

فهرست

۷	مقدمه
۹	پیشگفتار
۱۱	بخش ششم داروهای مورد استفاده در درمان بیماری‌های خون، التهاب و نقرس
۱۱	۳۲ داروهای مورد استفاده در سیتوپنیها؛ فاکتورهای رشد خونساز
۳۴	۳۴ داروهای مورد استفاده در اختلالات انقادی
۵۹	۳۵ داروهای مورد استفاده در دیسلیپیدمی
۸۱	۳۶ داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، داروهای ضدروماتیسمی، ضددردهای غیرمخدود و داروهای مصرفی در نقرس
۱۱۴	بخش هفتم داروهای غدد درون‌ریز
۱۱۴	۳۷ هورمونهای هیپوفیز و هیپوталاموس
۱۴۰	۳۸ داروهای تیروتیدی و ضدتیروتیدی
۱۶۲	۳۹ آدنوکورتیکواستروئیدها و آنتاگونیستهای آدنوکورتیکال
۱۸۳	۴۰ هورمون‌های گنادی و مهارکننده‌های آنها
۲۱۷	۴۱ هورمون‌های لوزالمعده و داروهای کاهنده گلوکز
۲۵۰	۴۲ مواد مؤثر در هومئوستاز مواد معدنی استخوانی
۲۷۷	بخش هشتم داروهای شیمی درمانی
۲۷۹	۴۳ آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام و سایر آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر بر غشاء ز دیواره سلولی
۳۰۷	۴۴ تراسیکلین‌ها، ماکرولیدها، کلیندامایسین، کلامفینیکل، استریتوگرامین‌ها و اگزاولیدینون‌ها و پولوروموتیلین
۳۲۴	۴۵ آمینوگلیکوزیدها و اسپیکتینومایسین
۳۳۴	۴۶ سولفونامیدها، تری‌متوبریم و کینولون‌ها
۳۴۷	۴۷ داروهای ضد مایکوباکتریایی
۳۶۳	۴۸ داروهای ضد قارچ
۳۷۶	۴۹ داروهای ضد ویروس
۴۲۴	۵۰ عوامل ضد میکروبی متفرقه؛ گندزدaha، ضدغفعونی کننده‌ها و سترون‌سازها
۴۲۸	۵۱ کاربرد بالینی ترکیبات ضدمیکروبی
۴۵۸	۵۲ داروهای ضد تک‌یاخته
۴۸۶	۵۳ فارماکولوژی داروهای ضد کرم‌های انگلی
۵۰۰	۵۴ شیمی درمانی سرطان
۵۴۵	۵۵ فارماکولوژی ایمنی (ایمونوفارماکولوژی)
۵۸۵	بخش نهم سم‌شناسی
۵۸۵	۵۶ مقدمه‌ای بر سم‌شناسی؛ سم‌شناسی شغلی و محیطی

۶۱۰	۵۷ مسمومیت با فلزات سنگین و عوامل شلات‌کننده
۶۳۱	۵۸ مدیریت بیمار مسموم
۶۴۸	بخش دهم مباحث ویژه
۶۴۸	۵۹ جنبه‌های ویژه فارماکولوژی پیش از زایمان و اطفال
۶۶۳	۶۰ جنبه‌های ویژه فارماکولوژی سالمندان
۶۷۸	۶۱ فارماکولوژی بیماری‌های بوستی
۷۰۵	۶۲ داروهای مورد استفاده در درمان بیماری‌های دستگاه گوارش
۷۴۹	۶۳ داروهای کانابینوئید
۷۵۵	۶۴ پتانسیل درمانی و سمی داروهای بدون نیاز به نسخه
۷۷۲	۶۵ مکمل‌های رژیم غذایی و داروهای گیاهی
۷۹۷	۶۶ تجویز منطقی داروها و نسخه‌نویسی
۸۱۲	۶۷ تداخلات مهم دارویی و مکانیسم‌های آن‌ها
۸۳۷	ضمیمه: واکسن‌ها، گلوبولین‌های ایمنی و سایر فرآورده‌های پیچیده بیونویک
۸۴۹	نمایه

مواد مؤثر در هومئوستاز مواد معدنی استخوانی

Daniel D. Bikle, MD, PhD

مطالعه موردنی

پسندیده های سینه ای و حساسیت در دق با مشت بر روی مهره های سینه ای وجود دارد. در اندازه گیری DEXA، مهره های کمری در محدوده نرمال بود اما طبق نظر رادیولوژیست احتمال قرکت کمره ای کننده به علت تغییرات در دزتراتیو وجود دارد در آزمون سنجش تراکم استخوان، Tscore (میزان انحراف معیار تراکم استخوان از جمعیت جوان سالم) در گردن ران ۲/۲-۲ است. چه اقدامات تشخیصی بیشتری را توصیه می کنید؟ کدام درمان را باید آغاز کرد؟

یک مرد ۶۵ ساله برای ارزیابی و درمان استتوپوروز احتمالی از طرف پزشک عمومی خود به شما ارجاع شده است. علت مراجعت او لیه او کمردرد بوده است. رادیوگرافی ستون مهره ها تغییرات دزتراتیو را در مهره های کمری و خایایات گوه شکل را مهره های سینه ای نشان می دهد. بیمار چندین سال است که سیگار (تا ۲ بسته در روز) و آنکل (۲ تا ۴ لیوان شراب با ناهار و بیشتر در آخر هفته) مصرف می کند. بیمار سابقه برونشیت مزمن دارد (احتمالاً به دلیل سیگار) و به همین دلیل، بارها تحت درمان خوراکی با پردنیزون قرار گرفته است. او

و چاقی مرضی، چربی در مفرز استخوان تجمع می یابد که نشان دهنده ای یک تعامل بین چربی مفرز استخوان و استخوان استه بنابراین، اختلالات هومئوستاز مواد معدنی استخوان نه تنها در عملکرد سلولی به طور گسترده اثر می گذارد (نتیر کزان، کاما، ضفت عضلات) بلکه منجر به اختلال در اسکلت بدن (نتیر استتوپوروز با شکستگی استخوان) و کاهش ظرفیت خونسازی (نتیر استتوپوروز شیرخواران) می گردد.

کلسیم و فسفات مهمترین مواد معدنی در تشکیل استخوان و همچنین از مهمترین مواد معدنی در عملکرد ستواه هستند. به این دلیل، بدن انسان به یک سری مکاتیسم پیچیده جهت تنظیم دقیق هومئوستاز کلسیم و فسفر بدن نیاز دارد (شکل ۱). تقریباً ۹۸٪ از کل ۱-۲kg کلسیم بدن و ۸۵٪ از ۱kg فسفر بدن در استخوان ها که مخزن اصلی این مواد معدنی است، یافت می شود. این عملکردها بوسیله و به طور مداوم در حال بازسازی استخوان و تبادل مواد معدنی استخوان با مایع خارج سلولی است. استخوان اسکلت اصلی بدن را تشکیل می دهد و فضای لازم جهت خون سازی را فراهم می سازد. این ارتباط بیش از یک رابطه ای ساختاری است و هم عنصر مفرز استخوان روی پروسه های استخوانی اثر می گذاردند و هم عنصر استخوانی روی پروسه های خون سازی اثر دارند. در بیماری های تغذیه ای مثل آنورکسی عصبی میزان جذب آن (بالاخص در ژنوم) بالاتر است و بسته به غذای

■ فارماکولوژی پایه

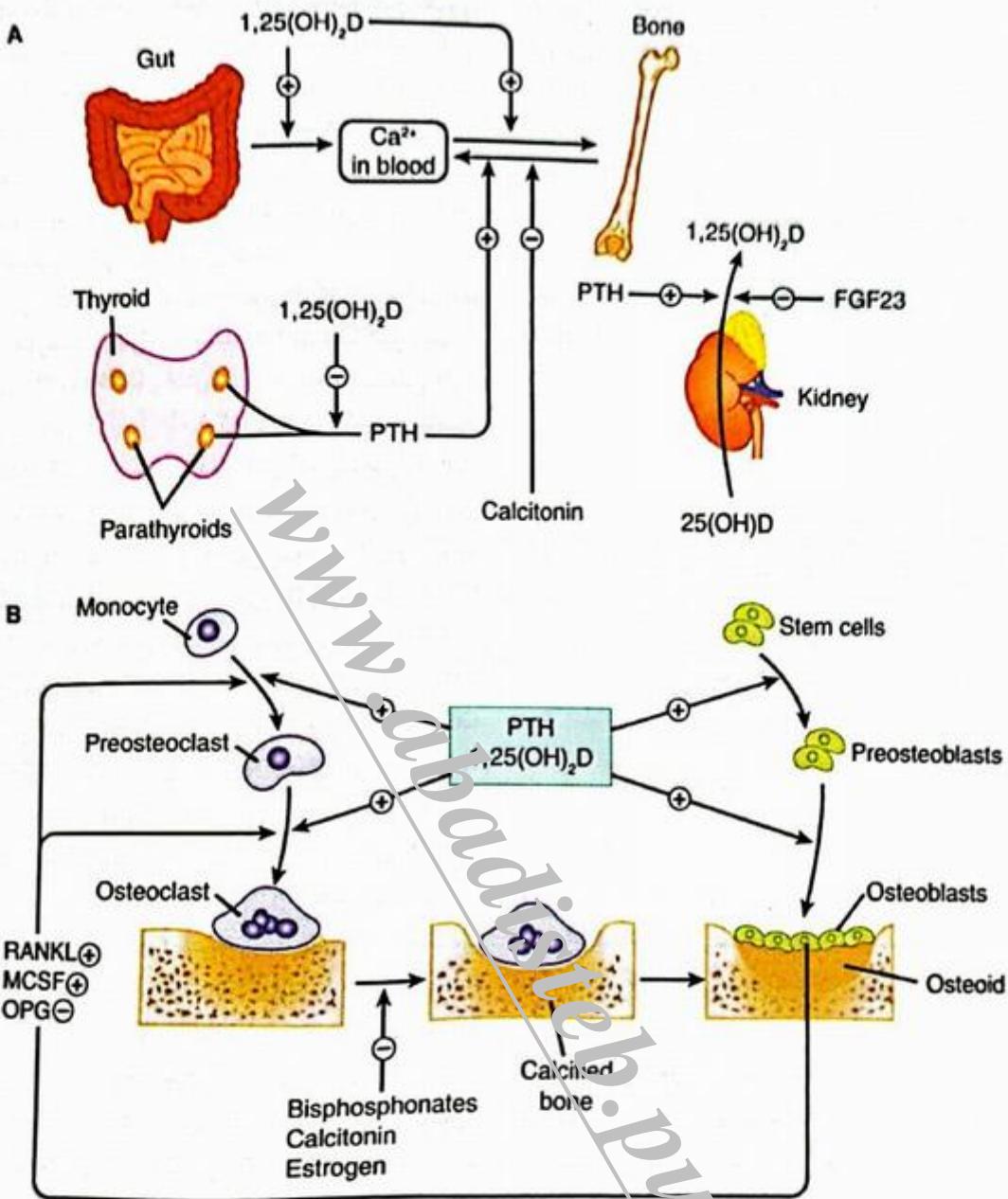
کلسیم و فسفات مهمترین مواد معدنی در تشکیل استخوان و همچنین از مهمترین مواد معدنی در عملکرد ستواه هستند. به این دلیل، بدن انسان به یک سری مکاتیسم پیچیده جهت تنظیم دقیق هومئوستاز کلسیم و فسفر بدن نیاز دارد (شکل ۱). تقریباً ۹۸٪ از کل ۱-۲kg کلسیم بدن و ۸۵٪ از ۱kg فسفر بدن در استخوان ها که مخزن اصلی این مواد معدنی است، یافت می شود. این عملکردها بوسیله و به طور مداوم در حال بازسازی استخوان و تبادل مواد معدنی استخوان با مایع خارج سلولی است. استخوان اسکلت اصلی بدن را تشکیل می دهد و فضای لازم جهت خون سازی را فراهم می سازد. این ارتباط بیش از یک رابطه ای ساختاری است و هم عنصر مفرز استخوان روی پروسه های استخوانی اثر می گذاردند و هم عنصر استخوانی روی پروسه های خون سازی اثر دارند. در بیماری های تغذیه ای مثل آنورکسی عصبی

بالا تولید FGF23 را تحریک می‌کند) و PTH را مهار می‌کند). مهار می‌کنند، D₂ ۱.۲۵ [OH]_۲ تولید خود را مهار می‌کند اما آنزیم ۲۴-هیدروکسیلаз (CYP24A1) را تحریک می‌کند، که کاتابولیسم D₂ ۱.۲۵ [OH]_۲ را شروع، تولید PTH را سرکوب، و تولید FGF23 را تحریک می‌کند که همه، سطح D₂ ۱.۲۵ [OH]_۲ را کاهش می‌دهند. بقیه بافت‌ها هم D₂ ۱.۲۵ [OH]_۲ را تولید می‌کنند؛ کنترل این تولید از نوع کلیوی متفاوت است، که بعداً توضیح داده می‌شود. تعامل پیچیده میان PTH، FGF23، و D₂ ۱.۲۵ [OH]_۲ با جزئیات بعداً شرح داده می‌شود.

مصرفی ۷۰-۹۰٪ آن جذب می‌شود. در حالت ثبات، دفع کلیوی کلسیم و فسفر با جذب روده‌ای آنها در تعادل است. به طور کلی، بالغ بر ۹۶٪ کلسیم پالایش شده و ۸۵٪ فسفات پالایش شده توسط کلیه بازجذب می‌گردد. عبور کلسیم و فسفر از اپی‌تیلیوم روده و کلیه به دقت تنظیم می‌گردد. بیماری‌های ذاتی روده (نظیر بیماری اسپریوی غیرگرم‌سیری) یا کلیه (نظیر نارسایی مزمن کلیه) هومتوستاز معدنی استخوانی را مختلف می‌کند.

دو هورمون تنظیم کننده اصلی هومتوستاز کلسیم و فسفات عبارتند از هورمون پاراتیروئید (PTH)، فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ (FGF23) و استروئیدی به نام ویتامین D_۲. از طریق متابولیت فعال آن یعنی ۱، ۲۵-دی‌هیدروکسی‌ویتامین D_۲ (D_۲ ۱.۲۵ [OH]_۲) (شکل ۴۲-۲). نقش کلسی‌تونین (CT) در بزرگ‌سالی چنان حیاتی نیست اما طی حاملگی و شیردهی نقش مهم‌تری دارد. وقت لغت پسوند به کار رود هم به ویتامین D_۲ (ارکوکلسیفروول) و هم ویتامین D_۲ (کوله کلسیفروول) اشاره می‌کند و همچنین متابولیت‌های ویتامین D_۲ و D_۲ را هم شامل می‌شود. ویتامین D_۲ متابولیت‌های با ویتامین D_۲ و متابولیت‌هایش فقط در زنجیره‌ی فرعی که حاوی یک پیوند دوگانه بین C-۲۲-۲۳ و یک گروه متیل در C-۲۴ هستند، تفاوت می‌کنند (شکل ۴۲-۳)، ویتامین D یک پروهورمون است چون باید متابولیزه شود تا فعالیت زیستی پیدا کند (شکل ۴۲-۳). ویتامین D_۲ پوست تحت تابش اشعه فرابنفش B (UVB) مثلاً در نور آفتاب از پیش‌ساز خود یعنی ۷-دی‌هیدروکلستروول تولید می‌شود. محصول اولیه یعنی پیش-ویتامین D_۲ تحت یک ایزومرازاسیون حسامی به حرارت به ویتامین D_۲ تبدیل می‌شود. پیش‌ساز ویتا-۴۲-۳ لرگوستروول است که در گیاهان و قارچ‌ها (قارچ خوراک)، یافت می‌شود این هم تحت تبدیل مشابهی با ویتامین D_۲ می‌اشتهی UVB قرار می‌گیرد در نتیجه ویتامین D_۲ فقط از رژیم غذایی به دست می‌آید، در حالی که ویتامین D_۲ از پوست می‌ریزیم غذایی، یا هر دو به دست می‌آید. متابولیزه بعدی این دو نوع از ویتامین D مشابه است و طبق آنچه برای ویتامین D_۲ در شکل ۴۲-۳ آمده می‌باشد اولین مرحله ۲۵-هیدروکسی‌لاروسیون ویتامین D به ۲۵-هیدروکسی ویتامین D (OH)_۲ است. تعدادی از آنزیم‌ها در کبد و سایر بافت‌ها این عمل را انجام می‌دهند، که از بین آنها CYP2R1 مهم‌ترین است. سپس (OH)_۲ در کلیه و بقیه جاهای به هورمون فعال ۱، ۲۵-دی‌هیدروکسی‌ویتامین D (D_۲ ۱.۲۵ [OH]_۲) متابولیزه می‌شود. PTH تولید D_۲ ۱.۲۵ [OH]_۲ را در کلیه تحریک می‌کند، در حالی که FGF23 مهاری است. سطح بالای فسفات و کلسیم خون همچنین تولید D_۲ ۱.۲۵ [OH]_۲ را بخشی توسط اثر روی FGF23 (فسفات)





شکل ۲-۲۲-۲. اثرات متقابل هورمون‌هایی که هرمون‌خاز معدنی استخوان را تنظیم می‌کنند. در بدن (A). کلیه D_3 (OH)₂ و اتوپلید می‌کند که آن را تحریک و آن را مهار می‌کند. و باعث آزاد شدن FGF23 از استخوان‌ها می‌گردد. آن خود تولید PTH را در غدد پارانیروید مهار می‌کند، D_3 (OH)₂ ۱,۲۵ مهم‌ترین تنظیم‌کننده جذب کلسیم و فسفات از روده است، در استخوان (B) D_3 (OH)₂ PTH و ۱,۲۵ (OH)₂D اتوپلید و جذب استخوان را تنظیم می‌کنند (هر یک می‌توانند هر دو فرایند را تحریک کنند) و این دو تکثیر و تمایز سلول‌های پیش‌استوبلاست را به استوبلاست‌ها تسهیل می‌کنند تا استخوان تولید شود. PTH همچنین به طور غیرمستقیم تولید استوبلاست‌ها را با مهار تولید اسکلروستین، که بروتینی است که تکثیر استوبلاست‌ها را با مهار مسیر wnt مهار می‌کند (نشان داده نشده)، مهار می‌کند. ۱,۲۵ (OH)₂D و PTH را بروز RANKL استوبلاست تحریک می‌کند. که به همراه MCSF (فاکتور محرک کلینی ماکروفاز)، تمایز و فعالیت استوکلاست‌ها (سلول جاذب استخوان) را تسهیل می‌کند. FGF23 در مقادیر بالا به طور غیرمستقیم باعث استرمالاوسی می‌گردد و علت آن مهار تولید D_3 (OH)₂ و کاهش سطوح فسفات است.

آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام و سایر آنتی بیوتیک‌های مؤثر بر غشاء و دیواره سلولی

Camille E. Beauduy, PharmD, & Linda G. Winston, MD*

مطالعه مورثی

دوست، تاکی کاردی (۱۱۰ بار در دقیقه) وجود دارد او نشانه‌های سیوس ندارد اما تنها اشخاص را می‌شناسد در رادیوگرافی در آنی قفسه سینه، تراکمی در بخش تحتانی ریه چپ مشاهده می‌شود که با پنومونی همخوانی دارد. CT اسکن مغز، از نظر ضایعات و افزایش فشار داخل جمجمه نگران کننده نیست. پزشک تصمیم می‌گیرد که آنتی بیوتیک تجربی را آغاز کند و به کمک پونکسیون کمری، منزیت باکتریایی را تأیید یا رد نماید. کدام رژیم آنتی بیوتیکی باید آغاز شود تا هم پنومونی و هم منزیت را درمان کند؟ آیا سابقه بروز بثورات در پی مصرف آموکسی سیلین، بر انتخاب آنتی بیوتیک اثر می‌گذارد؟ برای پاسخ خود دلایلتان را ذکر کنید.

یک مرد ۴۵ ساله با آمبولانس به اورژانس بیمارستان محلی منتقل شده است. همسر او بیان می‌کند که بیمار تا ۳ روز پیش هیچ مشکلی نداشته است. تا اینکه به تب و سرفه خلطدار دچار می‌شود. طی ۲۴ ساعت گذشته، بیمار از سرد در شکایت داشته و به طور فزاینده اغتشاش شعور دچار می‌شود. بر اساس اظهارات همسر، بیمار به دلیل سابقه فشارخون بالا، هیدروکلروتازید و لیزینوپریل مصرف می‌کند و نسبت به آموکسی سیلین آرزوی داشته است. بیمار چند ساعت در می‌صرف آموکسی سیلین برای درمان برونشیت، به بشورت دچار شده است. در معاینه فیزیکی، تب (۳۸/۷ درجه)، اسیوس [۱۰۱/۷۳°F]، افت فشار خون (۹۰/۵۴mmHg)، تاکی: ۴ (۳۶ بار در

■ داروهای بتالاکتام

پنی سیلین‌ها

(RNH₂)-متصل می‌گردد. استخلاف‌های R که در شکل ۲-۲ نشان داده شده‌اند می‌توانند به گروه آمینی متصل شوند. استحکام ساختاری هسته ۶- آمینوپنی سیلانیک اسید (حلقه A به همراه B) جهت فعالیت بیولوژیکی این ترکیبات ضروری است. اگر حلقة بتالاکتام‌های باکتریایی هیدرولیز شود، فراورده حاصل پنی سیلیوتیک اسید خواهد بود که قادر فعالیت شد باکتریایی است.

الف) طبقه‌بندی

اتصال استخلاف‌های مختلف به نیمه‌ی ۶- آمینوپنی سیلانیک اسید، ویژگی‌های اصلی فارماکولوژیک و ضدباکتریایی مولکول‌های ایجاد شده را تعیین می‌کند. پنی سیلین‌ها می‌توانند در یکی از سه گروه زیر جای گیرند. در هر یک از این گروه‌ها، ترکیبات قرار دارند

آنها از نظر شیمی، مکانیسم اثر، تأثیرات فارماکولوژیک، و مشخصات ایمونولوژیک با سفالوسپورین‌ها، منوباکتام‌ها، کاربپنیم‌ها، و مهارکننده‌های بتالاکتام‌از، ویژگی‌های مشترکی دارند. پنی سیلین‌ها تحت عنوان داروهای بتالاکتام طبقه‌بندی می‌شوند که علت آن وجود حلقة لاتام چهار عنصری آنها است.

ساختمان شیمیایی

تمام پنی سیلین‌ها در ساختمان پایه خود که در شکل ۲-۱ نشان داده شده مشابه هستند. یک حلقة تیازولیدین (A) وجود دارد که به یک حلقة (β-لاکتام B) که خود دارای یک گروه آمین ثانویه است