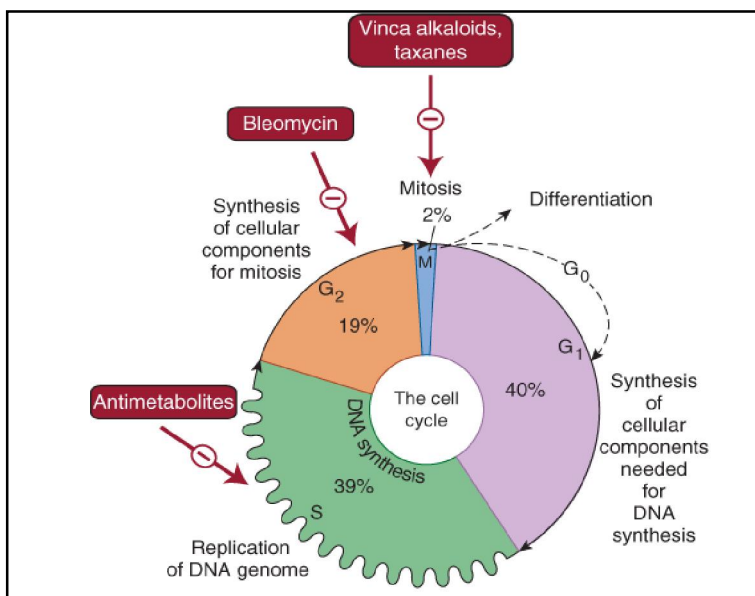
عارضه اصلی داروهای این گروه nephrotoxicity & ototoxicity است که با تجویز مانیتول و ایجاد دیورز اسمتیک می توانیم از سمیت کلیوی آن بکاهیم!

عوارض سیس پلاتین: تهوع - استفراغ (تهوع آور ترین داروی کموتراپی)، nephrotoxicity، neuropathy حسی یا حرکتی، ototoxicity



نکته: عارضه نوروپاتی کربوپلاتین از سیس پلاتین کمتر است.

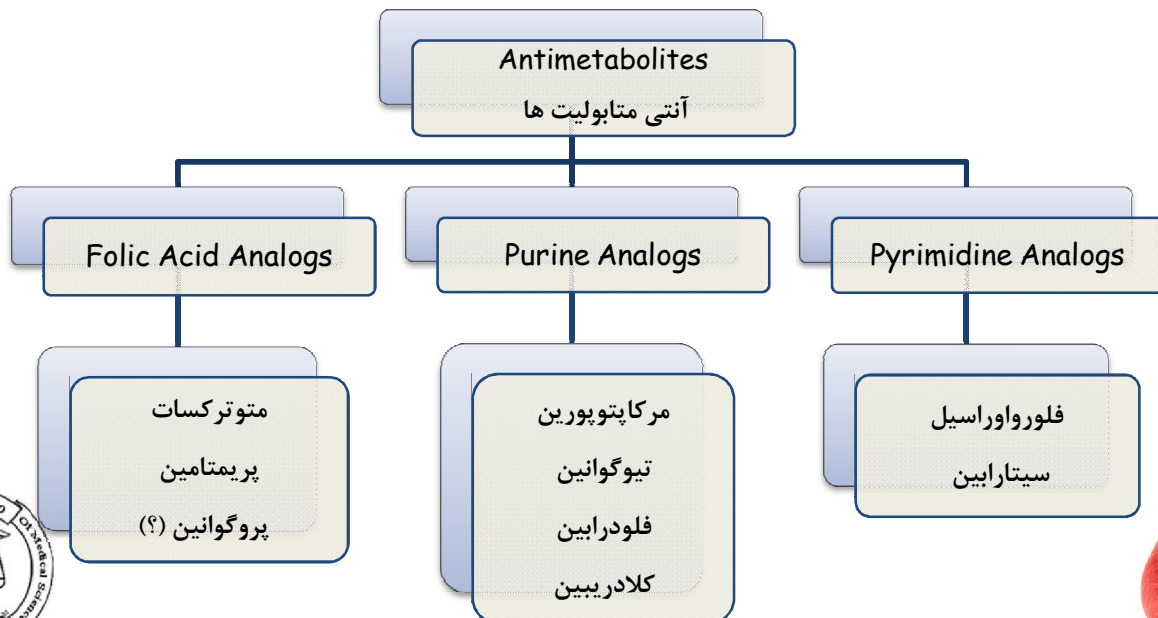
بررسی چرخه سلولی و داروهای موثر در هر مرحله:




یادآوری:
 مرحله G1: فاز pro-سازی
 مرحله S: سنتز DNA (هماندسازی)
 مرحله G2: سنتز proهای لازم برای میتوز
 مرحله M: میتوز
 نکته: پس از میتوز برخی سلول های دختری تمایز می یابند، برخی میخوانند! (مثل استاد!) و برخی دوباره وارد چرخه می شوند.
 اهمیت این موضوع در این است که برخی داروها فقط بر سلول هایی که در چرخه هستند اثر می کنند (cell cycle specific) اما برای برخی شهرام و بهرام ندارد! و همه سلول ها را تحت تاثیر قرار می دهند، چه در چرخه باشند و چه نباشند... (cell cycle non-specific)

گروه دوم: آنتی متابولیت ها

این داروها آنالوگ برخی ساختارهای مهم در سنتز DNA هستند در نتیجه می توانند در عمل آنها تداخل ایجاد کنند و به نوعی مهارگر باشند. این داروها به سه دسته تقسیم می شوند:

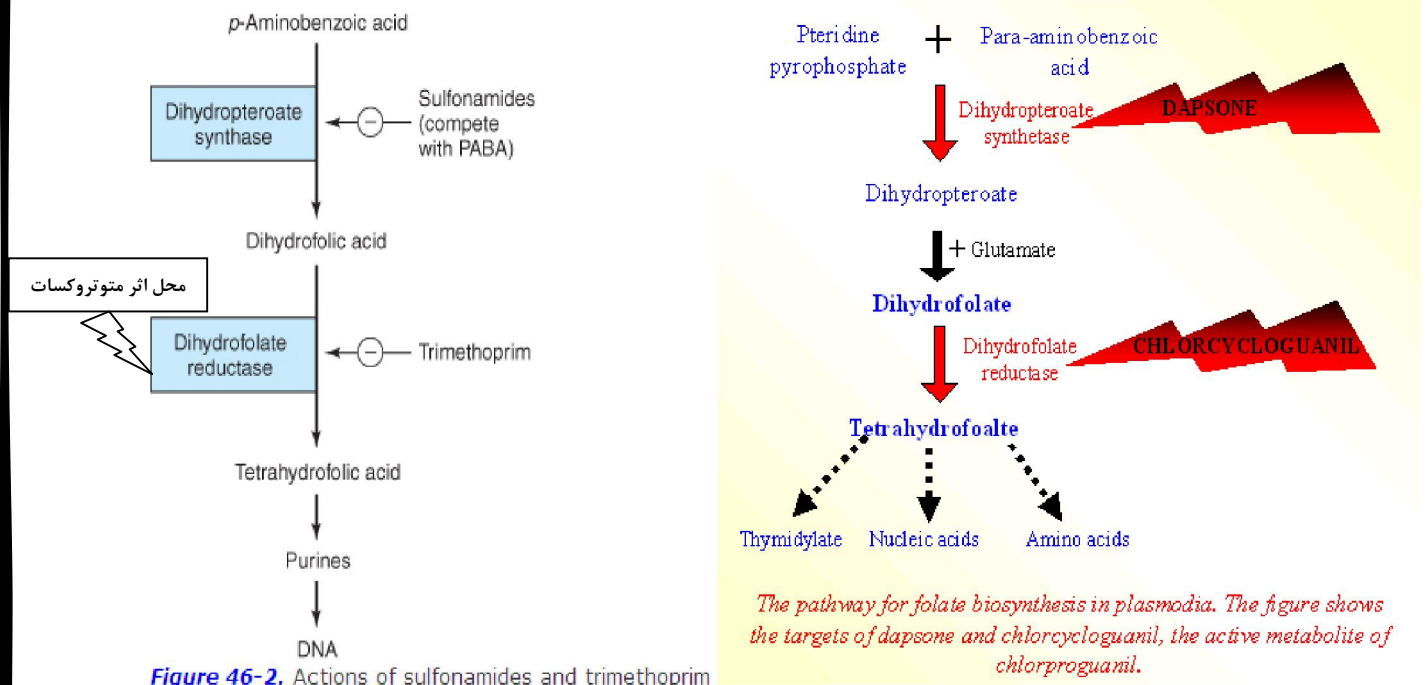



نکته: همه ی این داروها Cell Cycle Specific (CCS) هستند و فقط سلول های داخل چرخه و سلول هایی که در مرحله ی S قرار دارند را تحت تاثیر قرار داده و مانع سنتز DNA می شوند. 

تذکر: این داروها علاوه بر کموتراپی در درمان بیماری های اتوایمیون مثل SLE و کرون به عنوان immunosuppressive استفاده می شوند.


آنالوگ های اسید فولیک:

متوتروکسات: این دارو آنزیم Dihydrofolatereductase را مهار کرده و در واقع از فعال شدن اسید فولیک جلوگیری می کند.



عوارض متوتروکسات: عارضه ی اصلی سرکوب مغز استخوان است اما می توان با تجویز اسید فولیک فعال (folinic acid یا leucovorin) اثرات ناشی از ساپرس مغز استخوان را کاهش داد، که به این عمل rescue therapy گویند. سایر عوارض شامل: موکوزیت، سمیت کبدی و فیروز ریوی است. 

سوال: مصرف leucovorin باعث همیشه اثر داروی ضد سرطان کم شه؟

اگه دوزش زیاد باشه می تونه باعث شه. اما به طور کلی در Clinical Trial ثابت شده که از عوارض داروهای کموتراپی کم میکنه ولی منجر به رشد بیشتر تومور نمیشه! 

آنالوگ های پورین: شامل Mercaptopurine، Thioguanine، Fludarabin، Cladribin که در لوسمی استفاده می شوند.

نکته: Mercaptopurine/Thioguanine توسط آنزیمی به نام HGPRT (هایپوگزانتین فسفوریبوزیل ترانسفراز) فعال شده و با مهار آنزیم های متعدد در متابولیسم پورین ها سنتز آن ها و در نتیجه سنتز DNA را مهار می کنند. (اثر در فاز S)

آنالوگ های پیریمیدین: شامل Fluorouracil (5-FU)، Capcitabin (در بدن تبدیل به 5-FU می شه)، Cytarabine

مکانیسم عمل 5-FU: به طور اختصاصی آنزیم تیمیدیلات سنتتاز را مهار می کند و بعد از آن سلول تیمین نداره! به این مکانیسم مرگ بدون تیمین (Thymineless death) گفته میشه!



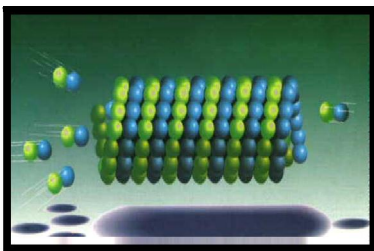
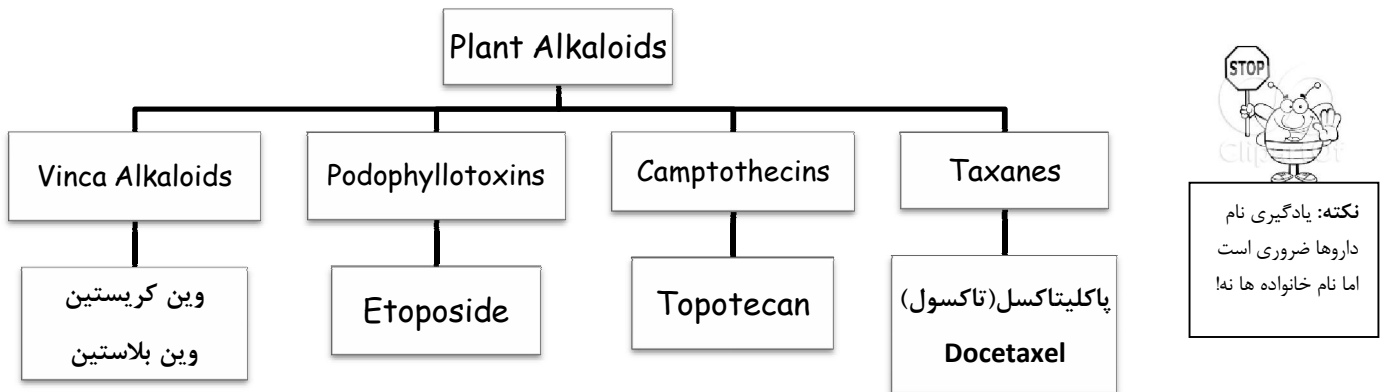
سوال ۳: این دارو **مهارگر آنزیم DNA پلی مراز** است. یکی از فعال ترین داروها در درمان **لوسمی** است. اگر چه **میلوسارپرن** عارضه محدود کننده دوز در این داروست، این دارو سبب آتاکسی بعلت **دیسفونوکسیون مخچه** نیز می شود؟ **سیتارابین (Ara-C)** **Cytarabine** **Cytarabine** سیتارابین علاوه بر موارد ذکر شده عوارض دیگری از جمله راش، موکوزیت و کونژنکتیویت (ورود دارو به اشک و ایجاد التهاب در ملتحمه ی چشم) ایجاد می کند که برای بیمار آزاردهنده است.

سوال ۴: بیمار بالغی مبتلا به لوکمی حاد تحت درمان با رژیم زیر است: **سیکلو فوسفامید + مرکاپتوپورین + متوتروکسات MTX + وین کریستین + پردنیزولون**. بیمار دچار **تهوع و استفراغ** شدید شده است؟ چه دارویی برای بهبود این عارضه پیشنهاد می کنید؟
5HT₃ antagonist مثلاً **وندانسترون** (اثرات این داروها در ناحیه **area postrema** مشاهده شده و نقش مهمی در کنترل تهوع و استفراغ دارند. معمولاً این داروها در ترکیب با کورتون و دگزامتازون تجویز می شوند. داروهای این خانواده در بهبود تهوع و استفراغ بعد از بیهوشی هم موثرند.) این داروها به عنوان **pretreatment** همراه با داروهای کموتراپی و قبل از بروز عارضه تهوع برای بیمار تجویز می شوند.

او همچنین دهان شویه **کلرگزیدین** مصرف می کند؟ حدس بزنید چرا؟
چون به علت آسیب به مخاط دهان بیمار دچار **موکوزیت** (مخصوصاً ناشی از **متوتروکسات**) شده و این دارو برای بهبود عارضه تجویز شده است.

گروه سوم : Natural Products

از ترکیبات گیاهی به دست آمده اند و به دلیل همین منشا مشترک در یک گروه طبقه بندی شده اند با اینکه مکانیسم عمل متفاوتی دارند. طبقه بندی این گروه در نمودار زیر آمده است:



آلکالوئید های وینکا (از گیاه **Vincarosa** به دست آمده اند) و شامل **Vinblastine** و **Vincristine** (نام تجاری: **انکووینTM**) هستند.

مکانیسم عمل: مانع اضافه شدن **توبولین** به میکروتوبول می شوند و سم میکروتوبول هستند. این داروها تشکیل دوک میتوز را در مرحله **M** مهار می کنند.



نتیجه می گیریم برخی گیاهان آنقدر سمی هستند که می توانند در درمان سرطان استفاده شوند.

(قابل توجه افراطی ها در طب سنتی!)



عوارض: (۱) نوروپاتی (۲) تاول زا (پرستاران در بخش شیمی درمانی باید expert باشند و رگ ها را به خوبی برای تزریق این داروها پیدا کنند تا دارو زیر پوست نره و تاول ایجاد نشه!)



نکته: عارضه اصلی Vincristine نوروپاتی (حسی، حرکتی، اتونوم) است و ساپرس مغز استخوان جدی ایجاد نمی کند. عوارض Vinblastine شامل Nausea, Vomiting, Neuropathy, Marrow depression, Alopecia, و hepatotoxicity است.

سوال ۵: مریض از سوزن سوزن شدن انتهاها (نوروپاتی حسی) شاکی است. او بدون کمک عضلات دست نمی تواند از صندلی بلند شود (نوروپاتی حرکتی). یبوست شدید هم دارد و یک ترکیب ملین استفاده می نماید (نوروپاتی اتونوم). حدس می زنید چه دارویی باعث بروز این عوارض شده است؟ **وین کریستین**

سوال ۶: آقای ۲۴ ساله با سرطان بیضه تحت درمان با سیس پلاتین - اتوپوساید - وین بلاستین است. قبل از تجویز وین بلاستین کدام مورد را باید در نظر گرفت؟

- (۱) LFT (Liver Function Test)
- (۲) ارزیابی حرکت روده
- (۳) شمارش WBC
- (۴) همه موارد ✓

تاکسان ها (Taxanes): شامل Paclitaxel (Taxol™) و Docetaxel که از صنوبر اروپایی به دست آمده اند.

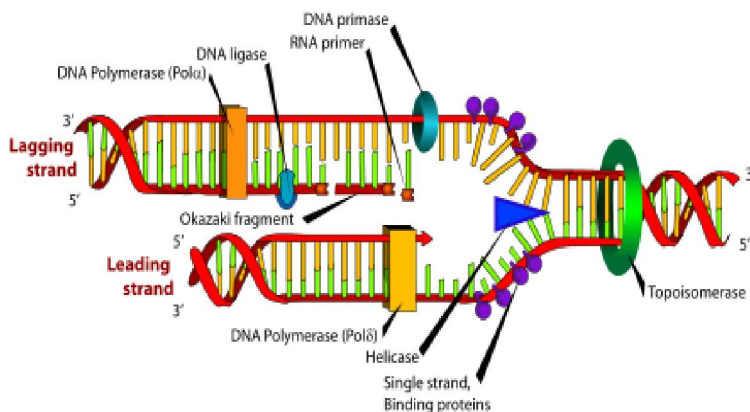
مکانیسم عمل: (۱) مانع جدا شدن میکروتوبول به توبولین (۲) افزایش پلی مریزاسیون توبولین (۳) سمیت برای دوک (با مهار دیپولاریزاسیون میکروتوبول) (۴) مهار مرحله ی میتوز

عوارض: Bone marrow suppression و Neurotoxicity (مثل گروه قبلی)



Podophyllotoxins: شامل تپوزاید (Etoposide) و تنی پوزاید (Teniposide)

مکانیسم عمل: مهار آنزیم topoisomerase II و مهار همانندسازی



عوارض مثل گروه قبل است: Hematopoietic and lymphoid toxicity, Alopecia, Vomiting, Nausea



Camptothecins شامل توپوتکان و ارینوتکان

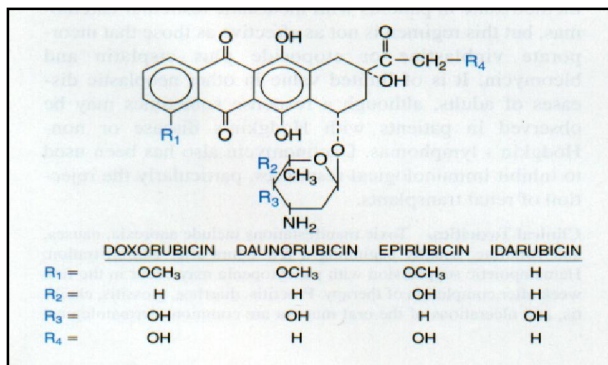
مکانیسم عمل: مهار آنزیم topoisomerase که در سنتز DNA و ترمیم ها نقش دارند. در نتیجه موجب مهار نسخه برداری DNA می شود.

موارد استفاده: کانسر های کولون و رکتوم و همچنین کانسر صعب العلاج تخمدان و سرطان ریه کوچک

سوال ۷: خانم ۵۰ ساله مبتلا به سرطان لا علاج تخمدان که با درمان اولیه شکست خورده است. توپوتکان تجویز گردیده است. کدام سمیت توپوتکان محدود کننده دوز است؟ (۱) طاسی (۲) تهوع-استفراغ (۳) اسهال (۴) نوتروپنی ✓
معمولاً عوارض جدی محدود کننده دوز هستند که در این مورد ساپرس مغز استخوان مهمترین عارضه است که در نتیجه ی آن نوتروپنی ایجاد می شود.

گروه چهارم: آنتی بیوتیک های ضد تومور

داروهای این گروه از سویه های مختلف استریتوما سیس تولید می شوند و شامل موارد زیر هستند:

**Anthracyclines**

Doxorubicin: این دارو اثربخشی بسیار خوبی دارد اما عارضه ی محدود کننده ی دوز آن سمیت قلبی است. در درمان کانسر breast، ریه، تخمدان و لنفوم هوچکین استفاده می شود.

Daunorubicin: در درمان لوسمی حاد کاربرد دارد.

Idarubicin: داروی جدیدتر این خانواده است. (اسلاید : لوسمی

میلوژنیک)

مکانیسم عمل داروهای این گروه: یکی از مکانیسم ها افزایش رادیکال های آزاد است که با این عمل باعث آسیب DNA می شوند.

عوارض: این گروه علاوه بر عوارض شایع داروهای کموتراپی (ساپرس مغز استخوان و آلپوسی و ...) عارضه قابل توجه دیگری هم دارند که سمیت قلبی است و امروزه درمان این عارضه جزو بحث های تحقیقاتی دااغ است! علائم سمیت قلبی شامل: افزایش تاکی کاردی در حالت استراحت، آریتمی، در مواردی که به این عارضه توجه نشود کاردیومیوپاتی و حتی CHF خواهد بود!



نکته: دارویی به نام Dexrazoxane که مهار کننده رادیکال آزاد وابسته به آهن است توانسته است سمیت قلبی ناشی از داروهای Anthracycline را کاهش دهد.

Dactinomycin**Plicamycin****Mitomycin****Bleomycin**

عوارض شایع داروهای کموتراپی از جمله آلپوسی، ایجاد وزیکول، Blistering یا عوارض جلدی و .. را دارد اما عارضه خاص این دارو ایجاد فیبروز ریوی است. (فیبروز ریوی از عوارض MTX هم بود ولی در Bleomycin جدی تره)



برمی گردیم به بیمار سوال ۱: خانم ۳۲ ساله ای بعلت تومور 3cm در پستان، تحت عمل جراحی ماستکتومی سگمنتال قرار گرفت. ۲ عدد از عدد لنفاوی در گیر بود لذا رژیم FAC-V برای ایشان (۶ دوره ۱ ماهه) آغاز گردید.

V: Vincristine / C: Cyclophosphamide / A: Doxorubicin (Adriamycin™) / F: Fluorouracil

بین دوره ۳ و ۴ شیمی درمانی، بیمار متوجه افزایش ضربان قلب در حال استراحت شد. اسکن رادیوایزوتوپ برای وی انجام گردید و شواهدی از سمیت قلبی مشاهده گردید. به نظر شما کدام دارو باید عوض شود؟ دوکسوروبیسین

سوال ۸: یک آقای ۲۳ ساله با لنفوم هوچکین تحت رژیم MOPP قرار گرفته است که نا موفق بود.

[M: مکلورتامین / O: انکووین (وین کریستین) / P: پروکارپازین / P: پردنیزولون]

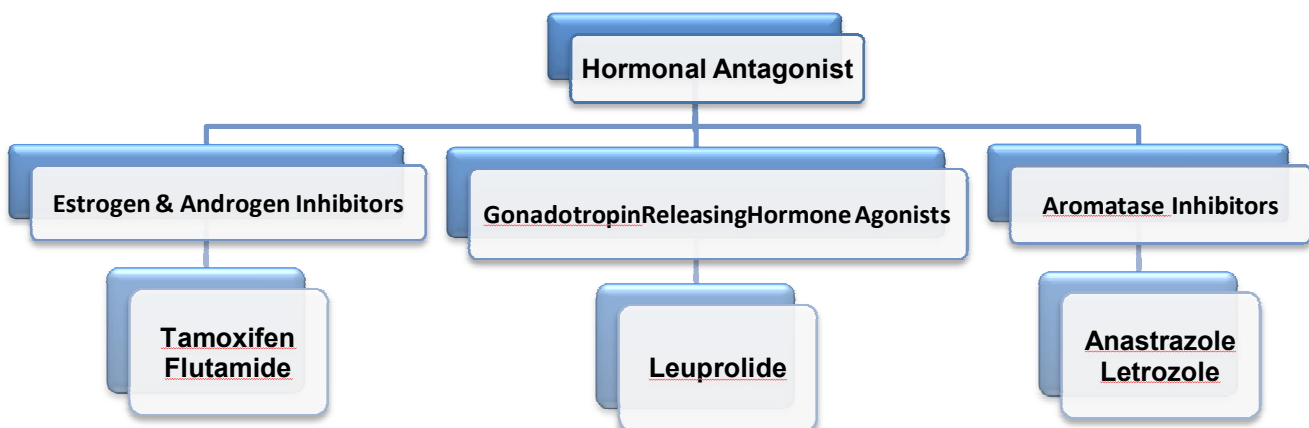
متعاقبا برای وی رژیم ABVD شروع گردید.

[A: آدریامایسین (دوکسوروبیسین™) / B: بلئومایسین / V: وین بلاستین / D: داکاربازین]

در دومین دوره این رژیم بیمار دچار علائم زیر گردید:

تنگی نفس، سرفه بدون خلط، تب متناوب و در X Ray انفیلتراسیون ریویگزارش شد. به نظر شما کدام دارو این عارضه را ایجاد کرده است؟ Bleomycin

گروه پنجم: هورمون ها



طبقه بندی:

۱. آگونیست ها مثل گلوکوکورتیکوئیدها از جمله پردنیزولون.

نکته: می دانیم که گلوکوکورتیکوئیدها لنفوتوکسیک هستند و از عارضه لنفوپنی آنها در درمان تومورهای خاصی مثل لنفوم و لوسمی استفاده می شوند.

۲. آنتاگونیست ها شامل:

(a) Anti-Estrogen ها مثل تاموکسی فن و رالوکسی فن در درمان کسر breast

(b) Anti-Androgen ها مثل فلوتامید در درمان کسر پروستات

۳. GNRH Agonists: در درمان کسر تخمدان و پروستات مثل Leuprolide

(Hormone receptor-positive breast cancer و Metastatic carcinoma of the prostate)



۴. مهارگرهای آنزیم آروماتاز: آناسترازول (Anastrozole) و لتروزول (Letrozole) که در درمان سرطان پیشرفته پستان استفاده می شوند.

یادآوری: آنزیم آروماتاز تستوسترون را به استروژن تبدیل می کند.



تا این قسمت بحث همه داروهای قدیمی بودند که هدفمند به سلول تومورال اثر نمی کردند و همه سلول های با *turn over* بالا را تحت تاثیر قرار می دادند. اما داروهای جدیدتری هم وجود دارد...

داروهای جدید کموتراپی

هدف این داروها یافتن مولکول خاصی در تومور است که در سلول های نرمال بیان نمی شود تا بتوانند به طور هدفمند فقط سلول های تومورال را از بین ببرند. (Molecular target therapy) اگر این هدف تحقق یابد بسیاری از عوارض کموتراپی ایجاد نخواهند شد. یک مشکل این داروها گران بودن آنهاست! چند نمونه از این داروها را بررسی می کنیم:

۱. ایماتینیب (Imatinib)

مکانیسم عمل: مهارگر تیروزین کیناز خاصی که فقط در سلول های تومورال بیان می شود. مثلا در CML، انکوژن Bcr-Abl در تومور استرومال روده - معده ای (GIST) تیروزین کیناز ناشی از C-kit بیان می شوند که imatinib می تواند به طور اختصاصی این محصولات توموری را مهار کند.

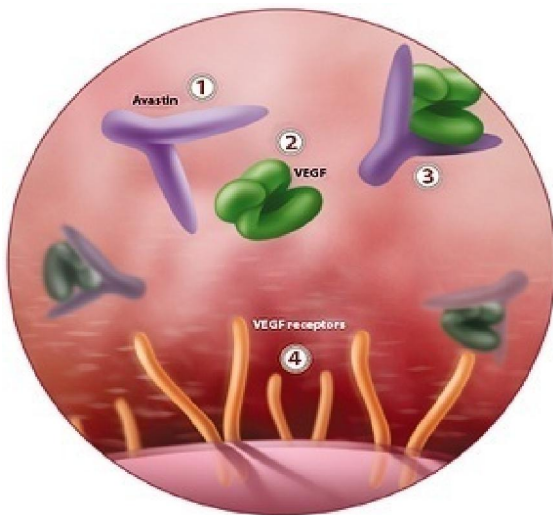
۲. مونوکلونال آنتی بادی ها (Antitumor MABs) داروهای این دسته به mab ختم می شوند. شامل:

Rituximab (Rituxan™) ✓

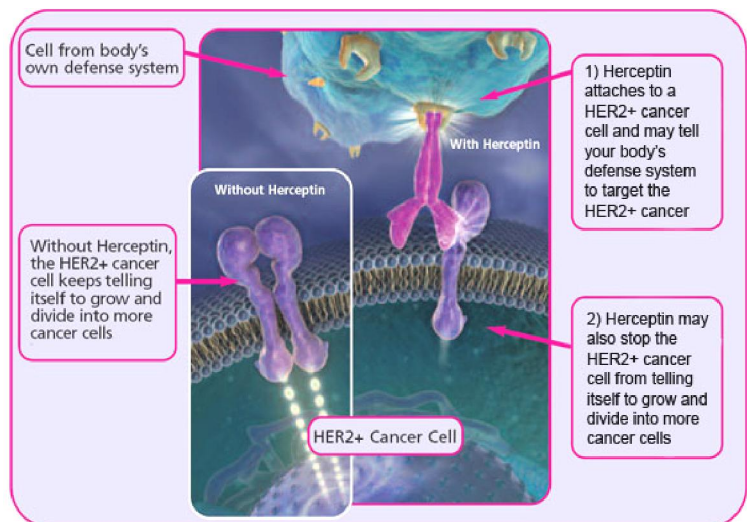
Trastuzumab (Herceptin™) ✓ این داروها آنتاگونیست HER-2/neu (Human Epidermal growth factor

Receptor) هستند و با مهار این رسپتور هم signaling رشد را مهار کرده و هم به عنوان آنتی بادی سلول تومورالی را که پیدا کرده به دست فاگوسیت ها سپرده تا خورده شود! امروزه این دارو در breast cancerهایی که دارای 2/neu overexpression HER هستند به کار می رود. (شکل ۱)

عارضه محدودکننده ی دوز هرسپتین cardiotoxicity است. ☠️



شکل ۲ - مکانیسم عمل Bevacizumab



شکل ۱ - مکانیسم عمل هرسپتین



Bevacizumab (Avastin™) ✓

نام تجاری این دارو نشون میده که یه ربطی به عروق داره که واقعا هم همینطوره و با بلوک رسپتور VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) اثرش رو از طریق مهار آنژیوژنز اعمال می کنه! (شکل ۲)

خوب چه ربطی به تومور داره؟ می دانیم سلول های توموری حساس بوده و خون بیشتری احتیاج دارند.. نکته: از این ویژگی دارو در درمان رتینوپاتی دیابتی هم استفاده می شود.



کاربرد دارو در **Colorectal metastatic carcinoma** (اسلاید: Increased survival for 5 months)

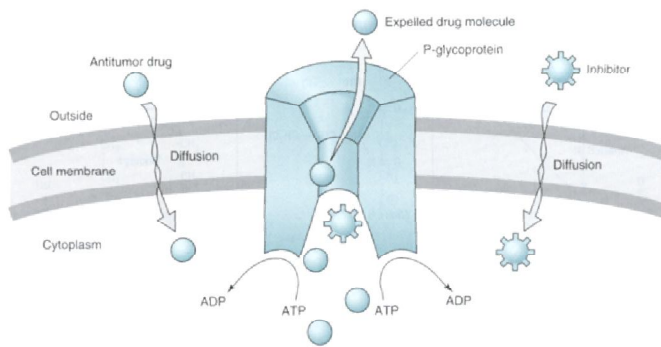
مقاومت به شیمی درمانی:

Figure 55-3. Schematic concept of the P-glycoprotein drug transport molecule responsible for multidrug resistance in cancer cells. ATP is used to drive the efflux process. The protein consists of 12 transmembrane domains with two ATP binding sites, only one of which must be occupied for drug transport to occur. Verapamil, quinidine, cyclosporine, and certain other drugs are able to inhibit transport at concentrations as low as 3 $\mu\text{mol/L}$, probably by acting as competitive substrates.

مقاومت در مورد هر دارو متفاوت است و یک دلیل آن mutation در هدف دارو است که مقاومت ایجاد می شود. مثلا موتاسیون در DNA پلیمرز باعث مقاومت به سیتارابین و موتاسیون در آنزیم دی هیدروفولات ردوکتاز باعث مقاومت به MTX می شود. اما علت کلی تر مقاومت در همه ی داروها پیدا شدن نوعی گلیکوپروتئین (P-glycoprotein) در سلول های توموری است که می تواند داروی وارد شده به سلول توموری را خارج کند.

ژن MDR-1 (Multi Drug Resistance) با ایجاد P-glycoprotein ، مقاومت به چندین دارو ایجاد می کند.

**سرطان های ثانویه:**

تومور های ثانویه می توانند به دنبال شیمی درمانی و اثرات داروها ایجاد شوند. مثلا به عنوان عوارض تاخیری آلکیله کننده ها و Etoposide. از این سرطان های ثانویه می توان به موارد زیر اشاره کرد:

- ۱) AML: شایع ترین سرطان ثانویه ای که ایجاد می شود، AML است. (۱۵ درصد بیماران هوچکین که با رژیم MOPP درمان می شوند و بیماران سرطان تخمدان، breast، مولتیپل میلوما که با ملفالان درمان می شوند، دچار AML می شوند).
- ۲) لنفوم غیر هوچکین
- ۳) سرطان مثانه



نویسندگان: منیره مفتوح
بهاره مهدیان فر



داروهای مؤثر بر آنمی و هائیدروتیک growth factors

هائیدروتیک : تولید اریترویت و گلوبت و پلاکت از سلول های بنیادی مغز استخوان

فائده های مؤثر بر هائیدروتیک :

- آهن . ویتامین B₁₂ . فولیک اسید .
- فائده های هائیدروتیک .
- بعضی این جنبه گلی در مورد همین موارد است .

آهن

بسیارترین عامل در آنمی های مزمن کمبود است و آهن فقر آهن بصورت میکروسیٹیک میکروسیٹیک بروز می کند .

علامت افراد دچار فقر آهن : خستگی - سرگیجه - exertional dyspnea

هوکلوبین : یک هم پروتئین است که شامل پورفیرین ، آهن و زنجیرهای گلوبولین می باشد .

جذب : جذب آهن بصورت ناعقی از پرکتیال در روده و در روده صورت می گیرد و آهن جذب 10-15٪ آهن موجود در رژیم غذایی است که معادل 10-15mg روزانه است . نیاز روزانه بدن به آهن (RDA) معادل

1-1.5 mg/day است . همچنین آهن متصل به هم دارای جذب بیشتری است نسبت به آهن elemental

آهن elemental ابتدا باید به فرم ferrous (2 ظرفیتی) تبدیل شود و بعد جذب شود . فرم های دیگر آهن

قابلیت جذب از مخاط روده ندارند . آهن بصورت فریتین در سلول های موکوزال دچار ورود و رسوب

می کند و میزان ذخایر آهن در این سلول های تعیین کننده میزان uptake آهن است .

ذخیره : آهن بصورت فریتین در بافت های مختلف ذخیره می شود (سلول های مخاط روده ، ماکروفاژ ها در

کبد ، طحال ، مغز استخوان ، سلول های پارانشیال کبدی) . فریتین بویله ای کبد به داخل سرم ترشح

و سطح سرمی فریتین تخصصی از کل ذخایر آهن بدن به ما می دهد .

نقر آهن همراه با سطح سرمی ترانسفرین (Tf) مسئول انتقال آهن در بدن است .

دفع : آهن دارای دفع کلیوی ناچیز است . بیشتر از طریق مدفوع دفع می شود . از صغیرا شیردغ اندک دارد .

1mg آهن روزانه از بدن دفع می شود . (معادل همان نیاز روزانه)

توضیحات تکمیلی بعد :

آهن متصل به هم از طریق heme carrier pro.1 از دیار brush border سلول های اپیتلیال روده جذب می شود

و در آنجا تبدیل به آهن 2 ظرفیتی (ferrous) می شود . بعد از طریق ferroportin به داخل

خون پمپ می شود .



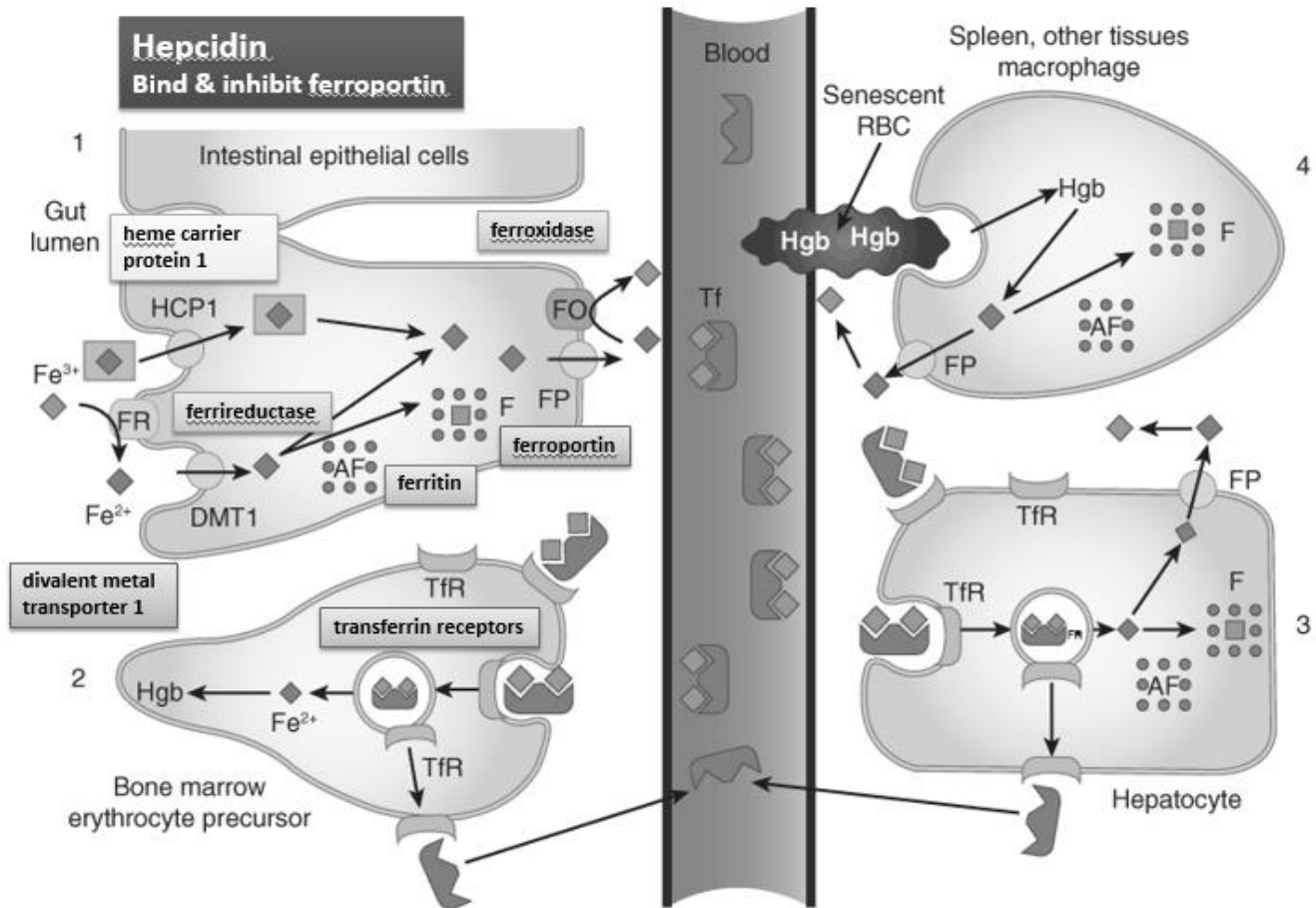
آهن elemental که در حلقه بصورت 3 ظرفیتی است در دیار دستگاه گوارش بوسیله آنتی ferri reductase

تبدیل به آهن 2 ظرفیتی می شود . سپس بوسیله DMT1 جذب می شود . حالا 2 ظرفیتی می آید :

می تواند به فریتین متصل شود و رسوب ذخیره شود

می تواند بوسیله ferroportin به جریان خون پمپ شود .

- برای ورود به خون آهن ۲ ظرفیتی (فروس) باید بویله آتریم فرآیند به آهن ۳ ظرفیتی (فیک) تبدیل شود چون فیک قابلیت انتقال به ترانسفرین را دارد.
- بعضی نسل های مکرانستوزان دارای گیرنده ترانسفرین هسته و کمپلکس ترانسفرین - گیرنده را آنه و سترزی کند. پس آهن ۳ ظرفیتی به بود تبدیل به ۲ ظرفیتی می شود و در ساخت هموگلوبین استفاده می کند.
- پرقینف هسیدین که از کبد و ماکروفاژ آزاد می شود، مهارکننده ی ferroportin است و از این طریق چپ آهن را کنترل می کند. اگر ذراتی آهن در بدن بالا رود ترشح هسیدین هم افزایش می یابد.
- هایپوتی هاهم دارای گیرنده ی ترانسفرین هسته در تنظیم آهن نقش دارند.
- ماکروفاژ هاهم با ماکروسیوز RBC های پیر در تنظیم سطح سس آهن نقش دارند.



• مشخصات آزمایشگاهی آنمی فقر آهن

MCV < 80 -

MCHC < 30% -

SI < 3 -

transferrin saturation < 10% -

< 2 فریتین سرم -



چه موافقی مبتلایه آهنی فقر آهن می شویم؟

- اقمایی نیاز : بچه های در حال رشد ، نوزادان نارس (جذبشان نرسیده) ، زنان طبله و شیرده ، بیماری های مزمن کلیه مخصوصاً دیالیزی ها

- مگالدریزب آهن : گاستریتومی ، بیماری های روده کوچک ، دوران منس

oral iron therapy vs parenteral iron therapy

معمولن آهن خوراکی میخواند آهن فقر آهن را کنترل کنه البته با مقادیر تأخیرزانی چه موافقی آهن تزریقی (parenteral) ارجحیت دارد؟

① عدم تحمل جذب آهن خوراکی (تغی و استفراغ یا ائنگال در جذب)

② بیماری های مزمن کلیوی (اولن اینکه سطح زیادی از آهن دارد یا نیاززدست می دهند . دومن چون این افراد اریتروپوئین دریافت می کنند آهن خوراکی کفایت ابر برای اریتروپوئین را ندارد)

③ گاستریتومی یا برداشتن روده کوچک یا بیماری های سروئیکال روده باریک

فرآورده های خوراکی آهن :

- فرس سولفات : جذب کمتر دارای آب بیشتر ، تحریک گوارشی شدیدتر

- فرس گلوکونات

- فرس فومارات : جذب بیشتر ، دارای آب کمتر

این فرآورده ها ۲۰۰-۴۰۰ mg آهن elemental دارند (البته در ایران ۵۰ mg) . لازمات صحت ۶-۳ ماهه تجویز نموند

Preparation	Tablet Size	Elemental Iron per Tablet	Usual Adult Dosage for Treatment of Iron Deficiency (Tablets per Day)
Ferrous sulfate, hydrated	325 mg	65 mg	2-4
Ferrous sulfate, desiccated	200 mg	65 mg	2-4
Ferrous gluconate	325 mg	36 mg	3-4
Ferrous fumarate	325 mg	106 mg	2-3

فرآورده های تزریقی آهن :

چون آهن بیست می است معمولن بصورت کلوئید هست . بصورت iron oxyhydroxide که با یکدیگر پیوندها بصورت کلوئید در آورده اند . (معمولن از دستان استفاده می شود که معروف



به iron dextran است .



iron dextran .

کمیته ای از ferric oxyhydroxide (آهن ۳ هیدروکسید) و پلیمرهای دگستران . حاوی ۵۰mg آهن elemental

تزریق عمیق IM یا انفوزیون وریدی بصورت آهسته

- تزریق IM همراه با درد و سوزش محل به علت رسوب آهن

- تزریق وریدی باید آهسته باشد چون باعث سردرد، سرگیجه و تهوع و استفراغ می شود.

- در طولانی مدت میتواند باعث آرترالژی، درد مفاصل، flushing، واکنش های آنافیلاکتیک و بیرونکوبایی و کلسیم شود.

به علت همین واکنش های از یاد ماست احتمالی، بیسفاویس بعد با حداقل دوز استفاده شود و همچنین بست

اولیه iron dextran انجام شود.

افرادیکه سابقه واکنش های آلرژیک دارند و یا قبلاً iron dextran دریافت کرده اند فواصل بین دوزها کمتر از

۲ هفته بوده، ریک بروز واکنش حساسیت در آنفا بالاتر و باید اصلاح شود.

sodium ferric gluconate .

iron-sucros complex .

تزریق بصورت IV - ریک واکنش از یاد ماستی پایین تر

acute iron toxicity .

در بچه ها بهترین عامل سمومیت با آهن سمومیت های انتهای است . مصرف هر زمان ۱۰ تا ۳۰ میلی فرس

سولفات باعث مرگ یک بچه ۱۰-۸ ساله می شود .

- گاستروانتی

- تهوع و استفراغ شود

- دردهای شکم

- اسهال خونی

- شوک

- lethargy

- dyspnea

- اسیدوز متابولیک (عامل اصلی رفتن فوب شوک، گیاه مرگ)

در زمان سمومیت با آهن : مسئومی دستگاه گوارشی، ترکیبی بنام deferoxamine

deferoxamine یک ترکیب iron chelator است که با آهن کمپلکس می شود و دفعش را تسریع

می کند و از رسوبت جلوگیری می کند . استفاده ای بصورت تزریقی است .



نکته: در صورتی که همگلوبین از activated charcoal (ذغال) استفاده می شود. اما در صورتی که با آهن نیاید از این ماده استفاده کرد چون نه تنها به آهن متصل نمی شود بلکه باعث بی اثر شدن شستوی GI هم می شود.

Chronic iron toxicity.

- هموکروماتوزیس: رسوب آهن در بافت ها و ناراحتی ارگان ها

هموکروماتوزیس ارثی: ↑ جذب آهن به علت سطح بالای آنزیم *Ferritinase*

- افرادی که *red cell transfusion* دارند (β تالاسمی ها) ممکن است صورتی مزمن با آهن دیده شود.

درمان ← حجامت بصورت متناوب (*intermittent phlebotomy*) که باید هر هفت یک واحد خون

← *iron chelating therapy* ← *deferoxamine* تزریقی

← *deferasirox* خوراکی (در صورتی که با هم کاربرد دارد)

ویتامین B₁₂ (کوبالامین)

نوعی B₁₂ باعث آنمی مگالوبلاستیک همراه با علائم گوارشی و نورولوژیک می شود.

← methyl cob.

← *deoxyadenosyl cob.*

نوع های فعال کوبالامین

ویتامین B₁₂ موجود در مواد غذایی بصورت سیتوکوبالامین و هییدروکسی کوبالامین است. نشانه B₁₂

کن میکروبی است و متا حیوانی یا گیاهی ندارد. B₁₂ قائلور خارجی هم می گویند چون برای جذبش

نیاز به قائلور داخلی دارد. جذبش عمدتاً از دیستال ایلئوم است. دفعش عمدتاً ادراری است و کمتر از

مدفع دفع می شود. فرد دارای رژیم فرسایش میزبانی به مکمل B₁₂ ندارد به علت ذخایر بالای کبدی (آ تا 4 هزار mcg)

RDA (نیاز روزانه) = 2mcg

- عملکردهای ویتامین B₁₂:

*N*⁵-Methyltetrahydrofolate → Tetrahydrofolate

①

Cobalamin

Methylcobalamin

Methionine

Homocysteine



توضیح کلی: B_{12} در واکنش های انتقال کربوهیدراتی وارد می شود. کوبالامین یک گروه متیل از N^5 -methyltetrahydrofolate را می گیرد و تبدیل می شود به متیل کوبالامین و کربوهیدرات به هیدرومتیل تبدیل می شود. در واقع به عنوان ملقوی واسطه برای انتقال متیل از N^5 متیل تراهایمروفولات به هیدرومتیل عمل می کند.

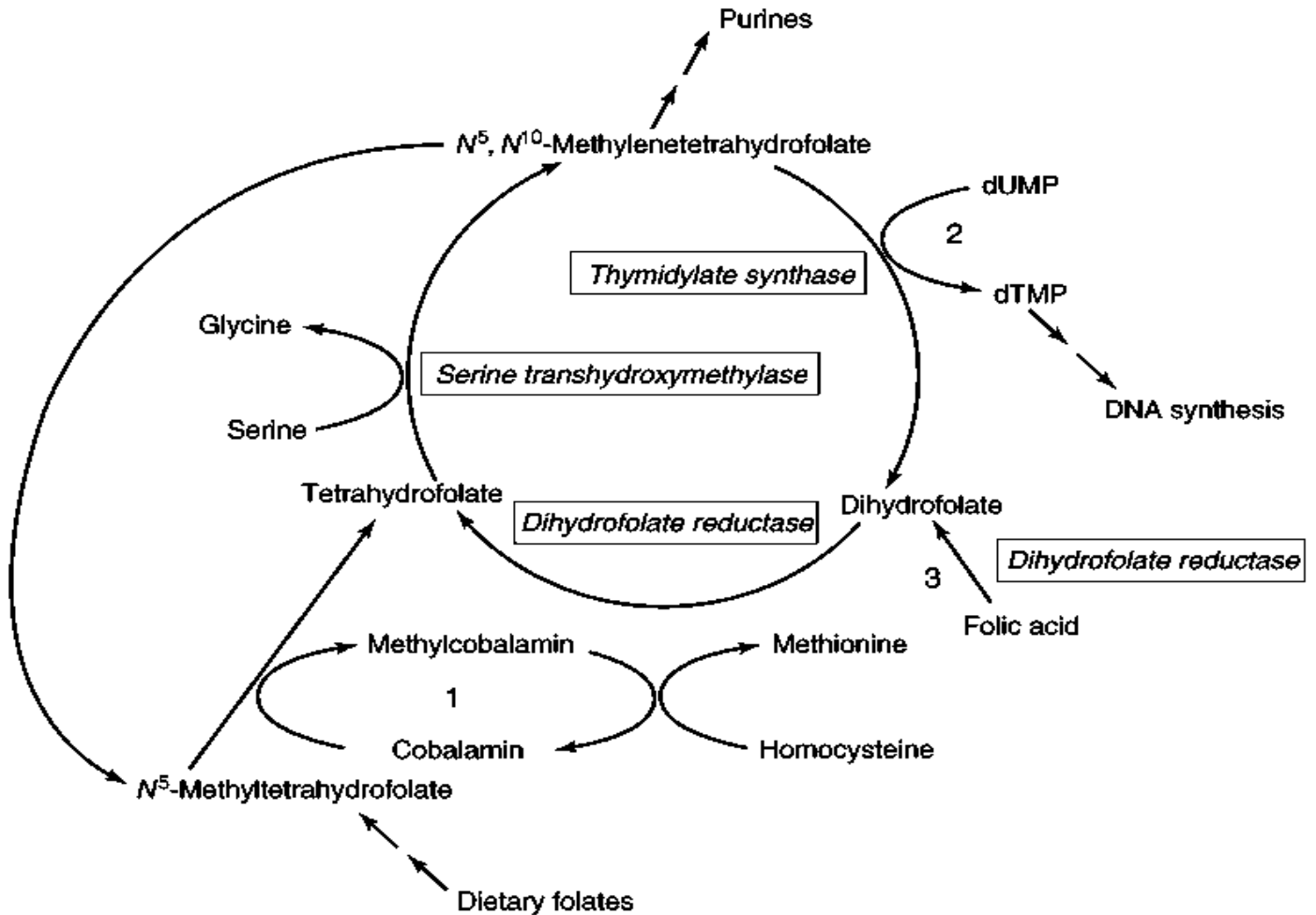
کبچود B_{12} اصطلاحاً باعث *methylfolate trap* می شود.

کبچود B_{12} باعث می شود N^5 متیل تراهایمروفولات به تراهایمروفولات تبدیل نشود، در نتیجه مهار سنتز پورین ها و DNA و مهار تقسیم سلولی در سلول های با تقسیم بالا اتفاق می افتد.

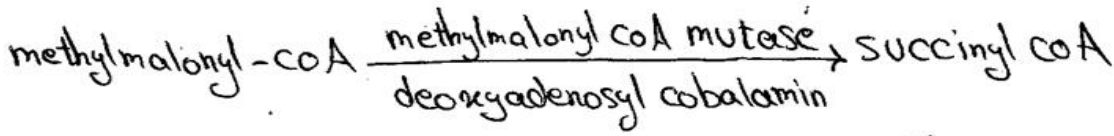
در افرادی که نقص B_{12} دارند میزان هیدرومتیلوم \uparrow می یابند. (استفاده از این ملقود برای تأیید نقص B_{12})

در کبچود B_{12} چون میکل سنتز متیلوم مختل می شود، می تواند کبچود متیلوم همراه است با بروز علائم فلوروپیکر آنمی ناشی از کبچود B_{12} .

آنمی مگالوبلاستیکی که به دنبال نقص B_{12} ایجاد می شود با مصرف آنزولون فولیک اسید کنترل می شود. البته فقط آنمی کنترل می شود و علائم عصبی و روانی اش باقی می ماند.



• عملکرد ④ ویتامین B₁₂ :



- تبدیل متیل مالونیل کوآنزیم آ به سوکسیلیل کوآنزیم آ در یک تنفسی

- در معادله تنفسی B₁₂ سطح سری و ادراری متیل مالونیک اسید ↑ (پسین ماز متیل مالونیل کوآنزیم آ است)

• مشخصات آزمایشگاهی آنمی ناشی از کمبود B₁₂ :

- MCV > 100

- MCHC نرمال یا ↑

- کوبالامین سرم > 150

- هدمیتوب سرم < 13

- سطح سری متیل مالونیک اسید < 0.4

- سطح ادراری متیل مالونیک اسید < 10/6

• علائم نورولوژیک ناشی از کمبود B₁₂ :

ضعف - پاراستزی - عدم تعادل - اسپاسم

• آزمون متیلینگ : منسب جذب و دفع ادراری B₁₂ در 24h

مرحله اول : کوبالامین radiolabeled (C¹⁴) بصورت خوراکی استفاده می شود همراه با تزریق عضلانی

دوز بالای unlabeled B₁₂ (1000mcg) این تزریق عضلانی تمام کننده های B₁₂ را اشباع می کند .

بنابراین در 24h دفع ادراری کوبالامین رادیولینیل اندازه گیری می شود . در فرد نرمال حداقل 10%

کوبالامین رادیولینیل در عرض 24h دفع ادراری می شود . اگر کمتر دفع شود فرد مبتلا به آنمی فقر B₁₂

(مگالوبلاستیک) است .

مرحله دوم : استفاده از کوبالامین رادیولینیل خوراکی همراه با تزریق کوبالامین unlabeled همراه با فاکتور داخلی

اگر حداقل 10% کوبالامین رادیولینیل دفع نشود فرد مبتلا به آنمی Pernicious است .

- یعنی اگر فقط مرحله اول منفی شود ← فقر B₁₂

اگر فقط مرحله دوم منفی شود ← آنمی Pernicious

اگر هر دو منفی شود ← فقر B₁₂ همراه با آنمی Pernicious



* اللهم اعنا صمتاً آمناً و زيارت بنظر من ربي ! اولی استاد اینجمنی کفن ! *

• عوامل کمبود B12 :

- سوءتغذیه عامل نهی در تریخ فائورد اقلی (آبنی pernicious)

- کاستریتومی

- سندرم های malabsorption (مانند رژیم های کبیاده ضایعی شدید)

- بیماری التهابی روده

- زکتن المیوم

• فرم های دارویی ویتامین B12

- بیانوکلیدالامین

- هیدروکسی کوبالامین (فم ارجع چون انتقال پریشین بالانتر و نیمه عمر طولانی تر)

100-1000 mcg عضلانی روزانه یا روز در میان به مدت 1 تا 2 هفته تا زمانی که ذخایر کبیسی اشباع شود.

سپی درمان نگهدارنده : - فرم خوراکی بصورت 1000 mcg روزانه

- فرم تزریقی بصورت 100-1000 mcg ماهی یکبار تزریق عضلانی

- اثر علانی فورولوزیک تبیت می باشد توصیه می شود در درمان نگهدارنده در 6 ماه اول تنفیق عضلانی بجای

یکبار در ماه هر یک تا دو هفته انجام شود.

• فولیک اسید

- نقش در سنتز آسیدانیدها، پورینها، DNA، کوفائورد در انتقال گروه های کربنی

- کمبود فولات چه مشکلاتی می آورد؟

- آبنی گلوبولاستیک

- نقعی های congenital (neural tube defects) (NTDs)

- بیماری های عروقی (هایپرهموسیتینمی با stroke و IHD می شود)

• نام بییمیایی فولیک اسید : Pteroylglutamic acid

در فرد نرمال 20mg - 8 در کب و ... ذخیره دارد

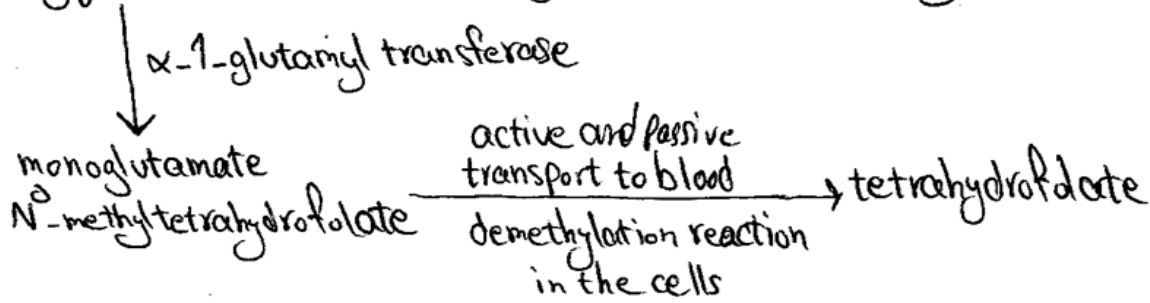
دارای دفع ادراری بالا و هضمی دفع از مضع . برفلاف آبی B12 که تا تابولیم ندارند

فولیک اسید محول تا تابولیم هم می شود . بنابراین نقعی فولات خود را سریعتر نشان می دهد



جذب فولیک اسید از پروتئینها رُند است.

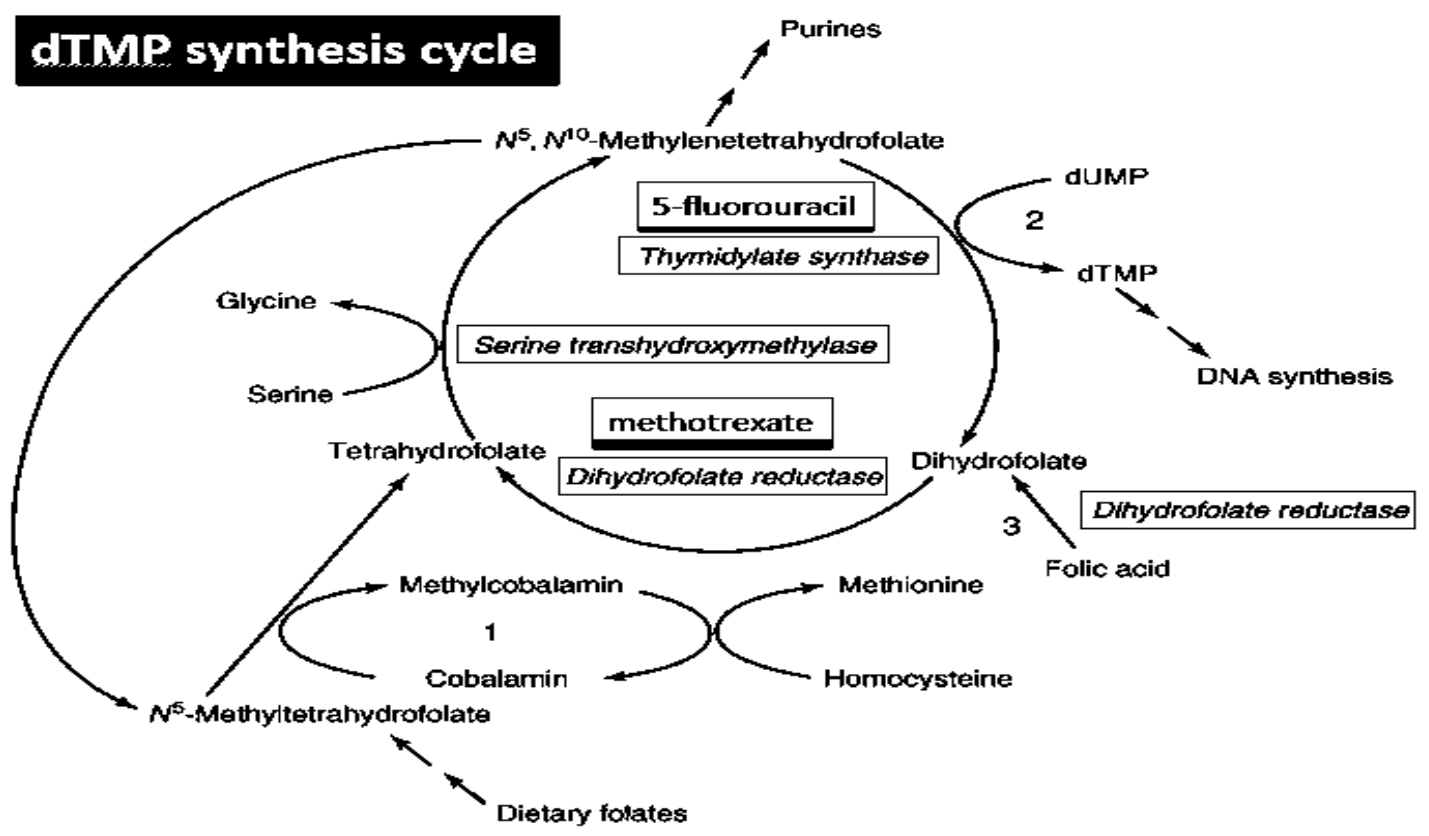
Polyglutamate forms of N⁵-methyltetrahydrofolate (dietary folates)



توضیح: فولات خوراکی (N⁵ متیل تراهایدروفولات) که در عمل به پلی گلوتمات است، در دست نامرآتیم آلفایک گلوتامیل ترانزیتراز تبدیل به مونوگلوتمات N⁵ متیل تراهایدروفولات می شود. این پلی گلوتمات می شود و تبدیل به Mono می شود. بطور فعال و غیرفعال از طریق سلول های جدار روده وارد خون می شود و در داخل سلول های روده واکتس دیمتیلایسون صورت می گیرد. پس بصورت تراهایدروفولات وارد خون می شود.

کمبود فولات ایجاد آنمی گلاوبلاستیک می کند. فرقی با آنمی گلاوبلاستیک ناشی از کمبود B₁₂ این است که علائم نورولوژیک ایجاد نمی کند.

dTMP synthesis cycle



توضیح نکات: داروهای که به عنوان آنتاگونیست‌های فولیک اسید مطرح هستند.
متوترونات: مهارکننده‌ی دی هیدروفولات ردوکتاز

- عدم مصرف فولیک اسید به مدت ۶-۸ ماه می‌تواند آهن مگالوبلاستیک ایجاد کند
- سطح سببی فولات را می‌توان اندازه‌گیری کرد (دقیق نیست)
- اندازه‌گیری سطح ABC Plate دقیق‌تر است (اولی صفت است)
- کاربرد فولیک اسید در چه افرادی ایجاد می‌شود؟

- زنان حامله
- سندرم های malabsorption
- مصرف مزمن الکل (↑ کاتابولیسم فولیک اسید)
- نارسایی کبیر (اختلال در ذخایر فولیک اسید)
- آنتی بیهولتیک
- بیماری کلیوی

داروها (آنتاگونیست‌های فولیک اسید): متوترونات - تری متوپریم - پیریمیدین -
AED (داروهای ضد صرع) مانند فنیتوئین

• درمان کاربرد فولیک اسید: مصرف روزانه ۱mg فولیک اسید
افرادی که دوزهای بالای بیسمیدرمانی مصرف می‌کنند روزانه ۵mg فولیک اسید

hematopoietic growth factors

- هئمان هورمون‌های گلیکوپروتئینی هستند.
- بردست هئمان اریتروپوئین (افرم نوترکین: $\alpha\beta$ epoetin)
- (G-CSF) granulocyte colony stimulating factor
- (GM-CSF) granulocyte macrophage colony stimulating factor
- IL-11 (دری همی سلول های ضعیفی تا می‌تواند دارو ایستوری مگالاریوت ها)
- romiplostim (آگونیست گیرنده های ترومبوپوئین)



• epoetin α (ارترپوئیتین فونکتیو انسانی (rHuEPO))

- خود ارترپوئیتین باعث واکتگی های آگزیک استفاده نمی شود
- استفاده زیرجلدی ۲ بار در هفته
- در افراد مبتلابه CRF نیمه مجر ۱۳۰-۴۰
- در اثر دیالیز برداشته نمی شود

• darbepoetin α

- نیم گلیکوزیده epoetin α
- نیمه مجر ۲-۳ برابر epoetin α
- یکبار در هفته

• methoxy polyethylene glycol epoetin β

- داخل وریدی یا زیرجلدی ۲ بار در هفته یا حتی ماهی یکبار (نیمه مجری بالاتر از نیمه)

• ارترپوئیتین

- نقش در پرولیفراسیون و differentiation ارتریت ها
- گیرنده از نوع JAK/STAT

- در آنمی های ناشی از CRF استفاده می شود. لازم است همراهی آهن هم استفاده شود. وقتی آزر لازم باشد همراهی فولیک اسید استفاده شود.

- نسبت معکوسی بصورت نیایی بین سطح Hb افزون و سطح سری EPO وجود دارد. ↓ Hb همراه با ↑ نیایی EPO است. کاهش ۷-۹ واحد Hb همراه با افزایش ۲۰-۳۰ واحد EPO است.

- در افراد مبتلابه CRF سطح EPO > 20 IU/L

- در افراد مبتلابه افتلالات مغز استخوان سطح ارترپوئیتین بالا است

- موارد مصرف EPO : ① CRF

② افراد HIV⁺ که zidovudine مصرف می کنند

③ بعد از هر دور سی داری سیلوپایریدیم (سپتی درمانی) (برای کد به ABC⁺ ها

با آنکه سطح EPO در این افراد بالاتر است)

④ برای صرف (آگرفنری می شود اتفاق بی افتد)



GM-CSF.

- multipotential hematopoietic growth factor است. هم رده فیلگرافستیم و هم موندسیتی را تحت تاثیر قرار می دهد. برای ارتقای پلاکت ها و گرانولوسیت ها هم کاربرد دارد. محرک فاکتورهای فیلگرافستیم های بالغ و موندسیتی ها را افزایش می دهد. باعث mobilization در PBSCs می شود.

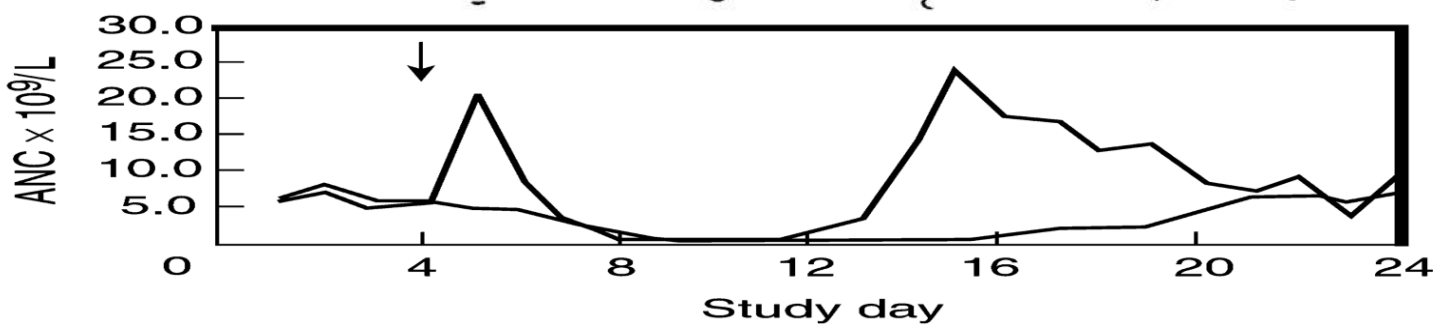
- اما بدلی نسبت به فیلگرافستیم که استفاده از G-CSF ارجحیت دارد.

- کاربرد: در مریض های شیمی درمانی (رژیم های مایلو ماریسو) که افراد دچار نوتروپنی می شوند به دنبال هر مریض می توان از G-CSF یا GM-CSF استفاده کرد.

در مریض ۲۴-۷۲h بعد از اتمام مریض درمانی (G-CSF → ۵ mcg/kg/d) و
 (GM-CSF → ۲۵۰ mcg/m²) روزانه ادامه پیدا کند تا زمانی که ANC (absolute neutrophil count) > ۱۰۰۰ cells/mL

- Peg filgrastim صورت تک دوز ۹mg/cycle

- در افراد مبتلابه AML هم کاربرد نوتروپنی مایلو ماریسو می توان از G-CSF یا GM-CSF استفاده کرد.



توضیح نمودار: در رژیم مایلو ماریسو دانسته به مدت ۳ روز در روز ۴م G-CSF تزریق شده. (خط پایینی تر داروخانه است!) «وتا» peak مشاهده می شود. اولی mobilization است. در می اندازش پرولیفراسیون نوتروفیل ها است.

- بقیه کاربردها: نوتروپنی ناشی از ← (congenital - cyclic neutropenia - MDS - آبلانیک

Autologous stem cell transplantation. برای افرادی که رژیم های مایلو ماریسو استفاده می کنند

- درمان مایلو ماریسو برای افرادی که allogenic bone marrow transplantation دارند از filgrastim یا GM-CSF می توان استفاده کرد.



mobilization of PBSCs for transplantation.
 (G-CSF → ۵-۱۰ mcg/kg/d SC for 4 days)

قبل از رژیم مایلو ماریسو leukopheresis

جمع آوری سلول های CD³⁴ + (یا دره G-CSF باید تزریق شود تا تعداد سلول های CD³⁴ +

برای \uparrow کارایی G-CSF از Plerixafor که آنکونیت گیرنده های کیموتاکسین است (mobilization) همراه با G-CSF استفاده می شود.

• G-CSF و GM-CSF toxicity :

سمیت GM-CSF بیشتر است و افعال بروز کننده علائم در اثر آن بیشتر

- در دست خفگی

- تب

- malaise

- آرتر آلمی

- myalgias

capillary leak syndrome (برای GM-CSF) \leftarrow ادم محیطی و پری کاردیال

- پادگی طحال (نادر)

• megakaryocyte growth factors

- هر دو تان oprelvekin (TIL11) : الی IL11 اختصاصیت بسیار دردهای میلوئیدی و اریترئیدی را هم تحت تأثیر قرار می دهد (multipotential) یعنی هم تعداد نوتروفیل ها و هم پلاکت های خون را \uparrow می دهد. صرف زیرجلدی و نیمه عمر 7-8h دارد. بدلیل امکان ایجاد آنمی باقی کارایی زیادی ندارد.

- Thrombopoietin (TPO) : \uparrow پرولیفراسیون مگاکاریوسیت ها. \uparrow فعالیت پلاکت ها در خون. هم فرم recombinant (انفک) و هم فرم Pegylated (پلی اتیلن گلیکول) آن در دسترس است. متکلیف تولید افو آنمی باقی است که باعث توسعه مستعینی پاندمی می شود.

- TPO receptor (MPL) : از نوع JAK-STAT است. وقتی TPO به گیرنده متصل می شود گیرنده \rightarrow سیگنال می شود و از طریق MAPK pathway پرولیفراسیون و تمایز اتفاق می افتد. MPL هم Viability و هم رشد و تکثیر مگاکاریوسیت ها را \uparrow و در نهایت تعداد پلاکت های خون را \uparrow می دهد.

- TPO آگونیست و آگونیست گیرنده TPO :

• romiplostim \leftarrow یک هو. دیپیراست. domain خارج سلولی گیرنده می

TPO (2 تا پیپتید MPL) را با قسمت Fc از IgG انسانی fuse کرده اند. در واقع اولین بار

یک فرم دارویی بنام Peptid bodies معرفی شدند. یعنی یک پیپتید که قسمت خارج سلولی TPO است



را باید آنتی بادی انسانی fuse می کند . چرا این کار انجام می شود ؟ چون پپیدها نیم عمرشان کوتاه است و همچنین است علیه شان آنتی بادی تولید می شود به سرعت تجزیه می شوند ، قسمت FC اضافه شده نیم عمر را کمی دهد و گفته شده بر علیه Romiplostim هیچ آنتی بادی تولید نفرماید .

Romiplostim اینجینتری بالانمی به کیفیت به PO آرد و بهتر از رافعال می کند . می تواند به علت اینجینتری بالانتر TPO را از سطح پلاکت جدا کند . بنابراین عوارض بر اینکه باعث تکثیر مگاکاریوسیت ها می شود باعث فعال شدن پلاکت های خون نمی شود .

تجربت زیرجلی در تزریق می شود . درجه میسم RE برداشته می شود . نیمه عمر 4-4 روز (دفع کلیوی ندارد)

کاربرد عمدتاً در : Idiopathic thrombocytopenia Purpura

- Eltrombopag : آگونیست ضدکلی TPO است . میت کلیوی بالا دارد . ریک هو را 300 را می دهد .
- می توان خط دوم درمان بعد از Romiplostim است در ترومبوسیتونی پوپورای ایدیوپاتیگ . در افرادی که این دارو مصرف می کنند باید سطح آنتیج های کلبن مانیتور شود .

• کاربرد (rIL11) oprelvelkin :

- افرادی که رژیم های سلولس و پاریس در ایست می کنند برای رساندن سطح پلاکت ها به حد نرمال ، 5 mcg/kg/d

زیرجلی در روز اول بعد از شیمی درمانی تا 2-3 هفته تا زمانیکه $Plt\ count < 50,000\ cells/KL$ برسد

- oprelvelkin toxicity : dizziness-headache-fatigue

cardiovascular effects ← آنتی - دیسین (تعلبات دم ریجی) - آرتی قلبی

عوارض با قطع مصرف برکت می کند . در طولانی مدت ↓ ایمنی (شیمی دارو مشاهده می شود .

• کاربرد Romiplostim :

- ترومبوسیتونی ایدیوپاتیگ مزمن

زیرجلی هفته ای یکبار 1mcg/kg

هفت : $Plt\ count < 50,000\ cells/KL$

- Romiplostim toxicity : سردرد ضعیف

- واکنش های سلولس پلاکت و سلولس لیفراستو در مصرف طولانی



Hematopoietic Growth Factor	Clinical Condition Being Treated or Prevented	Recipients
Erythropoietin, darbepoetin alfa	Anemia	Patients with chronic renal failure HIV-infected patients treated with zidovudine Cancer patients treated with myelosuppressive cancer chemotherapy Patients scheduled to undergo elective, noncardiac, nonvascular surgery
Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF; filgrastim) and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF; sargramostim)	Neutropenia	Cancer patients treated with myelosuppressive cancer chemotherapy Patients with severe chronic neutropenia Patients recovering from bone marrow transplantation
	Stem cell or bone marrow transplantation	Patients with nonmyeloid malignancies or other conditions being treated with stem cell or bone marrow transplantation
	Mobilization of peripheral blood progenitor cells (PBPCs)	Donors of stem cells for allogeneic or autologous transplantation
Interleukin-11 (IL-11, oprelvekin)	Thrombocytopenia	Patients with nonmyeloid malignancies who receive myelosuppressive cancer chemotherapy
Romiplostim	Thrombocytopenia	Patients with idiopathic thrombocytopenic purpura

باران بهانه ای بود که زیر قشربین تا انتهای کوه بیانی
ای کاش نه کوه انتهای دامت و نه باران بیانی ...

مادامه - پوریان مدار

