

(Non steroidal anti inflammatory drugs) NSAIDs

داروهای این دسته از لحاظ ساختاری تفاوت‌های زیادی دارند اما وقتی تجویز می‌شوند می‌توانند اثرات مشابهی داشته باشند و این اثرات مشابه می‌تواند:

۱. اثرات ضد التهابی: (التهاب: به علت عوامل التهاب زا یا صدمات فیزیکی ...) که در موضع التهاب، التهاب را کاهش می‌دهند.
۲. اثرات ضد دردی: حساسیت پایانه‌های حسی را به مدیاتورهای درد کاهش می‌دهند و یا از طریق مرکزی ارسال پیام درد را مقداری تضعیف می‌کنند و اثرات ضد دردی خود را ایجاد می‌کنند.
۳. اثرات ضد تب: (تب: به علت عوامل عفونی یا میکرو ارگانیسم‌ها و یا در بعضی بیماری‌های بدخیم که پروستاگلاندین تولید شده است) نکته: پروستاگلاندینها باعث ایجاد تب می‌شوند.
۴. اثرات ضد پلاکتی: این اثر در بسیاری از داروهای این دسته قابل برگشت است ولی در مورد آسپیرین غیر قابل برگشت است.

مکانیسم این داروها:

مکانیسم کلی اثر این داروها عمل روی فعالیت آنزیم سیکلواکسیژناز است و با بلوک این آنزیم، از ایجاد پروستاگلاندینها جلوگیری می‌کند. یعنی روی عمل پروستاگلاندین‌ها تاثیری ندارند اما عمدتاً روی تولید پروستاگلاندین‌ها عمل می‌کنند و در نتیجه از عملکرد پروستاگلاندینها جلوگیری می‌کنند.

دو دسته سیکلواکسیژناز داریم: **Cox1** و **Cox2**

Cox1

در بسیاری از بافتها به صورت طبیعی وجود دارد و یک نقش فیزیولوژیک دارد و حاصل عمل آن ایجاد پروستاگلاندین‌هاست (در دستگاه گوارش و یا در کلیه‌ها) یک نقش فیزیولوژیک و محافظتی اعمال می‌کند. مثلاً در دستگاه گوارش: PGE2 و PGI2 وقتی تولید می‌شوند می‌توانند باعث تحریک ترشح موسین شوند و ترشح بی‌کربنات را زیاد می‌کنند و ترشح اسید را کم می‌کنند در نتیجه اثر محافظتی در GI ایفا می‌کنند. در کلیه‌ها: در تنظیمات micro circulation کلیه‌ها نقش دارند.

حال اگر ما دارویی مصرف کنیم که تولید سیکلواکسیژناز نوع ۱ را به صورت فیزیولوژیک مختل کند ما انتظار داریم که در این بافت‌ها عوارض جانبی ایجاد شود. یکی از عوارض شایع داروهای NSAID می‌تواند عوارض گوارشی باشد و در تعدادی هم عوارض کلیوی می‌تواند حائز اهمیت باشد به خصوص در دوزهای بالا و طولانی مدت و یا حاصل برخی از تداخلات (به این علت که در آنجا از فعالیت سیکلواکسیژناز جلوگیری می‌کنند).

Cox2

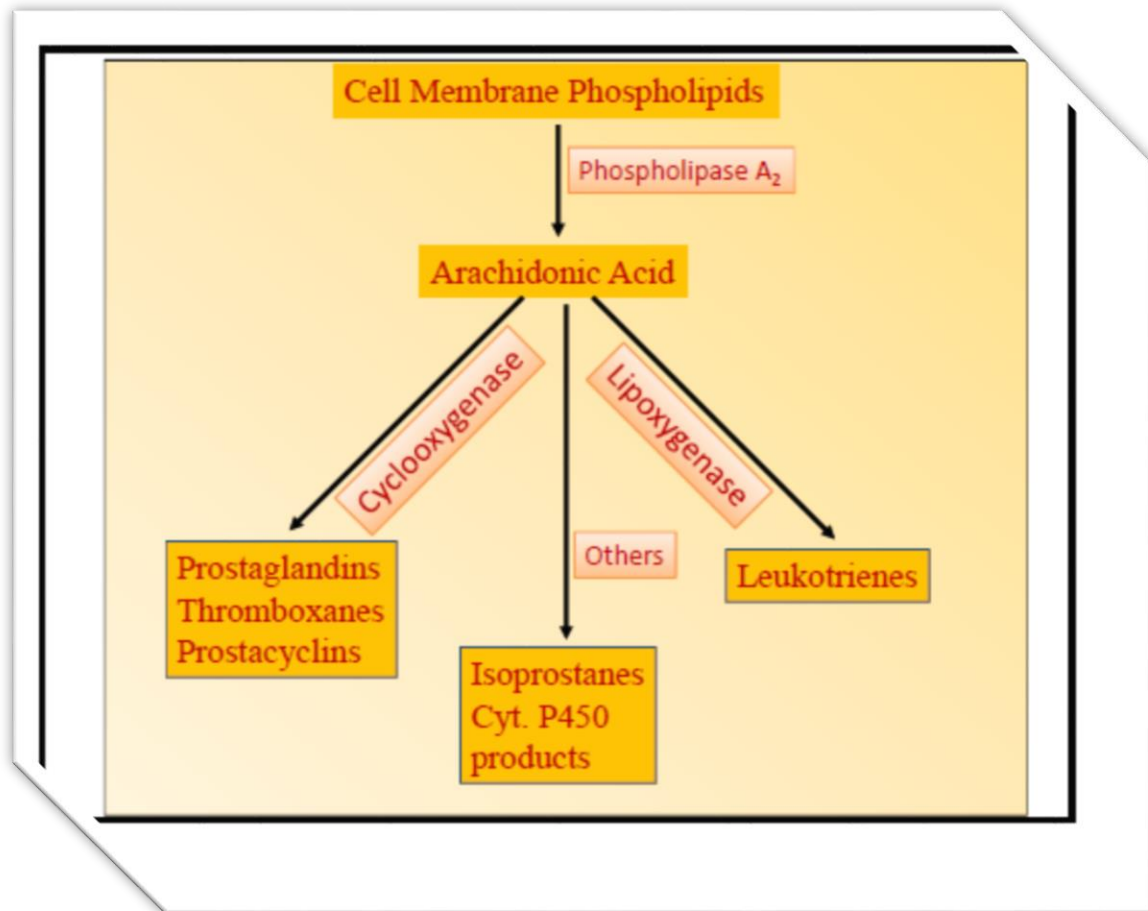
تحت شرایط پاتولوژیک در بافت ایجاد می‌شود و باعث تولید PG (پروستاگلاندین‌هایی) می‌شود که در حالت طبیعی در آن بافت نیست و تولید این PG می‌تواند التهاب و تورم و درد و احتباس مایعات و ... را به دنبال داشته باشد. بسیاری از داروهای ضد درد و غیر استروئیدی‌ها به صورت غیر اختصاصی عمل می‌کنند یعنی در کنار اثراشان در بلوک سیکلواکسیژناز نوع ۲ روی سیکلواکسیژناز نوع ۱ هم اثر داشته و با متوقف کردن آن عوارضی را نیز ایجاد می‌کنند (در کنار اثرات مفید خود که ناشی از بلوک Cox2 است).

امروز تلاش بر این است که داروهایی تولید شود که بتواند Cox2 را بلوک کند مثل خانواده کوکسیب‌ها که تمایل آن

ها برای اتصال به سیکلواکسیژناز نوع ۲ خیلی بالاتر است (نسبت ۲۰۰ یا ۳۰۰ به ۱)

در واقع این داروها با بلوک Cox2 به صورت **Selective** عمل می‌کنند و در نتیجه عمدتاً عوارض داروهای قدیمی NSAID را از خود نشان نمی‌دهند.





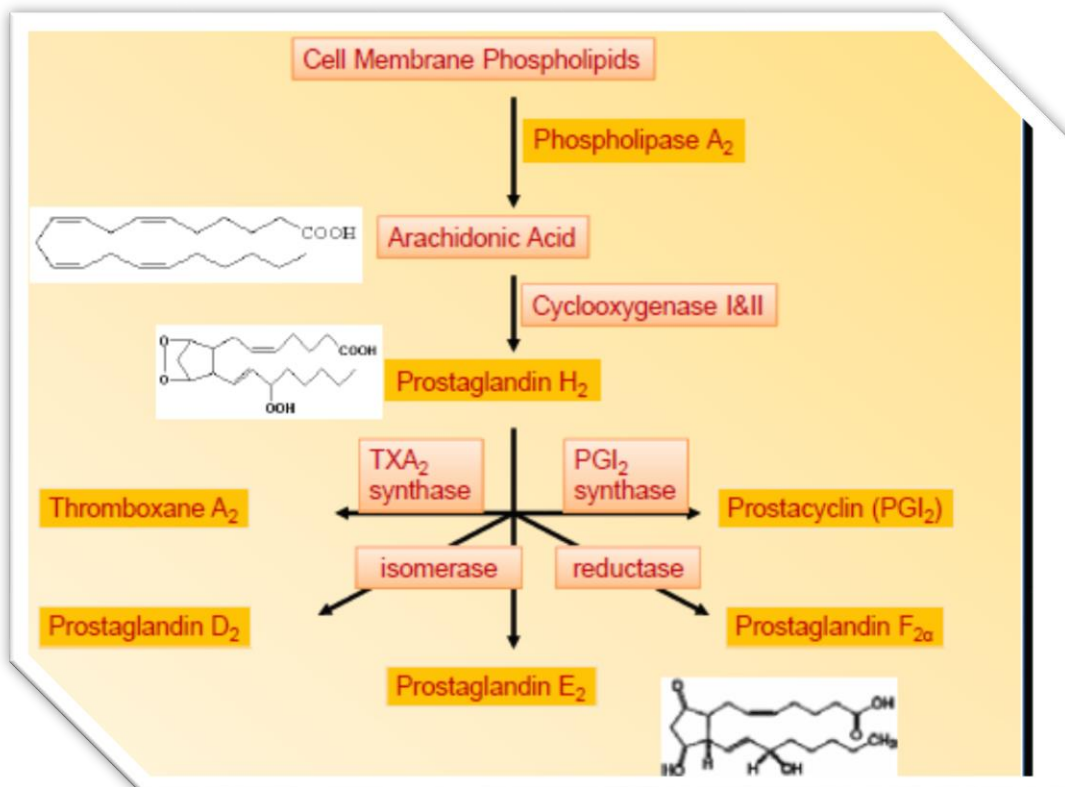
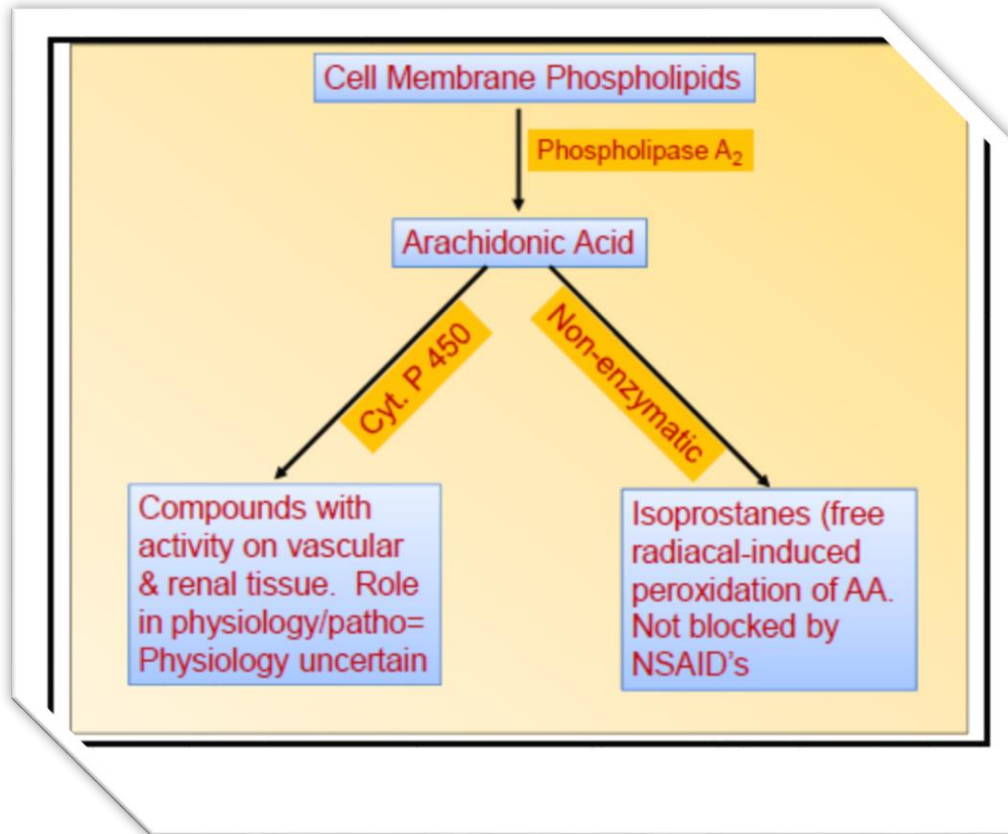
اگر یک سلول طبیعی که هیچ آسیب و ضربه ای به آن وارد نشده را مدنظر قرار دهیم، فسفولیپیدها در غشا به صورت باند شده هستند و آزاد نیستند در نتیجه تحت روند آنزیماتیک قرار نمی گیرند.

اما اگر به علت التهاب و صدمه و شوکهای حرارتی و یا واکنش های hyper sensitivity آسیبی به این سلول وارد شود و جداره ی سلول پاره شود، فسفولیپیدها آزاد می شوند و در اولین مرحله تحت تاثیر فسفولیپاز A₂ قرار می گیرند و آراشیدونیک اسید ایجاد می شود و با تولید این اسید می تواند تحت روندهای آنزیماتیک متعدد قرار گیرد. اگر تحت اثر آنزیم های سیکلواکسیژناز قرار گیرد، انواع و اقسام PG و TXA ها و پروستااسیکلین ها سنتز می شوند و اگر تحت تاثیر آنزیم های وابسته به Cyp450 قرار گیرد، Iso prostans تولید می شود. که این ها زیاد مهم نیستند).

اما اگر تحت اثر آنزیم های لیپو اکسیژناز قرار گیرد، انواع و اقسام لکوترین ها ایجاد می شود که گاهی در تشدید التهاب و کشاندن ماکروفاژها به موضع التهاب می توانند نقش داشته باشند.

دوستان عزیز شکلهای صفحه بعد رو یاد بگیرید.



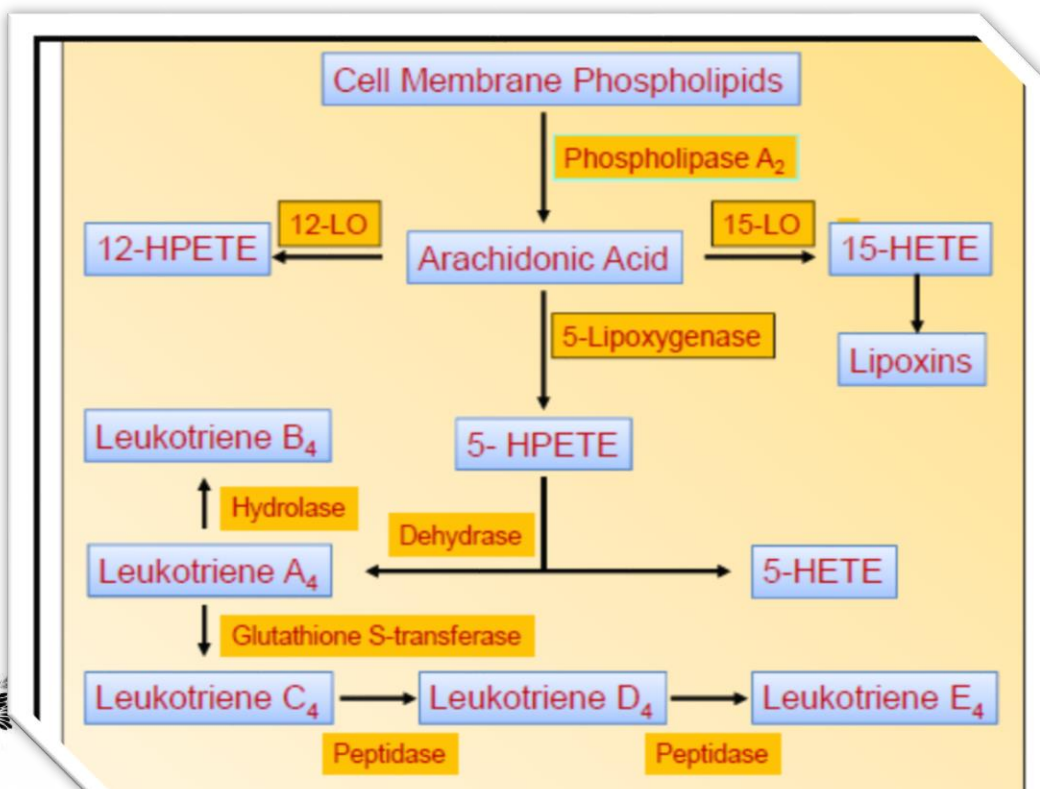


معمولا کورتیکواستروئیدها باعث بلوک فسفولیپاز A_2 می شوند و از تولید آراشیدونیک اسید جلوگیری می کنند و نمی گذارند آراشیدونیک اسید به سمت ایجاد PG و یا لکوترین ها حرکت کند.

اما داروهای NSAID می توانند روی سیکلواکسیژناز نوع I و II و TXA_2 سنتتاز و PGI_2 سنتتاز و ایزومرازها و ردوکتازها اثر بگذارند و از ایجاد و تولید PG جلوگیری کنند اما جلوی عمل PG را نمی توانند بگیرند، به طور مثال: در مدلهای آزمایشگاهی نمونه هایی را با آسپیرین قرار داده اند و بعد از آن PGE_2 را در هیپوتالاموس تزریق کرده اند و مشاهده شده که تب خیلی بالایی ایجاد شد، یعنی علی رغم حضور آسپیرین، تب ایجاد شد و آسپیرین نتوانست جلوی عمل PG را بگیرد پس اینها فقط در تولید PG نقش دارند و جلوی عمل PG را نمی توانند بگیرند. در خانم هایی که دچار دیس منوره (قاعدگی دردناک) هستند، ترشح $PGF_2\alpha$ بیشتر از دیگران بوده و همین باعث تحریک عضله صاف ←رحمی و انقباضات شدید می شود.

اما TXA_2 اگر به صورت نابجا تولید شود، خطر لختهگی و تجمع پلاکت ها را می تواند داشته باشد. و یا اگر پروستاگلندین (PGI_2) به صورت نابجا تولید شود می تواند مشکلاتی را ایجاد نماید مثل آنچه در *Patent Ductus Arterius* (PDA) اتفاق می افتد که در بعضی از نوزادان، کانال سرخرگی باز می ماند که این کانال باید قبل از تولد بسته شود و باز ماندن این کانال باعث می شود که خون سرخرگی به ریه برگردد و نوزاد می تواند دچار مشکل اکسیژن رسانی و کمبود اکسیژن باشد که معمولا به علت بودن یا فعال بودن PGI_2 است که باعث عدم بسته شدن این مجرا می شود که اگر تشخیص صحیح داده و سریع اقدام کنند اندومتاسین، سه دوز تزریق می کنند که اگر بخواهد جواب دهد با تزریق سه دوز جواب می دهد اما اگر اقدام درمانی دیر باشد فقط از طریق جراحی این مجرا را باید ببندند.

روند تولید لکوترین ها :



وقتی غشای سلول دچار آسیب شود و آراشیدونیک اسید آزاد شد می تواند تحت تاثیر آنزیم های لیپو اکسیژناز قرار بگیرد که اگر تحت اثر 15-LO (۱۵ لیپو اکسیژناز) قرار بگیرد لیپوکسین تولید می شود.

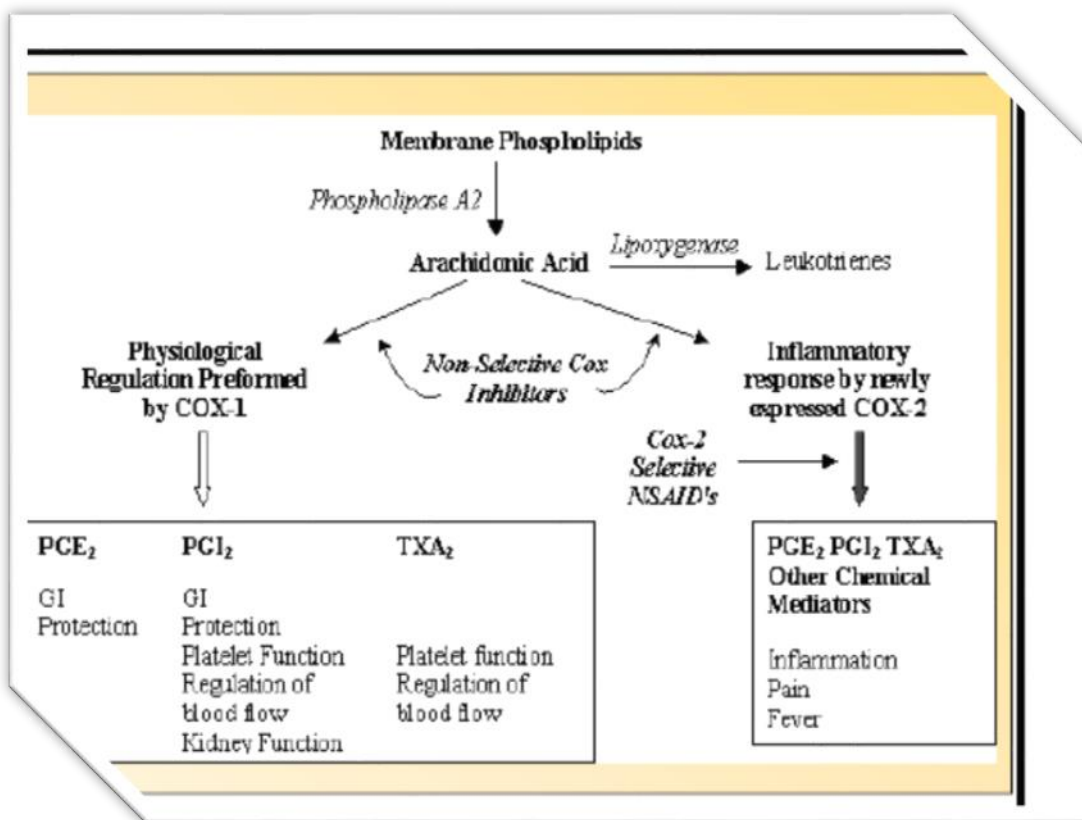
گر تحت اثر 12-LO قرار گیرد ، 12HPETE (12 Hydroxy proxy eico tetra enoic acid) ایجاد می شود.

اگر تحت اثر ۵ لیپو اکسیژناز قرار بگیرد تبدیل به 5 HPETE می شود که در واقع در روندهای بعدی ممکن است تحت اثر آنزیم دیگری قرار گیرد مثلا :

تحت اثر Dehydrase ← لکوترین A4 و این لکوترین تحت اثر Hydrolase به لکوترین B4 تبدیل می شود و یا از طرفی لکوترین A4 تحت اثر Glutathione S- transferase به لکوترین C4 و سپس لکوترین D4 و لکوترین E4 تبدیل می شود.

امروزه مشخص شده در واقع تولید لکوترین ها می تواند باعث تشدید التهاب شود . اگر در ریه ها ایجاد شود می تواند باعث برونکواسپاسم شود که گاهی در کسانی که مشکل ریوی دارند آنتاگونیست لکوترین ها به نام zafirlakast/ montelokast را می توانند استفاده کنند که در واقع برونکواسپاسم یا تنگی نفس را می تواند برطرف کند(اگر علت آن تولید لکوترین ها باشد).

همچنین مشخص شده است که اگر لکوترین B4 تولید شود یک عامل کموتاکسی قوی است که باعث کشاندن ماکروفاژها به موضع التهاب می شود و باعث تشدید التهاب و خواهد شد.



اگر آراشیدونیک اسید تحت اثر سیکلواکسیژناز نوع ۱ قرار گیرد می تواند PG هایی را که نقش فیزیولوژیک دارند تولید کند(در بافتی که این PG به طور فیزیولوژیک تولید می شوند) مثلا :

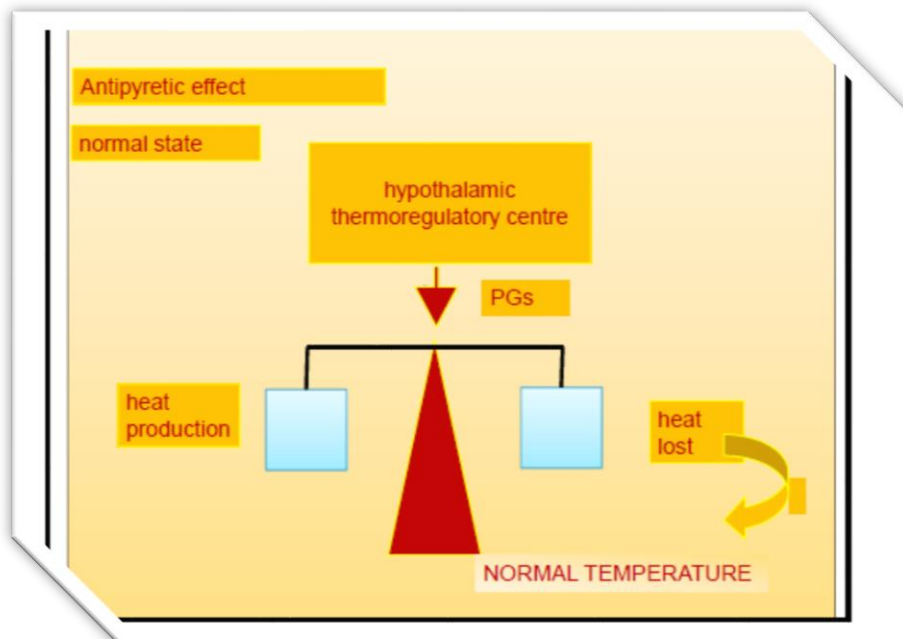


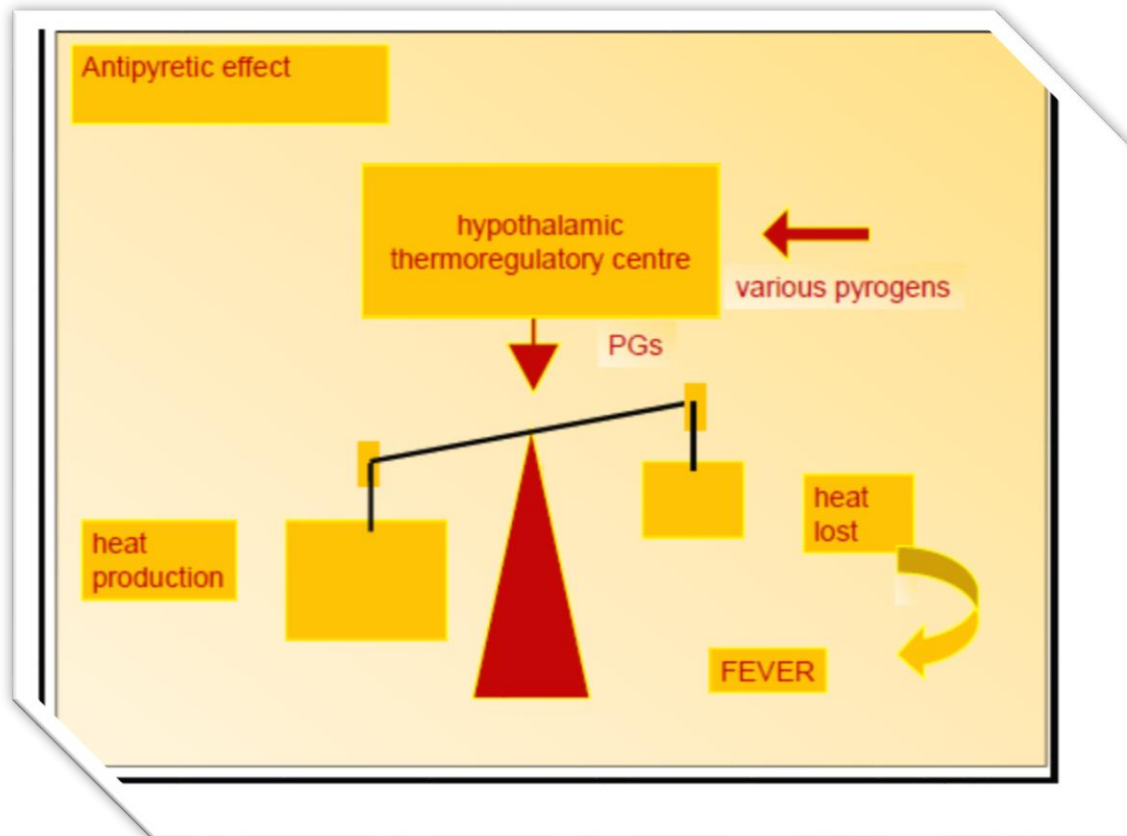
در دستگاه GI که نقش protective ایفا می کنند، هم PGE₂ و هم PGI₂ در کلیه ها هم PGE₂ و PGI₂ می توانند آنزیم آنژیوتانسین نوع ۲ را بلوک کنند و از اثرات انقباضی شدید آن جلوگیری می کنند و همچنین از ایجاد نکروز در بافت کلیه جلوگیری می کنند.

حال اگر داروی NSAID مصرف کنیم جلوی تولید این PG در قسمت هایی از بافت کلیه گرفته می شود و مشکلاتی را می تواند ایجاد کند و در نهایت خطر نکروز قسمتهایی از بافت کلیه را می تواند باعث شود. TXA₂ اگر به صورت فیزیولوژیک در خونریزی ها ایجاد شود ← جلوی خونریزی را می گیرد و باعث انقباض عروق قسمت ضایعه می شود. اما اگر تحت شرایط پاتولوژیک (یعنی شرایطی که در بافت وجود ندارد) تولید شوند می توانند باعث ایجاد التهاب، درد و تب شوند.

اثرات NSAID :

یکی از اثرات این داروها اثرات ضد تب آنهاست که معمولاً وقتی که یک عامل پاتوژن وارد بدن می شود باعث تحریک ماکروفاژها می شود و با تحریک و فعال شدن این ماکروفاژها اینترلوکین ۱ (IL-1) ترشح می شود و IL-1 به هیپوتالاموس مهاجرت می کند و در آنجا باعث تولید PGE₂ می شود. وقتی PG ایجاد شد set point حرارتی به هم می ریزد یعنی set point که در ۳۷ درجه تنظیم بود حالا در ۳۷/۵، ۳۸ یا ۳۹ و یا ۴۰ درجه برقرار می شود و اینجاست که توازن بین تولید و از دست رفتن گرما به هم می ریزد و تب ایجاد می شود.

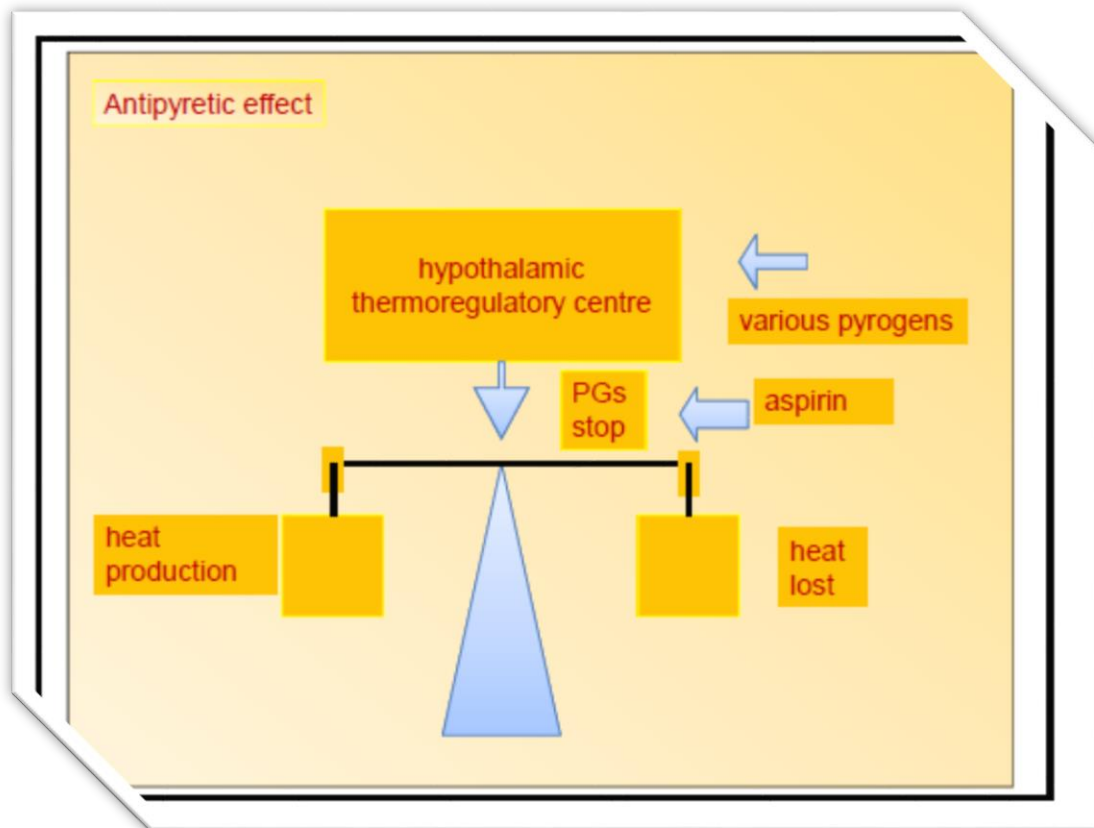




داروهای NSAID معمولا :

- ① در حرارت پایه ای بدن هیچ تاثیری ندارند یعنی درجه حرارت را از ۳۷ پایین تر نمی آورند.
 - ② در هایپرترمی که به علت آفتاب زدگی یا مصرف بعضی از داروها مثل هالوتان یا سوکسینیل کولین یا آتروپین و یا شوکهای حرارتی ایجاد می شود NSAIDs هیچ اثری ندارند و پزشک هیچ وقت مجاز نیست در این گونه مواقع NSAID را به عنوان ضد تب تجویز کند چون تاثیری ندارد و فقط عوارض را زیاد می کند.
- در هایپرترمی ها بایستی با اسفنج آب سرد بدن بیمار را خنک کرد تا درجه حرارت پایین بیاید و یا یک Ca آنتاگونیست به نام دانتولن سدیم را بکار برد. (تنها Ca آنتاگونیستی است که در هایپرترمی می تواند خوب اثر گذارد و از ورود Ca به داخل سلول جلوگیری می کند و می تواند سوخت و ساز سلولی را کاهش دهد و حرارت ایجاد شده را کم کند).





حال وقتی یک داروی NSAID مثل آسپیرین (اثر ضد تبی) استفاده کنیم جلوی تولید PG را می گیرد و در نتیجه دوباره set point حرارتی به حالت طبیعی برمی گردد و اثر ضد تبی می تواند ظاهر شود.

اثرات آنالژزیک داروهای NSAIDs :

① محیطی
② مرکزی

اثرات محیطی:

حساسیت پایانه های حسی را به مدياتورهای دردزا (مثل برادی کینین) کاهش می دهند و در قسمتهایی که دچار التهاب شده اند با ایجاد اثرات ضد التهابی می توانند این اثر را مقداری تشدید کنند و گاهی در مسیر درد به تالاموس و کورتکس می توانند اثر تضعیفی اعمال کنند و در نهایت می توانند اثرات ضد دردی را به وجود آورند.

گاهی مشاهده می شود ه وقتی داروهای NSAID با داروهای ضد درد و مخدر استفاده شود، این اثر ضد دردی بیشتر مشاهده می شود (تشدید می شود).



کاربرد NSAIDs :

- ◆ در التهاب های مفصلی
- ◆ دردهای عضلانی
- ◆ دردهای پیرامون عروقی
- ◆ سردردها
- ◆ دندان درد و تورم لثه
- ◆ دیس منوره

وگاهی همراه با بعضی داروهای ضد درد مخدر اگر لازم باشد از این داروهای NSAID هم استفاده می کنیم. اگر درد شدید و همراه التهاب باشد اگر هر کدام از داروهای مخدر و NSAID به تنهایی استفاده شود ممکن است خوب تاثیر نکند و برای اینکه پروسه ی ضد دردی کامل شود نیاز هست ترکیبی از ضد درد مخدر و غیر مخدر را با هم استفاده کنیم تا روند ضد درد کامل شود.

گاهی بعضی از فراورده ها به صورت فرمولاسیون آماده هستند مثل استامینوفن کدئین و یا آسپیرین کدئین و یا خود پزشک دوزبندی کند (یعنی دوز مشخصی از ضد درد مخدر و NSAID را برای بیمار تجویز کند).

یکی دیگر از اثرات این داروها اثر ضد التهابی است که معمولا در التهاب ها ، تورم و vasodilation و درد شدید در موضع می تواند وجود داشته باشد که حاصل فعالیت Cox2 است که باعث ایجاد پروستاگلاندین هایی می شود که در شرایط فیزیولوژیک در آن بافت وجود نداشته است.

داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی Reduce immune response را هم سبب می شوند.(اسلاید)
اثر ضد التهابی نیاز به دوز خیلی بالاتری دارد و مقداری آهسته تر از اثرات ضد دردی و ضد تبی ظاهر می شود.

عوارض NSAIDs :

این داروها را حتی اگر از طریق تزریقی هم تجویز کنیم عوارض آنها می تواند در GI ظاهر شود یعنی وارد جریان سیستمیک می شوند و به کلیه و GI که برسند جلوی تولید PG که به طور فیزیولوژیک ساخته می شد را می گیرند. در دوزهای بالا (وابسته به دوز) و مصارف دراز مدت یکی از عوارض شایع آنها می تواند عوارض گوارشی باشد. در دوزهای بالاتر می تواند عوارض کلیوی هم ظاهر کند.

عوارض گوارشی :

سوء هاضمه یا دیس پپسی ، اسهال ، تهوع و استفراغ و در یک پنجم افراد مصرف کننده می تواند خطر آسیب مخاط معده و دوازدهه و التهاب این نواحی و حتی خونریزی و خطر perfusion یا سوراخ شدگی وجود داشته باشد به علت جلوگیری از تولید PG های محافظتی. وقتی مصرف یک هفته یا ده روز باشد زیاد مهم نیست اما وقتی بیمار باید دوز بالا برای ماهها و یا سالها مصرف کند حائز اهمیت است. در این حالت اگر نیاز باشد، آنالوگهای PG را به رژیم درمانی اضافه می کنند تا عوارض گوارشی را کاهش دهد و یا از بلوک کننده های پمپ پروتون مثل امپرازول و پنتاپرازول و استفاده می کنند که عوارض گوارشی را به حد اقل کاهش دهد.

عوارض پوستی :

واکنش پوستی و بثورات جلدی ، کهیر و آثاری شبیه به آنچه در hyper sensivity وجود دارد، مشاهده شود.



عوارض کلیوی :

به خاطر جلوگیری از تولید PGE_2 و PGI_2 (که این PG می تواند جلوی عمل آنژیوتانسین ۲ را بگیرند و از اثر انقباضی آن در قسمتهای بافتهای کلیه جلوگیری می کنند) به علت اینکه PGها تولید نمی شوند ، تنظیمات *micro circulation* به خصوص وقتی اثرات آنژیوتانسین ۲ افزایش پیدا کند می تواند نفروپاتی ناشی از ضددردها و یا نفریت مزمن و نکروز بافت پاپیلاری کلیه شود و به همین علت بسیاری از داروهای NSAID کنار گذاشته شده اند مثل فن استین که اثرات ضددرد و ضدتبی خیلی خوبی داشت و عوارض گوارشی آن کم بود اما بعد از مدتی مشاهده شد که شروع عوارض کلیوی با آن بالاست. پس، فن استین کنار گذاشته شد و متابولیت آن به نام استامینوفن به مقدار زیادی در دسترس قرار گرفت.

داروهای پر مصرف تر NSAIDs شامل :

Salicylate : سردسته آنها آسپیرین یا سالیسیلیک اسید است که در ابتدا وقتی دم کرده ی پوست بید را استفاده می کردند مشاهده کردند اثرات ضددردی خیلی خوبی دارد و تحقیقات انجام شده نشان داد که این اثرات ضد تبی می تواند به علت *Glycoside salicine* باشد که جزء اصلی سالیسیلات جدا شد و از روی آن استیل سالیسیلیک اسید و املاح Mg سالیسیلات و Na سالیسیلات و کولین سالیسیلات تولید شد و امروزه زیاد استفاده می شود.

معمولا داروهای خانواده NSAID به صورت نمک آنها مورد استفاده قرار می گیرند مثلا هیچ گاه اسید سالیسیلیک را استفاده نمی کنیم زیرا عوارض گوارشی خیلی بالایی دارد اما منیزیم ، سدیم و کولین سالیسیلات می تواند به وفور استفاده شود.

متیل سالیسیلات و یا منتول سالیسیلات فقط به صورت موضعی استفاده می شوند . در مناطقی از بدن که دچار کوفتگی است برای افزایش خونرسانی و تسکین مورد استفاده قرار می گیرد.

● **آسپیرین** : سر دسته این داروها آسپیرین است که بیش از ۱۰۰ سال است که استفاده می شود. جذب خوب و (PB Protein Binding) بالایی دارد و نیمه عمر خیلی کوتاهی دارد (۱۵-۲۰ دقیقه).

بعد از جذب تبدیل به سالیسیلات می شود که جزء اصلی در واقع همان سالیسیلات است که می تواند تحت روندهای دیگر آنزیماتیک و متابولیسم قرار گیرد. معمولا خود دارو و متابولیت های فعال در دوزهای ۴ h ساعت نیمه عمر دارند به خاطر این که کینیتیک دفع آن از کینیتیک درجه ۱ تبعیت می کند اما وقتی دوز را بالا می بریم مسئله اشباع شدن اتفاق می افتد و کینیتیک دفع از درجه ۱ به درجه صفر تبدیل می شود در نتیجه مشاهده می شود که نیمه عمر یکدفعه ۱۵-۲۰ ساعت می شود که معمولا این افزایش نیمه عمر دارو در دوزهای بالا مثلا ۳-۴ gr در روز یا بالاتر ممکن است اتفاق بیفتد.

عوارض آسپیرین :

شایعترین ، عوارض گوارشی است به صورت دل درد و دل پیچه و سوزش سردل و التهاب و خطر خونریزی .

اگر دوز مقداری از حد درمانی بالاتر باشد، مسمومیت ملایمی به نام *سالیسیلیسم* (salicylism) ایجاد می کند که به صورت سردرد، سرگیجه و تهوع و مشاهده *tinnitus* (شنیدن صداهایی مث صدای یخچال در گوش) است.

معمولا اگر سالیسیلیسم در فردی مشاهده شد نیاز به قطع دارو نیست و با کاهش دوز مشکل برطرف می شود اما اگر دوز خیلی بالا رود علاوه بر سالیسیلیسم ، بهم خوردن آب و الکترولیت بدن ، هایپوترمی ، هیجان و لرزش ، تشنج و کما هم می تواند اتفاق بیفتد که می تواند خطرناک باشد.



گاهی در گذشته بعضی از افراد به علت تب از آسپیرین (ضدتب) استفاده می کردند و هاپرترمی که ایجاد می کرده را به پایین بودن دوز دارو نسبت می دادند و بیشتر مصرف می کردند و شدت مسمومیت افزایش پیدا می کرد.

سندروم Reye's : به علت مصرف این داروهاست که گفته می شود بهتر است سالیسیلاتها و آسپیرین را به عنوان ضد تب حتی در افراد بالغ که عفونت های ویروسی و آنفولانزا دارند استفاده نکنیم به خصوص در بچه ها به این علت که می تواند ضایعات شدیدی را در مغز و کبد بروز دهد که در ۴۰-۲۰ درصد موارد ممکن است منجر به مرگ شود پس، باید از داروهای دیگر مثل استامینوفن و خانواده ی کوکسیب ها استفاده کنیم.

این سندروم در واقع به دنبال مصرف آسپیرین برای بیماران آبله مرغان و آنفولانزا در بچه ها ایجاد می شود.

واکنش های آلرژیک : در بعضی از افراد اتفاق می افتد که می تواند شدت های متفاوتی از علائم پوستی تا علائم تنفسی داشته باشد ، در این گونه موارد اگر شخص به آسپیرین واکنش حساسیتی نشان دهد می تواند حساسیت متقاطع به سایر داروها داشته باشد مثلا اگر کسی به آسپیرین حساسیت داشته باشد می تواند به بروفن و پیروکسیکام نیز حساس باشد. در این میان این حساسیت متقاطع به استامینوفن و celecoxib مشاهده نمی شود و می توانیم از این ها به عنوان ضد درد به جای آسپیرین و بروفن ... استفاده کرد.

کاربرد آسپیرین :

- ✓ **ضد پلاکت** : نیاز به دوز بالا ندارد و ۸۰-۱۰۰ mg کفایت می کند حتی بعضی از کتب دو ۴۰ mg را هم برای این اثر کافی می دانند اما به خاطر کفایت عمل از دوز ۸۰-۱۰۰ استفاده می کنیم .
- ✓ **ضد درد و ضد تب** : نیاز به دوز بالا ندارد ، ۵۰۰ mgr هر ۴ تا ۶ ساعت در روز استفاده شود.
- ✓ **ضد التهاب** : نیاز به دوز بالا دارد ۴-۳/۵ gr در روز یا بالاتر که گاهی ممکن است بیمار نتواند این دوز بالا را تحمل کند ، پس از دارویی که عوارض گوارشی کمتری دارد استفاده می شود.
- ✓ **اثرات یوریکوزوریک /ارویی** : آسپیرین در دوزهای بالا (۲gr) می تواند دفع اسیداوریک را بیشتر کرده (اسید اوریک را کاهش دهد) اما اگر دوز کمتر از این مقدار باشد، نه تنها در نقرس مفید نیست بلکه می تواند بیماری را تشدید کند به خاطر اینکه دفع اسید اوریک را کاهش می دهد.

آسپیرین وقتی در بدن جذب شود تبدیل به سالیسیلات می شود ، سالیسیلات می تواند در روند متابولیسم تبدیل به سالیسیلیک اسید و ژنتیزیک اسید شود. ژنتیزیک اسید معمولا یک درصد روند متابولیسم را تشکیل می دهد که بیشتر پولا هستند و نیاز به پیدا کردن التهاب نیست اما سالیسیلیک اسید و خود سالیسیلات چون اسیدهای ضعیفی هستند، اگر مسمومیتی به آسپیرین پیش بیاید یکی از اقدامات درمانی ما این است که از قلیایی کننده های PH ادرار استفاده کنیم. باز جذب آنها کاهش پیدا می کند و باعث می شود که آسپیرین و متابولیت های آنها زودتر از بدن خارج شوند و نفوذ آنها به مغز و CNS کاهش پیدا می کند.

• استامینوفن :

اثرات ضد دردی و ضد تبی دارد اما ضد پلاکتی و ضد التهاب ندارد . سپس مشخص شد که استامینوفن در یک محیط غنی از پراکسید عمل نمی کند و نمی تواند آنزیم سیکلواکسیژناز را مهار کند. پس در محیط چون میزان پراکسید ها زیاد است، خوب عمل نمی کند ولی در مغز و مراکز عصبی چون میزان پراکسیدها کم است می تواند در آنجا اثر به صورت ضد دردی و ضد تبی داشته باشد.

استامینوفن معمولا از طریق خوراکی تجویز می شود و در کبد متابولیزه می شود و نیمه عمری حدود ۲-۴ ساعت دارد و عوارض گوارشی آن از آسپیرین در دوزهای درمانی کمتر است و بهتر استفاده می شود و حساسیت متقاطع که آسپیرین و سایر ترکیبات دارند در استامینوفن مشاهده نمی شود پس می



توان به عنوان ضد درد و ضد تب جایگزین آسپیرین کرد و سندروم Reye هم با استامینوفن ایجاد نمی شود ، پس در تب بچه ها یک داروی مناسب است.

اما نکته ای که در رابطه با استامینوفن باید توجه کرد ، عوارض کبدی داروست. به این صورت که :

۱۵ gr استامینوفن می تواند مرگ آور باشد اما عوارض کبدی آن می تواند در دوزهای بالاتر از ۵ gr در روز ایجاد شود یعنی اگر کسی بیش از ۵ gr دارو مصرف کند در ساعات اولیه ممکن است دچار تهوع و استفراغ و... شود و بعد از ۲۴ تا ۴۸ ساعت عوارض کبدی دارو خود را نشان می دهد. چرا؟

به این علت که مشخص شده است عوارض کبدی دارو به خاطر ایجاد یک رادیکال آزاد به نام N-acetyl parabenzo quinone imine است که این رادیکال آزاد اگر تولید سود و خنثی نشود به سلولهای کبدی حمله می کند و باعث صدمات کبدی می شود.

معمولا افراد الکلی نسبت به افراد عادی به عوارض کبدی استامینوفن حساسترند. پس اگر فرد الکلی استامینوفن را Overdose کند به احتمال زیاد شروع عوارض کبدی بیشتر از افراد عادی است.

در اینگونه موارد ما باید ذخایر گلوتاتیونی کبد را مجددا احیا کرده که این مسئله می تواند با تجویز تزریقی ویا خوراکی (بسته به شرایط) N استیل سیستئین یا acetyl cysteine یا متیونین انجام شود. این ها ذخایر گلوتاتیونی کبد را احیا کرده و جلوی عمل رادیکال های آزاد را می گیرند. تمامی اقدامات درمانی ما هنگامی ارزشمند است که عوارض کبدی ایجاد نشده باشد.

پس ، استامینوفن عوارض گوارشی کمتر ، قابل تحمل تر ، می تواند جایگزین مناسب ضد درد و ضد تب باشد، خطر بروز سندروم Reye با آن وجود ندارد اما در بعضی از افراد خود استامینوفن می تواند واکنش های *hyper sensivity* ایجاد کند که خیلی نادر است ولی اگر ایجاد شود بسیاری از داروهای دیگر را که ترکیبی مشابه استامینوفن دارند را نباید استفاده کرد.

عوارض کبدی دارو چگونه ایجاد می شود؟

استامینوفن وقتی در دوزهای درمانی استفاده شود عمده ی آن در داخل بدن به صورت کونژوگه های سولفات و کونژوگه های گلوکورونات در می آیند و از طریق ادرار دفع می شوند و کمتر از ۵ درصد ممکن است تحت روندهای آنزیماتیک وابسته به Cyp450 به رادیکال آزاد تبدیل شوند. این رادیکال آزاد تحت اثر سیستم گلوتاتیونی کبد قرار می گیرد و کونژوگه می شود و صدمه ای وارد نمی شود(به صورت کونژوگه های مرکاپتورات ، سولفات، گلوکورونات دفع می شوند).

در overdose دارو، مسیر کونژوگه های سولفات و گلوکورونات دچار اشباعیت می شوند و عمده ی روند در مسیر تولید رادیکال آزاد قرار می گیرد و میزان زیادی رادیکال آزاد تولید می شود تا زمانی که ذخایر گلوتاتیونی کبد هست این رادیکال آزاد مشکلی ایجاد نمی کند اما با اتمام این ذخایر به سلولهای کبدی حمله کرده و باعث تخریب سلولهای کبدی و بروز عوارض کبدی می شود.

• Ibuprofen :

به عنوان ضد درد ، ضد تب و ضد التهاب استفاده می کنیم و به صورت برگشت پذیر اثرات ضد پلاکت دارد و قابل تحمل تر از آسپیرین است و نیاز به دوز به عنوان ضد التهاب دارد و به صورت برگشت پذیر هم می تواند سیکلواکسیژناز پلاکتی را بلوک کند که اگر دوز پایین بیاید ، این سیکلواکسیژناز دوباره کار خود را انجام خواهد داد.

فقط آسپیرین به صورت دائمی اثر ضد پلاکتی دارد و کسانی که آسپیرین را به مدت طولانی استفاده کرده اند و عمل جراحی در پیش دارند باید یک هفته قبل از عمل آسپیرین را قطع کنند که در این



فاصله پلاکت های جدید تولید شده و اگر خونریزی اتفاق افتد می توانند لخته شوند و جلوی آن را بگیرند.

برای اثرات ضد دردی و ضد تبی ایبوپروفن نیاز به دوز بالا نیست . 400 mgr ، ۳ بار در روز در افراد بالغ می تواند اثرات ضد دردی و ضد تبی ایجاد کند . اما اگر بخواهیم اثر ضد التهابی داشته باشد نیاز به دوز بالاتری داریم به میزان 2400 mgr در روز یا 600 mgr ، ۶ بار در روز.

سایر داروهای NSAID:

وقتی یک التهاب شدید وجود داشته باشد در فاز شبیه التهاب ، خوب عمل می کنند ، سریع العملند و در زمان کوتاهی آثار التهاب را کاهش می دهند اما بعضی از مواقع مشاهده می شود که بیماریهای التهابی ای وجود دارد که به تجویز داروهای NSAID به تنهایی نباید بسنده کرد مثل آرتريت روماتوئید که در این بیماری میانجی های دیگری هم نقش دارند مثل $\text{TNF-}\alpha$ که در این گونه موارد اگر فاز التهاب شدید وجود داشته باشد ، داروهای NSAID کارساز هستند و می توانند فاز التهابی را در زمان کوتاهی از بین ببرند اما اگر تشخیص AR باشد نمی توان فقط بر تجویز NSAIDs بسنده کرد، چرا که با مصرف این داروها بیماری در ظاهر پوشیده می شود اما در باطن بیماری به سیر خود ادامه می دهد و بعد از مدتی ضایعات مصرفی مثل دفورمیتی و... بوجود می آید. پس باید داروهای اصلی AR را مدنظر قرار دهیم مثل انواع و اقسام املاح و ترکیبات طلا چه به صورت تزریقی چه به صورت خوراکی، هیدروکسی کلروکینین، پنیسیل آمین و متوترکسات و بعضی از داروهای ایمونوساپرسور و یا بعضی از منوکلونال آنتی بادیهها به خصوص آنهایی که $\text{TNF-}\alpha$ را می گیرند و از تاثیر آن بر روی گیرنده و تشدید التهاب (که توسط $\text{TNF-}\alpha$ این تشدید التهاب صورت می گیرد) جلوگیری می کنند .

پس ما از داروهای DMARD (Disease modifying anti rheumatoid drug) ، داروهایی که موارد کاربرد اصلی آنها در درمان AR است استفاده می کنیم. یعنی داروهایی که در روند AR وقفه می اندازند یا آن را کند می کنند.

اگر التهاب شدید وجود داشته باشد برای کنترل کوتاه مدت از NSAIDها استفاده می کنند . بعضی از دارو ها مثل اندومتاسین و نافلوکسن ممکن است اثرات ضد دردی آن ها از طریق دیگری غیر از آثار ضد التهابی آن ها ظاهر شود که ممکن است روی مسیرهای ضد درد اثر گذاشته بعضی از این داروها ممکن است مقداری اختصاصی عمل کنند مثل celecoxib که در واقع به عنوان بلوک کننده ی انتخابی Cox-2 عمل می کنند.

در بعضی از بیماریهای بدخیم مثل هوچکین که تولید PG نقش دارد ، NSAID می توانند مورد استفاده قرار گیرند.

خانواده ی Coxib :

Celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib

که این ها وقتی تولید شدند ، گفته شد به دارویی دست یافتیم که کمترین عوارض را دارد (عوارض گوارشی کم شده و حساسیت متقاطع از بین رفته) و اثرات ضد دردی و ضد التهابی خیلی خوبی دارند. اما بعد از مدتی مشاهده کردند که در مصرف دراز مدت اینها شیوع سکتته های قلبی افزایش پیدا کرد، به خصوص با مصرف rofecoxib, valdecoxib . پس از بازار مصرف بسیاری از کشورها حذف شدند.

این دارو ها در واقع باعث می شدند که عملکرد سیکلواکسیژناز پلاکتی قوی تر شود و ایجاد لخته را نیز سبب شود.



در بازار مصرف ما فقط celecoxib وجود دارد که به صورت کپسول های ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرمی است. نیمه عمر ۱۲ ساعته دارند و نیاز به دوز های بالا ندارند. ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی گرم ، ۲ بار در روز.



کاربرد NSAID (خلاصه):

- ✓ گاهی مشاهده شده که با مصرف درازمدت آسپیرین شیوع کنسر کولورکتال شدیداً کاهش می یابد.
- ✓ در بیماران cardiovascular مصرف آسپیرین به عنوان ضد پلاکت مصرف بالایی دارد.
- ✓ در بیماریهای روماتیسمی مثل التهابات مفصلی و استئوآرتریت ها و اسپوندیلیت انکیلوزان و آرتریت های سیوریاتیک می توان از دیکلوفناک ، ایندو متاسین و پیروکسیکام برای مدت طولانی استفاده کرد.
- ✓ گاهی بعضی از این داروها ممکن است در بعضی از سردرد ها مفید باشند به خصوص سردردهایی که به علت تولید PG ها هستند.

اختصاصات داروهای NSAIDs :

- ✚ گاهی ممکن است تقسیم بندی آن ها بر اساس ساختار شیمیایی آن ها باشد.
- ✚ عدم تفاوت یا تفاوت جزئی در efficacy (چه داروهای قدیمی و چه جدید)
- ✚ تفاوت های عمده بین داروهای NSAID : قدرت یا Potency

عوارض جانبی

نیمه عمر

پتانسیل جهت تداخلات دارویی

آثار توکسیک

که این تفاوت ها می تواند ملاک انتخاب پزشک برای دارو باشد. خب حتما پزشک دارویی را انتخاب می کند که Potency بالاتر و عوارض جانبی کمتر و نیمه عمر طولانیتر (برای کاهش دفعات مصرف) و تداخلات دارویی کمتر داشته باشد.

برای انتخاب ضد درد و ضدتب پزشک مشکلی ندارد چراکه با بسیاری از این داروها اثرات ضد دردی و ضدتبی ایجاد می شود اما مشکل اساسی در بیماری های روماتیسمی است که به عنوان ضد التهاب باید دارو استفاده شود که نیاز به دوزهای بالا دارد که در اینجاست که پزشک به سراغ تجربه ی خود می رود و دارویی را انتخاب می کند و آن را تجویز می کند و اگر با افزایش دوز اثری مشاهده نکرد نمی توان نتیجه گرفت که با سایر داروها هم اثری مشاهده نخواهد شد بلکه مشخص شده که اگر یک داروی دیگر از خانواده ی دیگری استفاده شود ممکن است اثرات مفیدی در بیماری داشته باشد. به این دلیل که سیکلواکسیژنازهایی که در بدن ما وجود دارند با یکدیگر یک سری تفاوت های جزئی دارند که این تفاوت باعث می شود که affinity به یک دارو بیشتر یا کمتر داشته باشند.

همیشه سعی کنید در نسخه فقط یک نوع داروی NSAID باشد چون مشخص شده است وقتی ۲ دارو از NSAID با ساختارهای متفاوت تجویز می شود ، برآیند اثر مفید آنها کاهش پیدا می کند نسبت به زمانی که تنهایی استفاده می شوند و عوارض نیز افزایش پیدا می کند . مثلا مصرف همزمان آسپیرین و پروفن نشان داده عوارض خیلی افزایش یافته و اثرات مفید شدیداً کاهش یافته است.

گاهی بعضی از داروها اثرات خیلی خوبی دارند ولی عوارض توکسیک خطرناکی دارند مثلا خانواده ی پیرازونول ها اثرات ضد التهابی خیلی بالایی داشتند اما به علت شیوع آنمی آپلاستیک و آگرانولوسیتوز کنار گذاشته شدند.



خانواده ی سالیسیلات ها:

Aspirin
 amoxiprin
 binorilate
 ,choline magnesium salicylate
 sodium salicylate
 (موضعی)methyl salicylate
 (موضعی)menthol salicylate
 diflunisal
 faislamine
 (سالسلات) salicyl salicylate

خانواده *Arylalkanoic acids* :

Aceclofenac Acemetacin Bromfenac Etodolac Indometacin Diclofenac
 Ketorolac Nabumetone sulindac tolmetin

از این خانواده دیکلوفناک و بروم فناک و ایندومتاسین در بازار مصرف ما هست.

ایندومتاسین:

ضددرد و ضد التهاب قوی است و یک بلوک کننده ی قوی آنزیم سیکلواکسیژناز است که می تواند باعث غیر فعال شدن ماکروفاژها هم شود و می تواند اثر مهاری در تولید بعضی از سایتوکاینها هم داشته باشن و با این حساب است که یکی از داروهایی است که برای بعضی از بیماری های روماتیسمی به مدت طولانی می تواند استفاده شود.

دیکلوفناک:

دارویی است با نیمه عمر کوتاه و عمدتا در کبد متابولیزه می شود و اثرات ضد دردی و ضد التهابی دارد و یکی از داروهایی است که به صورت طولانی می توان مصرف کرد.

فرآورده های مختلفی به صورت قرصهای ۲۵ و ۵۰ و ۱۰۰ و شیف های ۵۰ و ۱۰۰ و فرم تزریقی که این فرم را سعی می کنند در زمان نیاز شدید استفاده کنند . چون عوارض زیادی ایجاد می کند. پس فرم تزریقی آن از داروخانه ها جمع شده و استفاده از این فرم بسیار محدود شده است.

***Tolmetin* :**

نیمه عمر خیلی کوتاهی دارد و به دفعات باید مصرف شود و اثرات ضد نقرسی ندارد و در التهابات مفصلی جوانان و ورزشکاران خیلی خوب جواب می دهد اما به علت کوتاهی نیمه عمر و دفعات زیاد تجویز ممکن است مقداری عوارض گوارشی با آن بیشتر مشاهده شود.

البته پتانسیل این دارو برای تداخلات دارویی پایین است یعنی با سولفونیل اوره های کم کننده ی قند خون و یا با salphonanilides نسبت به سایرین تداخلات خیلی کمتری نشان می دهد.



خانواده ی *(Profens) Arylpropionic acid* :

(profen)Ibuprofen

Fenoprofen

Loxoprofen

Carprofen

Flurbiprofen

Naproxen

Fenbufen

Ketoprofen

Tiaprofenic acid

که از این خانواده ایبوپروفن و ناپروکسن در بازار مصرف ما به فرم ها و اسمهای تجاری مختلف وجود دارد .

ایبوپروفن به صورت قرص ها یا پرل های ۴۰۰ mgr یا ۲۰۰ یا سوسپانسیون وجود دارد.

به عنوان ضد درد ، ضد تب و ضد التهاب می تواند مصرف شود ونیمه عمر ۲ ساعته داردو نسبت به آسپیرین معمولا در دوزهای ضد التهابی آن اثرات گوارشی کمتری دارد.

ناپروکسن موارد کاربردش مثل ایبوپروفن ولی نیمه عمرش طولانیتر است (۱۳-۱۲ ساعت) و نیاز به تجویز مکرر نیست . ۲۵۰ تا ۵۰۰ میلی گرم ۲ بار در روز کفایت می کند. شیاف های ۵۰۰ mg آنها نیز در بازار مصرف هست.

خانواده *(fenamic acids) N-Arylanthranilic acids* :

Mefenamic acid

Meclofenamic acid

Tolfenamic acid

مفننامیک /سید: در بازار ما به صورت کپسول ۲۵۰ mg هست که به عنوان ضد درد و به مقدار کمتر به عنوان ضد التهاب مورد استفاده قرار می گیرد(۳-۴ بار در روز)

عوارض آن : دل درد و دل پیچه و سوزش سر دل و اسهال در بعضی از موارد.

معمولا بیشتر از ۱۰ روز نباید استفاده شود چون خطر بروز آنمی همولیتیک می تواند با آن افزایش یابد پس از این دارو هیچ وقت برای درمان بیماری های روماتیسمی که باید مصرف طولانی مدت دارو داشته باشیم استفاده نمی شود اما برای دوره های کوتاه یک هفته ای یا حداکثر ۱۰ روز استفاده می شود.

خانواده ی *Pyrazolidine* :

Phenyl butazone در بازار مصرف ما بوده اما ۳۵ سال پیش خارج شد.

Oxyphenbutazone در بازار مصرف ما بود ۲۰-۱۵ سال پیش خارج شد.

اینها اثرات ضد التهاب بسیار خوبی دارند ولی خطر بروز عوارض خونی مثل آنمی آپلاستیک و آگرانولوسیتوز با آنها زیاد است.

Azapropazone داروی جدیدی است که عوارض خونی آن کمتر است.

در بازار مصرف فعلی ما هیچ کدام از این خانواده وجود ندارند.



خانواده ی Oxicams :

از داروهای NSAID که به طور غیر اختصاصی عمل می کنند.

Piroxicam & Meloxicam در بازار مصرف ما هست.
Lornoxicam & Tenoxicam

این خانواده نیمه عمر طولانی دارند مثلاً پیروکسیکام قدرت بالایی دارد و یک کپسول ۱۰ mg یک یادو بار در روز کفایت می کند و نیاز به دوزهای بالاتر نیست.

عوارض : گوارشی مثل دل درد و دل پیچه است.

اما نکته ی حائز اهمیت این است که بسیاری از اینها به طور غیر اختصاصی عمل می کنند اما ملوکسیکام در بین اینها دوام اثر ۱۹-۲۰ ساعت دارد و اختصاصی تر عمل می کند و تمایل آن برای بلوک سیکلواکسیژناز نوع ۲ شاید بین ۷-۱۰ برابر بلوک سیکلواکسیژناز نوع ۱. پس به نظر می رسد که عوارض گوارشی آن در مقایسه با پیروکسیکام مقداری کمتر باشد. دوز مصرفی آن ۷/۵-۱۰mg در روز می باشد.

خانواده ی Coxibs :

اینها selectivity بالایی برای بلوک Cox-2 دارند و کمتر Cox-1 را بلوک می کنند. پس عوارض گوارشی آنها خیلی کم است و اثرات ضد پلاکتی اصلاً ندارند اما تعدادی از اینها به خاطر این که MI ایجاد می کردند از بازار مصرف خارج شدند مثل Rofecoxib و Valdecoxib و از این خانواده Celecoxib در بازار مصرف ما هست با نیمه عمر ۱۲-۱۳ ساعت (۱ یا ۲ دوز در روز مثلاً ۱۲۰mg کفایت می کند).

خانواده ی Sulphonanilids :

Nimesulide

licofelone

Omega -3 fatty acids که به عنوان ضد درد و ضد التهاب استفاده می شوند.

بسیاری از اینها اسیدهای ضعیفی هستند که pka آنها ۳/۵ است و جذب معدی آنها به این دلیل بالاست که PH اسیدی است و جذب روده ای به این دلیل بالاست که سطح جذب در روده خیلی بالاست و protein binding اینها بیش از ۹۵ درصد است (همین pb می تواند منشا بعضی از تداخلات باشد یعنی با مصرف NSAIDs با داروهای کم کننده ی قند خون و یا Sulphonanilids یک جایابی صورت گرفته و pb دارو کمتر شده و فرم آزاد آنها افزایش یافته و عوارض آنها ظاهر می شود).

فارماکوکنتیک کلی داروهای NSAIDs :

متابولیسم و دفع : عمدتاً در کبد به صورت اکسید و سپس کونژوگه در می آیند و عمدتاً از کلیه ها و گاهی از صفرا می

توانند دفع شوند.

نیمه عمر : ایبوپروفن و دیکلوفناک نیمه عمر کوتاهی دارند (حدود ۲-۳ ساعت) و بعضی از اکسیکام ها

نیمه عمر طولانی تر (۶۰-۲۰ ساعت) دارند و تویمتین نیمه عمر ۱ ساعت دارد.



۲ عارضه مهم این داروها : اثر بر دستگاه گوارش و کلیه ها .

توجه شود که وابسته به دوزند و هرچه دوز بالاتر و مصرف طولانیتر باشد این عوارض می توانند وجود داشته باشند (خطر زخم معده و دوازدهه و سوراخ شدگی و ...) و ۱۰ تا ۲۰٪ می تواند در افراد مصرف کننده باعث سوء هاضمه شود.
مصرف ۱ هفته یا ۱۰ روز زیاد مهم نیست و زمانی مهم است که شخص می خواهد ماهها و سالها استفاده کند.

خطر بیماری قلبی : معمولا ریسک MI می تواند در بعضی از بلوک کننده های COX-2 بالا باشد و دوزهای بالای داروهای قدیمی می تواند خطر MI را افزایش دهد و طی مطالعاتی که انجام دادند مشاهده شد که با نافتوکسن این عارضه کمترین بوده است.

این داروها اسیدهای ضعیفی هستند که می توانند عوارض گوارشی ایجاد کنند که می تواند وابسته به دوز یا وابسته به زمان باشد که در بین این داروها ، بالاترین عارضه گوارشی با اندومتاسین و کتوپروفن و پیروکسیکام است و کمترین عارضه گوارشی با ایبوپروفن و دیکلوفناک است.

پس برای اینکه عوارض گوارشی را کم کنیم:

- ✓ یا باید از آنالوگ PGE₂ مثل misoprostol استفاده کنیم که البته خود این آنالوگ ممکن است تحریکاتی را ایجاد کند اما جلوی زخم و التهاب معده و دوازدهه را می گیرد .
- ✓ یا استفاده از بلوک کننده پمپ پروتون

مثلا در اسپوندیلیت آنکیلوزان فرد باید اندومتاسین را با دوزهای بالا سالها استفاده کند.
پس با اضافه کردن یکی از روش های بالا به رژیم غذایی فرد مشکل می تواند به احتمال بسیار زیادی برطرف شود.

عوارض کلیوی :

که معمولا در بین حیوانات اسب بیشتر مستعد این عارضه است.

به خاطر بهم خوردن تنظیمات micro circulation و احتباس آب و نمک .

گاهی مصرف بعضی از داروها مثل ACE inhibitor (مثل کاپتوپریل و اینالاپریل) و دیورتیک ها (تیازیدی و هیدروکلروتیازیدی و

فورزماید و ...) با NSAIDs می تواند عوارض کلیوی را تشدید کند و ممکن است نفریت بینابینی و سندروم نفروتیک و Acute Renal Failure و Acute Tubular necrosis داشته باشند.

: Photo sensitivity

بعضی از داروهای NSAID باعث حساسیت به نور می شوند و پزشک توصیه می کند که با مصرف این داروها از کرم ضدآفتاب استفاده کنند که در بین این داروها مشخص شده است که خانواده ی Arylpropionic acids (بفاکلپروفن) بیشتر پوست فرد را حساس می کند، البته پیروکسیکام و دیکلوفناک هم این اثر را دارند.

ایبوپروفن به مقدار کمتری می تواند حساسیت به نور ایجاد کند اما بفاکلپروفن بیشترین حساسیت به نور را دارد که به علت هپاتو توکسیسیتی که ایجاد می کنند از بازار خارج شد.



مکانیسم حساسیت به نور :

خانواده ۲.آریل پروپیونیک اسید به راحتی دکربوکسیله می شوند و جزء chromophric که اتصالات ۲گانه آن زیاد است، آزاد می شود و به راحتی اشعه UV را جذب می کند ← بروز حساسیت به نور

❖ در خانم های باردار به خصوص در ۳ ماهه آخر بارداری گفته می شود داروهای NSAID مصرف نشود چون می تواند PDA در نوزادان ایجاد کند و وضع حمل را دچار اشکال کند چون امروزه مشخص شده است که ترشح بعضی از PG ها می تواند در وضع حمل فیزیولوژیک و طبیعی نقش داشته باشد و انقباضات رحمی را افزایش دهد.

همیشه حرفهایی می ماند برای نگفتن
و مقصدهایی برای نرسیدن

آرزوهایی برای برآورده نشدن

و عشقهایی برای نورزیدن

اما همیشه خدایی هست برای پرستیدن...

نگارش و ویرایش: مهسا پورغلام

تایپ: آرزو کمیزی



بسم رب الحسین (ع)

➤ مسیرهای پاسخ سیستم ایمنی:

عامل بیماریزا پس از ورود به بدن و اپسونیزه شدن توسط سلولهای عرضه کننده آنتی ژن (APC) بلعیده می شود. APC ، آنتی ژن را می بلعد سپس آن را هضم و پروسس کرده و از طریق MHC کلاس 1 یا 2 به سلولهای T عرضه می کنند. (سلول T helper یا CD4+ با MHC II و T cytotoxic (CD8+) با MHC I باند می شوند.

بسیاری از آنتی ژن های خارج سلولی از طریق MHC II به T helper ها عرضه شده و کوپلینگ بین APC و T helper ایجاد میشود که وقتی به حد مطلوب رسید باعث تحریک تولید IL2 از T helper می شود .

❖ IL2 در مسیرهای مختلفی تاثیر می گذارد:

1. Th1 را فعال میکند که Th1 با ایجاد CK هایی مانند IL2 , TNF β , IFγ سلولهای ماکروفاژ و T cytotoxic و NK cell ها را فعال می کند..
2. باعث فعال شدن T cytotoxic می شود.

✓ نکته: APC شامل : سلولهای دندریتیک و ماکروفاژ و برخی سلولهای پانکراس و B لنفوسیتها هستند.

✓ نکته: پارازیت های داخل سلولی و مایکوباکتریوم ها و ویروس ها از طریق MHC I به T cytotoxic فعال عرضه میشود و این کوپلینگ باعث فعالتر شدن سلول T و نابودی این عوامل می شود.

❖ سلولهای B همانطور که گفته شد میتوانند به عنوان APC عمل کنند و پس از پروسس کردن Ag آن را از طریق MHC II به Th2 عرضه کنند. کوپلینگ B سل با Th2 منجر به تولید IL 1,4,5,6,10 از Th2 می شود که این CK ها اثرات تحریکی روی B سل داشته و باعث تکثیر و تمایز آن و تبدیلیش به پلاسماسل (← تولید Ab) یا B خاطره میشوند.

✓ نکته : CK هایی که در این مسیرها نقش اساسی دارند ، شامل: IL 1,2,4,5,10 و IFγ هستند. IL 4,5 نقش تحریکی روی مسیر ایمنی هومورال دارند. IL 10 ، Th1 را مهار کرده و IFγ اثر مهناری و تعدیل کنندگی روی Th2 دارد.

➤ سیستم ایمنی (immune system= I.S) شامل :

1. ایمنی ذاتی (غیر اختصاصی)
2. ایمنی اکتسابی (اختصاصی یا adaptive)

• ایمنی ذاتی شامل:

1. پوست و مخاط سالم
2. کمپلمان و لیزوزوم ها
3. عناصر سلولی ایمنی ذاتی

• ایمنی اکتسابی شامل:

1. ایمنی هومورال
2. ایمنی سلولار

❖ پوست و مخاط سالم : بصورت یک سد فیزیکی عمل

کرده و مانع ورود عوامل پاتوژن می شود.

❖ کمپلمان و لیزوزوم ها: همان عوامل بیوشیمیایی اند که

در صورت ورود پاتوژن فعال شده و به روشهای مختلفی آن را نابود می کنند. سیستم کمپلمان از 9 پروتئین مختلف تشکیل شده است که هر کدام وظایفی بر عهده دارند. یعنی: C3a, C5a نقش کموتاکتیک و کشاندن ماکروفاژها به موضع عفونت برای انجام فاگوسیتوز را دارند. نقش C3b اپسونیزاسیون است. به این معنا که روی پاتوژن می نشیند و باعث می شود راحت تر توسط ماکروفاژ بلعیده شود. C5b, C6,7,8,9 تشکیل کمپلکس حمله غشایی (MAC) را می دهند و با ایجاد حفره در غشای پاتوژن باعث مرگش می شوند. آنزیم های لیزوزومی هم در مجاورت پاتوژن آزاد شده و منجر به نابودی اش می گردند.

❖ عناصر سلولی ایمنی ذاتی: نوتروفیل و ماکروفاژند که

با فاگوسیتوز منجر به نابودی پاتوژن می شوند.

با همه این اوصاف گاهی سیستم ایمنی ذاتی نمی تواند از پس میکروب برآید و اینجاست که سیستم اکتسابی وارد عمل می شود که دارای 2 بازوی هومورال (B cell , Ab) و سلولار (T cell) است.



و مانع تولید IL2 میشوند. سیرولیموس آنزیم راپامایسین کیناز را غیر فعال می کند.

➤ در توضیح این مسئله باید گفت: در سطح T سل ها رسپتوری برای Ag, CK, Ag, TCR هاست که نام دارد. وقتی Ag, TCR را تحریک کند، ابتدا تیروزین کیناز فعال می شود که باعث فعال شدن فسفولیپاز C و ایجاد IP3 شده و سپس افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی را خواهیم داشت. \uparrow Ca فرم غیرفعال کلسی نورین را به فرمی تبدیل می کند که اگر با (FK binding protein) FKBP باند شود، بعنوان فسفاتاز عمل کرده و فسفات را از عامل مهاجرت کننده هسته ای (NFAT) جدا میکند. به این ترتیب NFAT فعال شده، به هسته مهاجرت می کند و باعث ایجاد mRNA تولید کننده IL2 میشود. IL2 به خارج غشا مهاجرت کرده و روی رسپتور می نشیند و راپامایسین کیناز (mTOR) را تحریک میکند. که این امر منجر به تکثیر و تمایز T سل ها می شود.

❖ سیکلوسپورین و تاکرولیموس با بلوک کلسی نورین مانع چسبیدن آن به FKBP و فعال شدن آن و ایجاد IL2 در ادامه کار میشوند.

❖ سیرولیموس با FKBP کوپل شده و نمی گذارد به راپامایسین کیناز بچسبد و آن را فعال کند. در نتیجه مانع تحریک (← تکثیر و تمایز) T سل ها می شود. پس سیرولیموس در تولید IL2 نقشی ندارد.

❖ موارد مصرف بلوک کننده های کلسی نورین:

1. سیکلوسپورین همراه پردنیزون یا سایر ایمونوساپرسورها برای جلوگیری از پس زدن پیوند آلوگرافت استفاده می شود. (به دلیل نوروٹوکسیسیته بالای آن معمولا قبل از پیوند استفاده نمی شود ولی بعد از پیوند به راحتی می توان آن را مصرف کرد).

2. سیکلوسپورین مانع دگرانوله شدن ماست سل ها می شود. بنابراین در هیپرسنسیتیویته و حساسیتهای شدید و فوری تجویز می گردد.

3. سیکلوسپورین در RA شدید و پیشرونده و پسوریازیس شدید و مقاوم و پیشرونده نیز مورد استفاده قرار می گیرد.

4. تاکرولیموس برای جلوگیری از پس زدن پیوند آلوگرافت سفت (solid) استفاده می شود. (بر خلاف سیکلوسپورین قبل و بعد از پیوند قابل استفاده است).

5. کرم تاکرولیموس نیز بصورت موضعی در آگزماهای شدید مورد استفاده قرار می گیرد.

• پاسخ های غیر طبیعی سیستم ایمنی به 3 دسته تقسیم میشوند:

1. ازدیاد حساسیت (hypersensitivity)

2. Autoimmunity

3. نقص ایمنی

❖ بر این اساس داروهای موثر بر سیستم ایمنی که در مبحث ایمونوفارماکولوژی مورد بحث قرار می گیرند، به 2 دسته تقسیم می شوند:

1. داروهایی که باعث ساپرس و تضعیف سیستم ایمنی میشوند و موارد مصرفشان بالطبع در بیماریهای اتوایمن و پیوند ارگان ها و جلوگیری از فعالیت بیش از حد و نابجا و ناخواسته سیستم ایمنی می باشد.

2. داروهایی که سیستم ایمنی را تقویت میکنند. کاربرد این داروها در مواقعی است که سیستم ایمنی ضعیف شده و نمی تواند از پس عفونت های ثانویه و باکتری های فرصت طلب برآید. بعلاوه در برخی کنسرها که برای درمان نیاز به تقویت سیستم ایمنی دارند، این داروها استفاده می شوند.

❖ در استفاده از داروهای ایمونوساپرسور یکسری ملاحظات وجود دارد:

سرکوب پاسخ اولیه راحت تر است نسبت به زمانی که پاتوژن یا ایمونوژن با عناصر سیستم ایمنی مواجه شده و باعث تحریک مسیرهای مختلف سیستم ایمنی و ایجاد سلولهای خاطره شده است. بنابراین گاهی قبل از قرار گرفتن برابر ایمونوژن داروهای ایمونوساپرسور مصرف می شوند.

➤ مثال: معمولا 2 یا 3 هفته قبل از پیوند اعضا داروهای ایمونوساپرسور برای جلوگیری از رد پیوند استفاده میشود.

داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی

T-cell blockers
Glucocorticoids
Cytotoxic drugs
Antibody reagents (e.g. Etanercept)

❖ T-cell blockers یا داروهای موثر بر آمینو فیلین

شامل: سیکلوسپورین، تاکرولیموس و سیرولیموس هستند. سیکلوسپورین و تاکرولیموس آنزیم کلسی نورین را مهار کرده



❖ عوارض جانبی بلوک کننده های کلسی نورین:

1. نفرو و نورو توکسیسیته: معمولا با سیکلوسپورین بیشتر است.
2. عوارض گوارشی مانند سوزش و ناراحتی : معمولا با تاکرولیموس اتفاق می افتد.
3. HTN : با سیکلوسپورین خیلی بیشتر است.
4. هیپرکالمی: معمولا با تاکرولیموس اتفاق می افتد.
5. افزایش قند خون و خطر ابتلا به دیابت زودرس (بویژه اگر همراه گلوکوکورتیکوئیدها مصرف شود): معمولا با تاکرولیموس بیشتر است.
6. هیپرلیپیدمی
7. بلوک کننده های کلسی نورین بویژه سیکلوسپورین اگر در دوز بالا و طولانی مدت مصرف شوند، خطر بروز تومورهای ثانویه را به دلیل تحریک $TGF\beta$ تشدید می کنند. (خوشبختانه این اتفاق با سایر ایمونوساپرسورها نمی افتد.)

✓ 2 نکته:

1. فراهمی زیستی بلوک کننده های کلسی نورین از طریق خوراکی پایین است. (سیکلوسپورین 20-50 % و تاکرولیموس 60-65 %) اما امروزه فرآورده های میکرومولسیون شان ساخته شده است که bioavailability آنها را بالا برده و به راحتی از طریق خوراکی تجویز می شود.
2. این دارو در کبد تحت تاثیر آنزیم CYP 3A4 متابولیزه شده و به مقدار قابل توجهی از طریق صفرا دفع می شوند. داروهایی که اثر القا یا بلوک کنندگی روی این آنزیم دارند، منشا تداخلات گسترده دارویی می باشند. بنابراین اگر همراه سیکلوسپورین یا تاکرولیموس ، داروی بلوک کننده این آنزیم را مصرف کنیم ، برای جلوگیری از تداخل یا باید آن دارو قطع شود یا دوز بلوک کننده های کلسی نورین را کاهش دهیم و برعکس. بنابراین تداخلات دارویی در فراهمی زیستی ، اثرات و عوارض جانبی داروها تاثیر گذارند.

❖ سیرولیموس

❖ کاربرد : برای جلوگیری از پس زدن پیوند می تواند همراه گلوکوکورتیکوئیدها یا بلوک کننده های کلسی نورین مورد استفاده قرار گیرد.

❖ عوارض توکسیک :

1. هیپرلیپیدمی شدید (هیپرلیپیدمی حاصل از بلوک کننده های کلسی نورین شدید نبود.)
2. لنفوسل
3. پان سیتوپنی (کاهش پلاکت قابل توجهی می دهد.)
4. تب و اختلالات گوارشی و هیپر یا هیپوکالمی

❖ این دارو نیز از طریق خوراکی bioavailability

پایینی دارد. اما نیمه عمر آن از بلوک کننده های کلسی نورین بیشتر است. (سیرولیموس: 62 ساعت. تاکرولیموس 12 و سیکلوسپورین 18 ساعت)

▪ دسته دوم داروهای ایمونوساپرسور، گلوکوکورتیکوئید (GC) ها هستند.

❖ مکانیسم عمل GC ها:

1. مهار کوپلینگ APC و CD4 ← مانع تحریک CD4 و تولید IL2 می شوند.
2. غیر فعال کردن NK, CD8 و ماکروفاژها

بنابراین GC ها از طریق مهار تولید IL2 روی CD8 و NK اثر مهاری داشته و مانع تکثیر و تمایز و فعال شدن آنها می شوند و یا در صورتی که از قبل فعال شده باشند منجر به خاموشی شان می گردند. علاوه بر این مسیر پرولیفراسیون CD4 را مهار کرده و به این ترتیب مانع ازدیاد حساسیت تاخیری می شوند. بعلاوه مصرف دوز بالا و طولانی مدت GC ها باعث ↓ تعداد سلولهای B (← ترشح Ab) می گردد.

❖ موارد مصرف GC ها: این داروها بعنوان ایمونوساپرسور نقش زیادی دارند و در موارد بسیاری مورد استفاده قرار می گیرند. مثلا:

1. جلوگیری از پس زدن پیوند
2. جلوگیری از ایجاد GVHD (graft versus host disease) یعنی مانع ایجاد



✓ نکته : اگر خطر پس زدن حاد پیوند وجود داشته باشد ، از متیل پردنیزون با دوزهای بالا استفاده می کنیم.

▪ دسته سوم داروهای ایمونوساپرسور عوامل سیتوتوکسیک هستند . بسیاری از این عوامل خاصیت ضد کنسر هم دارند. یعنی می توانند مانع تکثیر کلونال سلولها (مانند B,T سل) شوند ← مانع آشدید تعداد سلولها در مدت کوتاهی می شوند.

❖ داروهای این گروه اثرات ایمونوساپرسور بالایی دارند. این گروه شامل این داروها می شود:

آزاتیوپرین

مایکوفنولات مفتیل

سیکلوفسفامید

متوترکسات (MTX)

Leflunomide

آزاتیوپرین

به صورت پیش دارو (prodrug) مصرف شده و در بدن به 6 مرکاپتوپورین تبدیل می شود . 6 مرکاپتوپورین به عنوان آنتی متابولیت عمل کرده و سنتز پورینها را مختل می کند. به این ترتیب باعث غیرفعال شدن سلولهای B,T می شود. این دارو از طریق خوراکی مصرف می شود و جذب گوارشی بالایی دارد.

❖ موارد مصرف :

1. همراه بلوک کننده های کلسی نورین مانند سیکلوسپورین یا همراه پردنیزولون برای جلوگیری از رد پیوند آلوگرافت (مانند کلیه) استفاده می شود.
2. گلوکوکورتیکوئید حاد
3. در SLE بویژه اگر کلیه درگیر شده باشد.
4. RA شدید و مقاوم و پیشرونده (در صورتیکه DMARD ها تاثیر گذار نباشند).
5. در بیماری کرون (یکی از بیماریهای IBD است که می تواند هر قسمتی از GIT را گرفتار کند).
6. درمان ITP (ایدیوپاتیک ترومبوسیتوپنیک پورپورا) ی مقاوم به پردنیزون
7. درمان آنمی همولیتیک اتوایمن

پاسخ ناخواسته بافت پیوند شده علیه سلولهای میزبان می شوند. 3. قبل یا بعد از استفاده از Ab های ضد تیموسی (از آنجاییکه استفاده از این آنتی بادی ها با خطر ایجاد واکنش های هیپرسنسیتیو شده شدید همراه است ، برای محافظت برابر این واکنش ها از GC ها استفاده می کنیم، که اثرات سرکوب کنندگی در طحال ، خون و گره لنفی دارند ، در نتیجه سلولهای ایمنی را شدیداً غیرفعال و تعدادشان را کم می کنند). مصرف GC ها باعث کاهش تعداد سلولهای لنفوسیت ، مونوسیت ، ائوزینوفیل (+) فعالیت آن) و افزایش تعداد PMN ها در خون محیطی می شود.

❖ عوارض GC ها: عوارض مهمی دارند ، از جمله :

1. سندرم کوشینگ (چربی از قسمت های انتهایی حرکت کرده و در پشت انباشته می شود و حالت گوژپشتی (hump) را ایجاد می کند).
2. عدم تحمل به گلوکز (افزایش مقدار و کاهش متابولیسم گلوکز)
3. ↑ خطر بروز عفونتهای ثانویه و فرصت طلب (به دلیل استفاده در دوز بالا و طولانی مدت باعث تضعیف سیستم ایمنی می شوند).
4. تحلیل بافت استخوانی (به دلیل ایجاد اختلال در متابولیسم Vit D و Ca و اختلال در جذب و افزایش دفع این دو)
5. تحلیل بافت عضلانی (به دلیل مصرف دوز بالا و طولانی مدت)

✓ نکته: برای ایجاد اثرات ایمونوساپرسور توسط GC ها لازم است با دوز بالا ($10-100 \frac{mg}{day}$) و به مدت طولانی مصرف شوند. بنابراین معمولاً به جای استفاده از GC های طبیعی که اثرات مینرالوکورتیکوئیدی بالایی دارند، از داروهایی با اثرات مینرالوکورتیکوئیدی حداقل یا فاقد این اثرات استفاده می کنیم. چون در صورتیکه اثرات مینرالوکورتیکوئیدی دارو قوی باشد باعث احتباس شدید آب و الکترولیت ها و در نتیجه ایجاد مشکلات قلبی عروقی شدید می شود.

داروهایی با اثرات مینرالوکورتیکوئیدی حداقل مانند پردنیزون خوراکی ، با دوزهای متوسط یا کمی بالاتر مورد استفاده قرار می گیرند.



❖ عوارض (بویژه در دوز بالا و طولانی مدت):

1. سرکوب مغز استخوان

2. اختلالات شدید گوارشی (مانند دل درد و دل پیچه و سوزش سر دل و تهوع و اسهال و استفراغ و زخم معده و دوازدهه)

3. راش پوستی، تب دارویی و عوارض کبدی

نکته: آزاتیوپرین اثر تراژونیک بسیار بالایی دارد ← خانم هایی که مجبورند از این دارو استفاده کنند، نباید باردار شوند و در صورت باردار شدن، باید به بارداری خود خاتمه دهند.

متوترکسات

بعنوان آنتی متابولیت عمل کرده و آنزیم DHFR (دی هیدروفولات ردوکتاز) را مهار میکند. ← مهار تبدیل DHF به THF (تتراهیدروفولات، فرم فعال) ← مسیره های تولید و متابولیسم DNA را مختل می کند. موارد مصرف:

1. درمان RA

2. پروفیلاکسی و جلوگیری از ایجاد GVHD

Leflunomide

1. پیش داروست که در بدن فعال شده و میتواند باعث بلوک آنزیم دی هیدرواراتات دهیدروژناز شود. ← اختلال در سنتز پیریمیدین ها و سرکوب سیستم ایمنی. از طریق خوراکی فعال و تاثیرگذار است.

❖ کاربرد: RA شدید و مقاوم.

❖ عوارض:

1. اثرات تراژونیک بالایی دارد ← در زنان باردار منع مصرف دارد.

2. سردرد شدید

3. تهوع، استفراغ و اسهال

4. اختلال کبد و کلیه (در دوز ↑ و مصرف طولانی مدت)

▪ گروه چهارم داروهای ایمونوساپرسور، Ab های هستند که سیستم ایمنی را ساپرس می کنند. شامل:

1. Ab های ضد تیموسی: علیه T سل ها عمل می کنند.

عمدتا منشا غیر انسانی دارند (از اسب یا گوسفند استخراج می شوند).

❖ به سه دسته تقسیم می شوند:

1. Ab های مونوکلونال

2. Ige علیه Rh(D) Ag

3. Anti TNFα Ab که با TNF باند شده و مانع تحریک رسپتور می شود و در درمان RA مورد استفاده قرار می گیرد.

آنتی تیموسیت آنتی بادی ها به نام های دیگری نیز خوانده می شوند: Atgam یا تیموگلوبولین. و باعث تخریب لنفوسیت ها و تیموسیت ها شده و در نتیجه پاسخ پذیری ایمنی از طریق T سل ها را بلوک می کنند.



مایکوفنولات مفتیل

در بدن به فرم فعالش یعنی مایکوفنولیک اسید تبدیل می شود و آنزیم اینوزیتول مونوفسفات (IMP) دهیدروژناز را بلوک کرده و مانع سنتز پورین ها و تولید عناصر سیستم ایمنی می شود.

❖ کاربرد: همراه سیکلوسپورین یا پردنیزون برای

جلوگیری از پس زدن بافتهای پیوندی مانند قلب و کلیه استفاده می شود.

سیکلوفسفامید

1. پیش داروست که در بدن به فرم فعالش یعنی نیتروژن موستارت تبدیل می شود. نیتروژن موستارت یک عامل آلکلیه کننده قوی است که به DNA می چسبد و باعث شکستگی آن در چند نقطه می شود و به این شکل سلولهای لنفوئیدی را خاموش و سرکوب می کند و اثرات ایمونوساپرسان قوی دارد.

❖ موارد مصرف:

1. ضد کنسر

2. SLE شدید و سیستمیک

3. سندرم های خونریزی دهنده

4. مانع تولید Ab های ضد فاکتور 13 (تثبیت کننده فیبرین) می شود. این آنتی بادی ها مانع ایجاد لخته می شوند و سیکلوفسفامید با مهارشان به ایجاد لخته کمک می کند.

5. همراه سایر ایمونوساپرسورهای برای جلوگیری از رد پیوند بویژه پیوند BM استفاده می شود.

❖ عوارض: سیستمیت هموراژیک و پان

سیتوپنی چشمگیر و قابل ملاحظه ای ایجاد می کند.



برای نوزادان Rh مثبت بعدی ایجاد مشکل می کند. بنابراین باید حداکثر تا 72 ساعت بعد از زایمان این Ig مصرف شود تا مانع تحریک سیستم ایمنی مادر شود.

❖ کاربردهای این دارو: قبل یا بلافاصله بعد از پیوند برای جلوگیری از پس زدن پیوند (همراه دیگر ایمونوساپرسورها) و مهار GVHD

CD3 = OKT3 = muromonab آنتی

یک مونوکلونال آنتی بادی است که علیه کلاستر CD3 عمل می کند. به همین دلیل باعث غیر فعال کردن T سل ها و کاهش تعدادشان می شود. همراه سایر ایمونوساپرسورها برای جلوگیری از پس زدن بافتهای پیوندی مانند کلیه و قلب مورد استفاده قرار می گیرد.

daclizumab = آنتی TAC = آنتی CD25 = basiximab

یک مونوکلونال آنتی بادی (mab) است که با رسپتور IL2 کوپل شده و مانع نشستن IL2 بر گیرنده اش می شود ← T سل ها خاموش و تعدادشان کم میشود.

Palivizumab

❖ کاربرد: اثر ضد ویروسی دارد. در نوزادان و افرادی که سیستم ایمنی ضعیفی دارند ، برای محافظت در برابر ویروس RSV (respiratory syncytial virus) و درمان آن مورد استفاده قرار می گیرد.

Rituximab

❖ یک مونوکلونال آنتی بادی (mab) است که در لنفوم غیر هوچکینی ناشی از فولیکولر B سل ها کاربرد دارد.

Trastuzumab

در کنسرهای متاستاتیک پستان به کار میرود و مانع اثر استروژن روی رسپتورش می شود.

Ag Rh(D) علیه Ig

نام های تجاری آن روگام یا پارتابولین است. مورد استفاده: در مادران Rh منفی که نوزاد Rh مثبت داشته اند ، از آنجا که هنگام زایمان خون نوزاد و مادر مخلوط می شود ، سیستم ایمنی مادر تحریک شده و ایجاد Ab علیه Rh Ag می کند و این Ab ها



○ داروهایی که اثر تحریکی روی سیستم ایمنی دارند:

❖ این داروها که باعث تحریک 2 بازوی سیستم ایمنی اکتسابی (هومورال و سلولار) می شوند، هنگامی مورد استفاده قرار می گیرند که سیستم ایمنی ضعیف است و لازم است تقویت شود تا از پس عفونتهای فرصت طلب برآید.

❖ این داروها نباید اثر تحریکی شدید داشته باشند (زیرا در آن صورت باعث ایجاد هیپرسنسیویته شدید می شوند). ← تحریک ملایم سیستم ایمنی برای ↑ کفایت آن لازم است.

❖ این داروها 4 دسته اند:

1. مشتقات باکتری ها مانند BCG
2. داروهای سنتتیک مانند levamisole
3. Ig های تزریقی از طریق وریدی
4. CK هایی که اثر تحریکی روی سیستم ایمنی دارند.

BCG

❖ همان باسیل ضعیف شده مایکوباکتریوم بوویس است. مکانیسم عمل: باعث تحریک تولید TNFα میشود که این CK در مسیرهای دیگر ایمنی اثر کرده و آنها را مقداری فعال میکند (نه شدید) .

بنابراین در کنسرهای سطحی داخل مثانه برای تکمیل روند درمانی بعنوان داروی کمکی استفاده می شود.

❖ عوارض: واکنش ازدیاد حساسیت، شوک، احساس سرما(chills) ، تب و ایجاد کمپلکس ایمنی

Levamisole

❖ در اصل یک داروی ضدانگل است ، اما مسیرهایی از سیستم ایمنی مانند لنفوسیت، گرانولوسیت و ماکروفاژها را هم تحریک و فعال می کند.



IgA

❖ موارد مصرف: برای \uparrow عملکرد سیستم ایمنی در :

1. لوسمی سلول موئی
 2. کاپوزی سارکوم (که وابسته به ویروس HIV است).
 3. علیه ویروسهای HPV, HCV.
- ✓ نکته: در درمان هپاتیت C برای افزایش دوام اثر و پایداری دارو، IgA را با PEG (پلی اتیلن گلیکول) پیگله می کنیم.

IgB

در مالتیپل اسکلروزیس (MS) باعث \uparrow کیفیت سیستم ایمنی شده و خطرات حمله و عود بیماری را کم می کند.

IgY

❖ در دوز \downarrow ، ماکروفاژ و NK و CD8 را فعال کرده و باعث افزایش کیفیت سیستم ایمنی می شود.

❖ کاربرد آن در محافظت افرادی است که بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD) دارند. در این افراد سلولهای ایمنی ذاتی نمی توانند آنزیم سوپراکساید یا NO ترشح کنند تا پاتوژن را هضم کنند. به همین دلیل عوامل ایمنی پیرامون پاتوژن را گرفته و ایجاد گرانولوم می کنند که پارگی آن باعث آزاد شدن پاتوژن می شود و خطرناک است.

❖ توکسیسیته اینترفرون ها کم تر از سایر داروها است. اما در دوز بالا و طولانی مدت میت وانند ایجاد تب و خستگی و درد عضلانی و اختلالات گوارشی و به ندرت مشکلات قلبی عروقی کنند.

IL2

❖ این CK باعث فعال شدن ماکروفاژ و NK, CD8 می شود. بعلاوه یکسری CK هایی را زیاد می کند که آنها مسیره های

❖ موارد مصرف: 1. همراه 5FU (5 فلوئورو اوراسیل) در درمان کنسر کولون برای \uparrow کیفیت ایمنی و \downarrow خطر عود بیماری استفاده می شود. 2. در آفت های دهانی مقاوم و تکرار شونده با دوز \downarrow میتواند باعث \uparrow کیفیت ایمنی شود.

Ig های تزریقی از طریق وریدی (IVIG)

❖ ایمنی passive ایجاد می کنند.

❖ از دهنده هایی مانند انسان و اسب استخراج می شوند.

❖ عمدتاً از نوع IgG اند (شاید مقداری هم IgA داشته باشند، اما فاقد IgM اند).

❖ یکی از این Abها (که برای محافظت افرادی بکار می روند که بطور ذاتی فاقد این Ig ها هستند) گاماگارد (gammagard) است که فقط IgG است و IgA ندارد. در افرادی که IgA deficiency دارند مورد استفاده قرار می گیرد.

✓ نکته: استفاده از داروهای حاوی IgA در افراد دچار IgA deficiency ، باعث بروز واکنشهای ازدیاد حساسیتی می شود، اما گاماگارد این خطر را ندارد.

❖ Ab های اختصاصی علیه هپاتیت B و بتولیسیم و دیفتری و تتانوس و هاری نیز تهیه و مصرف می شود.

CK هایی که اثر تحریکی روی سیستم ایمنی دارند، شامل:

1. اینترفرون (If) های (α و β و γ)
2. IL2
3. GCSF, GMCSF

If ها (α و β و γ) در دوزهای پایین اثر تحریکی و در دوزهای بالا، اثر مهارتی روی سیستم ایمنی دارند.



دیگر ایمنی را فعال می کنند ، مانند: IL1, TNF α , Ify ← اثر

IL2: تقویت سیستم ایمنی

❖ نوع نو ترکیب آن Aldesleukin نام دارد که در :

1. کنسرهای متاستاتیک کلیه
2. ملانوم فعال و پیشرونده
3. ↑ فعالیت سیستم ایمنی در افراد دچار ایدز و سایر نقص ایمنی ها استفاده می شود.

❖ عوارض: عمده ترین عارضه آن نشت

کاپیلاری (←) ↓پرفوزیون بافتی و افت شدید فشار) است . از دیگر عوارض آن می توان خطر بروز آریتمی قلبی و MI ، خونریزی در GIT ، اثر بر مغز و اختلالات روانی و تغییر خلق و خو و به ندرت زمینه را برای ابتلا به برخی عفونتها آماده می کند.

GCSF

❖ این CK باعث فعال شدن و بلوغ نوتروفیل ها و در نتیجه

افزایش کفایت سیستم ایمنی می شود.

کاربرد آن : به دنبال شیمی درمانی در بدخیمی های نان میلوئید برای جلوگیری از عفونتهاست.

❖ عوارض: اولین عارضه دارو ، دردهای شدید استخوانی

است. اسپلنومگالی و بالا رفتن شدید و غیرطبیعی اورات در خون نیز از دیگر عوارض به حساب می آیند.

GMCSF

این CK روی عناصر گسترده ای از سیستم ایمنی (نوتروفیل و ماکروفاژ و ائوزینوفیل) اثر می گذارد و آنها را فعال می کند. بنابراین برای احیای بافت میلوئید در پیوند اتولوگ BM و لنفوم های هوچکینی و غیر هوچکینی و ALL برای محافظت مصرف می شود. عارضه آن تجمع شدید مایعات است.

پیروز و سربلند باشید .

فاطمه حصیقی



اتاکوئیدها (Autacoids):

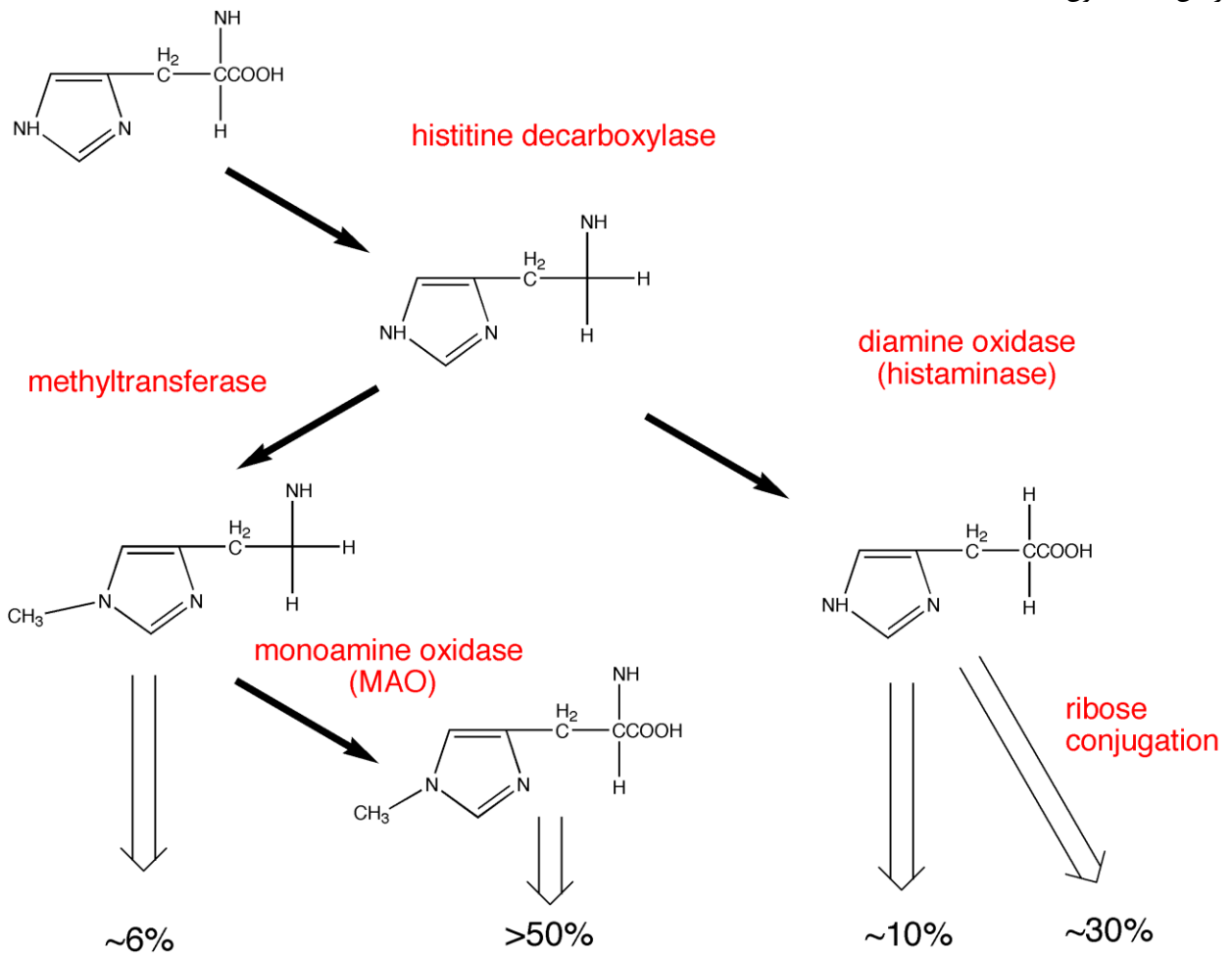
اتاکوئید به معنی خود درمان، مواد مختلفی هستند که در ایجاد التهاب و فراخوانی ماکروفاژها و عوامل التهاب زا به موضع آزرده نقش دارند و شامل:

برادی کینین، ایکوزانوئیدها (اسیدهای چرب غیر اشباع ۲۰ کربنه شامل پروستاگلاندین ها، ترومبوکسان ها و لکوترین ها)، هیستامین، کالیدین، Platelet activating factor (PAF)، سروتونین
این مواد در یک موضع محدود تحت شرایط التهاب آزاد شده، بر سلول های مجاور اثر کرده و بایستی در زمان کوتاهی تخریب شود در غیر این صورت اثرات شدیدی بر جای خواهد گذاشت. به دلیل اثرات گسترده و در اغلب موارد ناخواسته هیچ کاربرد کلینیکی در درمان بیماری ندارند.

هیستامین:

آمین بافتی یا enteramine نیز نامیده می شود.

با دکربوکسیلاسیون آمینواسید هیستیدین سنتز شده و در گرانول های سلول های خاصی شامل ماست سل ها، بازوفیل ها و انتروسیت ها ذخیره می شود. آزاد شدن هیستامین از طریق اگزوسیتوز وابسته به کلسیم است. تخریب آن توسط روند های دامیناسیون اکسیداتیو یا ترانس متیلاسیون است.



سنتز و متابولیسم هیستامین



رسپتورهای هیستامین:

Receptor Subtype	Distribution	Postreceptor Mechanism	Partially Selective Agonists	Partially Selective Antagonists or Inverse Agonists
H ₁	Smooth muscle, endothelium, brain	G _q , ↑ IP ₃ , DAG	Histaprodiven	Mepyramine, ¹ triprolidine, cetirizine
H ₂	Gastric mucosa, cardiac muscle, mast cells, brain	G _s , ↑ cAMP	Amthamine	Cimetidine, ¹ ranitidine, ¹ tiotidine
H ₃	Presynaptic autoreceptors and heteroreceptors: brain, myenteric plexus, other neurons	G _i , ↓ cAMP	R-α-Methylhistamine, imetit, immepip	Thioperamide, ¹ iodophenpropit, clobenpropit, ¹ tiprolisant ¹
H ₄	Eosinophils, neutrophils, CD4 T cells	G _i , ↓ cAMP	Clobenpropit, imetit, clozapine	Thioperamide ¹

اثرات هیستامین:

- کاهش مقاومت عروقی از طریق تحریک گیرنده های H₁ و H₂ که آزاد شدن بیش از حد آن باعث flushing و سردرد می شود.
- افزایش نفوذ پذیری عروق به خصوص در ناحیه postcapillary از طریق تحریک گیرنده H₁ که به صورت ادم و تورم بروز می کند.
- تحریک پایانه های عصبی و افزایش حساسیت آنها نسبت به برادی کینین که باعث بروز درد می شود.
- تحریک مستقیم گیرنده H₂ باعث تاکی کاردی شده که مقداری از آن به علت رفلکس افت فشاری نیز هست.
- در سلول های پاریتال دستگاه گوارش با تحریک گیرنده های H₂ باعث تحریک ترشح اسید و با تحریک گیرنده H₁ باعث افزایش انقباضات دستگاه گوارش می شود که در مقادیر بالا می تواند سبب اسهال شود.
- در عضلات صاف رحم هم می تواند تحریکات شدید ایجاد کند و در خانم های حامله ای که دچار واکنش های آنافیلاکتیک می شوند ممکن است سقط جنین اتفاق بیفتد.

آزاد شدن هیستامین:

- برخی داروها مثل مورفین، *d-tubocurarine*، آمینوگلیکوزیدها و وانکومايسين (در صورت تزریق سریع وریدی باعث ایجاد *Red neck syndrome* به علت رها شدن شدید هیستامین می شود).
- داروهای ضد فشار خون
- حساسیت به یونجه

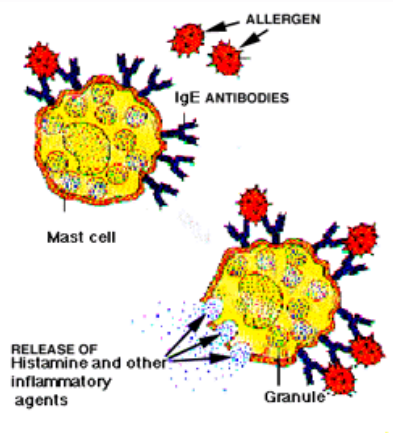
آنافیلاکسی:

در اثر واکنش های آنتی ژن- آنتی بادی به مقدار زیادی هیستامین آزاد می شود که در بروز واکنش های شدید و فوری نقش دارد که یکی از این واکنش ها آنافیلاکسی می باشد.

آنافیلاکسی: تیپ I آلرژی که توسط IgE اعمال می شود که در طی آن هیستامین، لکوترین، پروستاگلاندین یا سایر مدیاتورها آزاد می شود.



آنتی بادی IgE از ناحیه FC به بازوفیل ها یا ماست سل ها و از ناحیه Fab به آنتی ژن ها متصل می شود.



✓ واکنش های آنافیلاکسی که توسط IgE ایجاد می شود:

۱. به دنبال مصرف برخی مواد شامل بادام زمینی، غذاهای دریایی، تخم مرغ، شیر، حبوبات
۲. زهر بعضی حشرات، مارها
۳. پروتئین های خارجی
۴. برخی ورزش ها که باعث برونکواسپاسم می شوند

✓ *Non-IgE-mediated Anaphylactoid*

۱. استفاده از شل کننده های عضلانی بلوک کننده نوروماسکولار جانکشن
۲. داروهای ضد درد
۳. آمینوگلیکوزید
۴. پروتامین
۵. ترکیباتی که برای عکسبرداری مورد استفاده قرار می گیرد
۶. سرما، گرما
۷. ورزش

در طی واکنش های آنافیلاکسی مدیاتورهایی از جمله هیستامین آزاد می شوند که باعث:

- افت شدید فشار خون در زمان کوتاه
- کاهش شدید output قلبی
- انقباض برونش ها و افزایش ترشحات
- خارش های شدید





درمان:

اپی نفرین: از داروهای اصلی که اثرات هیستامین را برمیگرداند و باعث تحریک گیرنده های آلفا- ۱، بتا- ۱، بتا- ۲ در بافت های مختلف می شود. اثر آنتی هیستامینی ندارد بلکه به عنوان آنتاگونیست فیزیولوژیک می تواند اثرات هیستامین را در بافت های مختلف بلوک کند. تحریک گیرنده های آلفا- ۱ افت فشار خونی که توسط هیستامین ایجاد شده را reverse می کند و فشار را بالا می برد. تحریک گیرنده های بتا- ۱ باعث افزایش انقباض پذیری عضله قلبی و افزایش heart rate می شود. تحریک گیرنده های بتا- ۲ باعث رفع انقباض ایجاد شده در برونش ها توسط هیستامین می شود.

✓ تدابیر درمانی برای به حداقل رساندن واکنش های هیستامین:

- ۱ - استفاده از آنتاگونیست های فیزیولوژیک مانند اپی نفرین
- ۲ - به عنوان اقدام پیشگیرانه استفاده از داروهایی که از آزاد شدن هیستامین جلوگیری می کنند مانند کرومولین (cromolyn)
- ۳ - استفاده از آنتاگونیست های فارماکولوژیک که مستقیماً با هیستامین بر سر گیرنده های هیستامینی رقابت می کنند مانند انواع آنتی هیستامین ها

Disodium cromoglycate (cromolyn)

تثبیت کننده غشاء ماست سل که از آزاد سازی هیستامین و لکوترین ها جلوگیری می کند. از محلول آن در nebulizer ها (محلول های استنشاقی) استفاده می شود، سابقاً از پودر آن استفاده می شد که تحریکاتی را در تنفس به وجود می آورد.



دقت شود که کرومولین فقط به عنوان اقدام پیشگیرانه از آزادسازی هیستامین جلوگیری می کند و تاثیری بر عمل آن ندارد.

✓ Indications:

- به عنوان درمان کمکی در آسم های شدید و پایدار
- پیشگیری و درمان رینیت های آلرژیک
- جلوگیری از واکنش های برونکواسپاسم که به دنبال ورزش به وجود می آید
- Systemic mastocytosis
- واکنش های آلرژیک چشمی

✓ Contraindications:

- حملات حاد آسم
- برونکواسپاسم



✓ عوارض کرومولین:

- سرفه
- خس خس سینه
- سردرد
- بثورات جلدی و rush
- تهوع و استفراغ
-

Nedocromil آنالوگ کرومولین که اثری شبیه به آن دارد.



گاهی اوقات از اسپری هیستامین برای بررسی افراد hyperreactive استفاده می شود.

آنتاگونیست های گیرنده های هیستامینی:

✓ آنتاگونیستهای گیرنده های H₂:

اهمیت در داروهای گوارشی و جلوگیری از ترشح اسید شامل سایمتیدین ، رانیتیدین ، فاموتیدین ، نیزاتیدین

گاهی وقتی واکنش آلرژیک شدید اتفاق افتاده و تحریکات شدید قلبی به علت تحریک مستقیم گیرنده H₂ قلبی وجود دارد پزشک در کنار آنتاگونیست های گیرنده های H₁ فرم تزریقی از آنتاگونیست های H₂ (سایمتیدین یا رانیتیدین) را نیز انتخاب می کند.

✓ آنتاگونیست های گیرنده های H₁:

- داروهای نسل اول
- قدیمی تر، قابلیت انحلال در چربی زیاد، طیف عوارض وسیع ولی عوارض خطرناکی ندارند
- داروهای نسل دوم
- جدیدتر، کاهش نفوذپذیری به مغز

وجه تمایز نسل اول و دوم:

- ۱ - Sedation: به دنبال استفاده، شخص دچار خواب آلودگی می شود، در نسل اول زیاد گاهی از این اثر برای کاربرد درمانی استفاده می شود مثلاً در نوزادان دچار بی خوابی
- ۲ - دوام اثر: طول اثر نسل اول ۴-۶ ساعت و طول اثر نسل دوم ۱۲-۲۴ ساعت
- ۳ - تداخلات دارویی: از لحاظ طیف تداخلات دارویی در نسل اول بیشتر

اما از نظر اهمیت بعضی از این تداخلات دارویی می تواند خطرناک باشد که در نسل دوم دیده می شود مثل داروهای

ضدقارچی (کتوکونازول، ایتروکونازول)، بعضی ماکرولیدها(اریترومایسین) با بعضی از آنتی هیستامین های نسل دوم مثل

آستمیزول و ترفنادین

ترفنادین سابقاً استفاده می شد ولی ۳-۴ سال است که از فارماکو خارج شده.





آستمیزول و ترفنادین که توسط سیستم آنزیمی CYP3A4 متابولیزه می شدند در حضور کتوکونازول، ایتروکونازول یا اریترومایسین دیگر متابولیزه نمی شوند، غلظت آنها افزایش می یابد، کانال های پتاسیمی در قلب را مهار می کنند و از روند رپلاریزاسیون در میوکارد جلوگیری کرده و باعث آریتمی می شوند.

۴ - قابلیت انحلال در چربی: در نسل اول زیادتر، پلاریته در نسل دوم زیاد

فارماکوکینتیک آنتی هیستامین ها

نسل دوم

❖ قابلیت انحلال در چربی ↓↓

❖ میزان انتشار: کم

❖ جذب: سریع

❖ pcp: ۱-۲ س

❖ متابولیسم: تعدادی توسط
CYP3A4

❖ دوام اثر: ۱۲-۲۴ س

❖ متابولیت فعال: تعدادی دارند

❖ عوارض جانبی: محدودتر

نسل اول

❖ قابلیت انحلال در چربی ↑

❖ میزان انتشار: وسیع، CNS

❖ جذب: سریع

❖ pcp (بیک غلظت پلاسمايي): ۱-۲ س

❖ متابولیسم: تعداد زیادی توسط
میکروزومهای کبدی

❖ دوام اثر: ۴-۶ س

❖ متابولیت فعال: تعدادی دارند

❖ عوارض جانبی: وسیعتر،
مشاهده آثار آنتی کولینرژیک

متابولیت فعال: آستمیزول، اباستین، هیدورکسی زین، لوراتادین و ترفنادین م فع دارند

مثلا هیدروکسی زین نسل اولی است و متابولیت فعال آن سیتیزین نسل دومی می باشد
ترفنادین نسل دومی است و متابولیت فعال آن فکسوفنادین تداخلات دارویی ترفنادین را ندارد.



نسل اول آنتی هیستامین ها:



چند نکته:

- هیدروکسی زین اثر خیلی خوبی در خارش های حساسیتی دارد و خواب آوری شدیدی نیز می تواند داشته باشد.
- آلکیل آمین ها پتانسیل سدیشن کمتری نسبت به دسته های دیگر دارند.
- سیپروهیتادین: هم اثر آنتی هیستامین و هم آنتی سروتونین دارد که از اثر آنتی سروتونین آن برای کمک به اشتها می توان استفاده کرد.

نسل دوم آنتی هیستامین:

- ۱ - پیریدین ها:
فکسوفنادین
- ۲ - متفرقه:
لوراتادین و سیتیزین

آثار ناشی از بلوک گیرنده های هیستامینی:

درعضلات صاف ، برونش، معده و عضله صاف رحم مانع اثر هیستامین
عدم تاثیر بر گیرنده های H2 در نتیجه تاثیری بر اسید معده ندارند



آثار غیر وابسته به گیرنده های هیستامینی:

که این آثار بیشتر در آنتی هیستامین های نسل اول دیده می شود و شامل:

سدیشن ، ضد استفراغ ، ضد تهوع، ضد پارکینسون، آنتی کولینرژیک(خشکی دهان، احتباس ادرار، اختلالات بینایی)، بلوک آدرنوسپتور(بیشتر در پرومتازین)، بلوک گیرنده های سروتونینی ، بی حس کننده موضعی(اعمال از طریق بلوک کانال های سدیمی و گاهی می تواند اثرات قوی تری نسبت به پروکائین داشته باشد به همین دلیل گاهی در آفت ها و زخم های دهانی دیفن هیدرامین یا پروتامین تجویز می شود)

آثار متفرقه داروهای آنتی هیستامین

کاربرد	نسل دوم	نسل اول	
ن-۱ کمک به خواب	↓، خیلی کمتر نسبت به نسل اول	↑↑، گاهی تحریک در دوز معمول، دردوز بالا تحریک و تشنج	سدیشن
بیماری مسافرت و سابقا در تهوع حاملگی	ندارند	در تعدادی از ن-۱، دیمن هیدرینات	ضد تهوع و ضد استفراغ
کمکی در درمان پارکینسون	ندارند	در ن-۱، بنزو تروپین ، دیفن هیدرامین ، ارفنادرین	ضد پارکینسون
مفید در رینوره های غیر آلرژیک	ندارند	در ن-۱ها ، بالاخص در گروه های اتانول آمین و اتیلن دیامین ، باعث عوارض آنتی کلینرژیک	آنتی کولینرژیک
	ندارند	در ن-۱ ، توسط فنوتیازینها ، مثل پرومتازین ، باعث افت فشار خون وضعیتی	بلوک آدرنوسپتور
به عنوان آنتی سروتونین ، کمک به اشتها	ندارند	در بعضی از ن-۱ها مثل سیپروهپتادین	بلوک سروتونین
بی حسی در حساسیت به L.As	ندارند	در ن-۱ها ، بلوک کانال سدیم ، گاهی قویتر از اثر پروکائین ، پرومتازین و دیفن هیدرامین	بی حسی موضعی
مفید در رینیت آلرژیک	تثبیت غشاء mast cells ، سیتربزین، کتوتیفن		آثار متفرقه



عوارض جانبی :

شایعترین : همان آثار قبلی بود که با نسل اولی ها خیلی بیشتر مشاهده می شود.

عوارض غیر معمول:

- سیستمیک ، تحریک و تشنج در بچه ها
- افت فشار خون وضعیتی
- عوارض آلرژیک ، بالاخص در مصرف موضعی آنتاگونیستهای H₁، مانند کرم کالامین که به همراه دیفن هیدرامین بود و مشخص شد که حضور دیفن هیدرامین به صورت موضعی شیوع آلرژیک ها را زیاد کرده
- درمان overdose نسل اولی ها شبیه به درمان مسمومیت با آتروپین

- آریتمی قلبی : در overdose آستمیزول و ترفنادین به دلیل تداخل آنزیمی که گفته شد

- آثار تراژوئی : مانند دوکسیل آمین که در انسان مشاهده نشده است ولی احتیاطا گفته می

شود که در خانم های باردار استفاده نشود.



کاربرد درمانی آنتی هیستامین ها

واکنش‌های آلرژیک	بیماری مسافرت و اختلالات وستیبول	تهوع و استفراغ ناشی از حاملگی
ابتدا استفاده ن-۱ ها	اسکوپولامین و بعضی ن-۱ ها	استفاده از بعضی ن-۱ ها در morning sickness مثل دیمن هیدرینات و دیفن هیدرامین
مفید در رینیت آلرژیک	بالاترین اثر مربوط به دیفن هیدرامین و پرومتازین	عدم مصرف گروه پیرازینی، تراتوژنی در جوانان
عدم تاثیر در آسم به دلیل دخالت مدیاتورهای دیگر	سیکلیزین و مکلیزین هم اثر بالا دارند	آلکیل آمین ها و دوکسیل آمین جهت درمان این مشکل به همراه پیریدوکسین در گذشته
عدم تاثیر در درمان آنژیوادم	در مخلوط با افدرین و آمفتامین، موثرتر در بیماری مسافرت	
درمان Hay fever، انتخاب با کمترین سدیشن یک ن-۱ آلکیل آمین و یا ن-۲	در درمان سندرم منیر مفید هستند	
در صورت مقاومت به یک خانواده، انتخاب از خانواده دیگر		
استفاده از ن-۲ در رینیت آلرژیک و کهیر مزمن		
Efficacy یا ماکزیموم اثربخشی در هر دو گروه ن-۱ ها و ن-۲ ها یکسان		



تداخلات دارویی آنتی هیستامین ها:

با نسل اولی ها:

گفته شد که طیف اثرات می تواند وسیع باشد که باعث افزایش سدیشن، اثرات آنتی موسکارینیک و افزایش بلوک اتونوم می شود.

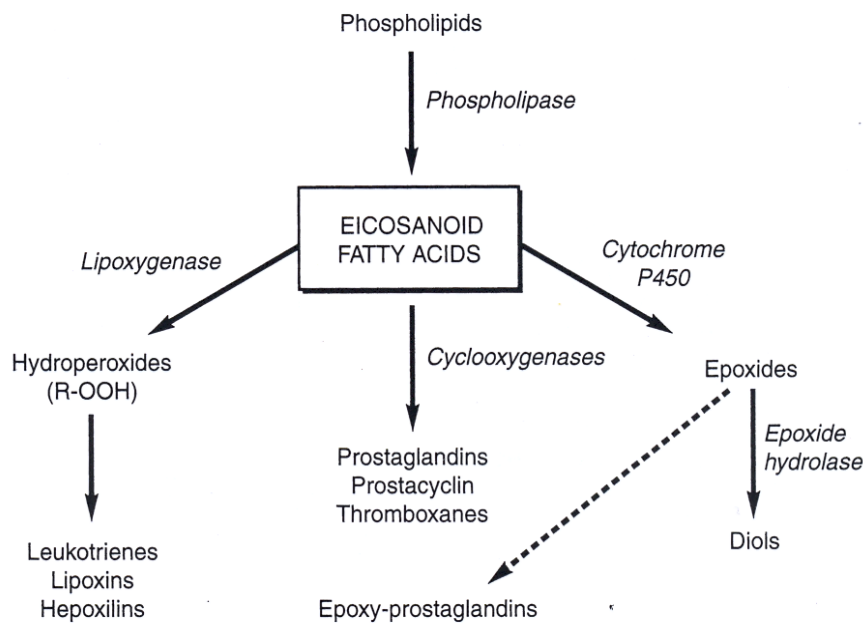
با نسل دومی ها:

آریتمی بطنی کشنده در مصرف Astemisole و Terfenadine با داروهایی مثل کتوکونازول و ایتراکونازول و اریترومایسین (بلوک cyp3a4

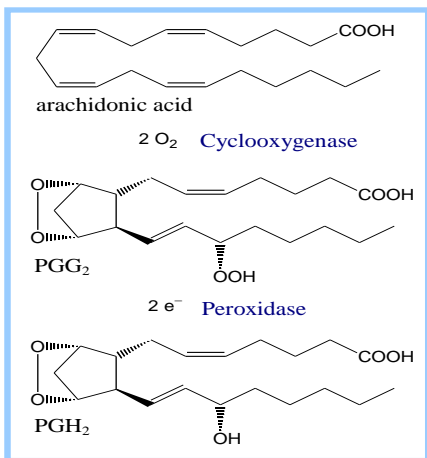


پروستاگلاندین ها و ایکوزانوئیدها:

- تخریب غشاء سلولی باعث آزاد شدن فسفولیپیدها می شود، این فسفولیپیدها تحت تاثیر فسفولیپاز A2 قرار گرفته و اسید چرب ۲۰ کربنه که از ناحیه ۵،۸،۱۱،۱۴ غیر اشباع است به نام آراشیدونیک اسید را تولید می کنند که:
- اگر تحت تاثیر آنزیم لیپوکسیژناز قرار بگیرد هیدروپراکسیدها را ایجاد می کند که نهایتا باعث به وجود آمدن لکوترین ها، لیپوکسین ها و هپوکسیلین ها می شود.
 - اگر تحت تاثیر آنزیم سیکلواکسیژناز قرار بگیرد، پروستاگلاندین ها، پروستاگلین و ترومبوکسان ساخته می شود.
 - اگر تحت تاثیر آنزیم سیتوکروم P450 قرار بگیرد اپوکسیدها را می سازد که از روی آن دیول ها و پروستاگلاندین های اپوکسی به وجود می آید.



آراشیدونیک اسید در حضور ۲ اکسیژن و آنزیم سیکلواکسیژناز تبدیل به اندوپروکسیدهای اولیه مانند پروستاگلاندین G2 می شود و تحت تاثیر پروکسیداز تبدیل به پروستاگلاندین H2 می شود.



- ✓ از محصولات پروستاگلاندین H2 سنتاز یا سیکلواکسیژناز می توان به TXA2 , PGI2 اشاره کرد.
- TXA2: در پلاکت ها باعث توده ای شدن و کمک به تشکیل لخته و انقباض دیواره عروقی
- PGI2: دقیقا برعکس TXA2، جلوگیری از تجمع پلاکتی و دیلاتاسیون دیواره عروقی
- ✓ اندپروکسیدها یا پروستاگلاندین های اولیه شامل PGG2 & PGH2 هستند که قوی و طولانی الاثر هستند.

۲ نوع سیکلواکسیژناز داریم:

- ۱ - Cox1: به صورت طبیعی در برخی بافت ها تولید می شود.
 - ۲ - Cox2: به صورت پاتولوژیک و به علت آزردهای التهابی و عفونت در سلول های التهابی تولید می شود. مشخص شده که می تواند به مقدار کمی هم در بافت های کلیه، قلب و CNS تولید شود
- نوع دیگری هم به نام Cox3 وجود دارد که واریانت Cox1 است و می تواند در مسیرهای درد اثر تحریکی داشته باشد که با استامینوفن مقداری اثر آن بلوک می شود.

Prostanoids Receptors

برای بسیاری از پروستاگلاندین ها گیرنده هایی شناسایی شده اند:
DP (PGD₂), FP (PGF_{2α}), IP (PGI₂), TP (TXA₂), & EP (PGE₂)



- سنتز پروستاگلاندین ها در شرایط پاتولوژیک مثل ضربه، التهاب، عفونت یا آزاد شدن ترانسمیترهای برادی کینین، آنژیوتانسین II و نوراپی نفرین فعال می شود.

Prostanoids Biologic Effects

بر روی قلب و عروق:

- PGI₂/D₂/E₂: اثرات دیلاتاسیون در آرتریول ها، اسفنکترهای pre-capillary و عروق post-capillary دارند که باعث افزایش جریان خون و برون ده قلبی می شود.
- TXA₂: منقبض کننده قوی، افزایش تجمع پلاکتی
- PGI₂: جلوگیری از تجمع پلاکتی و لخته شدن خون و جلوگیری از افزایش سطح قسمتی از قلب که دچار انفارکتوس شده و در نتیجه کاهش عوارض ناشی از آن
- PGI₂, PGE₂, & NO: به صورت همزمان از اندوتلیوم عروق آزاد می شوند.
- PGE₂: تاثیر بر فعال سازی، تکثیر و تمایز B-cell , T-cell ها که باعث غیر فعال شدن آنها و عدم ترشح بسیاری از سایتوکاین ها می شود و اثر مهارتی در کاهش پاسخ های سیستم ایمنی دارد که مفید است.

بر روی عضلات صاف:

- عضلات صاف برونش:

relaxation اثرات PGE₂ & PGI₂

TXA₂, LTC₄ & LTD₄ اثرات انقباضی

- عضله صاف رحمی: PGE_{1/2}, PGF_{2α} اثرات انقباضی شدید مخصوصا در هنگام حاملگی



- عضلات صاف دستگاه گوارش: PGE₂ & PGI₂ تحریک ترشح موسین، بیکرینات و کاهش ترشح اسید که اثر محافظتی برای GI دارد. در صورت عدم ترشح، NSAID ها به راحتی می توانند باعث تحریک GI و ایجاد زخم معده یا دوازدهه شوند. همچنین باعث افزایش حرکت آب و الکترولیت به داخل لومن روده شده و اسهال ایجاد می کند.
- TXA₂ با افزایش انقباض زمینه را برای ایجاد زخم فراهم می کند.

در کلیه :

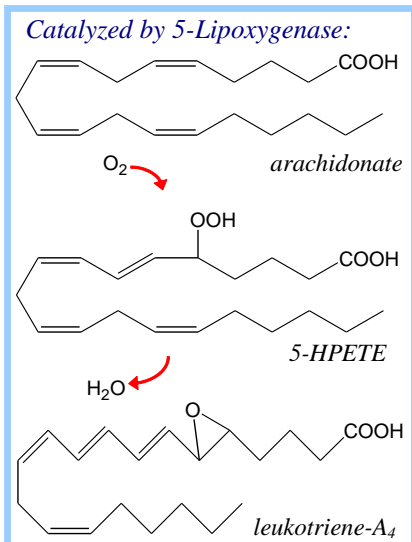
افزایش تشکیل ادرار، افزایش دفع سدیم و پتاسیم، اثر تنظیم کننده در میکروسیرکولیشن کلیوی
 PGD₂, PGE₂, PGI₂ باعث تحریک آزادسازی رنین
 PGs با بلوک ADH باعث کاهش بازجذب آب

در سیستم عصبی:

PGE₂ در هیپوتالاموس set point حرارتی را برهم زده و باعث ایجاد Hypertehermia و تب می شود. برخی داروها مانند آسپرین که اثرات ضد تب دارند باعث بلوک این پروستاگلاندین می شوند.
 تولید نابجای پروستاگلاندین ها می تواند باعث حساس شدن پایانه های حسی و میانجی های درد مانند برادی کینین شود که درد شدیدی را ایجاد می کند. اثرات ضد دردی برخی NSAID ها به دلیل عدم تولید این پروستاگلاندین ها است.

مسیرهای لیپوکسیژناز:

اسید آراشیدونیک تحت تاثیر آنزیم ۵-لیپوکسیژناز و در حضور یک مولکول اکسیژن به 5hydroperoxy-eicosatetraenoic acid (5-HPETE) تبدیل شده که در مرحله بعدی leukotriene-A₄ (LTA₄) را می سازد که می تواند به لکوترین های مختلفی تبدیل شود. مثلا LTA₄ می تواند تبدیل به LTB₄ در PMN ها شود که یک عامل کموتاکتیک قوی برای فراخوانی ماکروفاژها به موضع التهاب است. یا LTA₄ در ماست سل ها تبدیل به LTC₄ شود که در ایجاد و تشدید التهاب نقش زیادی دارد.



5-, 12- & 15- lipoxygenases → 5-, 12- & 15-HPETEs

12-HPETE می تواند تبدیل به hydroperoxide هایی مثل hepoxilins A & B شود.
 15-HPETE می تواند تبدیل به lipoxins; LXA & LXB شود.



Leukotriens (Slow-Reacting Substance of Anaphylaxis, SRS-A)

انواع مختلفی دارند:

- گروهی که ساختار سیستئینیل دارند مانند $LTC_4/D_4/E_4/F_4$ اثر انقباضی شدید روی عروق داشته و فشار خون را بالا می برند. باعث انقباض شدید مجاری تنفسی می شوند (در آسم های شدید)، افزایش ترشح موکوس در مجاری تنفسی، در واکنش های افزایش حساسیتی شدید و آسم نقش اساسی دارند و از داروهای مورد استفاده برای جلوگیری از اثر آنها کورتیکواستروئیدها هستند و داروهای مثل آسپرین هیچ گونه اثر درمانی ندارند.
- LTB_4 گفته شد که در PMNها باعث فراخوانی ماکروفاژها و تشدید التهاب می شود. در بیماری های مفصلی، نقرس و پسوریازیس باعث تشدید التهاب می شود.

Prostanoids Therapeutic Uses

- $Dinoprostone (PGE_2)$ یا Prostin E2 vaginal suppositories به دلیل اثر انقباضی شدید بر عضله صاف رحم برای القاء سقط در هفته های ۲۰-۱۲ حاملگی استفاده می شود.
- Prostin E2 oral tablets: برای القاء وضع حمل در موارد HTN، toxemia و intrauterine death. طول درمان باید کمتر از ۱۸ ساعت باشد.
- Prostin E2 vaginal gel: برای القاء وضع حمل و افزایش انقباضات، ۲-۱ میلی گرم به صورت intravaginal و هر ۶ ساعت در صورت نیاز می تواند تکرار شود.
- Carboprost (15-methyl $PGF_{2\alpha}$): از طریق تزریق عضلانی برای القاء سقط در هفته های ۲۰-۱۲ حاملگی مورد استفاده قرار می گیرد. از دوزهای ۲۵۰ μg هر ۳-۱ ساعت می توان استفاده کرد.
- Dinoprost ($PGF_{2\alpha}$): تزریق داخل مایع آمنیوتیک یا برای القاء وضع حمل و یا سقط مورد استفاده قرار می گیرد.
- Misoprostol: اثر محافظتی در مقابل اثرات تحریکی ایجاد کننده زخم معده به دلیل اثر تحریکی آن روی عضله صاف رحم در خانم های باردار نباید تجویز شود.
- Epoprostenol (PGI_2): می تواند جایگزین هپارین شود و از ایجاد لخته جلوگیری می کند.
- Alprostadil (PGE_1): استفاده در ناتوانی جنسی آقایان که در فضای غاری (corpora cavernosa) تزریق شده و erection ایجاد می کند که به دلیل مخاطرات زیاد آن PDE-V inhibitors جایگزین آنها شده اند.



اهداف جلسه :

هدف اصلی خواندن فارماکولوژی ، تشخیص داروی مناسب ، تجویز صحیح آن و نسخه نویسی است. صرف دانستن خصوصیات فارماکولوژیک داروها ، برای رسیدن به این خواسته کفایت نمی کند. در این جلسه می خوانیم :

- تغییرات پاسخ به دارو
 - در بیماران مختلف
 - در شرایط مختلف
- روش تجویز منطقی دارو
 - در خانم‌های باردار
 - در نوزادان

تغییرات پاسخ به دارو

تفاوت اثر در بیماران مختلف

فیزیولوژیک

- سرعت تخلیه ی معده ← روده محل اصلی جذب / سرعت تخلیه ↑ ← آغاز اثر سریع تر / پیک پلاسمایی بلندتر



پاتولوژیک

- ulcer peptic ← سرعت تخلیه معده ↓ ← اثربخشی با تاخیر



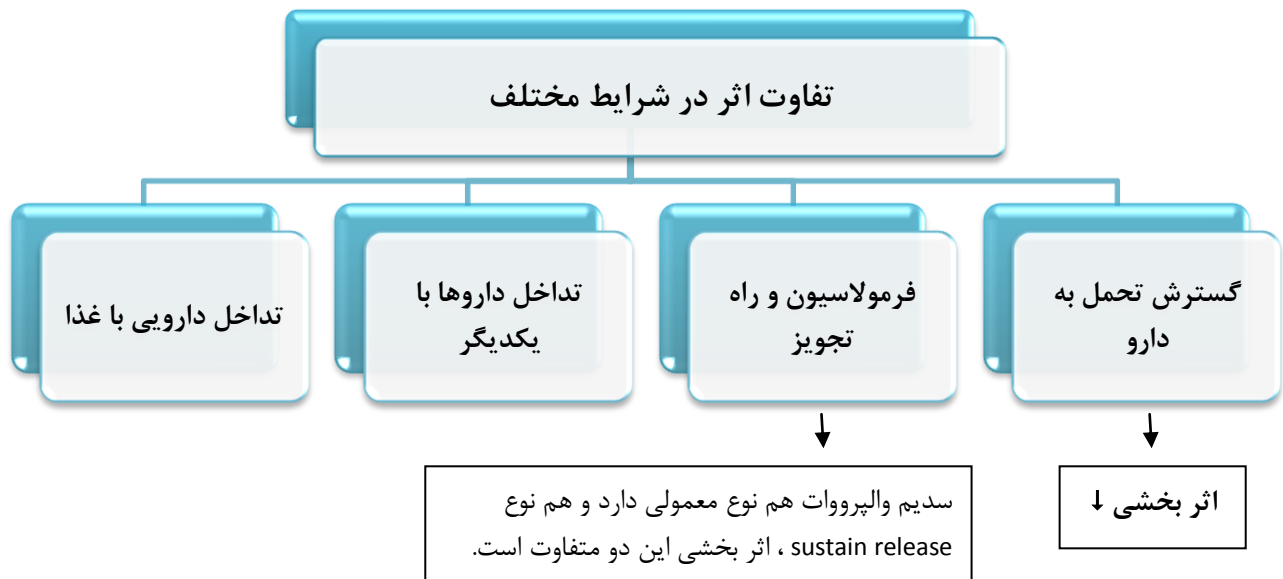
ژنتیکی



روانی

- اثر پلاسیبو ← مریض ، انتظار اثربخشی ← اثر مفید ↑ / عدم اطمینان به پزشک یا دارو ← عوارض جانبی دارو ↑





متغیرهای فارماکوکینتیکی و دوز داروها

اندکس های دارو که برای تنظیم دوزاژ ضروری است:

1. فراهمی زیستی دارو ← تغییر نرمال 20٪

2. کلیرانس ← تغییر نرمال 50٪

3. حجم انتشار ← تغییر نرمال 30٪

4. نیمه عمر ← تغییر نرمال 50٪

5. اطلاع داشتن از سرعت جذب و سرعت انتشار

این اندکس ها حدودی و نسبی ست. یعنی در افراد مختلف ، متفاوت است. که معمولا متوسط آن را در نظر می گیریم. مثلا آموکسی سیلین 500mg و استامینوفن 325mg ، در همه ی افراد مصرف می شود.

تجویز دارو با دوز ثابت ← در 95٪ موارد غلظت پلاسمایی 35٪ تا 270٪ غلظت مورد نظر خواهد بود. یعنی دارو در گروهی از افراد بی اثر است ، به دلیل این که غلظت پلاسمایی آن $\frac{1}{3}$ مقدار پیش بینی شده است. در گروهی دیگر عوارض جانبی زیادی از خود نشان می دهد ، زیرا غلظت پلاسمایی آن 3 برابر مقدار پیش بینی شده است. با توجه به پنجره ی درمانی ، می توان دوز متوسط را تغییر داد.

پنجره ی درمانی (Therapeutic Window) : بازه ای است ، بین مقداری که اثر مطلوب را می دهد و مقداری که اثر عکس (نامطلوب) می دهد. برای مثال، دارو هایی با پنجره ی درمانی کوچک، باید با احتیاط مورد استفاده قرار گیرند،

اطلاع
پیش تر

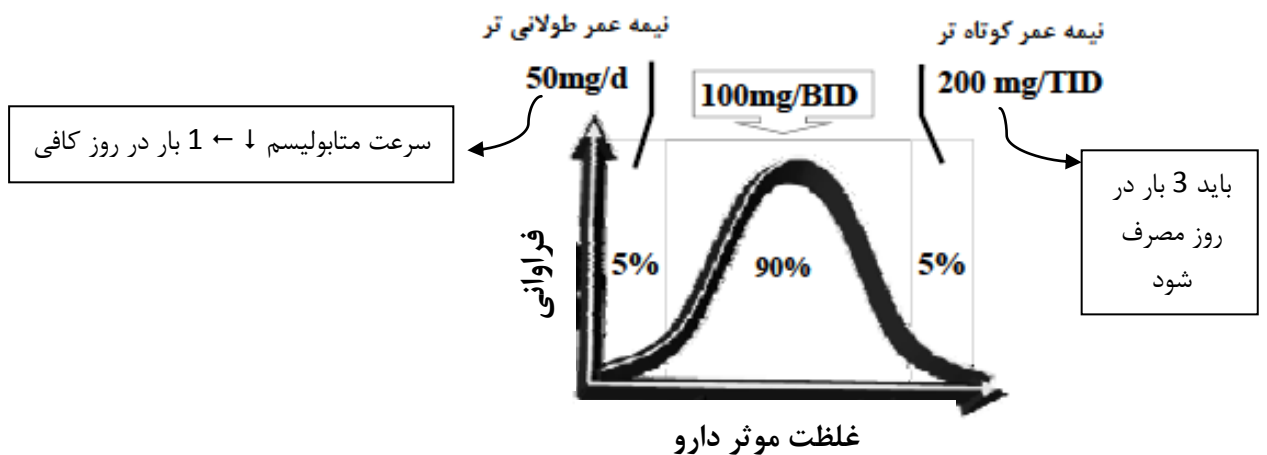


مثلا در مورد آموکسی سیلین می توان آن را چندین برابر دوز موثر تجویز کرد تا غلظت پلاسمایی آن در افرادی که 35٪ است به 100٪ برسد ولی باید توجه داشت که در سر دیگر طیف ، غلظت پلاسمایی از 270٪ به 400-500٪ می رسد. در مورد آموکسی سیلین این اتفاق چندان مهم نیست، چون دوزی که باعث سمیت می شود بسیار بیش تر از این مقدار است. [پنجره ی درمانی بزرگ]

بهترین روش این است که دارو را در فاصله ی نیمه عمر آن تجویز کنیم. (نوسانات خونی به حداقل می رسد) مثلا دارویی در 3 دوز 50 / 100 داریم که نیمه عمر آن 12h است، باید 100mg آن را دو بار در روز تجویز کنیم.

$$\frac{\text{Dose}_{\min}}{\text{Dose}_{\max}} = \frac{1}{4}$$

در جامعه به طور متوسط نسبت حداقل دوز به حداکثر دوز برای رسیدن به اثربخشی یکسان 1 به 4 است.



در نتیجه گروهی که مقاوم هستند نسبت به گروهی که حساس هستند ، 12 برابر دارو دریافت می کنند. در این حد مقدار تجویز دارو ، در جمعیت می تواند تغییر کند.

تعداد زیادی از افرادی که در بیمارستان بستری می شوند یا فوت می کنند ، به خاطر عوارض یا تروژنیک (دارو) ست.

گاهی دارو اصلا به دوز درمانی نمی رسد. مثلا ایبوپروفن (ibuprofen) یک NSAID است ، ولی برای این که اثرات ضد التهابی خود را نشان دهد ، باید 400-800mg ، 4 بار در روز مصرف شود.

از طرف دیگر گاهی دوز زیادی به مریض می دهیم. برای مثال هم استامینوفن می دهیم و هم قرص سرماخوردگی ، بدون توجه به این که در قرص سرماخوردگی ، استامینوفن (500mg) هم وجود دارد.

عدم توجه به تغییرات پاسخ به دارو ← شکست در کسب اثر بخشی مناسب

عوارض جانبی غیر منتظره ← بیش ترین شکایت از پزشک در سازمان نظام پزشکی

★ Loading dose : دوز بارگیری ← مقدار زیادی دارو ، به بیمار می دهیم تا به خط درمانی برسد. وقتی از آن استفاده می کنیم که زمان رسیدن به غلظت اثربخشی طولانی باشد. (بعد از 4 نیمه عمر غلظت پلاسمایی دارو ثابت می شود)

داروهایی که نیمه عمر کوتاه دارند، مثل اکسی توسین و انسولین ، نیازی به Loading dose ندارند.



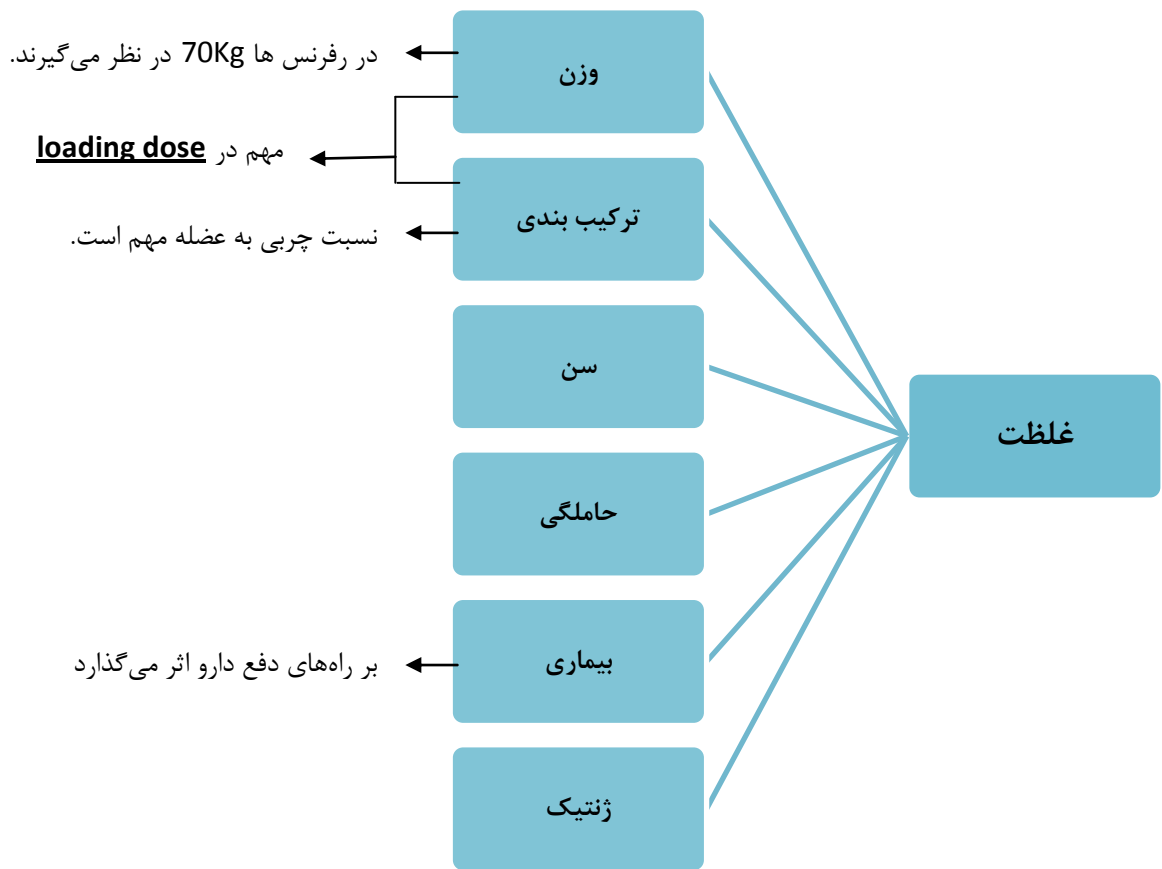
برای یک دارویی که نیمه عمر 12h دارد، نیاز به 48h زمان داریم تا غلظت آن ثابت شود. پس در حالت اورژانس از Loading dose این دارو استفاده می کنیم. ولی اگر زمان کافی داشته باشیم، نیازی به این کار نداریم.

در مورد دارویی مثل آزیترومایسین با این که وقت داریم، به دلیل نیمه عمر طولانی 7 روزهی آن، از Loading dose استفاده می کنیم.

آموکسی سیلین نیمه عمری >2h دارد و در عرض 8h به غلظت مناسب خود می رسد. پس لازم نیست از Loading dose استفاده کنیم.

★ Maintenance dose: دوزی که باید تجویز شود / پس از رسیدن دارو به غلظت ثابت، با این دوز درمان را ادامه می دهیم.

بعد از مصرف دارو غلظتی از آن در بدن به وجود می آید که در افراد مختلف متفاوت است.



فاکتورهای فارماکودینامیک

واکنش دارو- رسپتور

← حالت پلاسبو

← حالت فونکسیونال

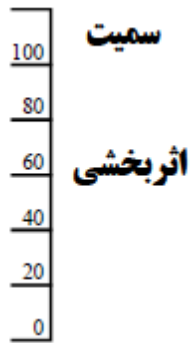
تغییرات اثربخشی

تغییرات عوارض جانبی

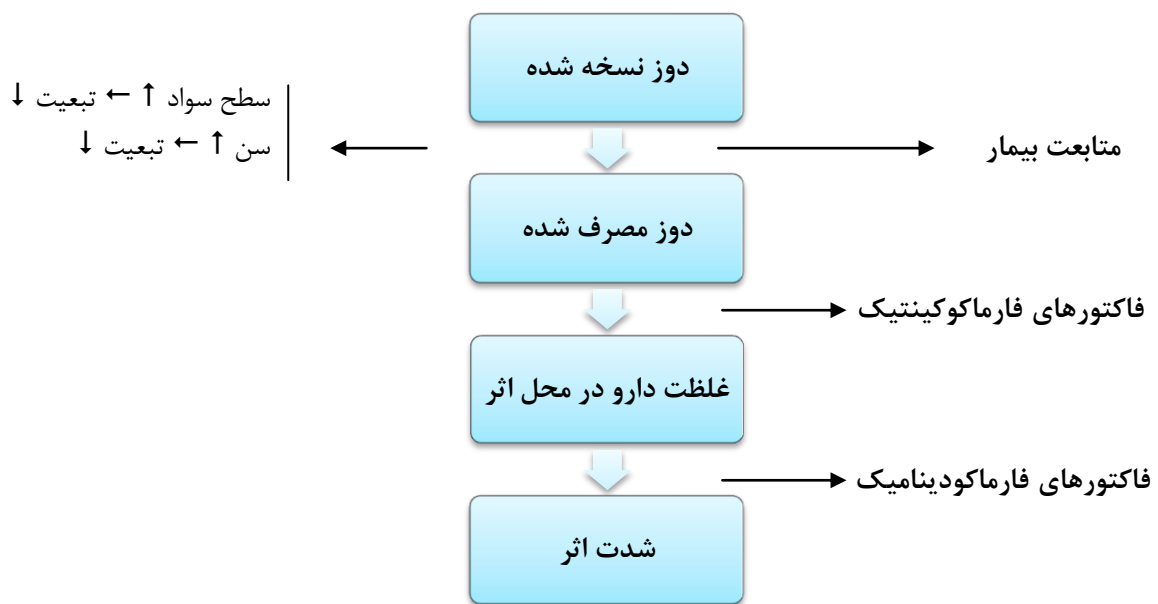
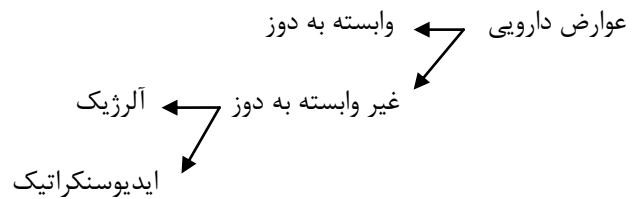
واکنش های ایدیوسنکراتیک ← وابسته به دوز نیست / مثال معروف

کلروآمفینیکل ← ایجاد آنمی آپلاستیک حتی با قطره ای چشمی آن





دامنه‌ی غلظت درمانی: در جمعیتی از بیماران، حدودی از غلظت دارو است که نسبت اثربخشی دارو بالا و سمیت مرتبط با دوز آن کم باشد.



روش تعیین دوز

کلیرانس تعیین کننده دوز نگهدارنده است. یعنی باید بدانیم که دارو از چه راهی دفع می‌شود، از کلیه و یا کبد. باید به این مسئله هم توجه شود که کبد و کلیه سالم هست یا نه.

در رابطه با عوارض دارو به روش زیر عمل می‌کنیم:

☐ عوارض معمول وابسته به دوز ← شروع درمان با دوز حداقل (با یا بدون دوز بارگیری)

چه در حالت اورژانس و چه غیر اورژانس به همین شکل عمل می‌کنیم. تنها تفاوت در مانیتورینگ بیمار است. در اورژانس مانیتورینگ مستقیم است. در غیر اورژانس بعد از نسخه‌نویسی، برای بیمار جلسه‌ای دیگر برای بررسی اثربخشی دارو، تعیین می‌کنند. ← مخصوصا در

مورد داروهایی که روی CNS اثر می‌گذارند و همین طور داروهایی برای درمان HTN. با داروهایی که تحمل ایجاد

می‌کنند هم، به همین صورت رفتار می‌کنیم.



▣ حداقل عوارض وابسته به دوز ← شروع درمان با دوز حداکثر (با یا بدون دوز بارگیری)

در مورد داروهایی که عوارضشان وابسته به زمان است، به کار می‌رود. مثل داروهای استروئیدی. با دوز حداکثر شروع می‌کنیم، بیماری که کنترل شد، دوز را کاهش می‌دهیم. مثلاً در تب زایمان به مریض 12g هیدروکورتیزون می‌دهیم، سپتیسمی که کنترل شد، دوز را کاهش می‌دهیم.

در بعضی افراد تغییر پاسخ را می‌توان پیش بینی کرد در این افراد شروع درمان را باید تغییر داد، افزایش دوز برحسب نیاز.

اگر برای دارو درمانی اندکس داشته باشیم؛ می‌توانیم با توجه به آن از safe بودن درمان مطمئن شویم.

▣ تنظیم دوزها متناسب با هر فرد

① تنظیم دوزها متناسب با اثربخشی دارو

مثلاً در مورد انسولین، معیار، قند خون است. در HTN معیار، فشار خون است. در ضد صرع‌ها، معیار، میزان تشنج‌هاست.

② تنظیم دوزها متناسب با عوارض جانبی دارو

در مورد contraceptive ها، میزان اثربخشی را نمی‌توان اندازه‌گیری کرد. برای همین از روش دیگری استفاده می‌کنیم: دارو را از دوز حداقل شروع می‌کنیم تا زمانی که دیگر لکه‌بینی نداشته باشیم. در مورد آمینوگلیکوزیدها از دوز حداکثر شروع می‌کنیم و دوز را تا زمانی که کراتینین نرمال شود، پایین می‌آوریم. توجه داشته باشید در دو مورد بالا دوز را بر اساس عوارض دارو، تنظیم کردیم. (لکه‌بینی و $\uparrow Cr \leftarrow$ آسیب کلیه)

③ تنظیم دوزها متناسب با مطالعات اپیدمیولوژیک

آنتی‌بیوتیک‌ها را با دوز ثابت برای همه تجویز می‌کنیم. البته اعدادی که در فرانس‌ها آمده، بر اساس مطالعاتی است، که در امریکا یا اروپا انجام شده، و مشخص نیست که چه اندازه با خصوصیات کشور ما سازگار است.

④ تنظیم دوزها متناسب با غلظت پلاسمایی دارو (Therapeutic Drug Monitoring (TDM

در مورد داروهایی که اثربخشی و عوارض آن قابل تشخیص نیست. مثل بعضی از داروهای ضد صرع که کف آن را داریم، یعنی می‌دانیم حداقل چه قدر تجویز کنیم ولی نمی‌دانیم تا چه اندازه‌ای می‌توان دوز را افزایش داد، چون ممکن است با دوز خیلی زیاد، بیمار، دچار عارضه شود. داروهای ضد آریتمی هم سمی هستند، باید بتوانیم غلظت حداقلی که می‌تواند آریتمی را حذف کند ولی سمی نباشد را تعیین کنیم.

◀ اندازه‌گیری غلظت پلاسمایی دارو: آنچه برای ما اهمیت دارد (جزء موثر دارو) داروی آزاد است. ولی در آزمایشگاه معمولاً غلظت داروی تام اندازه‌گیری می‌شود، (چون راحت‌تر است) الکل را روی خون می‌ریزند، جزء Pr [که به دارو وصل است] رسوب می‌کند و دارو در الکل حل می‌شود. سپس غلظت دارو در الکل را اندازه می‌گیرند.



در تجویز دارو باید به تغییرات Pr پلاسما توجه کنیم. مخصوصا هایپوآلبومینمی بسیار شایع است. اگر Pr پلاسما ↓ ← داروی آزاد ↑ ولی داروی تام ↓ . این قضیه خصوصا در داروهایی که Pr binding بالایی دارند ، صادق است. با افت مقداری Pr ، داروی آزاد ، چندین برابر حالت نرمال می شود. \diamond چرا داروی تام زیاد می شود؟ Pr که کم می شود در حقیقت مخزن دارو در پلاسما کم شده است ، Pr های آزاد فقط در پلاسما نمی ماند و به بافت های مختلف می روند ، بنابراین Pr تام پلاسما ، کمتر می شود.

پیش بینی پاسخ به دارو در گروه های خاص

در افراد مسن خواص فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک معمولا متفاوت است. عمده تغییر در سنین پیری ، نارسایی قلبی است سن سالخوردگی < 70 ← ملاک سن شناسنامه ای * / ملاک سن فیزیولوژیک ✓ بر اساس کارکرد کبد / کلیه ...



بارداری

تغییرات فارماکوکینتیک ← تغییرات دوز دارو

تغییرات فارماکودینامیک ← تغییرات اثر دارو

کاربرد دارو در درمان جنین

اثر تراژوئن داروها

تغییرات فارماکوکینتیک

در تحقیقات بالینی معمولا خانم های حامله حذف می شوند و حتی در موقعی که نیاز به درمان دارند ، مطالعات فارماکوکینتیک به ندرت انجام می شود.

✓ تغییرات حجم انتشار در هفته چهاردهم ← 30% افزایش حجم مایع خارج سلولی
20% کاهش در آلبومین پلاسما



"داروهای پولار مثل آمینوگلیکوزیدها با افزایش حجم مایع خارج سلولی" و "داروهایی با Pr binding بالا به خاطر \downarrow Pr ، حجم انتشارشان افزایش می‌یابد. در دوران بارداری بر اساس دلایل گفته شده ، باید دوز بارگیری را کاهش و دوز نگهدارنده را افزایش دهیم . البته معنای حجم انتشار در این مورد با حجم انتشاری که در فارماکولوژی عمومی خواندیم ، متفاوت است. در آن جا به دلیل \downarrow Pr حجم انتشار افزایش می‌باید ، ولی باید دوز نگهدارنده را کاهش دهیم. [به دلیل کلیرانس \uparrow ← دوز نگهدارنده \uparrow]

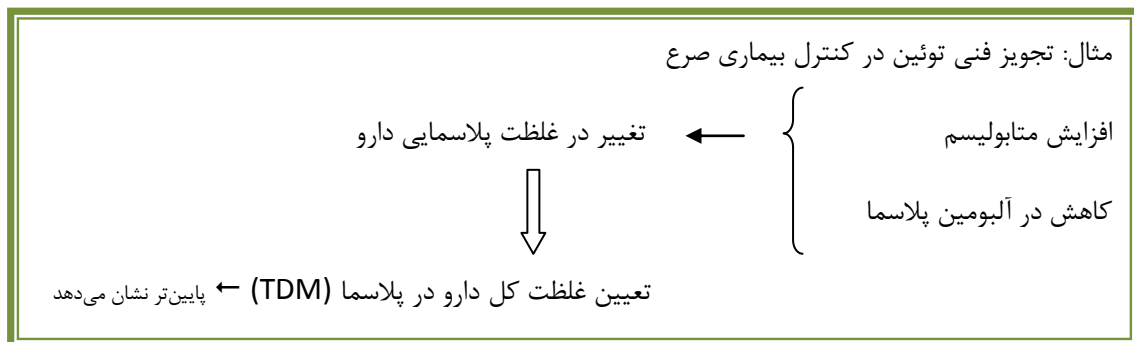
اطلاع
پیش‌تر

فرمول حجم انتشار (volume of distribution) : $\text{حجم انتشار} = \frac{\text{دوز دارو}}{\text{غلظت دارو در پلاسما}}$ ، ثابت است. ولی به عوامل مختلفی از جمله مقدار اتصال دارو به Pr بستگی دارد.

✓ تغییرات کلیرانس دارو ← هم نیمه عمر داروهایی که کلیرانس کبدی دارند ، کم می‌شود و هم داروهایی که کلیرانس کلیوی دارند.

✓ افزایش فیلتراسیون گلومرولی

✓ افزایش فاز یک متابولیسم



باید توجه داشته باشیم، بعد از بارداری دوز دارو را به حالت قبلی برگردانیم. البته این کار 1 هفته بعد از زایمان صورت می‌گیرد. (1 هفته برای ایجاد القای آنزیمی و همین طور به حالت عادی برگشتن آن ، زمان نیاز است)

□ تغییرات فارماکودینامیک ← در مورد داروهای خاص مثل اکسی توسین

□ کاربرد دارو در درمان جنین

سلامتی جنین وابسته به سلامتی مادر است. بنابراین توجه به سلامتی مادر فقط بحث اخلاقی نیست. در صورتی که صرع ، آسم و HTN درمان نشود ، خود تراتوزن هستند.



انتقال دارو از جفت به عوامل زیر بستگی دارد :

• غلظت دارو در سرم مادر

• حلالیت در چربی - پلاریته - یونیزاسیون ← عبور دارو از جفت با دیفیوژن ساده است. حلالیت در چربی ↑ ← عبور سریع تر
 ▲ در سزارین ، از داروی بیهوشی تیوپنتال (Thiopental) استفاده می شود. این دارو حلالیت در چربی بالایی دارد و به راحتی از جفت عبور می کند، بنابراین باید غلظت دارو را در مادر و جنین تنظیم کرد و گرنه بعد زایمان ، نوزاد دچار depression تنفسی می شود.
 ▲ در مقابل شل کننده های عضلات را داریم که به دلیل پولار بودن ، از جفت عبور نمی کنند. در نتیجه غلظت دارو فقط در بدن مادر تنظیم می شود.

▲ البته بعضی از داروهایی که پولار هستند ، در طولانی مدت از جفت عبور می کنند و چون به راحتی نمی توانند برگردند ، در بدن جنین جمع می شوند. مثل آمینوگلیکوزیدها که باعث تخریب کلیه ی جنین می شوند (با این که پولار هستند.)

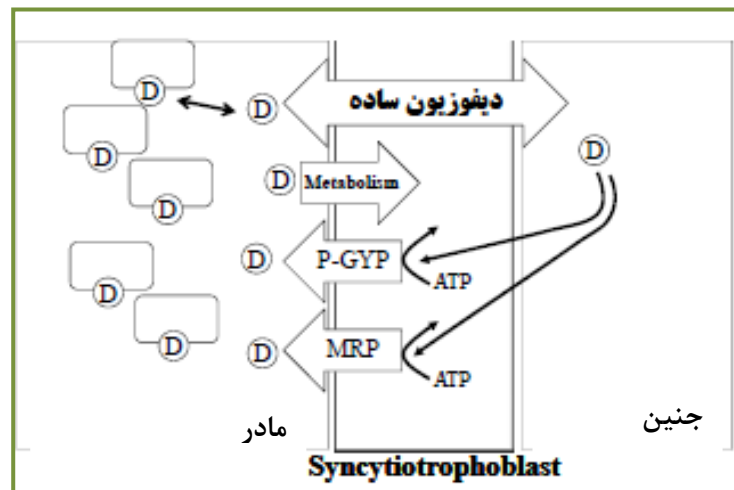
• اندازه مولکولی دارو ← ↑ ← عبور سخت تر ← در دوران بارداری وارفارین (مولکول کوچک) با هپارین (مولکول بزرگ) جایگزین می شود.

• اتصال به پروتئین ها ← ↑ ← غلظت دارو ↓ ← سرعت عبور دارو از جفت ↓ / Levothyroxine (در درمان هایپوتیروئیدیسم)
 99.98% به Pr متصل است ، برای همین درمان با این دارو در زمان بارداری با زمان های دیگر تفاوتی ندارد. (از جفت عبور نمی کند.)

• ناقلین دارو در جفت ← این ناقلین ، داروها را دریافت کرده و به بدن مادر برمی گرداند.

• متابولیسم دارو به وسیله جفت و جنین ← بعضی از داروها به وسیله جفت متابولیزه می شوند. / دارو ابتدا از کبد جنین عبور می کند و متابولیزه می شود سپس وارد خون سیستمیک جنین می شود. در مورد بعضی از داروها به عنوان سد عمل می کند و در مورد بعضی دیگر اثر معکوس دارد.

طول دوره ی درمان / دوزاژ دارو / حلالیت در چربی دارو برای تعیین میزان سمیت دارو بر جنین مهم است.



فاکتورهای موثر بر آثار مستقیم دارو :

- سرعت عبور دارو از جفت و غلظت نهایی آن در جنین
- انتشار دارو د مدت زمان مقابله ی جنین با دارو
- اختصاصات انتشار دارو در بافتهای مختلف
- تداخل دارویی ← هیچ وقت 2 دارو را که عوارض مشترک دارند ، با هم تجویز نمی کنیم.
- مرحله تکاملی جنین



□ اثر تراژون داروها

🕒 دوره‌ی اول : هفته‌ی اول و دوم ← همه یا هیچ ← اگر آسیب جبران شود ، جنین باقی می‌ماند و اثر تراژونی ندارد. ولی اگر آسیب قابل جبران نباشد ، سقط می‌شود. در این جا توجه به این مطلب ضروری‌ست که بعضی از داروها تا مدت‌ها در بدن باقی می‌مانند. یعنی دارو در هفته اول یا دوم مصرف می‌شود ولی اثرات خود را بعد این زمان می‌گذارد. از جمله‌ی این داروها می‌توان به ایزوترتینوئین (درمان آکنه) اشاره کرد ، که توصیه می‌شود 2 سال قبل بارداری قطع شود. عوارض این داروها **critical time** دارد.

🕒 دوره‌ی دوم : هفته‌ی 3 تا 7 (دوره‌ی اندام‌زایی) ← ناهنجاری‌های ظاهری (مورفولوژیک)

🕒 دوره‌ی سوم : هفته‌ی 8 تا آخر ← ناهنجاری‌های فیزیولوژیک ← سولفونامید ها ← یرقان / NSAID
مثلا نوزاد تازه به دنیا آمده ، به نظر سالم می‌آید ولی اختلال در دیواره‌ی بین بطنی دارد یا به مدرسه می‌رود و می‌فهمند که از نظر هوشی پایین تر است.

مکانیسم های تراژونیک

- بعضی از داروها مستقیماً بر روی بافتهای در حال تمایز اثر می‌کنند. ← بالقوه تراژون
- بعضی اثرات خاص دارو بر روی مادر ایجاد اثر **ثانویه** در جنین می‌کند. ← مثلا انسولین از جفت عبور نمی‌کند، ولی در مادر می‌تواند هایپوگلیسمی ایجاد کند ، که برای جنین تراژون است. / یا در اثر کم مصرف کردن داروهای HTN / یا استفاده از Ca channel blocker ها که جریان خون بافتی را کم می‌کنند.
- کمبود یک ماده مهم در مادر ← با تجویز فنوباریتول ← اسید فولیک ↓ / vit A هم کمبود و هم افزایش آن تراژون است.
- تغییر متابولیسم در اثر مصرف طولانی بعضی مواد ← الکل / داروهای گیاهی

دسته بندی داروها در دوران حاملگی

داروها قبل از آن که وارد بازار شوند ، اثرات تراژونیشان بر روی حیوان تست مطالعه می‌شود : در 3 دوز : (1 برابر دوز درمانی 2) 10 برابر 3) 500 برابر

در حیوان	در انسان	دسته‌ی دارویی
-	-	A
+	-	B
-	?	
+ / ?	?	C
Risks - Benefits		D
کاملاً ممنوع		X

← قدیمی

A : vit ها و supplement ها / از داروها فقط / Levothyroxine / تقریباً داروی دیگری ، کاملاً مطمئن نیست.

B : بیش‌ترین دسته‌ی دارویی که در بارداری استفاده می‌شود. مثل پنتاپرازول

C : در حیوانات در دوز درمانی تراژون * / دوز 10 برابر تراژون ✓
مثل اموپرازول
مترونیدازول در حیوان در دوز درمانی تراژون * / دوز تراژون

500 برابر ← موتازنیک
← کانسرورژنیک
← تراژون



D: ارزیابی ارزش درمانی یک دارو نسبت به خطر تراتوژنیک آن :

سودمندی ← 1. کاهش خطر بیماری ← باید قطعی باشد

2. کاهش خطر تراتوژنیک بیماری ← باید بیماری جدی باشد. ترتینوئین چون برای درمان آکنه به کار می‌رود، و آکنه بیماری خطرناکی برای مادر نیست، جزو دسته‌ی X طبقه‌بندی می‌شود.

خطر ← خطر تراتوژنیک دارو

* یادگیری زمان و نوع ناهنجاری لازم نیست ولی اسم دارو مهم است.

داروهای اعصاب مرکزی بالقوه

ناهنجاریهای متعدد	تمام دوره	تریمتادیون
آسیب لوله عصبی	سه ماهه اول	کاربامازپین
سندرم هیدانتوئین جنینی	تمام دوره	فنی توئین
وابستگی در کاربرد طولانی	تمام دوره	فنوباریتال
ناهنجاریهای لوله عصبی - قلبی - اندامی	تمام دوره	والپریک اسید
وابستگی در کاربرد طولانی	تمام دوره	دiazepam
فوکومولیا - ناهنجاریهای داخلی	سه ماهه اول	تالیدومید ← X
وابستگی + فشارخون ششی	سه ماهه سوم	SSRIs
وابستگی در کاربرد طولانی	تمام دوره	داورهای مخدر
وابستگی در کاربرد طولانی	سه ماهه سوم	ضدافسردگی سه حلقه‌ای
ناهنجاری قلبی	سه ماهه اول و سوم	لیتیم
ناهنجاریهای مشکوک - کاهش هوش	تمام دوره	آمفتامین ها ← X
سقط - آسیب مغزی - کاهش هوش	تمام دوره	کوکائین ← X

داروهایی که وابستگی می‌آورند، را باید بعد تولد به نوزاد بدهیم وگرنه نوزاد سندرم محدودیت دارو را نشان می‌دهد.

تمام داروهای ضد صرع، تراتوژن هستند و چون مادر به آن نیاز دارد، جزو دسته‌ی D حساب می‌شوند. از بین همه‌ی آن فنوباریتول بهترین است، زیرا فقط وابستگی می‌دهد.



داروهای ضد سرطان بالقوه دسته D

ناهنجاری‌های متعدد	تمام دوره	بوسولفان
	سه ماهه اول	متوترکسایت
	سه ماهه اول	سیکلوفسامید
	سه ماهه اول و سوم	سیتارابین
	سه ماهه اول	آزاتیوپرین

داروهای بالقوه تراژون دسته X

ناهنجاری صورت	سه ماهه اول	مایزوپروستول ← پروستاگلاندین / برای سقط
ناهنجاریهای متعدد	تمام دوره	اترینات
ناهنجاریهای متعدد	تمام دوره	ایزوترینوئین
آدنوکارسینومای واژن	تمام دوره	دی اتیل استیل بسترول
افزایش خطر سقط خودبخودی	تمام دوره	تاموکسی فن
دوجنسی شدن جنین مونث	سه ماهه دوم و سوم	آندروژن ها
نوزاد ناگهانی مرگ زودرس - سندرم زایمان - رشد در تاخیر	تمام دوره	حلالهای آلی
آسیبهای عصبی	تمام دوره	اتانول
هیپوتیروئیدی	تمام دوره	متی مازول
گوآتر مادرزادی	تمام دوره	پروپیل تیئوراسیل
اختلال در بافت پیوندی و ناهنجاریهای دیگر	سه ماهه اول	پنی سیلامین
تخریب کلیه	تمام دوره	☛ مهارکننده ACE ← D
هیپوپلاستیک بینی تیغه خطر خونریزی - مرکزی ناهنجار	تمام دوره	وارفارین
ناهنجاری استخوان و دندان	تمام دوره	تتراسیکلین ← D
گوآتر - هیپوتیروئیدی	تمام دوره	یداید



انتخاب اول در بارداری :

آنتی بیوتیک ← پنی سیلین / سفالوسپورین (انتخاب 2 ← ماکرولید)

HTN ← متیل دوبا / در درجه‌ی بعدی آنتاگونیست β / در اورژانس گلیکوز آمین

ضد صرع ← فنوباریتال

3 حلقه‌ای ← Clomipramine به هیچ وجه تجویز نشود.

ضد آسم ← β_2 آگونیست / در غیر بارداری انتخاب اول ← گلوکوکورتيكوئيد

عفونت واژینال ← تمام ضد قارچ ها B

مسکن ← استامینوفن (NSAID) ← در 3 ماهه‌ی سوم ✗ ← پروستاگلندین E_2 ↓ ← E_2 ضروری برای باز ماندن جریان شریانی ← فشارخون شریانی از عوارض دارو)

نوزادان

اختصاصات فارماکوتراپی نوزادان

- عدم تکامل راه های کلییرانس داروها

- تغییر در مسیر کلییرانس داروها

- تفاوت فارماکودینامی نسبت به بالغین

- کمبود اطلاعات در مورد داروهای جدید

- اطلاعات بالینی کم درباره داروها در نوزادان

در فارماکولوژی سن جنین را از زمان لقاح حساب می کنیم. یعنی نوزاد 7 ماهه بعد 2 ماه شبیه نوزاد تازه به دنیا آمده است نه نوزاد 2 ماهه.

اختصاصات فارماکوتراپی نوزادان:

- در بروشور داروها بندرت درباره اثر داروها در نوزادان توضیح داده شده است. ← در بروشور داروها ، از 1 سال به بالا ذکر می شود. فقط دیگوکسین است که توضیحات مربوط به زیر 1 سال را دارد. به دلیل این که اختصاصی برای نارسایی قلبی نوزادان ، تجویز می شود.

- هیچ دارویی نباید تجویز شود مگر قبلا با مکانیسم اثر آن آشنا شده باشید



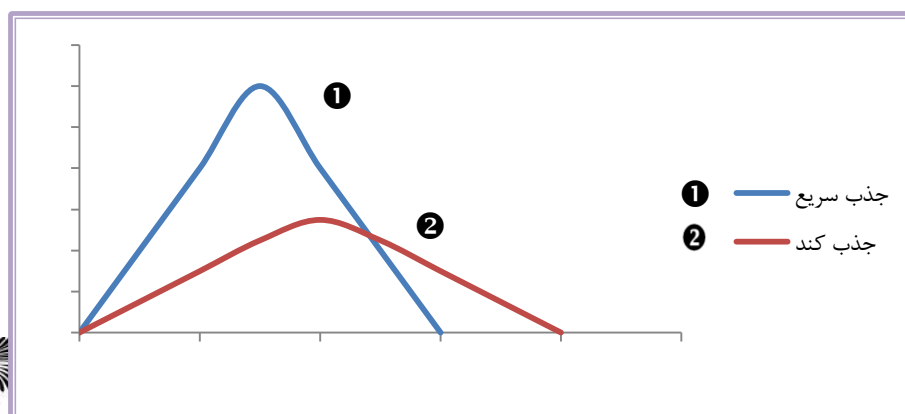
تغییرات فارماکودینامی:

- عموماً اثر در داروها در نوزادان و بالغین یکسان در نظر گرفته می شود.
 - کمبود سورفکتانت های ششی ← دیسترس تنفسی
 - مسئله کرنیکتروس ← یرقان فیزیولوژیک / مهم در داروهایی که \uparrow Pr binding ← جدا شدن بیلی روبین از Pr / مثل سولفونامیدها که مصرفشان از 1 ماه مانده به زایمان تا 1 ماه بعد تولد ، ممنوعست.
 - تحریک سیستم اعصاب مرکزی توسط آنتی هستامین ها ← به عنوان داروی خواب آور در نوزادان تجویز می شود. در بعضی نوزادان به جای آرامش بخشی ، باعث بی قراری می شود. باید به این علامت حساس باشیم زیرا ممکن است در ادامه باعث تشنج شود.
 - عوارض گلوکوکورتیکوئید ها در رشد و استخوان
- 4 تفاوت های فارماکوکینتیکی موثرترین عامل تغییرات دارو درمانی در نوزادان است. و تفاوت وسیع بین نوزادان وجود دارد.
- تفاوت فاکتورهای فارماکوکینتیکی ← جذب - انتشار - متابولیسم - دفع

نکات مهم در جذب داروها:

خوراکی :

- اغلب مشابه بالغین
- ترشح کم صفرا در نوزادان نارس ← اختلال در داروهایی که از مسیر چربی جذب می شوند.
- آغاز ترشح اسید معده ← 24h بعد تولد مشابه بالغین / در گذشته قرص های پانکراتین را برای جلوگیری از نفق خرد می کردند و به نوزاد می دادند. چون فکر می کردند که داروهایی که با اسید در بالغین از بین می رود در نوزاد سالم باقی می ماند. در حالی که درست نیست و قرص بی اثر است.
- طولانی بودن زمان تخلیه معده ← در فرد بالغ با فرض خالی بودن معده ، اگر دارو فقط همراه آب مصرف شود ، 30min بعد دارو از معده خارج می شود. این زمان در نوزادان حدود 2h است. برای همین اثر ضد تبی قطره ای استامینوفن ، مناسب نیست و بهتر است از شیاف استفاده کنیم. / داروهایی که فراهم زیستی شان در بالغین \uparrow ، در نوزادان \downarrow و بالعکس. / تعداد دفعات اجابت مزاج در نوزادان \uparrow ← دارو مدت کمتری در روده باقی



- 1 ← سریع آزاد
سریع عمل
 \uparrow Peak
اثر \uparrow
- 2 ← برعکس 1
- سطح زیر نمودار
هر دو با هم برابر ←
یه مقدار دارو آزاد



- نامنظم بودن حرکات روده ها
- افزایش جذب آمپی سیلین
- کاهش جذب فنی توئین و فنوباریتال ← برای جذب نیاز به صفرا
- مشکل برگشت محتویات معده
- مناسب نبودن داروهای آهسته رهش
- تداخل داروها با شیر ← داروهایی که با Ca باند می شوند. مثل فنی توئین / سیپروفلوکساسین (AB ← Ciprofloxacin)

تجویز خوراکی داروها: ارزان تر و بی خطر تر از روش تزریقی } مناسب بودن در نوزادانی که بخوبی شیر می خورند
نامناسب بودن در موارد اورژانس

تجویز آنتی بیوتیک ها از راه خوراکی: در نظر گرفتن دارو باقی مانده در تیوب ← حتما باید flashing پشت دارو انجام شود.

رکتال

نسبت به روش خوراکی جذب اغلب کند تر و ناقص

فرمولاسیون های مایع مناسب تر هستند. ← مثل شیاف مایع دیازپام / جامد ها معمولا تجویز نمی شود.

تجویز دقیق تر و آسان تر و جذب بهتر

نصف یک شیاف همیشه حاوی نصف دارو نیست ← به دلیل مخروطی بودن شیاف / خرد می شود.

تزریقی

تزریق وریدی باید آهسته باشد

حجم کم توده عضلانی ← معمولا IM انجام نمی شود چون جذب ناهماهنگ خواهیم داشت.

تغییر در جریان خون ناحیه تجویز ← اگر نوزاد در شوک باشد تزریق SC, IM انجام نمی دهیم. چون در حالت شوک جریان خون سطحی کم است؛ برای اثر کردن دارو، باید دوز را بالا ببریم، بعد از برطرف شدن شوک، سمیت ایجاد می شود.

مشکل تجویز چند دارو باهم ← "دارویی که می خواهیم دوم تزریق کنیم" را اول در سرنگ می کشیم سپس 1cc "دکستروز یا نرمال سالین" و در ادامه "دارویی که می خواهیم اول تزریق کنیم" با این کار 2 دارو با هم مخلوط نمی شوند. (ممکنه تداخل شیمیایی داشته باشند).
❖ چرا از دو سرنگ استفاده نمی کنیم؟ چون رگ گرفتن از نوزاد در شرایط اورژانس سخت است.

حجم داروهای تزریقی بندرت بیش از 2ml است (فضای مرده بین محل تزریق و خون)

تجویز آهسته در صورت امکان از طریق مسیر سرم دکستروز یا نرمال سالین

رقیق کردن دارو ← دارویی مثل دیازپام برای نوزاد 3kg به مقدار $0.5cc >$ نیاز است. برای راحت شدن تزریق، دارو را رقیق می کنند. رقیق شدن با کمک 2 سرنگ انجام می شود، یک سرنگ 10cc و یک سرنگ 1cc. 1cc دارو را با سرنگ 1cc می کشیم و در سرنگ 10cc می ریزیم و بقیه ی آن را با دکستروز یا نرمال سالین پر می کنیم.



اکثر داروها را می توان با نرمال سالین یا محلول دکستروز رقیق کرد: استثناء ← فنی توئین / اریترومایسین و آمفوتریسین B

عدم سازگاری با خون و فراوده های خون

توجه کنید از محلی که پیستون می خوابد تا نوک سوزن ، 0.25cc فضا وجود دارد.

در صورت نیاز به تزریق سریع دارو، در ادامه تزریق سریع 2 میلی لیتر نرمال سالین ، تا مطمئن شویم کل دارو شسته می شود. بهتر است از آنژیوکت استفاده کنیم.

در رگ های کوچک ، ترومبوآمبولی، آمبولی هوا و ترومبوفیلیت شایع است.

داروهایی که مالتیپل دوز هستند ، دارای ماده ی نگه دارنده هستند. این مواد نگه دارنده حد مجاز برای تجویز دارند.

مثل بنزیل الکل ← 30 mg/kg/d / تشنج و هایپراسموزی در مصرف پروپیلن گلیکول بخصوص بیش از 2 g/kg/d

مخصوصا محلول

در آب ها

نکات مهم در انتشار دارو

- تفاوت در حجم آب بدن ← ↑ ← دوز بارگیری بیش تر ← مثال دوز بارگیری جنتامایسین : در نوزادان : 5-6mg/kg
- در مقدار چربی بدن ← در بالغین : 1-2mg/kg
- پائین بودن غلظت Pr های پلاسما ← رقابت دارو با بیلی روبین در اتصال به Pr پلاسما ← ↑ Pr binding ← دوز بارگیری ↓

کند بودن کلیرانس دارو ← متابولیسم ← پائین بودن فعالیت آنزیمهای کبدی

دفع ← پائین بودن فیلتراسیون گلومرولی

↓
نیمه عمر ↑
↓
دوز نگه دارنده ↓

Post-conceptual age	Clearance of drug (compared with adults)
24-28 weeks	5%
28-34 weeks	10%
34-40 weeks	33%
40-44 weeks	50%
44-68 weeks	66%
> 68 weeks	100%

نوزادی که ترم متولد می شود ، کلیرانسی برابر 33% / بالغین دارد. بنابراین دوز نگه دارنده ی آن 1/3 بالغین تعیین می شود. معمولا به جای کم کردن مقدار دارو از هر دوز ، دفعات تجویز دارو را کاهش می دهند. حدود 6 ماهگی کلیرانس دارو برابر بالغین می شود.

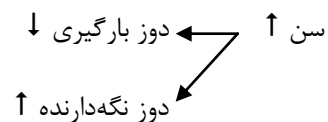


تعیین دوزاژ در کودکان

دفع اکثر داروها دارای کینتیک درجه اول است.

غلظت پلاسمایی متناسب با مقدار تجویز شده ← به شکل تابع درجه اول ولی در نوزادان راه‌های دفع سریع اشباع می‌شود و دیگر رابطه خطی نیست. غلظت پلاسمایی بیش‌تر از دوز افزایش می‌یابد.

مقدار تجویز دارو با استفاده از بروشور دارو تعیین شود.



محاسبه‌ی تقریبی دوز دارو در کودکان :
1 سال تا حدود 10 سال

$$\text{دوزاژ بزرگسال} \times \frac{\text{سال به سن}}{12+\text{سن}}$$

$$\text{دوزاژ بزرگسال} \times \frac{\text{وزن به Kg}}{70}$$

« دانش کم خطرناک است. یا باید آب چشمه را تا قطره‌ی آخر بنوشید یا هرگز لب نزنید. الکساندر پوپ »

پانته آ فتاحی



دارودرمانی در شیردهی

اکثر داروهایی که مادر مصرف می کند وارد شیر می شود که می تواند برای نوزادی که شیر می خورد عارضه ایجاد کند. در نتیجه ما باید برای داروهای مختلف خطر و سودمندی را برای نوزاد بررسی کنیم. سودی که برای نوزاد دارد به خاطر خواص ذاتی شیر ست و ضرری که دارد به خاطر عوارض دارو است.

عوارض دارو به دو دسته تقسیم می شوند. 1) غیروابسته به دوز دارو: اگر ایجاد حساسیت کند شیردهی باید قطع شود. 2) وابسته به دوز: باید دوز درمانی طوری تنظیم شود که کمتر در شیر بیاید و عارضه کم تری بدهد.

❖ عوارض دارو در نوزاد رابطه مستقیم با غلظت دارو در بدن نوزاد دارد.

میزان دارویی که به نوزاد می رسد بستگی به مقدار شیر خوردن و غلظت دارو در شیر دارد که ما می توانیم با کنترل وعده های شیری که کودک می خورد این را تنظیم کنیم. برای مثال از وعده های شیر خشک استفاده کنیم تا داروی کم تری به نوزاد برسد یا مادر قبل از مصرف دارو شیر بدوشد و تو یخچال نگه دارد واسه وقتی که بچه گشش بشود! ورود دارو به شیر بستگی به غلظت آزاد دارو دارد. در نتیجه هر چه اتصال دارو به پروتیین بیشتر باشد داروی بهتری در دوران شیردهی خواهد بود چون کمتر وارد شیر می شود.

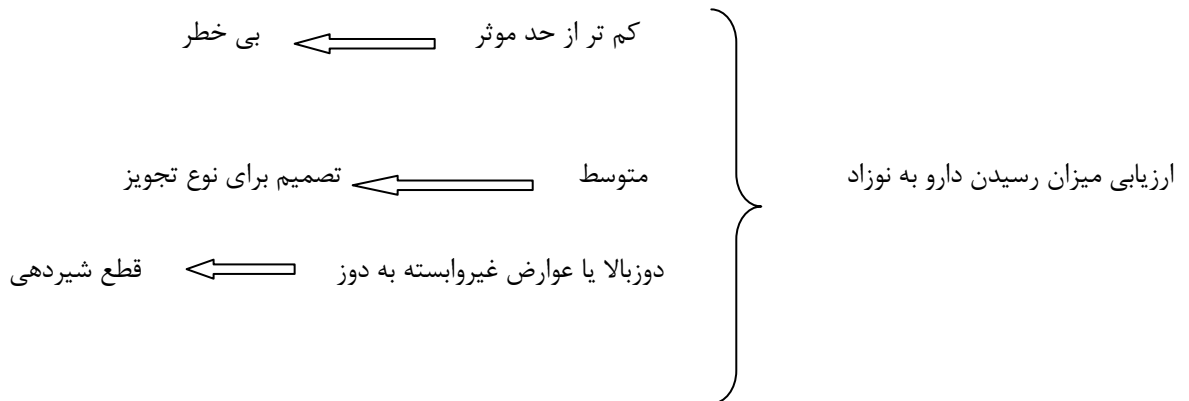
❖ مقدار دارویی که از طریق شیر به نوزاد می رسد:

$D = \text{Dose}$

$\text{Dinfant} = \text{Cmaternal} \times \text{M/P} \times \text{Vinfant}$

$\text{نسبت دوز نوزاد به مادر} = \text{Dinfant/Dmaternal}$

به صورت قرارداد داروهایی که تا 10% دوز مادر به نوزاد می رسند بی خطر در نظر گرفته می شوند. البته این عدد برای دارو های مختلف فرق می کند مثلاً دارویی با درصد کمتر هم می تواند خطرناک باشد در نتیجه باید نوع دارو را هم در نظر بگیریم. (فرمول نیازی به حفظ کردن ندارد)



فاکتور موثر در ارزیابی خطر دارو
(Risk-benefit analysis)

- سن نوزاد = نوزاد نارس بیشتر در خطر هستند زیرا سرعت متابولیسم خیلی پایین تر است.
- مصرف قبلی دارو در نوزادان: اگر نوزاد دارویی مصرف کرده و عارضه ای نداشته اشکال ندارد که در شیر مادر باشد.

• طول دوره درمان مادر (توقف شیردهی در کوتاه مدت): بعد از زایمان یا سزارین دارو هایی برای مادر تجویز می شود



که اینجا تصمیم گیری مهم است. چون اگر شیردهی قطع شود به صورت کوتاه مدت هم می توان از نظر روانی برای مادر سخت باشد هم اینکه شیرندان در همان مدت کم ممکن است باعث شود مادر بعدا شیر کمتری داشته باشد.

- وجود متابولیت فعال موثر در در نوزاد (فلوکستین): دارو هایی که متابولیت فعال دارند به نوزاد نمی دهیم.
- اثر دارو بر تولید شیر: داروهای آگونیست دوپامین ترشح شیر را کم می کنند. دارو های آنتاگونیست مثل متوکلوپروماید که اثر ضداستفراغ دارند ترشح شیر را زیاد می کنند.
- سمیت غیر وابسته به دوز دارو: همانطور که در اول جزوه اشاره شد در صورت ایجاد عارضه باید شیردهی قطع شود.

اختصاصات داروی انتخابی در شیردهی

- 1) نیمه عمر کوتاه و بیشترین اتصال به پروتئین را داشته باشد. (برای مثال بعد از زایمان اریترومايسين ارجح است به آزیترومایسین زیرا نیمه عمر کمتری دارد)
- 2) در نوزادان به خوبی مطالعه شده باشد.
- 3) کمترین جذب خوراکی را داشته باشد. (این دارو ها کم تر وارد شیر می شوند مثلا آمینوگلیکوزیدها)
- 4) کمترین حلالیت در چربی را داشته باشد.

دو نکته جالب:

- داروهایی که برای استفاده مستقیم در نوزاد بی خطر هستند معمولا تجویز آن در مادران شیرده نیز بی خطر است.
- داروهایی که در دوران حاملگی بی خطر هستند همیشه در دوران شیردهی بی خطر نیستند!!!

برای مثال داروی انتخابی صرع در دوران حاملگی فنوباریتال است زیرا عوارض تراژدیک کم تری دارد ولی در دوران شیردهی فنی توین داروی انتخابی است و فنوباریتال ممنوع است. زیرا فنوباریتال در بدن نوزاد متابولیسیم نمی شود. دارو هایی که depression ایجاد می کنند قدرت مکیدن شیر را کم می کنند. مثلا اگه بچه زیر سینه خوابش برد باید اثرات دارو را در نظر بگیریم.

تنظیم دوزاژ دارو

- داروهایی که یک بار در روز تجویز می شوند قبل از طولانی ترین فاصله خواب نوزاد مصرف شود.
- در مصرف داروهایی که دوزاژ منقطع روزانه دارند درست قبل از مصرف دارو به نوزاد شیر داده شود.
- در صورت نیاز به تجویز دارو سعی شود از فقط یک دارو استفاده شود
- در صورتیکه مادر دارویی مصرف میکند هر گونه عارضه در کودک باید مرتبط با دارو در نظر گرفته شود.

بررسی دارو های مختلف:



الف) ضد التهاب ها: برای دردهای بعد سزارین داروی انتخابی / بیوپروفن است. سعی می کنیم داروهای طولانی اثر مثل ناپروکسن مصرف نکنیم. البته اگر یک یا دو دوز باشد می توانیم از ناپروکسن استفاده کنیم نه بیشتر. ایندومتاسین هم چون عوارض سیستم عصبی دارد استفاده نمی کنیم.

ب) ضد دردهای مخدر: پتیدین انتخابی در درد زایمان است. متادون توصیه نمی شود مگر اینکه نوزاد اعتیاد داشته باشد. باید عارضه السرپیتیک در اثر مصرف طولانی مدت را هم در نظر بگیریم.

ج) آنتی بیوتیک ها: اکثرشان وارد شیر میشوند. سه عارضه اصلی دارند که شامل:

1) حساسیت: که بعد چند ساعت بعد دارو نوزاد اسهال می شود.

2) تغییر فلور طبیعی روده: که بعد چند روز بعد از مصرف اسهال می شود.

3) عوارض ناشی از خود دارو

✓ اخطار در مورد تتراسیکلین ها ، کلرامفنیکل ، سولفونامید ها و ایزونیازید

د) داروهای آرامبخش: اکثر آرامبخش ها وارد شیر می شوند. در کنترل صرع مصرف فنوباریتال و پرمیدون توصیه نمی شود. دیازپام در کودک تجمع می یابد .

غلظت لیتیم در شیر مساوی غلظت آن در خون مادر. پس در افسردگی بعد از زایمان و مصرف این دارو باید دقت شود.

ه) داروهای موثر بر سیستم آندوکراین: داروهای ضد تیروئید و ضد دیابت خوراکی موجب اثرات آندوکرینی در نوزاد می شوند.

در دیابت دوران بارداری اگر مادر بعد زایمان بخواهد شیر دهد باید استفاده از انسولین را ادامه دهد.

پروپیل تیوراسیل داروی انتخابی ضد تیروئید در دوران شیردهی است.

مقدار گلوکوکورتیکوئید در شیر کم است ولی همین مقدار کم می تواند محور HPA را مهار کند.

داروهای ضد بارداری استروژنی چون باعث کاهش شیردهی می شوند در این دوران استفاده نمی شوند و از داروهای پروژستینی استفاده می کنیم.

داروهای پروژستینی مثل لاینسترول ونورژسترل به عنوان ضد بارداری در دوران شیردهی استفاده می شوند و انتخابی هستند.

و) داروهای خاص: با تجویز داروهای ضد سرطان، رادیواکتیو یا ایمونوساپرسیو شیردهی ممنوع است.

مصرف ترکیبات مخدر موجب وابستگی می شوند.

توفیلین و مشتقات ارگو موجب واکنشهای سمی در نوزاد می شوند. مثل سندرم رینود.

دارودرمانی در سالمندان:

در سالخوردگان فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک معمولاً متفاوت است. خیلی از مریضان سالخورده عوارض ناشی از مصرف داروهای مختلف را نشان می دهند که راه درمان این ها قطع آن دارو است نه درمان با دارویی دیگر. در نتیجه گرفتن شرح حال از مریض خیلی مهم است. عمده تغییر در سنین پیری نارسایی قلبی است که حداکثر موارد آن در سنین بالای 70 سال رخ می دهد.

دوز بارگیری:

برای رسیدن به غلظت پایدار نیازمند دوز بارگیری خاصی هستیم که عاملی که متغیر است حجم انتشار است. فرمول زیر به فهم کمک می کند:

دوز بارگیری = حجم انتشار × غلظت پایدار

تغییراتی که در دوز بارگیری اثر دارند شامل موارد زیر می باشند:



1) حلالیت در آب باعث کاهش حجم انتشار در نتیجه کاهش دوز بارگیری میشود.

2) حلالیت در چربی باعث افزایش حجم انتشار می شود.

3) کاهش آلبومین در سن بالا باعث کاهش حجم انتشار و دوز بارگیری می شود.

در سنین پیری کلیرانس تمام داروها کاهش می یابد که به دلیل کاهش جریان خون کبدی و کاهش متابولیسم فاز 1 و کاهش دفع کلیوی است. ولی جالب است بدانید کلیرانس کراتینین کاهش نمی یابد زیرا تولید آن هم کم تر شده است.

$$(kg) \text{ وزن} \times (سن - 140)$$

کلیرانس کراتینین =

$$72 \times (mg/dL) \text{ سرم کراتینین}$$

در مورد خانم ها برای محاسبه باید عدد بدست آمده را ضربدر 0.85 بکنیم چون حجم عضلانی کم تری دارند. بیماری های کلیه: در این حالت داروهایی که دفع کلیوی داشتند کمتر دفع می شوند که باعث افزایش نیمه عمر و غلظت پلاسمایی آن ها می شود. برای مثال دیگوکسین 60٪ از راه کلیوی دفع می شود و کلیرانس آن (هم از طریق کلیوی هم غیر کلیوی) 130 (ml/min) و دوز روزانه آن 0.25 mg است. اگر فیلتراسیون گلومرولی مریض به 30 (ml/min) کاهش پیدا کند باید دوز داروی مریض را تغییر دهیم. به وسیله روابط ساده زیر این کار را می توان انجام داد.

$$F \times \text{dose rate} = CL \times C_{ss}$$

$$CL (\text{non-renal}) = 130 (1-0.6) = 50 \text{ ml/min}$$

$$CL (\text{normal renal}) = 130 (0.6) = 80 \text{ ml/min}$$

$$CL (\text{patient renal}) = 30 (0.6) \sim 20 \text{ ml/min}$$

$$CL_{\text{total}} = CL_{\text{renal}} + CL_{\text{hepatic}} = 20 + 50 = 70$$

میبینیم که کلیرانس از 130 به 70 در مجموع کاهش پیدا کرد در نتیجه باید به همین نسبت یعنی 70/130 دوز دارو را کاهش داد که در اینجا می شود 0.125 (mg/d)

در سنین پیری بدلیل وجود چندین بیماری مصرف چند دارو با هم شایع است بنابراین باید تداخلات دارویی را در نظر بگیریم. همچنین مثل افراد دیگر باید تداخلات دارو با بیماری و غذا و گیاهان دارویی و همچنین تداخلات غذا با بیماری را در نظر بگیریم. در جامعه ما این تصور اشتباه ایجاد شده که مصرف داروهای گیاهی عوارضی ندارد در حالی که مصرف این دارو ها همراه با داروهای دیگر می تواند تداخلات آسیب باری را برای بیمار ایجاد کند.

تداخلات دوران پیری:

- سیستم سمپاتیک و پارسمپاتیک: هر دوی این سیستم ها دچار اختلال می شوند که دو مثال شایع آن که تداخلات دارو با

بیماری می باشند شامل: 1) هیپوتانسیون وضعیتی 2) نقص فعالیت دستگاه گوارشی و ادراری

مصرف داروهای سمپاتومیمتیک باعث ایجاد هیپوتانسیون وضعیتی می شود که برای همین در تجویز داروهای فشار خون یا داروهای درمان هیپرترفی پروستات مثل تامسولوسین باید این مساله به بیمار گوشزد شود و بهتر است شب و در حال دراز کشیدن استفاده شود که این عارضه برای بیمار مشکل ایجاد نکند.

تجویز داروهای آنتی کولینرژیک هم می تواند باعث احتباس ادراری شود.



- سیستم حرارتی: تنظیم در سالخوردگان دچار اختلال می شود به خصوص در سرمای زمستان. که دارو های زیر این اختلال را تشدید می کنند: (1) فنوتیازین ها (2) بنزودیازپینها (3) داروهای مخدر (4) الکل (5) داروهای ضد افسردگیسه حلقه ای
 - حافظه: در سنین پیری دچار اختلال می شود و داروهای زیر تشدید کننده هستند: (1) بنزودیازپینها (2) آنتی کلینرژیکها: کولینرژیک ها در درمان آلزایمر استفاده می شوند.
 - (3) ضدصرع ها (4) داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای (5) ضد فشارخونها
 - تعادل: آرامبخش ها و ضد افسردگی ها می توانند اختلال تعادل را بیشتر بکنند.
- دیابت و عدم تحمل گلوکز: با مصرف گلوکورتیکوئیدها تشدید می شود.

Polypharmacy -حالتی است که بیمار بیش از 5 دارو را همزمان مصرف می کند. که می تواند حالت های مختلفی داشته باشد. مثلا دو دارو از یک دسته که در NSAIDs شایع است یا دارو ها برای درمان عوارض داروی دیگر تجویز شوند.

دارو هایی که سعی می شود در دوران سالخوردگی تجویز نشود: (1) بنزودیازپین ها: که داروهای *Chlordiazepoxide, Diazepam, Flurazepam* را به سالخوردگان نمی دهیم زیرا احتمال خواب آلودگی در طول روز و سقوط را بالا می برند. البته دقت شود که این دارو ها رو نباید به عنوان خواب آور استفاده کنیم. ولی می توانیم در دوز پایین تر به عنوان آرامبخش در این سنین پیری استفاده کرد.

(2) ضد افسردگی ها : *Amitryptiline* به دلیل اثرات آنتی کولینرژیک بالا و ایجاد هیپوتانسیون وضعیتی استفاده در سنین پیری استفاده نمی شود.

(3) شل کننده های عضلانی : *Methocarbamol* به دلیل عوارض CNS به سالخوردگان نمی دهیم.

(4) ضد التهاب : *Indomethacin* به دلیل عوارض CNS به سالخوردگان نمی دهیم.

(5) خواب آور: *Pentobarbital* نمی دهیم چون به عنوان آرامبخش دارو های بهتری هم هستند. ولی فنوباربیتال داروی انتخابی در درمان صرع است.

(6) ضد پلاکت : *Dipyridamole* که در اثر بخشی مشکوکی در پیشگیری از سکتته های قلبی دارد و به سالخوردگان نمی دهیم.

(7) ضد فشارخون: *Methyldopa, Propranolol* که عوارض CNS می دهد. البته در بعضی حالات هم کاهش مرگ و میر مشاهده شده!!!!

تداخلات دارویی:

تداخلات به چند دسته تقسیم می شوند:

- (1) تداخلات دارو با دارو که در این حالت بر سمیت هم می افزایند.
- (2) تداخلات دارو با بیماری مثلا NSAIDs ها با بیماری های کلیوری و اولسر پپتیک



3) تداخلات دارو با غذا مثلا کسی که از Monoamine Oxidase Inhibitors(MAOIs) برای درمان افسردگی استفاده می کند نباید از غذاهای دارای تیرامین مثلا پنیر های قدیمی استفاده کند. چون باعث افزایش فشارخون می شود.

4) تداخلات دارو و ترکیبات گیاهی

تعریف تداخل دارویی چیست؟؟؟

وقتی داروی A در حال مصرف هست و بعد از آن داروی B هم اضافه شود و اثر فارماکولوژیک داروی قبلی را تعدیل کند(کم یا زیاد).

هر وقت در یک بیمار پاسخی غیرمنتظره به داروها مشاهده شد احتمال تداخل دارویی باید در نظر

گرفته شود. البته اکثر تداخلات بی اهمیت هستند مگر اینکه باعث سمیت شوند.

بعضی از این تداخلات در پروتوکول های درمانی استفاده می شود مثلا در حالتی که بین دو دارو سینرژیسم ایجاد می شود و اثر همدیگر را تقویت می کنند.

فاکتورهایی که باعث ایجاد تداخل می شوند هم مربوط به بیمار هستند هم دارو به شکل زیر:

فاکتور های بیمار	فاکتور های دارو
کلیرانس ذاتی دارو	دوز دارو
اختصاصت ژنتیکی	راه تجویز
نژاد	فرمولاسیون
بیماری همراه	طول دوره درمان
رژیم غذایی	توالی تجویز داروها

اثرات فارماکولوژیک تداخلات دارویی را می توان به دو دسته فارماکودینامیک (ایجاد اثر اضافی یا سینرژیسم یا آنتاگونیستی) و فارماکوکینتیک (تغییر در آغاز اثر یا طول اثر یا غلظت پلاسمایی دارو) تقسیم بندی کرد.

✓ **یادآوری:** فارماکوکینتیک مربوط به جذب و انتشار و دفع دارو است و فارماکودینامیک مربوط به اثرات خود دارو است.

مکانیسم های اثر بخشی در تداخلات دارویی در جدول زیر آمده است:

Pharmacokinetics	Pharmacodynamics
تداخل در جذب گوارشی	داشتن اثربخشی یکسان
تداخل در اتصال به پروتیین	داشتن مکانیسم اثر متضاد
تحریک متابولیسم (القای آنزیمی)	تعاون در ایجاد سمیت
مهار متابولیسم	
تغییر PH ادرار	
رقابت در جذب فعال کلیوی	

با دانستن مکانیسم اثربخشی دارو ها می توان تداخلات دارویی را پیش بینی کرد.

✓ نکته جالب: اگر داروی A که در متابولیسم اثر دارد در حال مصرف باشد و بعد از آن داروی B به درمان اضافه شود در این حالت

تداخل ایجاد نمی شود چون می توانیم دوز داروی B را در حضور داروی A تنظیم کنیم. ولی اگر برعکس بود یعنی اول داروی B

در حال مصرف بود و بعد داروی A که در متابولیسم اثر دارد اضافه شد: در این حالت **تداخل ایجاد می شود**. برای مثال خانمی در

حال مصرف ocp است. ocp ها به دلیل اینکه استروژن دارند در نتیجه در متابولیسم بعضی دارو ها موثر اند. حال اگر داروی دومی

را اضافه کنیم تداخل ایجاد نمی شود ولی اگر ابتدا داروی دوم را مصرف می کرد و بعد شروع به مصرف ocp می کرد

اختلال ایجاد می شد.



تداخل ناشی از راه تجویز:

- B تزریقی:** هیچ وقت نباید دو دارو را در یک سرنگ با هم مخلوط کنیم مگر اینکه مطمئن باشیم مشکلی ایجاد نمی کنند مثلا در ویتامین B Complex. در تداخلات تزریقی عمدتا سرعت جذب تغییر می کند و میزان جذب تغییری نمی کند.
- خوراکی:** تداخل می تواند ناشی از تغییر سرعت تخلیه معده یا غذا یا بیماری باشد.
- در مورد تخلیه معده حالات مختلفی است:

فاکتورهای کاهنده سرعت تخلیه معده غذا- ورزش سنگین- اتونومیک نوروپاتی
داروهای کاهنده سرعت معده آنتی اسیدها- آنتی کولینرژیکها- مخدرها
داروهای افزایشنده سرعت تخلیه معده متوکلوپروماید- سیزاپراید

یک مثال جالب داروی Acetaminophen است. اگر این دارو همراه با یک داروی افزایشنده سرعت تخلیه مثلا متوکلوپروماید مصرف شود اثرش هم زودتر ایجاد می شود هم مقدار مقدار اثر بیشتری دارد (پیک اثر افزایش می یابد). ولی اگر با داروهای کاهنده سرعت مثل مخدرها مصرف شود برعکس می شود.

حالا به نظر شما استامینوفن کدیین اثر بیشتری دارد یا استامینوفن تنها؟؟؟؟ جواب استامینوفن تنها است.

نکته: تداخلات مربوط به سرعت تخلیه فقط سرعت جذب را تغییر می دهند و بر مقدار جذب اثر ندارد. (دقت کنید این نکته را با نکته قبلی قاطی نکنید...) در مواردی سرعت جذب مهم هست که می خواهیم سریع اثر دارو را ببینیم مثلا داروهای ضد درد یا خواب آور ها و آرام بخش ها.

نکته: در بیشتر موارد سرعت جذب دارو با معده خالی سریع تر است.

بعضی داروها با اسید معده تداخل ایجاد می کنند. مثل امپرازول. این دارو را با آنتی اسیدها و *H2-Antagonists* تجویز نمی کنیم. دارویی که به Ph اسیدی نیاز دارد حتما باید با معده خالی مصرف شود. مثلا کتوکونازول یک باز ضعیف است و فقط در Ph اسیدی حل می شود.

مساله	کاهش جذب دارو با غذا	تداخل دارو با رزین های قابل جذب (کلسترآمین)	تداخل فلوروکینولون ها و تتراسایکلین ها و فنی توئین ها با کاتیون های دو و سه ظرفیتی	تداخل قرص های E.C. (Enteric Coated) مثل دیکلوفناک و ناپروکسن
راه حل	تجویز دارو با معده خالی	فاصله دادن تجویز دارو با رزین یا استفاده از داروی جایگزین	فاصله دادن آنتی بیوتیک ها با آنتی اسیدها و ترکیبات کلسیم و آهن و روی	مصرف دارو با معده خالی

✓ نکته: بعضی اوقات جذب دارو با مصرف غذا بیشتر می شود که این حالت را در داروهای محلول در چربی مثلا

ویتامین های محلول در چربی یا پروپانولول میتوانیم ببینیم.



یک ساعت قبل یا دو ساعت بعد از مصرف غذا معده خالی است. البته اگر کباب مونده نخورده باشین! یا شیشلیک ارم یا هم ماهیچه کریم! این غذاها وقت بیشتری برای هضم می برند.

در صورت احتمال تحریک معده، دارو با یک لیوان آب (250cc) سی سی مصرف شود و تا نیم ساعت دراز کشیده نشود. این روش برای کسانی که قرص آهن مصرف می کنند موثر است. آهنی که 2 ساعت قبل غذا خورده شود خیلی بیشتر از 2 ساعت بعد غذا است. برای نوزاد هم بهتر است بعد شیر دادن نباشد چون ممکن است استفراغ کند.

تداخل دارویی در اتصال به پروتیین: در حالتی که یک دارو مثلاً وارفارین مصرف شود مقداری آزاد در خون هست و مقداری متصل به پروتیین. حال اگر داروی دیگری مثلاً *Glybenclamide* مصرف شود چون به پروتیین متصل می شود باعث آزاد شدن وارفارین های متصل به پروتیین می شود در نتیجه غلظت وارفارین آزاد افزایش می یابد که باعث افزایش Pt می شود. این حالت در دارو هایی که دوز سمیت و دوز درمانی به هم نزدیک هستند اهمیت دارد مخصوصاً در وارفارین. مدت زمان افزایش غلظت وارفارین بستگی به نیمه عمر داروی دوم دارد و بعد از حذف آن دارو از خون دوباره غلظت وارفارین به نرمال بر می گردد. برای همین دارو های با نیمه عمر طولانی ایجاد مشکل می کنند.

مواردی که تداخل دارویی در اتصال به پروتیین مهم است

- 1) highly protein bound (~90% or greater)
- 2) bound in tissues
- 3) small volume of distribution (Vd)
- 4) low hepatic extraction ratio
- 5) narrow therapeutic to toxic ratio
- 6) rapid onset of action
- 7) Use intravenously

سولفامیدها، سولفونیل ژورها، فنی توئین و NSAIDs پروتیین باندینگ زیادی دارند و باید در تداخلات دارویی در نظر گرفته شوند.

متابولیسم دارو: بیشترین تداخلات مربوط به متابولیسم است. دو دسته داریم. یا القای آنزیمی (کاهش نیمه عمر دارو) یا مهار آنزیمی (افزایش نیمه عمر دارو).

تحریک متابولیسم	مهار متابولیسم
Phenytoin, Phenobarbital, Rifampicin Estrogens	Cimetidine, Ketoconazole, Erythromycin, Allopurinol, Grapefruit juice

✓ متابولیسم فاز I مهمتر هستند.

القای آنزیمی:

- القای آنزیمی موجب افزایش متابولیسم دارو می شود
- برای حفظ اثر دارو باید دوز دارو افزایش یابد.
- قطع دارو تداخل کننده موجب ایجاد تشدید اثر دارو می شود
- آغاز تداخل در القای آنزیمی طی یک تا دو هفته بعد از تجویز داروی جدید و برگشت اثر پس از قطع دارو حدوداً 7-10 روز.



✓ نکته: داروهای مهارکننده یا القاکننده روی همه داروهای دیگر اثر نمی گذارند بلکه بستگی به نوع آنزیمی که روی آن اثر می گذارند روی بعضی دارو ها اثر می کنند.

مهار آنزیمی :

- مهار آنزیمی موجب افزایش اثر فارماکولوژیک دارو می شود.
- آغاز اثر معمولاً سریع است
- در طی یک یا دو دوز تداخل ایجاد می شود

در تحریک متابولیسم: داروهایی که دارای سرعت متابولیسم بالا هستند کمتر از داروهای با میزان متابولیسم پائین تغییر می کنند. یعنی در تحریک، داروهای با نیمه عمر پایین اهمیتی ندارند و و بیشتر داروهای نیمه عمر بالا با القای آنزیمی در طول اثرشان اختلال ایجاد می شود.

در مهار متابولیسم: داروهایی که دارای سرعت متابولیسم پائین هستند کمتر از داروهای با میزان متابولیسم بالا تغییر می کنند. در این حالت اگر داروی با نیمه عمر طولانی مثلاً 12 ساعت اثرش افزایش یابد مثلاً بشود 15 ساعت مهم نیست. ولی داروهای با نیمه عمر کوتاه مهم هستند مثلاً اگر دارو با نیمه عمر 1 ساعت بشود 3 ساعت. در بعضی موارد تداخل دارویی ناشی از توالی تجویز داروها است. تجویز داروی موثر در متابولیسم قبل از داروی دوم = عدم تداخل

Changes in gut metabolism

- بعضی داروها مقداری در روده توسط باکتری هاشکسته می شوند
- تغییر در فلور طبیعی روده ها موجب تغییر در غلظت خونی این داروها می شود
- تداخل آنتی بیوتیکها با دیگوکسین: دیگوکسین معمولاً 40٪ توسط باکتری های روده از بین می رود پس با مصرف آنتی بیوتیک و از بین رفتن باکتری ها جذب افزایش می یابد.
- تداخل آنتی بیوتیکها با استروژن: استروژن دارای سیکل انتروهپاتیک است. بعد از کونژوگه شدن وارد روده ها می شود و توسط باکتری ها شکسته می شود و سپس جذب می شود. پس با مصرف آنتی بیوتیکها جذبش می یابد. مثلاً خانمی که OCP مصرف می کند و همزمان برای گلودردش هم آنتی بیوتیک استفاده کند ممکن است دچار لکه بینی یا حتی حاملگی ناخواسته شود.

Changes in Urinary Ph

دارو ها معمولاً یا اسیدی اند یا بازی. پس تغییرات Ph ادراری باعث تغییرات در دفع می شود. مثلاً فردی به خاطر مصرف قرص جوشان ویتامین C ادراری اسیدی پیدا کند و همزمان برای صرع فنوباربیتال مصرف کند. در این حالت دفع فنوباربیتال که اسیدی است دفعش کم می شود و فرد خواب آلوده می شود.

Changes in Kidney Blood Flow

کاهش جریان خون کلیوی موجب کاهش دفع داروها می شود. مثلاً در پیری هم به دلیل افزایش سن هم مصرف NSAIDs این کاهش را داریم. افزایش جریان خون کلیوی موجب افزایش دفع داروها می شود.



ادامه تداخل های دارویی:

در فارماکودینامیک تداخل های دارویی باید به برایندهای سینرژیک و آنتاگونیستی و تغییر اثر دارو در بافت و رسپتور دقت کنیم. برای نمونه کسانی که داروی خوراکی ضد دیابت مصرف می کنند باید از داروهای گیاهی کاهنده قند خون پرهیز کنند چرا که استفاده هم زمان این داروها باعث اثر سینرژیک می گردد و افت شدید قند خون را در پی دارد.

➤ نکته: دودارو با سمیت مشترک باهم استفاده نمی شوند. برای نمونه: یک دارو به تنهایی نمی تواند سمیت کلیوی داشته باشد ولی اگر این دارو با دارویی که دارای همین سمیت است هم زمان مصرف شود سمیت کلیوی بالایی بروز خواهد کرد. نتیجه اینکه در پروتوکول های دارویی از داروهایی استفاده شود که عوارض جانبی متفاوتی دارند.

❖ انواع تداخل های دارویی فارماکودینامیک سینرژیک:

- الف) **additive CNS depression**: دو داروی آرامبخش وقتی به تنهایی تجویز می شوند فقط اثرات آرامبخشی دارند و فعالیت عصبی را دچار اختلال نمی کنند؛ اما تجویز هم زمان آنها عوارض دارد. برای نمونه هم زمانی استفاده از کلیدینوم c که در درمان نارسایی های گوارشی تجویز می گردد و دارای $mg\bar{d}$ آرامبخش است با آنتی هیستامین؛ خواب آلودگی در پی خواهد داشت.
- ب) **additive anticholinergic**: برای نمونه قطره چشمی آتروپین و قرص هیوسین بی شک عوارض آنتی کولینرژیک دارد. به این صورت که در جوان ها موجب خشکی دهان و در سالمندان باعث احتباس ادراری می شود.
- ج) **تقویت بلوک عصب عضله**: آمینوگلیکوزیدها باعث افزایش اثر شل کننده های عضلانی می شوند.
- د) **additive cardiac depression**: می تواند تداخل دارو با بیماری یا دو دارو با هم باشد.
- ه) **تغییرات انعقاد خون**: داروهای NSAIDs که باعث افزایش Pt می شوند همراه با وارفارین که دارای همین اثر است در صورت همزمانی مصرف موجب افزایش سمیت می گردد. نمونه دیگر: کلوپیدوگرول که ضدانعقاد است نباید با آسپیرین تجویز شود چون باعث خونریزی می گردد.
- و) **تغییر غلظت قند خون**: گلوکوکورتیکوئیدها در بیماران پره-دیابت موجب افزایش قند خون می گردند.
- ز) **کاهش فشار خون**: به ویژه در فشار خون وضعیتی

❖ انواع تداخل های دارویی فارماکودینامیک آنتاگونیستی:

- الف) **ویتامین k با ضد انعقادها**
- ب) **کافیین با خواب آورها**: برای نمونه: قرص نیوفن که دارای استامینوفن و ایبوپروفن و کافیین است و با داروهای خواب آور نباید تجویز شود. مثال دیگر قرص های ACA هستند که کافیین دارند و برای سردردهای میگرنی استفاده می شوند.
- ج) **B-AGONIST با سالبوتامول**
- د) **B-HISTINE و آنتی هیستامین**: B-HISTINE آگونیست هیستامین است و برای وزوز گوش و سرگیجه های ایدیوپاتیک مورد استفاده قرار می گیرد.
- نکته: بیماری هایی که در آنها احتمال تداخل دارو با بیماری بیشتر است: دیابت-صرع-آسم-هیپوتیروئیدی-بیماری های کلیوی و کبدی-آریتمی قلبی-بیماران ICU
- نکته: در تداخل های دارو با بیماری هر چه شدت بیماری بیشتر باشد خطر تداخل بیشتر است.

- ✓ پنی سیلین ها سردسته داروهایی هستند که عارضه تشنج می دهند به خصوص وقتی که مننژیت داریم. زیرا ورود پنی سیلین به CNS زیاد می شود.
- ✓ داروهایی که دوز درمانی آنها به دوز سمیت نزدیک تر است باید با دقت زیادی تجویز شوند.



در صورتی که بیماری جزو عارضه های دارو باشد دارو را تجویز نمی کنیم برای نمونه در موارد زیر:

- peptic ulcer-----NSAIDs
- osteoporosis-----Glucocorticoids
- Asthma-----Non-specific b-blockers

➤ نکته: کسانی که نیتروگلیسرین برای آنژین صدری مصرف می کنند باید از داروهای کاهنده فشارخون پرهیز کنند.

➤ نکته: در تجویز لووتیروکسین باید سطح آنزیم TSH بررسی شود و متناسب با آن دوز دارو تعیین گردد. در مورد استروژن هم کف دوز را انتخاب می کنیم تا هایپرپلازی آندومتر صورت نگیرد.

مشکلات ناشی از تداخلات دارویی

- تغییر وسیع در پاسخ بیماران به تداخل های دارو
- دریک بیمار عدم ایجاد عوارض قابل مشاهده؛ در بیمار دیگر تداخل های تهدیدکننده زندگی
- دست کم گرفتن یا غلوکردن در اهمیت موضوع

فاکتورهایی که در ارزیابی تداخل های دارویی باید در نظر گرفت

- توالی تجویز دو دارو که دارای تداخل هستند
- دوزاژ درمانی
- طول دوره درمان

نکات مهم در پیشگیری از تداخل دارویی

- داشتن مقیاسهای دقیق برای کنترل:
- شدت بیماری
- اثربخشی دارو
- عوارض جانبی دارو

نکات مهم در پیشگیری از تداخل دارویی

1. دانستن فارماکولوژی دارو و مکانیسم تداخل ها
2. اطلاع از داروهایی که بیمار مصرف می کند
3. کاهش تعداد داروها به حداقل (مشکل درمانی)
4. دقت بیشتر در مورد داروهای با اندکس پائین
5. دقت بیشتر در مورد بیمارانی که شرایط اورژانس دارند
6. بررسی احتمال تداخل در صورت ایجاد یک اثر غیرمنتظره
7. مراقبت داخل های غیر منتظره بودن به ویژه در مورد داروهای جدید

مبحث تجویز منطقی دارو و نسخه نویسی

قبل از این بحث مطالبی پیرامون دارو (medicine) و دارونما (placebo) آورده میشود و سپس به اصل موضوع این جلسه پرداخته میشود. دارونما (placebo) در واقع دارویی است که اثر بخشی آن ربطی به مکانیسم ایجاد بیماری ندارد و هرگونه تاثیری از تسکین دهندگی تا درمان می تواند داشته باشد.

به طور کلی اگر بتوانیم اعتماد بیمار را جلب کنیم که روش درمانی ما موثر است و بیمار به این امر اعتقاد پیدا کند؛ اثر دارو بیشتر میشود و بر عکس اگر بیمار به روش درمانی ما مشکوک باشد عوارض جانبی دارو افزایش می یابد.



بنابراین آثار درمانی داروها به این گونه اند:

- اثر فارماکولوژیک این اثر همیشه ثابت است و بر اساس رابطه های مولکولی و واکنش های شیمیایی اتفاق می افتد.
- اثر پلاسبو این اثر بر اساس فاکتور های سایکولوژیکی تعیین می گردد؛ در نتیجه متغیر است و با توجه به باورهای بیمار کم و زیاد میشود.

اثر پلاسبو اثبات شده است و در تحقیقات نیز خود را نشان داده است.
برای نمونه مورد های زیر آورده شده اند:

اثر پلاسبو در تحقیقات

- ◀ بررسی اثر یک قرص بی اثر در درمان السر پیتیک
- ◀ گروه اول- تجویز دارو توسط یک پزشک
به بیمار گفته می شود : یک داروی جدید است
که زخم را 100 % بهبود می بخشد
نتیجه = اثربخشی 70%

- ◀ گروه دوم- تجویز دارو توسط یک پرستار
به بیمار گفته می شود : یک داروی تحقیقاتی
است که اثرات آن مشخص نیست
نتیجه = اثربخشی 25%

The Placebo Effect

- اثرات پلاسبو تخیلی نبوده و فنومنهای

واقعی هستند

- به عنوان کمک درمانی بکار می رود.

به عبارتی ما حق نداریم پلاسبو را به عنوان درمان اصلی بیمار مورد استفاده قرار دهیم.

- افراد پاسخ دهنده، گروه خاصی نیستند.

یعنی در گروه های جنسی مرد و زن و در رده های سنی متفاوت آثار خود را نشان داده است.

- پاسخهای پلاسبو ثابت نیستند.

یعنی همانطور که با توجه تفاوت های ژنتیکی افراد آثار داروها فرق دارند، آثار پلاسبو هم در افراد فرق میکند.

فاکتورهای موثر در افزایش اثر دارونما

- روش برخورد پزشک

یعنی پزشک به بیمار اطمینان بدهد که درمان نتیجه بخش خواهد بود.

- رابطه پزشک و بیمار

یعنی پزشک خوش برخورد باشد.



- نوع فرمولاسیون دارونما

یعنی شکل دارویی زیبا باشد تا بیمار را به درمان خوش بین کند.

- عوارض جانبی

اصول کلی تجویز منطقی دارو و نسخه نویسی صحیح

مشکلات ناشی از بازار دارویی

- تنوع وسیع در داروهای موجود
- تعداد روزافزون داروهای جدید
- اسامی تجارتي داروها

• ورود فراورده های جدید از گیاهان دارویی

در نتیجه این مشکل هایی که در بالا نام بردیم، پزشک هنگام انتخاب روش درمانی و دارویی دچار سردرگمی های زیادی خواهد شد که راه رهایی از آن، پیروی از سیستم P treatment می باشد.

عبارت P treatment که مخفف protocol treatment است؛ در واقع به این منظور است که ما باید هنگام انتخاب روش

درمانی، داروها را بر اساس چارچوب اثر بخشی که دارند تجویز کنیم.

به بیان سادهتر: برای نمونه یک بیمار با سرفه های شدید به ما مراجعه میکند. بر اساس p treatment در این هنگام ما باید داروهای ضد سرفه را مورد توجه قرار دهیم و بر اساس ردیف داروها با توجه به عوارض آنها safe ترین گزینه را انتخاب کنیم.

روش مناسب انتخاب دارو

- انتخاب دارو بر اساس ماده موثره

در نظر گرفتن اثر بخشی

در نظر گرفتن عوارض احتمالی

- انتخاب شکل دارویی

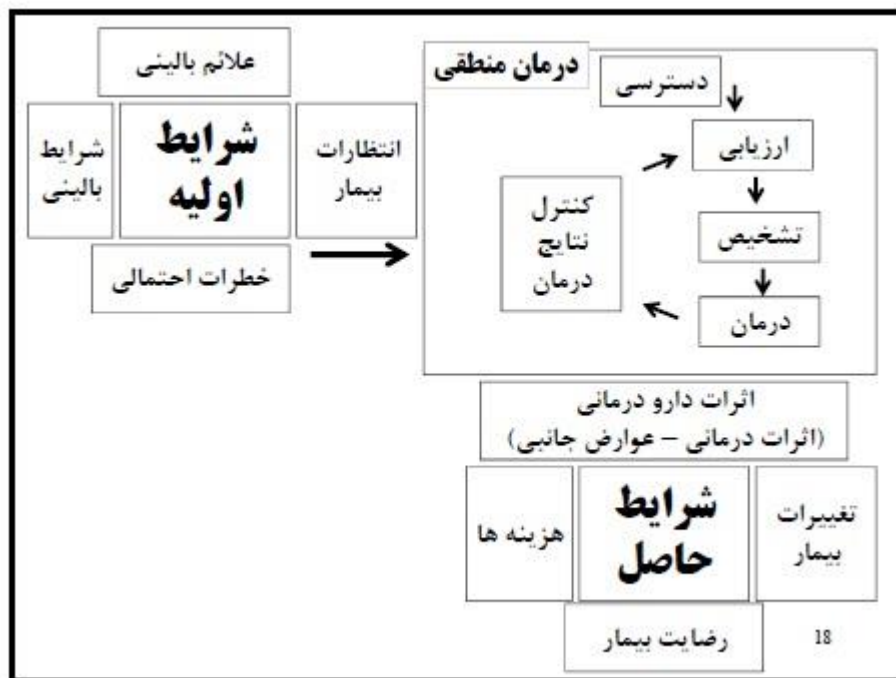
توجه به نظر بیمار در مورد شکل داروی مصرفی

- در نظر گرفتن دوزاژ و طول دوره درمان

تغییر دوزاژ با در نظر گرفتن اثر بخشی و عوارض احتمالی



The process of rational prescribing



در ادامه به توضیح شکل بالا می پردازیم که در واقع پروسه تجویز یک نسخه منطقی است.

1. تشخیص علت بیماری با درجه اطمینان منطقی

در این مرحله گرفتن یک شرح حال دقیق بسیار کمک کننده است و نقش اصلی را دارد. به عبارتی کلیه اصول اولیه معاینه بیمار باید رعایت شوند.

2. انتخاب روش درمانی

داشتن درک صحیح از فیزیوپاتولوژی و فارماکولوژی داروهای موثر بر بیماری در این مرحله بسیار مهم است.

3. تنظیم روش درمانی متناسب با شرایط بیمار

در نظر گرفتن شرایط ویژه بیمار در این مرحله نقش اساسی دارد؛ این شرایط عبارتند از:

- سن و وزن بیمار
- شرایط بارداری / شیردهی
- فعالیت کلیه و کبد
- وجود بیماری های همراه
- نتایج تستهای آزمایشگاهی

4. تجویز دارو با دوز صحیح

در این مرحله در نظر گرفتن حد نهایی در مورد اثرات دارو مهم است. به عبارتی مرز اثر بخشی-سمیت دارو باید در این مرحله مد نظر قرار بگیرد.

همچنین در این مرحله باید توجه شود که از اشتباهات زیر پرهیز گردد:

- احتمال وجود حساسیت
- مصرف داروهای همزمان
- سابقه مصرف دارویی
- سوابق اختلالات وراثتی



در پایان این مرحله ما داروهای خود را انتخاب کرده و براساس 4 فیلتر زیر تجویز می کنیم. به بیانی دیگر در پایان مرحله 4 چندین دارو در ذهن ما قرار گرفته اند و در اینجا ما براساس این فیلترها از بین چند داروی مد نظر یک مورد را به عنوان تجویز نهایی بر می گزینیم.

انتخاب داروی مناسب با مقایسه بین داروها

Efficacy (اثر بخشی)	
Safety (سلامتی)	
cost (قیمت)	
Suitability (مناسبت)	

23

این فیلترها نیازی به توضیح ندارند، فقط در مورد فیلتر آخر که **suitability** می باشد استاد چند مورد مثال زدند که در پایین آورده شده اند:

- ✓ داروهای آزیترومایسین و اریترومایسین هر دو اثر بخشی یکسان، **safety** یکسان، قیمت مشابه دارند. اما آزیترومایسین روزی یکبار مصرف میشود؛ اریترومایسین روزی 4 بار؛ در نتیجه آزیترومایسین برای بیمار مناسب تر است.
- ✓ اسپری سالیوتامول در درمان آسم درمان اول است. اما در یک نوزاد بستری در اورژانس دیگر اسپری انتخاب اول نیست؛ در اینجا دارو را تزریق میکنیم.

در پایین این مرحله با ید به این مورد ها نیز که با عنوان **avoid mistakes** آورده شده اند دقت کنید:

- Allergies
- Vitamins and herbs
- Old drugs
- Interactions
- Dependence
- Genetic
- 5. شروع درمان با نوشتن نسخه

در این مرحله آشنایی با روش نسخه نویسی صحیح ضرورت دارد. ما به طور کلی دو روش نسخه نویسی داریم:

- نوشتن دستور دارویی (**order sheet**) جهت بیمار بستری
- نوشتن نسخه (آزاد-بیمه) جهت بیمار سرپایی

برای نوشتن نسخه صحیح مورد های زیر می توانند کمک کننده باشند. در نسخه نویسی می توان از مخفف های زیر استفاده کرد:



مخفف	معنی
ac	قبل از غذا
q	هر بار
h	ساعت
qh	هر ساعت
qd	هر روز
qod	یک روز در میان
bid	دو بار در روز
tid	سه بار در روز
qid	چهار بار در روز
prn	بر حسب نیاز
hs	قبل از خواب
qhs	قبل از هر خواب

List of abbreviations used in medical prescriptions		
مخفف	نام انگلیسی	نام فارسی
elix	elixir	الکزیر
gel	gel	ژل
susp	suspension	سوسپانسیون
supp	suppository	شیاف
tab	tablet	قرص
gtt	drop	قطره
cap	capsule	کپسول
vag	vaginal	مربوط به واژن
Amp	ampule	آمپول

در مورد نسخه های سرپایی این مورد ها باید رعایت شوند:

دستورالعمل نسخه

چطور و چه مقدار
چه وقت
چه مدت

- در صورت نیاز و طبق دستور موجب کاهش متابعت بیمار می شود
- دستور مصرف محلول ها بهتر است به میلی لیتر بیان شود

تجویز مقدار داروی لازم در نسخه بیمار سرپایی

طول دوره درمان
هزینه دارو
لزوم مراجعه مجدد بیمار

نمونه های نوشتن نسخه بیمار سرپایی و بیمار بستری:

physician order sheet

تایخ

- 1) Vial Ceftriaxone 1g
IV bid X 5 day
- 2) tab Metronidazole
500 mg po tid X 3 day
- 3) tab Naproxen 500 mg
pm

امضاء (پزشک مربوطه)

نوشتن نسخه برای بیمار سرپایی

Superscription

Inscription

Subscription

مهر و امضاء پزشک



Doctors Urgent Care
Walk-In Clinic
6900 22nd Ave. N., St. Petersburg, FL 33710
Office (727) 526-9900 - Fax (727) 524-9179

For: Todd Briggs Age: _____
Address: _____ Date: 3-10-06

Rx: Levetiracetam 500mg
+ TAD prn pain
30

Signature: _____
Pharmacy: _____

نوشتن نسخه برای بیمار سرپایی

Date: 03/10/2010 Aptus Medical Arts
W.E. Hansen
128 Housheer Pl. Suite 2
Searchlight, NV 89046

Name: Henry Hagan Age: 59
Address: 444 Gold Mine Rd WT: 75.6 kg

Rx: Levetiracetam 500 milligram Tabs, Dispense #30
Sig: Take one by mouth daily in the morning
for blood pressure control

Refill: 6 (six) times Signature: W.E. Hansen, M.D.
Generic Substitution: OK DEA #: _____

چند نکته اخلاقی و غیر علمی که استاد ذکر کردند:

- تاریخ تجویز نسخه نوشته شود.
- اسم خود را به عنوان پزشک بنویسید و امضا کنید.
- خوش خط بنویسید.

6. توجیه بیمار در مورد اثرها و عوارض احتمالی

در این مرحله ما باید به بیمار اطلاعات کافی را در مورد علت بیماری و عوارض ناشی از آن و همچنین داروی تجویزی و عوارض احتمالی آن بدهیم. در این مورد نکته ای که باید مورد توجه قرار بگیرد این است که نه بزرگ نمایی کنیم در مورد عوارض دارو و نه کوچک نمایی؛ چون در هر دو صورت همکاری بیمار با ما کم میشود.

7. نظارت بر روند بیماری و اثرات دارو

در این مرحله ما درباره ی ادامه، تغییر و یا توقف روند درمان تصمیم میگیریم. نظارت در این مرحله به 2 گونه صورت است:

- نظارت غیرفعال: یعنی واگذاری مسئولیت تغییر درمان به عهده خود بیمار. به این مفهوم که به بیمار بگوییم هر وقت یک عارضه مشخص بروز کرد درمان را متوقف کند یا زمانی که مشاهده کرد علائم بیماری اش بهبود یافت درمان دارویی را به پایان برساند
- نظارت فعال: یعنی تعیین وقت بعدی برای ویزیت بیمار و بررسی روند درمان توسط خود پزشک. این روش نسبت به روش غیرفعال به مراتب بهتر است و اولویت دارد.

موارد انحراف از تجویز منطقی دارو

- تجویز دارو با دوزاژ بیش از حد (سمیت وابسته به دوز)
- تجویز داروی سمی با وجود داروی کم خطر
- تجویز دارو زمانی که نیازی به تجویز دارو نباشد.
- تجویز دارویی که موجب تداخل دارو-دارو می شود.
- نسخه نوشته شده فاقد ساختار صحیح است.

در مورد اسلاید زیر استاد توضیحی ندادند؛ اما به نظرم مهم اومد!



Six "rights" of prescribing

- | | |
|-----------------------|------------------------------------------|
| • the right diagnosis | • تشخیصی با درجه اطمینان معقول |
| • the right drug | • انتخاب دارو متناسب با نوع بیماری |
| • the right dose | • در نظر گرفتن تغییرات دوز در جامعه |
| • the right route | • انتخاب راه تجویز متناسب با شرایط بیمار |
| • the right patient | • در نظر گرفتن سلیقه بیمار در تجویز دارو |
| • the right time | • زمان تجویز و فواصل زمانی بین دوزها |

مواردی که مربوط به خطاها و غلط های نسخه نویسی هستند نیز در اسلاید های زیر آورده شده اند که مهم هستند.

خطاهای سیستماتیک در دارو درمانی

خطا در تجویز دارو (پزشک)

خطا در تحویل دارو (داروساز)

خطا در مصرف دارو (بیمار)

۲۶

عادات غلط در نسخه نویسی

نتیجه

- درمان ناقص و معاطره آمیز
- وخیم شدن یا طولانی شدن بیماری
- آسیب رساندن به بیمار
- افزایش هزینه های درمان

علل

- تاثیر پذیری پزشک
- فشار بیمار
- بدآموزی بعضی همکاران
- ویژگیهای قوی

خطا در نوشتن نسخه

حذف اطلاعات لازم

بدخط نوشتن نسخه

تجویز نامناسب دارویی

تداخل دارویی

48



خطا بدلیل ناخوانا بودن نسخه

دست خط ۱۶٪ پزشکان ناخوانا است
سرگردانی بیمار بین داروخانه ها
علت معمول در خطاهای تجویز دارو است
بیشترین و پرهزینه ترین شکایات

50

نسخه باید خوانا و حاوی

اطلاعات کامل باشد

مشخصات پزشک

مشخصات بیمار

۱۹۵ ۲۳۱۱۱
Vernon A. J.
M.D.
1000
1000
1000
1000
1000

اطلاعات کامل و خوانا در مورد دارو:

شکل دارویی - نام - دوزاژ - تعداد - دستورالعمل

برای پیشگیری از خطا در نسخه نویسی باید به موارد زیر دقت کرد:

تا حد ممکن از کلمات مخفف استفاده نکنید

- نام داروها بطور کامل نوشته شود
- بجای "QD" یا "OD" نوشته شود "روزانه"
- بجای حرف "U" از "Unit" استفاده شود
- بجای "µg" نوشته شود "microgram" یا "mcg"
- بجای "QOD" نوشته شود "یک روز در میان"
- بجای "sc" یا "sq" نوشته شود "subcutaneous"
- بجای "a/" یا "&" نوشته شود "and"

3

پیشگیری از خطا در نسخه نویسی

• نوشتن اطلاعات کامل در نسخه

- نام بیمار و اطلاعات خاص مربوط به بیمار
- نام کامل دارو (نام تجاری و نام ژنریک)
- شکل دارویی، دوز دارو و مقدار دارو
- دستور عمل دارویی و تذکرات لازم

51

البته حفظ کردن موارد اسلاید سمت چپ بالا ضرورت ندارد!

اشکلات ناشی از خواندن نادرست اعداد

- تا حد ممکن سعی شود از اعداد اعشاری استفاده نشود
- کاربرد 500 mg بجای (0.5 g یا ۰/۵)
- کاربرد 125 mcg بجای (0.125 mg یا ۰/۱۲۵)
- در مورد اعداد اعشاری نوشتن صفر اعشار قبل از عدد فراموش نشود
- Haldol .5 mg → Haldol 0.5 mg
- هرگز در انتهای عدد صحیح، صفر اعشاری قرار ندهید
- Colchicine 1 mg not 1.0 mg
- فاصله بین نام دارو و دوز دارو رعایت شود
- Inderal40 mg → Inderal 40 mg

خطاهای ناشی از تشابه در نام دارو

- خطا در دستور دارویی شفاهی
- داروهایی که تلفظ آنها مشابه است

- خطا در نسخه خوانی
- داروهایی که در نسخه نوشتار مشابه دارند

✓ همچنین از دیگر خطاهایی که ممکن است در نوشتن نسخه پیش بیاید تشابه نام داروها با یکدیگر است. از این رو در spell صحیح

نام داروها دقت شود.

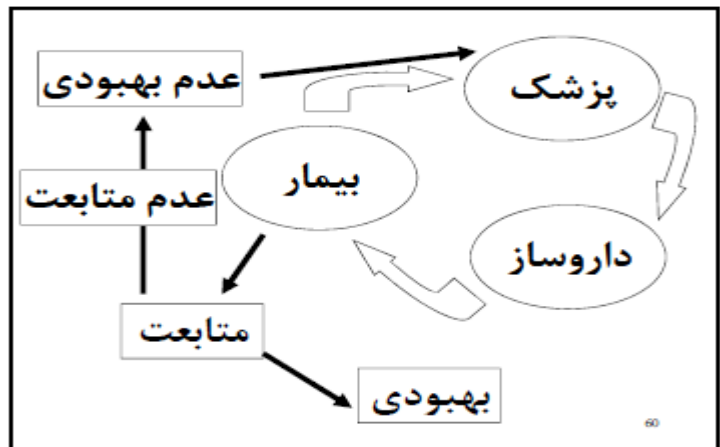
✓ نکته دیگر اینکه افزون بر نام تجاری دارو نام ژنریک دارو نیز در نسخه نوشته شود تا از بروز

اشتباه های احتمالی جلوگیری شود.



مطلب دیگری که در اینجا باید به آن پرداخت این است که در خیلی از موارد دوز تجویزی دارو با دوز مصرفی آن توسط بیمار مطابقت ندارد. به همین دلیل وقتی بیمار در ویزیت بعدی به ما مراجعه میکند مشاهده میکنیم که بهبودی مورد انتظار ما حاصل نشده است. این عدم تطابق بین دوز تجویزی و دوز مصرفی به 2 دلیل روی می دهد:

- تبعیت نکردن آگاهانه یا غیر آگاهانه بیمار از دستور پزشک
- خطاهای تجویز دارو در هنگام نوشتن نسخه توسط پزشک یا خواندن نسخه توسط داروخانه



عوامل ترغیب کننده متابعت

- تجویز روزی یکبار (کاهش دفعات تجویز تا حد ممکن)
- بسته بندی دارو
- آموزش بیمار
- ارتباط بین پزشک و بیمار

عوامل موثر در عدم متابعت

- 1) پیدا نکردن دارو
- 2) عدم مصرف داروی تجویز شده به روش صحیح
- 3) توقف مصرف دارو (تمام شدن دارو - بهبودی علامتی)
- 4) مصرف دارو توسط شخص دیگری بدلیل مشابهت بیماری
- 5) در صورتیکه بیماری علائم بیماری نداشته باشد

نگارش و تایپ: هدایت هاشمی - امیر نیک

ویرایش: هدایت هاشمی

با پوزش از دوستان به جهت دیرکرد در ارایه جزوه.

در ویرایش این جزوه تلاش بنده بر این بوده است که کمتر از واژه ها، پسوند ها و قید های عربی استفاده کنم و تا جایی که میشد از هم ارزهای فارسی بهره بردم. از همین رو از دوستان خواهشمندم در نگارش جزوه های کورس های آینده همه با هم این نکته رو در ویرایش هایمان بگنجانیم. ممنون.

با پرواز هر قاصدک؛ خیال من به سوی تو پر می کشد..

در سکوت این خیال بی رهگذر؛

یا دوباره من را صدا بزن... یا تمام قاصدک های عالم را پرپر کن... (ه. ه.)



آشنایی مختصر با مواد موثر گیاهان دارویی

مواد موثر گیاهان شامل:

1. آلکالوئیدها
2. تانن ها
3. فلاونوئیدها به صورت گلیکوزید
4. ساپونین ها به صورت گلیکوزید
5. آنتراکینونها به صورت گلیکوزید
6. گلیکوزیدهای قلبی
7. گلیکوزیدهای سیانوژیتیک
8. استروئیدها
9. اسانسها یا روغن های فرار

حال به توضیح هر یک از موارد بالا می پردازیم: (نیازی به حفظ مثال هایی که در هر مورد زده شده است، نیست)

آلکالوئید ها

دارای فرمول گسترده و Ph قلیایی هستند. خواص متعددی دارند. اثرات فارماکولوژیک آن ها:

(1) آلکالوئیدهای کلینرژیک: سبب افزایش ترشحات بدن و افزایش ادرار و... می شوند.

پیلوکارپین: گیاه پیلوکارپوس میکروفیلوس

موسکارین: آمانتیا

فیزوستیگمین: باقلای کالا بار

(2) آلکالوئیدهای آنتی کلینرژیک: بر خلاف گروه قبل سبب کاهش ترشحات ، خشکی دهان ، احتباس ادرار و شلی عضلات صاف می

شوند.

هیوسین: آتروپین: در تاتوره. بلادون

(3) آلکالوئیدهای آدرنرژیک: امروزه به علت تحریکات عصبی آن ها ، کمتر استفاده می شود

افدرین: از افدرا (ریش بز)

(4) آلکالوئیدهای ضد آدرنالین:

ارکونامین، ارگونوین: سیخک جو

آلکالوئید های موثر بر CNS:

الف: آلکالوئیدهای موثر بر فعالیت های مغز: مسکالین: کاکتوس ، کوکائین: کoka ، کافئین: تئوفیلین: در قهوه، چای

ب: آلکالوئیدهای ضد درد: مرفین، کدئین

آلکالوئید های ضد سرطان :

وین بلاسین و وین کریستین (از گیاه پروانش بدست می آید)



آلکالوئید های موثر بر عفونت :

بربرین: در زرشک، ضد دیفتری، استاف آرنوس، کاندیدا

هارمالین: در اسپند

امتین: ضد آمیب، در اپیکا

کینین: ضد مالاریا، در گیاه گنه گنه

پیلترین: در پوست انار ضد کرم

تانن ها

ترکیبات فنلی هستند که با پروتئین ترکیب شده و باعث رسوب آنها می شوند. ترکیبات قابض در گیاهانند و نقش حفاظتی در آن ها دارند. مثلا در سیب نارس مقادیر فراوانی تانن وجود دارد که مانع رشد میکروب ها در آن می شود. ولی در سیب رسیده وجود ندارد. هر گیاهی که در معرض خطر بیشتری است، تانن بیشتری هم دارد. خواص تانن ها:

- 1) در درمان بواسیر و جراحات سطحی به کار می روند به دلیل عمل انقباضی که روی عروق کوچک دارند.
 - 2) به عنوان ضد اسهال بکار می روند: که هم خاصیت کم کننده حرکات دودی شکل روده را دارند و هم اثر ضد عفونی کننده دارند مانند انار
 - 3) در رنگ سازی هم به کار می روند زیرا تانن ها با املاح فلزی تشکیل رنگ می دهند.
 - 4) در تهیه چرم و مشک هم به کار می روند زیرا با پوست حیوانات ترکیب و مانع نفوذ میکروب به آن می شوند.
 - 5) ضد عرق (حنا) هستند و در خون ریزی و ترمیم زخم موثرند.
- اگر گیاهان حاوی تانن مزه شوند، زبان گرم می شود (گس مزه اند). مثلا پوست سبز گردو و پسته

فلاونوئیدها

ترکیباتی فنلی هستند که به صورت گلیکوزید می باشند و ناپایداریند. خواص فارماکولوژیک متعددی دارند شامل:

- 1) اثرات ضد میکروب
 - 2) ضد اسهال: مثل اسیدگالیک
 - 3) خاصیت استروژنی دارند: مانند گیاه شبدر. گیاهانی که به عنوان ضد حاملگی استفاده می شوند شاید به دلیل وجود فلاونوئید باشد.
 - 4) اثرات ضد التهابی فلاونوئید، آنتوسیانوزید (در دیابتی ها و واریس)
 - 5) اثرات ضد سرطانی و در نانو تکنولوژی هم کاربرد دارند.
- فلاونوئید ها ترکیبات رنگی در گیاهانند که بیشتر آنتی اکسیدان هستند. میخک و زرشک سرشار از فلاونوئید است.

ساپونین ها

ترکیباتی هستند که به مقدار زیاد در گیاهان وجود دارند. خاصیت دترجنتی و کف کنندگی دارند و به همین خاطر نام ساپونین گرفته اند. (ساپو به زبان لاتین صابون). این مواد پیش ساز کورتون هاینند. خواص آن ها شامل:

- 1) خاصیت همولیز کنندگی گلبول قرمز را دارند و برای حیوانات خون سرد بسیار سمی هستند چون جذب می شوند. به عنوان سم ماهی هم استفاده می شوند..
- 2) به علت خاصیت دترجنتی و چربی زدایی برای صابونهای مایع، مایعات تمیز کننده بکار می روند.
- 3) به عنوان ضد التهاب: مانند اسیدگلیسرتیک، در شیرین بیان
- 4) خواص ضد باکتریایی و قارچ و انگلی دارند. (در جنوب غرب ایران که بیماری های انگلی شایعند می توان با کشت آن ها در کنار رودخانه سبب مرگ حلزون های ناقل بیماری شد).



5) پایین آورنده چربی خون هستند: ساپونین ها جذب بدن نمی شوند و در روده به کلاسترول باند و مانع باز جذب آن می شود. به عنوان لاغر کننده هم کاربرد دارند. (مانند قرص آنتروم؟)
6) پیش ساز کورتون هاینده.

➤ شوید ، شلغم و یا چوبک (چوبک ریشه گیاه است و از خانواده گون هاست.) حاوی ساپونین هاینده.

آنتراکینون ها

ترکیباتی هستند که اغلب همراه با ملکول قند می باشند . خاصیت مسهلی دارند و سبب ترشح آب و الکترولیت ها در روده می شوند. گاهی به عنوان طعم دهنده ی شربت ها هم استفاده می شوند. مانند صبر زرد (ژل خشک شده گیاه آلوورا)، روبراب، سنا، کاسکارا ساگرادا ➤ در بچه ها و بیوست های شدید ممنوعیت در مصرف دارند.

گلیکوزیدهای قلبی:

ترکیبات استروئیدی هستند که اغلب به مولکول قند متصل هستند و در ناراحتی های قلبی استفاده میشوند. که در گیاهان: تیره خرزهره (ریشه و برگ خرزهره) تیره گل میمون (انگشتانه) تیره سوسن مثل پیاز عنصل، گیاه چشم قرقاول ➤ گلیکوزید ها اکثرا به مولکول های قند متصل هستند تا بهتر بتوانند وارد بدن شوند.

گلیکوزیدهای سیانوزیتیک

خیلی کاربردی ندارند. مثلا در بادام تلخ این ترکیبات را، که سیانور آزاد می کنند، داریم. مصرف زیاد آن ها سبب مسمومیت و تنگی نفس می شوند. که بسیار خزرناکند. به مقادیر بسیار اندک به عنوان طعم دهنده در شیرینی پزی به کار می روند .

اسانس یا روغن های فرار

هر گیاهی که بو دارد دارای اسانس است . که ترکیباتی فرارند . برخی از آن ها خوشبو و برخی بد بو هستند . دارای خواص متعددی اند از جمله ضد نفخ، که به علت اثر آن ها بر کاهش کشش سطحی می باشد. این ترکیبات دترجانت هم می باشند و سبب لیز میکرووب و متلاشی شدن آن می شوند. مثل آویشن و اکالیپتوس و زیره و... . همچنین سبب شلی عضلات صاف هم می شوند . ➤ علت نفخ حباب هایی در سیستم کوارشی اند که حجم زیادی دارند و به جدار دستگاه گوارشی فشار وارد می کنند و سبب درد می شوند . اسانس ها با کاهش کشش سطحی سبب شکستن حباب ها می شوند.

گیاهان موثر بر سرما خوردگی

1) گیاهان با خاصیت کم کننده تحریکات:

این گیاهان بدلیل حالت موسیلاژی که دارند ، دارای خاصیت پوشاندگی قوی می باشند و به گونه ای سبب عایق بندی پرزهای مجاری تنفسی میشوند، لذا از تحریکات می کاهند. همچنین حاوی لعابهای گیاهی هستند که با جذب رطوبت باد کرده و موضع مصرف و جدار پرز ها را مرطوب مینماید، و باعث تسکین سرفه و در نهایت باعث کاهش ورم گلو میشوند. مثال هایی از این گروه شامل: پنیرک ، گل ختمی ، گل ماهور ، بارهنگ ، به ، ریحان ، کتان ، گیاه سعال ، گل زیرفون ، عناب ، سپستان .

2) گیاهان خلط آور:

این گیاهان حاوی ساپونین هستند که سبب عطسه و سرفه می شوند . دارای خاصیت تحریک کنندگی اند که باعث افزایش ترشحات مجاری تنفسی و برونشها میشوند و به علت تهوع آوری باعث خروج خلط میشوند. شامل:

شیرین بیان ، اپیکا (تهوع آور شدید است و امروزه استفاده نمی شود)، آنونیس ، ریشه پامچال طبی ، شلغم



3) گیاهان رقیق کننده خلط:

این گیاهان حاوی اسانس هستند که باعث تحریک مخاط برونشها می شوند و ایجاد خلط می کنند، و چون کشش سطحی را کم می کنند، باعث نرم شدن و لیز شدن خلط هم می شوند (موکولیتیک) و همچنین اثرات ضد میکروبی دارند. (در برونشیت های میکروبی کاربرد خواهند داشت). گیاهان این گروه شامل: رازیانه، نعناع، پونه، سوسن بری، انیسون، آویشن، پرسیاوشان، زوفا، اوکالیپتوس. ➤ اکثر گیاهانی که اسانس دارند گرم هستند و در گرم مزاج ها میتوانند خشکی بیشتری ایجاد کنند.

4) گیاهان معرق:

این گیاهان اغلب حاوی فلاونوئید هستند که باعث افزایش گردش خون می شوند و گردش خون سطحی بدن را بیشتر میکنند و در نتیجه باعث تعریق میگردند. مثلاً گیاه زالزالک که در آنژین کاربرد دارد از این گروه است. سایر گیاهان این گروه: گل ماهور، آقوی سیاه، بابونه، شاه تره، برگ انگور فرنگی، ریش بز، تره تیزک، ریشه بابا آدم، بید گیاه (مرغ یا شیندان)، بنفشه وحشی

نگارش و تایپ: فاطمه طیموری

فقیهی پدر را گفت: هیچ ازین سخنان رنگین دلاویز متکلمان در من اثر نمی کند. به حکم آن که فی بینم مرا ایشان را فعلی موافق گفتار!

ترک دنیا به مردم آموزند	خویشتن سیم و غله اندوزند
عالی را که گفت باشد و بس	هر چه گوید نگردد اندر کس
عالم آن کس بود که بد نکند	نه بگوید به خلق و خود نکند

آیا مردم را به کردار نیک فرمان می دهید و خویشتن را از یاد می برید؟ (بقره-44)

(گلستان سعدی)



به نام خدا

فرآورده‌های گیاهی مؤثر بر سرماخوردگی :

① آلتادین (Altadin) ✓ قرص مکیدنی ✓ ۷۰۰ mg

* ترکیبات : ۲۲۰ mg پودر گل خطمی ، ۱۵۰ mg عصاره شیرین بیان ، ۲ mg اسانس نعناع

* موارد مصرف : در التهاب و تحریک مخاط گلو ، خلط آور در سرفه‌های تحریکی

* خواص مواد تشکیل دهنده :

گل خطمی : یک موسیلاژ است (در صورتی که در آب بیندازیم، لزج می‌شود و اصطلاحاً لعاب پس می‌دهد) ← کاهش تحریکات.

شیرین بیان : حاوی ساپونین است ← باعث ترشح خلط می‌شود و ضد التهاب هم هست.

اسانس نعناع : خاصیت ضد میکروبی دارد، یک نرم‌کننده است، کشش سطحی موکوز را کاهش می‌دهد و باعث لیز موکوز می‌شود (موکولیتیک).

❖ نکته‌ای از طب سنتی : اگر یکی از اخلاط چهارگانه (صفرا، دم، بلغم و سودا) در فردی غلبه پیدا کند، برای دفع آن، خلط

مورد نظر بایستی ابتدا نضح پیدا کند و در اصطلاح برسد. بنابراین برای اینکه بتوانیم خلط زائد ایجاد شده را در فردی که

به عنوان مثال دچار سرماخوردگی شده است دفع کنیم، بایستی ابتدا این خلط تکه‌تکه شود و چسبندگی آن کاهش یابد

(بنا بر طب جدید : کشش سطحی موکوز باید کاهش یافته و سپس لیز و دفع شود) یا در اصطلاح طب سنتی، خلط باید

بپزد (برسد) و نضح پیدا کند؛ به گیاهی که این کار را انجام می‌دهد، نضح‌دهنده یا رساننده گفته می‌شود.

بنا به این توضیح، تمامی گیاهانی که در طب سنتی به عنوان نضح‌دهنده و برای رسیده کردن اخلاط و سپس دفع آن‌ها

استفاده می‌شوند، ترکیباتی با خاصیت گرم هستند و بر اساس افزایش حرارت، باعث رسیده شدن خلط و سپس دفع آن

می‌شوند؛ به خصوص اسانس‌ها و چهارزیره‌ها (زیره سبز، زیره سیاه، تخم بابونه و رازیانه).

* نکته : باید توجه کرد که یادگیری طوطی‌وار مطالب فایده‌ای ندارد! بلکه باید بنا بر اصول و اساس طب، مکانیسم عمل داروها را

یاد بگیریم و تجزیه و تحلیل کنیم؛ به عنوان مثال، در داروی قبلی می‌توان از به، تخم ریحان، تخم کتان، بنفشه و ... که همگی

موسیلاژ هستند، به جای گل خطمی استفاده کرد.

② آوی پکت (Avipect) ✓ قطره

* ترکیبات : عصاره هیدروالکلی آویشن (۰.۵٪) ، اوکالیپتوس (۰.۳٪) ، رازیانه (۰.۲٪)

* موارد مصرف : ضد سرفه ، خلط آور

* خواص مواد تشکیل دهنده :

هر ۳ گیاه آویشن، اوکالیپتوس و رازیانه، خاصیت گرمی دارند (هر سه، رساننده و لیزکننده خیلی خوبی هستند). البته این دارو

برای کسی که سرفه‌های زیاد، منقطع و خشکی دارد و در اصطلاح تحریکات بالایی دارد، مناسب نیست؛ چرا که هیچ‌گونه

موسیلاژی در این دارو به کار نرفته و همگی اسانس هستند (این دارو بیش از اینکه ضد سرفه باشد، خلط آور خوبی است).

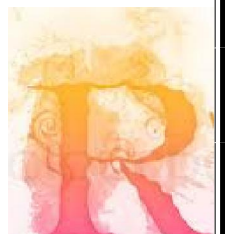
یک مثال : با توجه به اینکه مزاج جوانان گرم‌تر است، اگر برای جوانی که خلط فراوان و با چسبندگی بالا دارد، این داروی خیلی

گرم را تجویز کنیم، اذیت خواهد شد (گلوی وی بیشتر خشک می‌شود! همان‌طوری که اگر یک قابلمه را بیش از

حد حرارت بدهیم، غذا در ته قابلمه می‌چسبد!)

اما اگر این دارو را برای فردی سرد مزاج تجویز کنیم (به عنوان مثال افراد مسن و به خصوص

خانم‌های مسن)، بسیار راضی و خشنود خواهد بود!



بنابراین به هنگام تجویز داروی گیاهی نیز، بایستی به مزاج فرد توجه شود تا بتوانیم رضایت وی را کسب کنیم! (به همین منظور، بهتر است بر روی داروهای گیاهی، برچسب با عناوینی نظیر «مناسب برای مزاج گرم ...» درج شود؛ که اکنون نیست!).

③ برونکوتیدی (Broncho T.D ; Tolidarou)

* ترکیبات: عصاره هیدروالکلی آویشن شیرازی (Zataria multiflora) ۲۰٪، به میزان ۲۵ mg در ۱۰۰ ml
* موارد مصرف: ضد سرفه، خلط آور

نکته انحرافی ۱: داستان انتخاب نام شیاف واژینال تهیه شده از سیاه دانه ← فیتوواژکس (Phytovagex)

نکته انحرافی ۲: فراخوان استاد برای انتخاب نام دارویی برای رفع موهای زائد و جلوگیری از رشد آنها (کلیدواژهها: گیاه، مو و ...) + فراخوان استاد برای انتخاب نام شربت خواب آور (کلیدواژهها: شربت، گیاه، خواب، و ...) * خواص مواد تشکیل دهنده: آویشن خلط آور و ضد میکروب است؛ مثل داروی قبلی (Avipect)، برای تحریکات مناسب نیست، چون موسیلاژ ندارد.

④ توسیان (Tussian) ✓ شربت

* ترکیبات: عصاره آویشن (Thymus vulgaris) ۷۵۰ mg در هر ۵ ml
* موارد مصرف: ضد سرفه، خلط آور

* نکته: آویشن گونه‌های مختلفی دارد، از جمله Zataria multiflora (آویشن شیرازی)، Thymus vulgaris (آویشن رسمی) و ... که وقتی از لفظ آویشن به تنهایی استفاده می‌کنیم، منظور ما آویشن رسمی یا تیموس وُلگاریس است (ولگاریس یعنی رسمی).

⑤ توسیگل (Tussi-Gol) ✓ قطره (از شرکت گل دارو)

* ترکیبات: ۵۰ mg عصاره آویشن (Thymus vulgaris) و ۲۵۰ mg اسانس انیسون ستاره‌ای در هر ۵ ml
* موارد مصرف: ضد سرفه، خلط آور
* خواص مواد تشکیل دهنده:

با توجه به وجود اسانس انیسون ستاره‌ای در ترکیب این دارو، برای لیز خلط و موکوز بسیار مناسب است.

⑥ توسیوین (Tussivin) ✓ قطره

* ترکیبات: اسانس آویشن شیرازی (Zataria multiflora)، اسانس رازیانه (Foeniculum Vulgare) به میزان ۱٪
* موارد مصرف: ضد سرفه، خلط آور

⑦ تیم آرتا (Thymarta) ✓ قطره

* ترکیبات: عصاره هیدروالکلی آویشن (Thymus vulgaris)، حاوی حداقل ۰/۱۶٪ تیمول
* موارد مصرف: ضد سرفه، خلط آور



8) تیمکس (Thymex) ✓ شربت

* ترکیبات: عصاره هیدروالکلی آویشن (Thymus vulgaris)، به میزان ۳۵-۳۰ mg در ۱۰۰ ml، حاوی حداقل ۰/۱۵٪ تیمول
* موارد مصرف: ضد سرفه، خلط آور

9) تیمیان (Thymian) ✓ شربت

* ترکیبات: عصاره هیدروالکلی آویشن (۰/۱۹)، اوکالیپتوس (۰/۵)، مرزه (۰/۷)، رازیانه (۰/۵)
* موارد مصرف: ضد سرفه، خلط آور
* خواص مواد تشکیل دهنده: هر ۴ گیاه مورد استفاده در این دارو گرم هستند؛ بنابراین تیمیان دارویی بسیار گرم و خلط آور خوبی است (مناسب برای سردمزاجان و نامناسب برای گرممزاجان).

10) فیتوکلد (Phytocold) ✓ قرص ۶۰۰ mg

* ترکیبات: ریشه خطمی (۰/۱۳/۶)، گل آقطی (۰/۸/۱۷)، اکیناسه (۰/۱۲/۲۵)
* موارد مصرف: درمان کمکی جهت رفع علائم سرماخوردگی، گرفتگی بینی، خلط آور
* خواص مواد تشکیل دهنده: ریشه خطمی و گل آقطی موسیلاژ بوده و بنابراین برای خشکی گلو و کاهش تحریکات مناسب هستند.
اکیناسه گیاهی است که در فارسی به آن سرخارگل می گویند و باعث تقویت سیستم ایمنی می شود (فرآورده های گیاهی حاصل از اکیناسه: ایمونوزن، ایمونوساپورت، اکیهرب، ایمونوسیستم و ...).

11) لیکوفار (Licophar) ✓ قرص مکیدنی ۷۰۰ mg

* ترکیبات: عصاره شیرین بیان (۲/۵۱ mg)، اسانس اوکالیپتوس (۱/۰۷ mg)، فلفل قرمز (۰/۱۴ mg)، منتول (۶/۳ mg)
* موارد مصرف: ضد التهاب گلو، خلط آور، ضد سرفه
* خواص مواد تشکیل دهنده: همان طور که قبلاً گفته شد، شیرین بیان حاوی ساپونین و بنابراین ضد التهاب است. اوکالیپتوس، نرم کننده، رساننده و لیزکننده خلط است. فلفل قرمز برای تحریک مجاری تنفسی و ایجاد سرفه به کار رفته است. منتول خاصیت خنک کننده دارد و ضد میکروب نیز می باشد.
اگر فرد سرفه های تحریکی زیادی داشته باشد و در گلو خود احساس خشکی کند، لیکوفار برای وی چندان مناسب نخواهد بود و ممکن است گلو را خشک تر کند؛ چرا که در ترکیب این دارو، موسیلاژ و نرم کننده نداریم. اوکالیپتوس و فلفل قرمز خاصیت گرمی دارند و باعث خشکی بیشتر می شوند.

12) ماسومنت (Masumint) ✓ قرص جویدنی و مکیدنی ۵۰۰ mg

* ترکیبات: عصاره شیرین بیان (۰/۵)، اسانس نعناع (۰/۵)
* موارد مصرف: ضد حساسیت و خارش گلو، ضد سرفه، ضد نفخ، خلط آور



13) منتازین (Menthazin) ✓ قرص جویدنی و مکیدنی ۵۰۰ mg ✓

* ترکیبات: اسانس نعناع (۰/۲۵٪)، اسانس رازیانه (۰/۲۵٪)، عصاره شیرین بیان (۰/۵٪)

* موارد مصرف: ضد حساسیت و خارش گلو، ضد سرفه، ضد نفخ

* خواص مواد تشکیل دهنده: گاهی اوقات منتازین را برای خانم‌های شیرده تجویز می‌کنند، چرا که علاوه بر خاصیت ضد نفخ، در ترکیب خود، رازیانه دارد که باعث افزایش حجم شیردهی مادر می‌شود.
قرصی که به طور مستقیم از رازیانه تهیه می‌شود، «شیرافزا» نام دارد.
نعناع و رازیانه: نرم‌کننده، رساننده و لیزکننده خلط | شیرین بیان: تحریک‌کننده دفع خلط

گیاهان دارویی و فرآورده‌های گیاهی مؤثر بر دستگاه گوارش:

- ❖ **گیاهان دارویی مؤثر بر یبوست**: صبر زرد، فلوس، روبرب، سنا، حنظل، اسفرزه، دانه خاکشی، بادام، فلوس، گل سرخ، خطمی، ترنجبین، شیرخشت، بیدخشت، انجیر
- ❖ **گیاهان دارویی مؤثر بر اسهال**: بلوط (پوست و میوه گیاه)، مورد، گل انار، علف هفت بند، هلیله زرد، بارهنگ (پلانتاژل)، به، هویج، سیب، پوست پسته، سیر (اسهال باسیلی و شیگلایی)، گشنیز (اسهال باسیلی)، انجبار (اسهال باسیلی).
- ❖ **گیاهان دارویی مؤثر بر سوء هاضمه و نفخ**: بابونه، زنیان، زوفا، اکلیل کوهی (رزماری)، بادیان، انیسون، رازیانه، نعناع، مریم گلی، زیره، آویشن، شوید
- ❖ **گیاهان دارویی ضد استفراغ**: زنجبیل، زیره سیاه، مریم گلی، یولاف (جو دو سر)
- ❖ **گیاهان دارویی مؤثر در گاستریت و اولسر پپتیک**: شیرین بیان

* نکته: این داروها جزء داروهای بدون نسخه (OTC) هستند.

❖ گیاهان دارویی مؤثر بر یبوست:

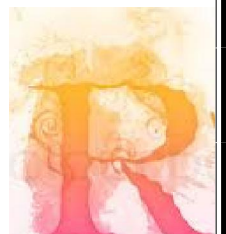
* طبقه‌بندی مسهل‌ها در طب شیمیایی:

- الف) مسهل تحریکی: باعث تحریک جدار روده‌ها و در نتیجه افزایش حرکات دودی روده‌ها می‌شوند؛ مثل بیزاکودیل‌ها
- ب) مسهل اسمزی (قندی یا نمکی): به دلیل اینکه قندها یا نمک‌های به کار رفته در این مسهل‌ها، از طریق روده‌ها جذب نمی‌شوند، فشار اسمزی داخل مجرا روده‌ها را افزایش می‌دهند و باعث نگه‌داشتن آب مدفوع و نیز جذب آب از دیواره روده‌ها می‌شوند. (مثال از نمک‌ها: منیزیم هیدروکسید، منیزیم سولفات)
- ج) مسهل افزایش حجم مدفوع: پروتئوگلیکول

* طبقه‌بندی مسهل‌ها در طب سنتی: در طب سنتی نیز همین تقسیم‌بندی را برای داروهای مسهل داریم:

- الف) مسهل تحریکی: این مسهل‌ها برای افرادی که یبوست شدید دارند، منع مصرف دارد (فرد هر ۵-۷ روز یکبار دفع دارد و در هر بار، دفع به سختی انجام می‌شود؛ آن هم به صورت دانه‌های بسیار متراکم و سفت شبیه به سنگ!)

* نکته: مسهل‌های تحریکی در کودکان نیز منع مصرف دارند.



اگر به فردی که دچار یبوست شدید شده است، مسهل تحریکی بدهیم، بنا به اینکه حرکات روده افزایش می‌یابند و از طرفی، توده مدفوعی هم بسیار سفت است، افزایش فشار وارده بر جدار روده‌ها ممکن است حتی باعث سوراخ‌شدگی (perforation) جدار شود.

• مثال‌های مسهل تحریکی در طب سنتی:

- **روغن کرچک**
- **صبر زرد:** همان عصاره آلوئه‌ورا است.
- **روبارب:** یا همان ریوند چینی
- **سنا:** شربت سناگل و شربت فیجان (ترکیب انجیر و سنا) در کودکان منع مصرف دارد.
- **حَنْضَل (هندوانه ابوجهل):** گیاهی شبیه به شکل هندوانه و به اندازه یک پرتقال بزرگ است که به صورت خودرو در مناطق شن‌زار و بیابانی می‌روید و بسیار تلخ می‌باشد. در انسان‌ها به طور کلی منع مصرف دارد؛ چرا که موجب کولیت هموراژیک خواهد شد (البته مغز میوه آن منع مصرف دارد ولی دانه‌های آن در جلوگیری و درمان سرطان استفاده دارد: در حال تحقیق به عنوان یک ضد سرطان بسیار خوب. دانه‌های حنضل در درمان دیابت نیز کاربرد دارند).

* نکته: هندوانه ابوجهل ممکن است در دام‌ها به عنوان مسهل به کار رود.

* نکته: به دلیل خودرو بودن در مناطق بیابانی، مقالات بسیار زیادی از کشور عربستان ارائه شده است.

○ (ب) مسهل افزایش حجم مدفوع:

• مثال‌های مسهل افزایش حجم در طب سنتی:

- **اسفرزه (پسیلیوم، مسیلیوم):** دانه یک نوع بارهنگ است و به دلیل موسیلاژ بودن، باعث جذب آب و افزایش حجم مدفوع می‌شود.
- افرادى که در رژیم غذایی معمول خود، سبزی و فیبر کافی مصرف نمی‌کنند، دچار یبوست خواهند شد؛ مثلاً تنها یک تکه گوشت می‌خورند و مقداری برنج! (چلو خورش قیمه سلف! همبرگر سلف! چلو کباب کوبیده سلف!) و فعالیتی هم ندارند! (بعضاً ۱:۴۵ در کلاس می‌نشینند!)
- **دانه خاکشی:** این گیاه هم مسهل است و هم ضد اسهال!
- اگر دانه خاکشی را در آب گرم به فرد بدهیم، به عنوان ملین و مسهل عمل می‌کند و اگر آن را همراه با آب یخ تجویز کنیم، به عنوان قابض و ضد اسهال عمل می‌کند.
- **بادام (روغن):** بیشتر یک مسهل روغنی و ملین‌کننده است تا یک مسهل افزایش حجم. با تجویز روغن بادام، مدفوع چرب و لغزنده می‌شود و در نتیجه راحت‌تر دفع خواهد شد (البته روغن بادام به مقدار کمی جذب روده‌ها خواهد شد).

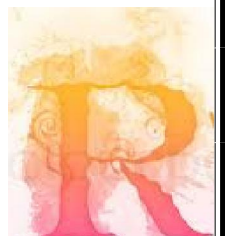
* نکته: روغن زیتون نیز همانند روغن بادام عمل می‌کند و لغزنده است.

* نکته: به عقیده استاد، پارافین از روده‌ها جذب نمی‌شود و هیچ ضرری هم ندارد، بنابراین بهترین مسهل لغزنده محسوب می‌شود.

* نکته انحرافی: البته با توجه به مطالعات اندکی که بنده درباره طب سنتی داشتم، پارافین هم جذب

میشه و هم ضرر داره! (نگارنده) با این حال برای امتحان، همینی که استاد گفته رو

حفظ کنید! (مگه دانشجو حق فکر کردن هم داره؟! فقط حفظ کنید!)



*** نکته:** برای درمان یبوست، ابتدا باید مشکل فعلی بیمار را رفع کنیم (مثلاً روغن بادام تجویز کنیم) و پس از رفع مشکل، باید رژیم غذایی وی را به گونه‌ای تنظیم کنیم که دیگر دچار یبوست نشود؛ مثلاً توصیه می‌کنیم از فیبرها، سبزی‌ها، میوه‌ها بیشتر استفاده کند یا قبل از صرف غذا کمی اسفرزه (پسیلیوم) استفاده کند و ...

▪ **آلو:** یک نرم‌کننده و لغزنده بسیار خوب مدفوع است.

▪ **خطمی:** مثل آلو یک مسهل موسیلاژ و لغزنده است.

*** سؤال:** آیا این گیاهان دارویی مورد استفاده در یبوست، وابستگی ایجاد می‌کنند؟

*** پاسخ:** مسهل‌های اسمزی و افزایش‌دهنده حجم، چندان وابستگی ایجاد نمی‌کنند ولی مسهل‌های محرک، همانند سنا، وابستگی شدیدی ایجاد می‌کنند (در طب سنتی گفته می‌شود از سنا، فقط به مدت کوتاه ۳-۴ روز استفاده کنیم). مصرف درازمدت مسهل‌های محرک، باعث ایجاد لکه‌هایی در جدار روده‌ها می‌شود، پرزهای روده‌ها را تخریب کرده و در نتیجه فرد را مستعد سوء هاضمه می‌کند. سنا گیاه بسیار خوبی است ولی به شرطی که درست مصرف شود!

○ (ج) مسهل اسمزی (قندی یا نمکی):

• مثال‌های مسهل اسمزی در طب سنتی:

▪ **فلوس:** نوعی صمغ است که به عنوان مسهل اسمزی (قندی) استفاده می‌شود. فلوس

در واقع صمغ یک گیاه درختی است که در آب حل می‌شود ولی جذب روده‌ها نمی‌شود.

فلوس، مسهل مناسب و خوبی برای کودکان است؛ به ویژه که طعمی شیرین دارد و برای

کودک دلنشین است (Hmm! Yummy!)؛ چند پولک این گیاه را در آب بیندازید تا صمغ

اطراف پولک‌ها در آب حل شود و بدهید کودک میل کند!

▪ **گل سرخ:** مسهل ملایم و خوبی است (کمی تحریک‌کننده هم هست). البته باید توجه داشت

که تنها گلبرگ‌های آن مسهل هستند ولی دم‌گل آن یک قابض شدید است.

محصولات متنوعی از گل سرخ تهیه شده است: به عنوان مثال محصولی تحت عنوان

«گل‌قند» وجود دارد و ترکیبی است از گلبرگ‌های خورد شده گل محمدی در عسل که به

مدت ۲-۳ می‌ماند تا آماده شود (از فلوس هم خوشمزه‌تره!). @شرکت «باریج اسانس».

*** موارد مصرف گل‌قند:** کودکان، خانم‌های حامله و افراد مسن.

*** نکته!** مربای گل سرخ هم وجود دارد.

▪ **ترنجبین:** صمغ گیاه خارشتر و نوعی قند است که جذب روده‌ها نمی‌شود (در نتیجه نیش

یک حشره از ساقه‌های این گیاه، صمغ آن ترشح می‌شود و به صورت دانه‌های ریز نبات به

ساقه‌ها می‌چسبد)؛ برای کودکان (حتی شیرخواران) بی‌ضرر است + کمی هم گران است!

▪ **شیرخشت:** صمغ یک گیاه و نوعی قند اسموتیک است.

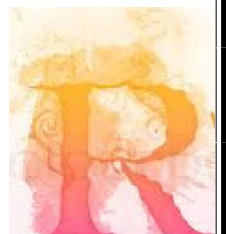
این گیاه بسیار گران است و جنس تقلبی زیادی هم دارد! (ممکن است ترنجبین را به جای

شیرخشت به شما قالب کنند! خلاصه حواستون باشه!)

▪ **بیدخشت:** عیناً توضیحات شیرخشت.

▪ **انجیر (میوه):** یک مسهل قندی است و برخی قندهای آن جذب نمی‌شوند؛ برای کودکان

بسیار مناسب است.



فیجیتل، نام تجاری یک شربت و عصاره خالص انجیر است که برای تهیه آن می‌توان از جوشاندن چند عدد انجیر در آب جوش استفاده کرد (مناسب برای کودکان).

❖ فرآورده‌های گیاهی مؤثر بر یبوست :

الف) فرآورده‌های مسهل تحریکی :

نام فرآورده	شکل دارویی	سنا	رازیانه	گل محمدی	گشنیز	زیره
سی لاکس	قرص	B ۶۰۰ mg	-	-	۱۰۰ mg	-
سامی لاکس	قرص	B ۴۵,۵ %	-	-	-	۱,۸ %
سنالین ۷/۵	قرص	E ۳۴,۲ %	۰,۴۵ %	۱۵,۱ %	-	-
سنامد	قرص	E ۹ mg *	-	-	-	-
هربی لاکس	کپسول	B ۲۰۰ mg	۱,۸ %	-	-	-
سناگل	شربت	E ۸,۸ mg *	-	-	-	-

* مقادیر بر اساس سینوزوئید بیان شده است.

سنا یک مسهل تحریکی است که برخی اوقات جدار روده‌ها را بسیار زیاد تحریک می‌کند و باعث اسپاسم عضلات جدار روده‌ها می‌شود و در نتیجه فرد دچار دل‌درد خواهد شد.

در طب سنتی برای تعدیل اثر تحریکی سنا، از گیاهانی که خاصیت اسپاسمولیتیک داشته باشند استفاده می‌شود تا اسپاسم عضلانی روده‌ها کاهش یابد و دل‌درد کمتری ایجاد شود؛ تمامی اسانس‌ها (در گیاهان خوشبو)، عضلات صاف را شل می‌کنند و باعث تعدیل اثر سنا می‌شوند که از جمله می‌توان به رازیانه، گل محمدی، گشنیز (خاصیت سردی دارد) و زیره اشاره کرد.

* نکته انحرافی : متأسفانه در تمامی فرآورده‌های گیاهی ضد یبوست موجود در بازار (به غیر از شربت فیجیتل)، سنا به کار رفته است.

ب) فرآورده‌های مسهل افزایش دهنده حجم مدفوع (هیدروفیل) :

* پسیلیوم : دانه گیاه اسفرزه (نوعی بارهنگ) است که در بسته‌های ۷۰ g و ساشه‌های ۷ g عرضه می‌شود.

* موسیلیوم : پوست دانه گیاه اسفرزه به همراه اسانس است که در ساشه‌های ۷ g ارائه می‌شود.

* بَرَن : پودر پوسته خارجی گندم (همان سبوس گندم) است که در بسته‌های ۲۵۰ g عرضه می‌گردد و سرشار از

ویتامین‌های گروه B است.

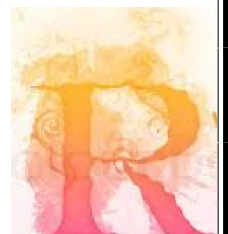
* نکته : از مسهل‌های افزایش دهنده حجم می‌توان علاوه بر اثر ضد یبوستی، به عنوان لاغرکننده نیز استفاده کرد؛

به طور مثال اگر فردی بخواهد لاغر شود و در عین حال نتواند جلوی اشتهای خودش را بگیرد، می‌توان به وی توصیه کرد که حدود ۱۰ دقیقه قبل از صرف هر غذا، مقداری پسیلیوم در آب حل کند و بخورد. پسیلیوم با جذب آب و حجم‌گیری، باعث می‌شود فرد در معده خود احساس پری کند و در نتیجه حجم غذای کمتری را مصرف نماید.

❖ گیاهان دارویی مؤثر بر اسهال :

همه گیاهان دارویی مؤثر بر اسهال دارای ترکیبات تانن هستند (به علت وجود تانن، مزه گس دارند) و موجب کاهش ترشحات روده‌ها و حرکات دودی آن‌ها می‌شوند؛ از جمله می‌توان به این موارد اشاره کرد :

بلوط (پوست و میوه گیاه)، مورد، گل انار، علف هفت بند، به، هویج، سیب ترش، پوست خارجی پسته، گشنیز (اسهال باسیلی)، انجبار (اسهال باسیلی؛ در ایران کمتر پیدا می‌شود).



- **هلبله زرد:** این گیاه قابض و ضد اسهال است ولی هلبله سیاه به دلیل رسیده شدن، تانن آن از بین رفته و در نتیجه، به عکس هلبله زرد، خاصیت مسهل تحریکی دارد.
- **نکته جانبی:** هلبله سیاه می‌تواند از سفید شدن موها جلوگیری کند.
- **بارهنگ:** دانه رسیده بارهنگ، مسهل افزایش حجم است ولی دانه نارس آن دارای تانن است که از سرشاخه‌های گیاه به دست می‌آید؛ پلانتاژل، ترکیب پودر دانه نارس بارهنگ و نعنای است و برای اسهال بچه‌ها بسیار مناسب است.
- **سیر:** علاوه بر اسهال‌های عادی، سیر اثر خیلی خوبی بر اسهال‌های باسیلی و شیگلایی دارد.

❖ گیاهان دارویی مؤثر بر سوء هاضمه و نفخ:

همگی این گیاهان دارای اسانس بوده و خوشبو می‌باشند و باعث کاهش کشش سطحی می‌شوند و از طریق خاصیت کشندگی علیه میکروب‌های تولیدکننده گاز، از تولید و تجمع گازهای درون روده جلوگیری می‌کنند؛ از جمله: بابونه، زنیان، زوفا، اکلیل کوهی (رزماری)، بادیان، انیسون، رازیانه، نعنای، مریم گلی، زیره، آویشن، شوید، ریحان، بادرنجبویه

❖ فرآورده‌های گیاهی مؤثر بر سوء هاضمه و نفخ:

نام فرآورده	شکل دارویی	زیره	رازیانه	نعناع	انیسون	گشنیز	بادرنجبویه
کارامین	پودر	+	+	+	+	+	+
کارمیناتیف	پودر	+	+	+	+	+	+
کارمینیت	قطره	-	-	+	-	+	+
کاراوی میکسچر	محلول	+	+	+	-	-	-
گریپ واتر	محلول	-	+	+	-	-	-
گل گریپ	محلول	-	-	-	-	-	-

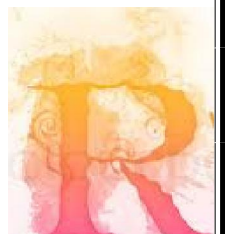
دیگر فرآورده‌های گیاهی مؤثر بر سوء هاضمه و نفخ:

- قطره سوپرمنت (اسانس نعناع ۰.۲٪)
- قطره دیلسان (اسانس شوید ۰.۲٪)
- قرص منتا (۲/۵ mg اسانس نعناع و ۳۵ mg پودر برگ نعناع)
- قرص منتازین (عصاره شیرین بیان ۰.۵٪، اسانس رازیانه و نعناع هر کدام ۰.۲۵٪)
- قرص ماسومنت (عصاره شیرین بیان ۰.۵٪، اسانس نعناع ۰.۵٪)
- قرص رازین (عصاره شیرین بیان ۰.۵٪، اسانس رازیانه ۰.۵٪)

❖ گیاهان دارویی ضد استفراغ:

زیره سیاه، مریم گلی، یولاف (جو دو سر)، لعاب برنج
زنجبیل: علاوه بر اینکه ضد تهوع و ضد استفراغی خوبی است، ضد التهاب مناسبی نیز هست و به علت خاصیت گرم زنجبیل، برای افرادی که دردهای مفصلی و آرتری روماتوئیدی دارند، تجویز می‌شود.

افراد مستعد دردهای مفصلی، افراد بلغمی مزاج هستند که پوست روشن دارند، بی‌حال و خسته هستند! به قول استاد پفکی و آبکی! هستند! ← زنجبیل گرم است (حرارت ایجاد می‌کند) و رطوبت اضافی را از میان می‌برد و سبب کاهش درد مفاصل این افراد خواهد شد.



زنجبیل برای افراد سوداوی مزاج (لاغر اندام و با پوست تیره) ، منع مصرف دارد.

❖ فرآورده‌های گیاهی ضد استفراغ :

کپسول جن‌جی‌تون : ۳۶۵ mg پودر ریشه زنجبیل | کپسول زینتوما (Zintoma) : ۲۵۰ mg پودر ریشه زنجبیل

❖ فرآورده‌های گیاهی مؤثر بر گاستریت و اولسر پپتیک :

شیرین بیان اثر ضد التهابی و نیز خاصیت پوشانندگی دارد و باعث می‌شود التهاب و زخم معده و روده از میان برود.

- پودر شیرین بیان (Licoric)
- پودر استریل شیرین بیان (۵۰g)
- رگلیس معطر (پودر ۷۰g) : عصاره شیرین بیان ۸۳/۳٪ ، پودر شیرین بیان ۱۵/۲٪ ، زیره سبز ۰/۳۴٪ (اسپاسمولیتیک) ، رازیانه ۰/۶۹٪ (اسپاسمولیتیک) ، گل خطمی ۰/۳۴٪ (نرم‌کننده)
- دمنوش شیرینوش (به صورت تی‌بگ) : پودر شیرین بیان
- شیرینوش (پودر ۴۰g) : شیرین بیان ۵۰٪ ، گل بابونه ۳۳٪ (ضد التهاب، ضد نفخ، پوشاننده) ، گل بومادران ۱۷٪ (ضد التهاب، ضد نفخ، پوشاننده)
- رگلیسیدین (قرص ۶۰۰mg) : عصاره شیرین بیان (۴۰۰ mg) ، عصاره گل همیشه بهار (۵۰ mg) ، عصاره ریشه خطمی (۵۰ mg)

گل همیشه بهار : ضد التهاب و ضد نفخ | خطمی : نرم‌کننده و ضد یبوست

- د-رگلیس (قرص ۶۵۰mg) : عصاره شیرین بیان (۳۸۰ mg) که گلیسرین آن تا حد کمتر از ۳٪ کاهش داده شده است.

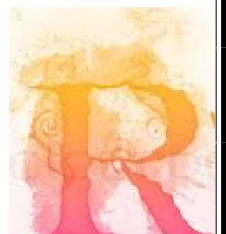
* شیرین بیان خاصیت مینرالوکورتیکوئیدی دارد و در گذشته، برای مسافرت‌های طولانی مدت با استفاده از شترها، به آن‌ها شیرین بیان می‌دادند تا به واسطه خاصیت مینرالوکورتیکوئیدی، احتباس آب و نمک ایجاد شود و شترها آب را به مدت طولانی در بدن خود نگه دارند (شترها ورم می‌کنند!).

* حالا که استاد یه داستان گفتند، اجازه بدید بنده هم یه داستان در این باره بگم :

بعضی افراد مکار و سودجو، برای اینکه وزن دام خودشون رو به هنگام فروش، به طور کاذب بالا نشون بدن، از این حربه و حيله استفاده می‌کنند و مقدار زیادی شیرین بیان و آب و نمک به حیوان بیچاره میدن تا ورم کنه و وزنش برای فروش زیاد بشه! خلاصه اینکه همین اواخر، سر یکی از اقوام ما رو با همین حربه کلاه گذاشتند! گفتیم که سر شما کلاه نره!

نکته مهم : با توجه به اینکه شیرین بیان خاصیت مینرالوکورتیکوئیدی دارد، برای افراد دچار گاستریت یا زخم معده که فشار خون بالایی دارند، منع مصرف خواهد داشت. با توجه به اینکه خاصیت اصلی شیرین بیان، به دلیل اسید گلیسریتیک آن است، برای اینکه بتوانیم شیرین بیان را برای افراد دچار فشار خون تجویز کنیم، این ماده مؤثره را از آن حذف می‌کنیم و نام ترکیب به دست آمده، د-رگلیس خواهد بود.

بنابراین د-رگلیس را می‌توان با احتیاط در افراد با فشار خون بالا استفاده کرد.



گیاهان دارویی و فرآورده‌های گیاهی مؤثر بر قلب و عروق :

❖ گیاهان دارویی مؤثر بر فشار خون :

این گیاهان دارویی با خاصیت‌هایی نظیر وازودیلاتوری (گشادکنندگی عروق) ، آرام‌بخشی (کاهش فشار خون ناشی از اعصاب) ، دیورتیکی (↑ ادرار و در نتیجه ↓ حجم و فشار خون) و اثر بر روی آنزیم ACE* (شبیه اثر کاپتوپریل) ، سبب کاهش فشار خون می‌شوند.

* ACE : Angiotensin Converting Enzyme

• چند مثال از گیاهان مؤثر بر فشار خون :

○ سیر (*Allium Sativum*) :

- * به عنوان وازودیلاتور و دیورتیک عمل می‌کند (سبب ↓ فشار خون می‌شود).
- * اثرات درمانی گزارش شده از سیر در سال ۱۹۹۶ میلادی :
- کاهنده قند خون ، کاهنده فشار خون ، کاهنده LDL و افزایشنده HDL
- * سیر، یک ضد انعقاد و آنتی‌ترومبوتیک بسیار قوی است و از تشکیل پلاک در عروق جلوگیری می‌کند (ملین خوبی برای روده‌ها نیز هست).
- * اینکه سیر ۷۰ بیماری را درمان می‌کند، درست گفته‌اند! چون خیلی خاصیت دارد!
- دوز درمانی: روزانه ۴ g سیر تازه

○ برگ زیتون (*Olea Eupaea*) :

- * بیشتر به عنوان وازودیلاتور عمل می‌کند (گشادکننده عروق محیطی).
- * به علت هدایت گردش خون به سمت پوست، سبب کاهش تب می‌شود (تب‌بر).
- دوز درمانی: دم کرده ۵-۱۰ g برگ در ۲۰۰ ml آب

○ سنبل الطیب (*Valeriana Officinalis*) یا علف گربه! :

- * اثر ثابت شده در کاهش فشار خون.
- * دارای خاصیت آرامبخشی است (در فشار خون عصبی خوب پاسخ می‌دهد).
- دوز درمانی: ۲-۳ g از پودر ریشه ، ۱ تا ۳ بار در روز
- عوارض جانبی: گیجی ، خواب آلودگی ، تداخل دارویی با سایر خواب‌آورها (مثلاً والپروات‌ها)
- نکته انحرافی! ۱: بنا به گفته استاد، به دلیل علاقه زیاد گربه به سنبل الطیب، به این گیاه، علف گربه می‌گویند! به طوری که به قول استاد اگه گربه این گیاه رو ببینه، میره دورش و از فرط! خوشحالی، ورجی ورجی! می‌کنه و می‌رقصه! و بعدم از گیاه نوش جان می‌کنه!
- نکته انحرافی! ۲: جالب اینکه ۲ روز بعد از تدریس این جلسه، یک گل به نام سیکلامن پرسیکوم (*Cyclamen Persicum*) رو کنار یک گربه که گذاشتم، فکر کنم فکر کرد! سنبل الطیبه! و داشت به سمتش ورجیک ورجیک می‌کرد (اصطلاح سبزواریا!) تا بخوردش که سریع رفتم جلوشو گرفتم!!!
- * نکته: قبلاً تنتور سنبل الطیب برای فشار خون استفاده می‌شده ولی الان مصرف چندانی ندارد.



○ دارواش (*Viscum Album*):

* اثرات گشادکنندگی عروق

* خاصیت دیورتیک قوی

دوز درمانی: ۲-۳ g در ۱۰۰ ml آب

عوارض جانبی: تضعیف سیستم عصبی-عضلانی، اختلالات تنفسی

* البته دارواش فرآورده بازاری ندارد ولی می‌شود به صورت گیاهی آن را تجویز کرد.

○ جعفری (*Petroselinum Crispum*):

* ریشه جعفری اثرات دیورتیک دارد.

دوز درمانی: ۲-۴ g از ریشه خشک شده، ۳ بار در روز

* فرآورده دارویی مخصوصی برای جعفری وجود ندارد ولی در قطره دیورتیک، عصاره

جعفری نیز به کار رفته است.

عوارض جانبی: اگر دانه جعفری زیاد مصرف شود، موجب سمیت کبدی خواهد شد.

در دوزهای بالا، سبب ↑ انقباضات رحمی شده و احتمال سقط جنین را به دنبال دارد.

اگر اسانس جعفری زیاد مصرف شود، باعث تحریک اعصاب مرکزی خواهد شد.

○ شبدر زرد (*Melilotus Officinalis*):

* حاوی کومارین و فلاونوئید است؛ بنابراین خاصیت ضد انعقادی بسیار قوی دارد.

* دیورتیک و گشادکننده عروق است و خاصیت الاستیسیته عروق را افزایش می‌دهد.

* کاهنده نفوذپذیری مویرگ‌ها

* کاهنده فشار خون شریانی

دوز درمانی: ۳-۵ g سرشاخه در یک لیوان آب

عوارض جانبی: خونریزی (به دلیل کومارین)، سردرد، سرگیجه و تهوع

* نکته: گاهی شبدر زرد با یونجه (با گل‌های بنفش) اشتباه گرفته می‌شود که سبب

خونریزی در دام‌ها خواهد شد؛ در کل داروی خطرناکی است و با احتیاط باید مصرف شود.

* نکته: به میوه شبدر زرد، ناخنک می‌گویند (شبه ناخن است).

○ گل قاصد (*Taraxacum Officinalis*):

* یک دیورتیک و مدر قوی است (به دلیل املاح پتاسیم بالایی که دارد).

* برای دفع صفرا (مناسب صفراوی مزاجان) و افزایش اشتها مفید است.

دوز درمانی: ۴-۱۰ g از برگ گیاه، ۳ بار در روز

عوارض جانبی: حاوی ترکیبات ترپن‌های لاکتونی است که حساسیت‌زا می‌باشند.

* Antihepatotoxic Agents، ترکیباتی هستند که از گل قاصد استخراج شده و برای

درمان هپاتیت‌ها استفاده می‌شوند.

○ کاکل ذرت (*Zea Mays*):

* یک دیورتیک قوی است.

* در درمان التهابات حاد و مزمن مجاری ادراری و شب ادراری کودکان استفاده می‌شود.

دوز درمانی: ۴-۸ g، ۳ بار در روز

عوارض جانبی: درماتیت تماسی

* مانند جعفری در ترکیب قطره دیورتیک وجود دارد ولی فرآورده‌ای ندارد.



○ **درخت آرس (Juniperus Communis) :**

- * درخت آرس از خانواده کاجهاست و میوه آن (حاوی ترپینن-۴-آل) دیورتیک بسیار شدیدی است، به طوری که در صورت مصرف زیاد، ممکن است سبب هماچوری شود!
- * افزایش فیلتراسیون گلومرولی
- * اشتها آور است.
- * سبب ترمیم زخمها می شود.
- * افزایش دهنده خاصیت الاستیسیته و ارتجاعی عروق و پوست است (عصاره آن برای پوستهای شکننده، مناسب است).
- * هنوز فرآوردهای از گیاه آرس ارائه نشده است.

عوارض جانبی :

در مصرف سیستمیک : در دوز بالا هماچوری
در مصرف موضعی : تحریک پوست

دوز درمانی : ۱-۲ g میوه خشک شده ، ۳ بار در روز

نکته جانبی : جنگل‌های درخت آرس در مناطق بجنورد و درگز معروف و فراوانند.

○ **دم اسب (Equisetium Arvens) :**

- * وازودیلاتور و افزایش دهنده خاصیت الاستیک عروق ، یک دیورتیک قوی و ضد انعقاد
- * مؤثر در درمان آترواسکلروز
- * برای افزایش رشد موها نیز مصرف می شود.
- در تجویز موضعی : التیام دهنده زخمها و ضد عفونی کننده
- دوز درمانی : ۱-۲ g از پودر گیاه تام ، ۲ بار در روز

○ **کرفس (Apium Graveolens) :**

- * ریشه آن دارای خاصیت دیورتیک است.
- * همچنین کرفس، یک مسکن و ضد التهاب خوب محسوب می شود.
- * کرفس سبب دفع اسید اوریک می شود.
- * قطره‌ای به نام CM وجود دارد که حاوی عصاره کرفس و نعناع می باشد و یک مسکن موضعی بسیار مناسب است.
- * نکته جانبی مهم : افراد مبتلا به تشنج نباید کرفس مصرف کنند چرا که باعث تشنج می شود.

○ **خارخسک (Tribulus Terrestris) :**

- * یک دیورتیک ملایم است و جدار عروق را نرم می کند.
- * ضد عفونی کننده و ضد التهاب خوبی برای مجاری ادراری است.
- نکته جانبی : هر عدد قرص خارخسک در خارج از ایران، چندین دلار قیمت دارد (البته بنا به گفته استاد) ؛ این در حالی است که در داخل ایران، این گیاه به وفور به صورت خودرو در دشتها می روید ولی آن را به عنوان علف هرز می شناسند و کسی به آن توجهی ندارد!



❖ گیاهان دارویی مؤثر بر قلب :

• یک مثال از گیاهان مؤثر بر قلب :

○ زالزالک (Cratagus Oxyacantha) :

- * حاوی فلاونوئید فراوان است که موجب بهبود جریان خون کرونری می‌شود و در نتیجه خونرسانی بهتر به عضله قلبی، سبب کاهش دردهای صدری تیپ ۱ و ۲ را می‌گردد.
- * باعث افزایش برون ده قلب می‌شود (اینوتروپیک + ، کرونوتروپیک -).
- * کاهنده مقاومت عروق محیطی است.
- * کاهنده فشار خون عروق ریوی است.
- * در حاملگی موجب کاهش قدرت انقباضی رحم می‌شود.
- دوز درمانی: ۱-۰/۳ g از میوه خشک شده ، ۳ بار در روز

❖ گیاهان دارویی مؤثر بر چربی خون :

اکثر گیاهان مؤثر بر چربی خون، ساپونین دارند.

• چند مثال از گیاهان مؤثر بر چربی خون :

○ شوید :

* قرص و قطره شوید برای کاهش چربی خون در بازار وجود دارد.

○ زنیان :

* یک کاهنده چربی خون و دارای خاصیت آنتی‌کولینرژیک است.
* فرآورده‌ای در بازار ایران ندارد.

○ سیب :

* کاهش‌دهنده بسیار خوب LDL و کلسترول تام است.

○ سیر :

* کاهنده LDL و تری‌گلیسیرید و افزایش‌دهنده HDL است.
* از ایجاد شدن پلاک آترواسکلروز نیز جلوگیری می‌کند.
* نکته جانبی: اخیراً یک فرآورده قطره‌ای حاوی سیر، عسل و آبلیمو از آلمان وارد می‌شود و بسیار گران است و در حل کردن پلاک‌های عروق خونی کاربرد دارد. البته نباید زیاد مصرف شود، چراکه ممکن است موجب جابه‌جایی پلاک به قسمت‌های دیگر شود.

○ ریواس :

○ کنگر فرنگی :

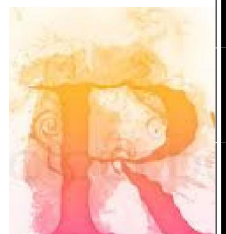
* کاهنده کلسترول، صفرا آور و مدر است. * کاهنده قند خون نیز هست.
* حاوی سیلابین و مؤثر در محافظت از کبد است.
دوز درمانی: روزانه ۲ فنجان از جوشانده ۳-۴٪

○ درخت نغان :

* برگ آن دارای خاصیت کاهنده کلسترول و ضد فشارخون است.
در درمان تصلب شریان مؤثر است.

دوز درمانی: دم کرده ۵-۱ g برگ در ۱۰۰ ml آب ، ۳ بار در روز

○ سیب



❖ گیاهان دارویی مؤثر بر قند خون :

• چند مثال از گیاهان مؤثر بر قند خون :

○ غلاف لوبیا :

* حاوی موادی مانند فازول، فازولین، آرژنین و اسپاراژین است.

* کاهنده بسیار خوب قند خون و مدر است.

* اثر موضعی مفید در اگزما دارد.

دوز درمانی: روزانه ۳ فنجان از جوشانده ۳٪.

* نکته مهم: لوبیا به قدری اثر دارد که حتی در اثر مصرف (به صورت خوراک لوبیا)

در بیماران وابسته به انسولین، باعث کاهش نیاز به انسولین به میزان ۲۰-۱۰ واحد خواهد

شد (تجربه خود استاد برای بیمارانسون).

○ اوکالیپتوس :

* کاهنده قند خون و ضد فشار خون

عوارض جانبی اسانس: ورم معده و روده، هماچوری، تضعیف تنفس و گاهی تشنج، گاهی

حتی مرگ در مسمومیت با اسانس

○ گزنه (خیلی بر روی این گیاه کار شده):

* کاهنده قند خون است.

* مؤثر در درمان هیپرتروفی پروستات

* خونساز است.

دوز درمانی: ۵ g از برگ، ۳ بار در روز

○ قره قات (خیلی خیلی زیاد بر روی این گیاه کار شده!):

* کاهنده قند خون (به علت دارا بودن میرتل لین-آلفا)

دوز درمانی: روزانه ۴ لیوان از دم کرده ۲٪.

○ بابا آدم :

* کاهنده قند خون (به دلیل وجود اینولین در ریشه این گیاه)

* مدر و معرق

دوز درمانی: روزانه ۳ فنجان از دم کرده ۴-۶٪.

○ بید گیاه (شین دان، مرغ):

* کاهنده قند خون (ریشه گیاه)

* مدر و مؤثر در التهاب مجاری ادراری و پروستات

* کاهنده کلسترول

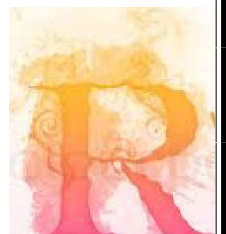
○ شنبلیله (خیلی بر روی این گیاه کار شده):

* کاهنده قند خون

* افزایش دهنده ترشح شیر

* دانه شنبلیله حاوی پروتئین بالایی است.

دوز درمانی: روزانه ۲ لیوان از دم کرده ۲٪.



○ دورمنه :

* کاهنده قند خون (حاوی ترکیبات سانتوتین)

* ضد انگل (ضد کرم اسکاریس)

* ضد عفونی کننده

* ضد بیدزدگی

دوز درمانی: روزانه ۵ g ، ۲ بار در روز

○ علف چشمه :

* کاهنده قند خون است.

* در مصرف موضعی، باعث جلوگیری از ریزش مو، کک و مک و درماتوز می شود.

عوارض جانبی: موجب تحریک مخاط مجاری ادراری می شود.

دوز درمانی: روزانه ۳ فنجان از دم کرده ۴-۳٪

○ برگ گردو (خیلی زیاد کار شده)

○ برگ شاه توت

○ کنگر کوهی

آخرین اسلاید استاد :

امید است در آینده با تحقیقات بیشتر، زمینه استفاده منطقی از گیاهان دارویی در درمان بیماری‌ها (به دور از هرگونه افراط و تفریط) فراهم گردد.

* نکته مهم برای امتحان: نسبت‌های ترکیبات موجود در یک دارو و همچنین دوزهای درمانی داروها برای امتحان مطرح نیستند؛ ولی استاد فرمودند نحوه عمل و مکانیسم کلی داروها را باید یاد بگیرید.

هر چه آخ سرفوش کند ، بویر بود از یار مع ... هر چه دل ولاد کند ، آخ پرتو دلدار مع
 خاک را و خاکبای را ایغ هم جوشترن چیست ... ریفت بر رور زمین یک جرمه از ضمّار مع
 هر که را افسرده دیدم عاشق کار خود است ... منگر اندر کار جویشر و بنگر اندر کار مع
 در بهار آخ گشت ظاهر جمله اسرار زمین ... چون بهار مع بیاید ، برده اسرار مع
 چون به گلزار زمین ، خار زمین پوشیده شد ... خار خار مع نماد چون دم گلزار مع
 هر که بیمار خزان شد ، شریتر خورد از بهار ... چون بهار مع بگذرد ، برجهد بیمار مع
 چیست ایغ باد خزانر ، آخ دم انکار تو ... چیست آخ باد بهارر ، آخ دم لقرار مع *

مولو

* آگه بار اول متوجه مفهوم این شعر نشدید، یک بار دیگه با توجه به این نکته بخونیدش: خطاب از سمت خدا به انسانه.

نگارش و تایپ: سیاوش فرهنگ‌فر

