

## فهرست مطالب

### بخش ششم - داروهای مورد استفاده در درمان بیماریهای خون، التهاب و نقرس ..... ۱۱

- فصل ۳۳ - داروهای مورد استفاده در کم‌خونی‌ها؛ فاکتورهای رشد خون‌ساز ..... ۱۱
- فصل ۳۴ - داروهای مورد استفاده در اختلالات انعقادی ..... ۳۷
- فصل ۳۵ - داروهای مورد استفاده در دیس لیپیدی ..... ۶۵
- فصل ۳۶ - داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی، داروهای ضد روماتیسمی، ضد دردهای غیر مخدر، داروهای مصرفی در نقرس ..... ۸۹

### بخش هفتم - داروهای غده درون‌ریز ..... ۱۲۵

- فصل ۳۷ - هورمون‌های هیپوفیز و هیپوتالاموس ..... ۱۲۵
- فصل ۳۸ - داروهای تیروئیدی و ضد تیروئیدی ..... ۱۵۵
- فصل ۳۹ - آدرنوکورتیکواستروئیدها و آنتاگونیست‌های آدرنوکورتیکال ..... ۱۷۹
- فصل ۴۰ - هورمون‌های گنادی و مهارکننده‌های آنها ..... ۲۰۳
- فصل ۴۱ - هورمون‌های لوزالمعده و داروهای ضد دیابت ..... ۲۴۳
- فصل ۴۲ - مواد مؤثر در هومئوستاز مواد معدنی استخوان ..... ۲۷۹

### بخش هشتم - داروهای شیمی درمانی ..... ۳۰۹

- فصل ۴۳ - آنتی‌بیوتیک‌های بتا‌لاکتام و سایر آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر بر غشاء و دیواره سلولی ..... ۳۱۱
- فصل ۴۴ - تتراسیکلین‌ها، ماکرولیدها، کلیندامایسین، کلرامفنیکل، اگزازولیدینون‌ها و استرپتوگرامین‌ها ..... ۳۴۰
- فصل ۴۵ - آمینوگلیکوزیدها و اسپکتینومایسین ..... ۳۵۷
- فصل ۴۶ - سولفونامیدها، تری‌متوپریم و کینولون‌ها ..... ۳۶۹
- فصل ۴۷ - داروهای ضد مایکوباکتریایی ..... ۳۸۱
- فصل ۴۸ - داروهای ضد قارچ ..... ۳۹۷
- فصل ۴۹ - داروهای ضد ویروس ..... ۴۱۱
- فصل ۵۰ - داروهای ضد میکروبی متفرقه؛ گندزادها؛ پلشت‌برها؛ سترون‌سازها ..... ۴۵۷
- فصل ۵۱ - کاربرد بالینی داروهای ضد میکروبی ..... ۴۷۱
- فصل ۵۲ - داروهای ضد تک‌یاخته ..... ۴۹۰
- فصل ۵۳ - فارماکولوژی بالینی داروهای ضد کرم ..... ۵۲۱
- فصل ۵۴ - شیمی‌درمانی سرطان ..... ۵۳۷
- فصل ۵۵ - ایمونوفارماکولوژی ..... ۵۸۳

**بخش نهم - سم‌شناسی ..... ۶۲۱**

- فصل ۵۶ - مقدمه سم‌شناسی: سم‌شناسی شغلی و محیطی ..... ۶۲۱
- فصل ۵۷ - مسمومیت با فلزات سنگین و عوامل شلات‌کننده ..... ۶۴۷
- فصل ۵۸ - معالجه بیمار دچار مسمومیت ..... ۶۶۷

**بخش دهم - موارد خاص ..... ۶۸۷**

- فصل ۵۹ - جنبه‌های خاص فارماکولوژی حوالی زایمان و کودکان ..... ۶۸۷
- فصل ۶۰ - جنبه‌های خاص فارماکولوژی سالمندان ..... ۷۰۳
- فصل ۶۱ - فارماکولوژی بیماری‌های پوستی ..... ۷۱۹
- فصل ۶۲ - داروهای مورد استفاده در درمان بیماری‌های دستگاه گوارش ..... ۷۴۹
- فصل ۶۳ - پتانسیل درمانی و سمی داروهای بدون نیاز به نسخه ..... ۷۹۷
- فصل ۶۴ - داروهای گیاهی و مکمل‌های غذایی ..... ۸۱۳
- فصل ۶۵ - تجویز منطقی داروها و نحوه نسخه‌نویسی ..... ۸۳۳
- فصل ۶۶ - تداخلات دارویی مهم و مکانیسم‌های آنها ..... ۸۴۷

**ضمیمه - واکنش‌ها، ایمونوگلوبولین‌ها، و سایر فرآورده‌ها ..... ۸۶۷**

**نمایه ..... ۸۷۹**

ترجمه چاپ سیزدهم کتاب فارماکولوژی کاتزونگ تقدیم می‌گردد. در ادامه روش چاپ‌های گذشته شاهد معرفی پیشرفت‌های جدید این رشته بویای پزشکی هستیم. در مقدمه نویسندگان به فصولی که در آن تجدیدنظر کلی صورت گرفته، اشاره شده است و این بدان معنی است که محتوای کتاب مورد تجدیدنظر قرار گرفته و کاملاً «به روز» شده است. در تعقیب این فلسفه که دانش را باید «به روز» کرد، به یک نمونه اشاره می‌کنم: پروتئومیکس، متعاقب به سرانجام رسیدن طرح ژنوم انسان، بحث شناخت ساختار و اعمال پروتئین‌های بدن مطرح شد که تاکنون به نتایج جالبی منجر شده است. با فرض اینکه بسیاری از اثرات داروها بدن‌بال تغییر در ساختار و اعمال پروتئین‌ها (پروتئومیکس) صورت می‌گیرد، اهمیت این مبحث نوین در فارماکولوژی روشن می‌شود. در چاپ جدید کاتزونگ سهم مناسبی به این بحث اختصاص داده شده است.

همانند چاپ‌های گذشته نویسندگان اعتقاد دارند که آموزش فارماکولوژی با آوردن مثال‌های عملی و ملموس بالینی بهره‌وری بیشتری خواهد داشت. در چاپ جدید تعداد و حجم چنین مثال‌هایی افزایش محسوس یافته است. مثال‌هایی با دید مطلقاً کاربردی. در اینجا و بر سیاق چاپ‌های گذشته لازم می‌دانم تشکر خود را از طرف مدرسان رشته فارماکولوژی و دانشجویان این رشته به جناب آقای دکتر ارجمند مدیر محترم انتشارات ارجمند در جهت انتشار ترجمه فارماکولوژی کاتزونگ و بطور کلی چاپ و نشر کتب معتبر پزشکی تقدیم نمایم. همینطور از مترجمان محترم و عزیز چاپ سیزدهم که این مهم را با دقت و علاقه به انجام رسانده‌اند سپاسگزاری می‌کنم، همراه آرزوی توفیق و بهفروزی.

ما مدرسان این رشته باور داریم که کمک‌های آموزش «به روز» فارماکولوژی و انتشار و چاپ مطالب این رشته به تقویت و ارتقای خدمات بهداشتی - درمانی، بدیهی و بارز بوده و یقیناً سهم قابل ملاحظه‌ای در عرضه مناسب و سنجیده خدمات مربوط به سلامت داشته و خواهد داشت.

**با آرزوی توفیق و بهفروزی**

**دکتر بیژن جهانگیری**

استاد فارماکولوژی

دانشکده پزشکی دانشگاه تهران



در ویراست سیزدهم «فارماکولوژی پایه و بالینی»، تغییرات مهمی که از ویراست یازدهم آغاز شده بودند، ادامه یافته است، و استفاده گسترده از تصاویر تمام رنگی و پوشش کاملی بر ناساقل‌ها، فارماکوترنومیک، و داروهای جدید ارائه شده است. مطالعات موردی، در پایان هر فصل دیده می‌شود. این کتاب اکنون پاسخ پرسش‌های مطرح شده در مطالعات موردی، در پایان هر فصل دیده می‌شود. این کتاب همانند ویراست‌های قبلی، به گونه‌ای طراحی شده است تا یک درسنامه فارماکولوژی جامع، موثق، و خواندنی را برای دانشجویان رشته‌های مرتبط با سلامت فراهم آورد. برای همگام بودن با تغییرات سریع عرضه فارماکولوژی و درمان، بازنگری مکرر ضروری است؛ چرخه بازنگری ۲ تا ۳ ساله‌ای که برای این متن چاپ شده وجود دارد، از کوتاه‌ترین چرخه‌ها در این رشته بوده و در دسترس بودن نسخه آنلاین، روزآمد بودن آن را حتی بیشتر نیز کرده است. علاوه بر تصاویر تمام رنگی، ویژگی‌های جدید دیگری نیز اضافه شده‌اند. این کتاب، ویژگی‌های تخصصی نیز دارد که آن را به مرجعی مفید برای پزشکان و دستیاران تبدیل کرده است.

اطلاعات، مطابق با توالی مورد استفاده در بسیاری از دوره‌های درسی فارماکولوژی و برنامه‌های درسی منسجم، سازماندهی شده است. اصول پایه؛ داروهای مؤثر بر دستگاه خردمختار؛ داروهای قلبی - عروقی - کلیوی؛ داروهای دارای اثرات مهم بر عضلات صاف؛ داروهای مؤثر بر دستگاه عصبی مرکزی؛ داروهای مورد استفاده جهت درمان التهاب، تقرس، و بیماری‌های خونی؛ داروهای مؤثر بر غده درون‌ریز؛ داروهای شیمی‌درمانی؛ سم‌شناسی؛ و موضوعاتی اختصاصی. این توالی، اطلاعات جدیدی را بر پایه اطلاعاتی بنامی‌سازد که از قبل درک شده بودند. برای مثال، ارائه فارماکولوژی دستگاه عصبی خردمختار در ابتدای کتاب، به دانشجویان امکان می‌دهد تا اولاً مطالب فیزیولوژی و علم اعصاب که در مباحث دیگری آموخته‌اند را با مطالب فارماکولوژی که اکنون می‌آموزند، یکپارچه سازند و ثانیاً آنان را آماده می‌کند تا اثرات داروهای دیگر بر دستگاه خودمختار را درک کنند. این امر به ویژه در مورد گروه‌های دارویی قلبی - عروقی و دستگاه عصبی مرکزی مهم است. با این حال، از این فصل‌ها به خوبی می‌توان در دوره‌ها و برنامه‌های درسی که این موضوعات را با توالی متفاوتی ارائه می‌دهند نیز استفاده کرد.

در هر فصل، به جای تأکید بر ارائه جزئیاتی تکراری درباره هر یک از داروها، بر بحث درباره گروه‌های دارویی و پروتوتیپ آنها تأکید شده است. انتخاب موضوع و ترتیب ارائه مطالب، براساس انبوه تجربیات کسب شده در تدریس این مطالب به هزاران دانشجوی رشته‌های پزشکی، داروسازی، دندان‌پزشکی، بیماری‌های پا، پرستاری، و سایر دانشجویان علوم مرتبط با سلامت صورت گرفته است.

ویژگی‌های عمده‌ای که این کتاب را به ویژه در برنامه‌های درسی منسجم، کارآمد می‌سازد، عبارت‌اند از گفتارهایی که به‌طور اختصاصی به انتخاب بالینی و استفاده از داروها در بیماران و پاسخ اثرات آنها می‌پردازند؛ به عبارت دیگر، فارماکولوژی بالینی، بخشی جدایی‌ناپذیر از این درس‌نامه است. فهرست فرآورده‌های تجاری موجود در بازار، و از جمله نام‌های تجاری و ژنریک و فرمولاسیون‌های مربوط به مقدار مصرف، در پایان هر فصل ارائه شده‌اند تا پزشک یا دستیار مربوطه در هنگام تجویز یا نوشتن دستورات دارویی در پرونده بیمار، به سهولت بتواند به آنها رجوع کند.

## بازنگری‌های مهم انجام شده در این ویراست عبارت هستند از:

- افزوده شدن فصلی در خصوص فارماکوژنومیک که در تمامی جنبه‌های فارماکولوژی حائز اهمیت است. توسعه داروها و تنظیم مقررات آنها که قبلاً در فصل ۵ بود به فصل ۱ منتقل شده است.
  - در انتهای اکثر فصل‌ها، جدول نام ژنریک - نام تجاری ارائه شده است؛ این جدول‌ها، مرجع سریعی از اکثر داروهای مهم را فراهم می‌آورند.
  - تصاویر جدید پرشمار و تمام رنگی، اطلاعاتی به مراتب بیشتر را درباره سازوکارهای دارویی و اثرات آنها فراهم آورده، به تبیین مفاهیم مهم کمک می‌کنند.
  - بازنگری‌های عمده در مورد فصل‌های مربوط به داروهای مقلد سمپاتیک، دیورتیک، ضد روان‌پریشی، ضد افسردگی، ضد دیابت، ضد التهاب، ضد ویروسی، پروستاگلاندین‌ها، اکسیدینتریک، هورمون‌های هیپوتالاموس و هیپوفیز، و ایمونوفارماکولوژی، سم‌شناسی و میانجی‌های عصبی سیستم عصبی مرکزی.
  - ادامه پوشش گسترده مفاهیم کلی مرتبط با ناقل‌های دارویی، سازوکارهای گیرنده‌ای، و گیرنده‌هایی که به تازگی کشف شده‌اند.
  - توصیفی بر داروهای جدید عرضه شده به بازار تا ماه اوت سال ۲۰۱۴
- یک منبع آموزشی مهم و مرتبط با این کتاب، همانا «فارماکولوژی کاتزونگ و ترور: مروری بر امتحان بورده» ویراست دهم (ترور، ا.ج.، کاتزونگ ب.ج.، و مسترز س.ب.): انتشارات مک گراوهیل، ۲۰۱۳) است. این کتاب، مروری موجز را بر فارماکولوژی ارائه داده و بیش از یک هزار پرسش و پاسخ نمونه امتحانی را در اختیار می‌گذارد؛ و به‌ویژه برای دانشجویانی مفید است که خود را برای شرکت در امتحانات شبیه به بورده آماده می‌کنند. یک منبع به‌مراتب فشرده‌تر از اطلاعات مناسب برای مرور مطالب، عبارت است از «نقشه راه USMLE: فارماکولوژی، ویراست دوم» (کاتزونگ ب.ج.، ترور ا.ج.: انتشارات مک گراوهیل، ۲۰۰۶).
- ویراست حاضر، سی و دومین سالگرد انتشار «فارماکولوژی پایه و بالینی» قلمداد می‌شود. استقبال گسترده از دوازده ویراست نخست، حکایت از آن دارد که این کتاب، نیاز مهمی را برآورده می‌سازد. ما معتقد هستیم که ویراست سیزدهم، این نیاز را حتی با موفقیتی بیش از پیش برآورده خواهد ساخت. ترجمه‌های این ویراست به زبان‌های اسپانیایی، پرتغالی، ایتالیایی، فرانسسه، اندونزیایی، ژاپنی، کره‌ای، ترکی و اوکراینی نیز در دسترس هستند. ترجمه به زبان‌های دیگر نیز در دست اجرا است؛ برای کسب اطلاعات بیشتر می‌توانید با ناشر تماس بگیرید.
- من مراتب قدردانی خود را از تلاش‌های قبلی و کنونی نویسندگان همکار و نیز همکاری‌های ارزشمند کارکنان لینچ مدیکال پابلیکیشنز، اپلتون اند لینچ، و مک گراوهیل، و همچنین زحمات ویراستاران خود در این ویراست (دونا فراستو و راشل دنانوچی هنریکوئز) اعلام می‌کنم. به‌علاوه از آلیس کمپ و کاترین کاتزونگ بابت نمونه‌خوانی ماهرانه‌اش از ویراست نخست کتاب سپاسگزارم.
- پیشنهادات و اظهار نظرات درباره «فارماکولوژی پایه و بالینی» همواره مورد استقبال قرار خواهند گرفت، و می‌توانید آنها را برای من و به نشانی ناشر ارسال کنید.

### دکتر برترام ج. کاتزونگ

سان‌فرانسیسکو

دسامبر سال ۲۰۱۱

# داروهای مورد استفاده در درمان بیماریهای خون، التهاب و نقرس

## بخش ششم

### فصل ۳۳

## داروهای مورد استفاده در کم‌خونی‌ها؛ فاکتورهای رشد خون‌ساز

James L. Zehnder, MD

### مطالعه موردی

یک زن ۶۵ ساله با سابقه طولانی مدت دیابت نوع ۲ کنترل نشده، به دلیل گزگز و کرختی فزاینده اندام‌های خود، ضعف سرتاسری، زخم زبان، و ناراحتی معده به پزشک مراجعه کرده است. در معاینه فیزیکی، این بیمار یک زن ضعیف رنگ‌پریده مبتلا به کاهش حس ارتعاش، کاهش رفلکس‌های نخاعی، و علامت باینسکی مثبت است. معاینه حفره دهان بیمار، گلوستیت آتروفیک را نشان می‌دهد که بر اثر آن، زبان به رنگ قرمز پررنگ و جبر اثر آتروفی پاپی‌های زبانی-به‌طور غیرطبیعی صاف و صیقلی به نظر می‌رسد. بررسی آزمایشگاهی کم‌خونی ماکروسیتیک را تأیید می‌کند: هماتوکریت ۳۰٪ (طبیعی در زنان ۴۸-۳۷٪)، غلظت هموگلوبین ۹/۴g/dL (طبیعی برای زنان مسن ۱۱/۷-۱۳/۸g/dL)، میانگین حجم سلولی اریتروسیت (MCV) ۱۲۳fL (طبیعی ۸۴-۹۹fL)، میانگین غلظت هموگلوبین سلولی اریتروسیت (MCHC) ۳۴٪ (طبیعی ۳۶-۳۱٪) و تعداد رتیکولوسیت کم. بررسی‌های آزمایشگاهی بیشتر، غلظت طبیعی فولت سرم و غلظت ویتامین B<sub>12</sub> (کوبالامین) سرم ۹۸pg/mL (طبیعی ۱۱۰-۲۵۰pg/mL) را نشان می‌دهد. نتایج تست شیلینگ تشخیص کم‌خونی پرنیسیوز را تأیید می‌کند. پس از شناسایی کم‌خونی مگالوبلاستیک، چرا اندازه‌گیری غلظت سرمی اسید فولیک و کوبالامین اهمیت دارد؟ آیا این بیمار به تجویز ویتامین B<sub>12</sub> خوراکی یا تزریقی نیاز دارد؟

یک زن ۶۵ ساله با سابقه طولانی مدت دیابت نوع ۲ کنترل نشده، به دلیل گزگز و کرختی فزاینده اندام‌های خود، ضعف سرتاسری، زخم زبان، و ناراحتی معده به پزشک مراجعه کرده است. در معاینه فیزیکی، این بیمار یک زن ضعیف رنگ‌پریده مبتلا به کاهش حس ارتعاش، کاهش رفلکس‌های نخاعی، و علامت باینسکی مثبت است. معاینه حفره دهان بیمار، گلوستیت آتروفیک را نشان می‌دهد که بر اثر آن، زبان به رنگ قرمز پررنگ و جبر اثر آتروفی پاپی‌های زبانی-به‌طور غیرطبیعی صاف و صیقلی به نظر می‌رسد. بررسی آزمایشگاهی کم‌خونی ماکروسیتیک را تأیید می‌کند: هماتوکریت ۳۰٪ (طبیعی در زنان ۴۸-۳۷٪)، غلظت هموگلوبین ۹/۴g/dL (طبیعی برای زنان مسن ۱۱/۷-۱۳/۸g/dL)، میانگین حجم سلولی اریتروسیت (MCV) ۱۲۳fL (طبیعی ۸۴-۹۹fL)، میانگین غلظت هموگلوبین سلولی اریتروسیت (MCHC) ۳۴٪ (طبیعی ۳۶-۳۱٪) و تعداد رتیکولوسیت کم. بررسی‌های آزمایشگاهی بیشتر، غلظت طبیعی فولت سرم و غلظت ویتامین B<sub>12</sub> (کوبالامین) سرم ۹۸pg/mL (طبیعی ۱۱۰-۲۵۰pg/mL) را نشان می‌دهد. نتایج تست شیلینگ تشخیص کم‌خونی پرنیسیوز را تأیید می‌کند. پس از شناسایی کم‌خونی مگالوبلاستیک، چرا اندازه‌گیری غلظت سرمی اسید فولیک و کوبالامین اهمیت دارد؟ آیا این بیمار به تجویز ویتامین B<sub>12</sub> خوراکی یا تزریقی نیاز دارد؟

قابل توجه است که بیش از ۲۰۰ میلیارد سلول تازه در هر روز در افراد سالم و حتی بیش از این را در بیماران مبتلا به

خون‌سازی یا تولید اریتروسیت‌ها، پلاکت‌ها و لکوسیت‌های در گردش از سلولهای تمایزنیافته و بنیادی، یک روند

## بیماری سلول داسی و هیدروکسی‌اوره

شدید استخوان‌ها و مفاصل می‌شود. در دستگاه عروقی مغز، سکنه مغزی ایسکمیک روی می‌دهد. آسیب به طحال، خطر عفونت را افزایش می‌دهد (به ویژه عفونت با باکتری‌های کپسول‌دار نظیر استرپتوکوک پنومونه). در ریه‌ها، خطر عفونت افزایش می‌یابد که در بزرگسالان با افزایش احتمال آمبولی و فشار خون ریوی همراه است. درمان حمایتی مشتمل است بر مسکن‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها، واکسن پنوموکوک و انتقال خون. به علاوه، هیدروکسی‌اوره (هیدروکسی کاربامید) (داروی شیمی‌درمانی سرطان) خطر انسداد ونول‌ها را کاهش می‌دهد. این دارو در ایالات متحده برای درمان بزرگسالان مبتلا به بحران‌های عودکننده سلول داسی و در اروپا برای درمان انسداد مکرر عروق در بزرگسالان و اطفال پذیرفته شده است. هیدروکسی‌اوره که به عنوان یک داروی ضدسرطان در درمان لوسمی میلوژن مزمن و حاد به کار می‌رود، ریپونوکلئوتید ردوکتاز را مهار می‌کند و در نتیجه، دئوکسی نوکلئوتید تری‌فسفات را کاهش می‌دهد و سلول‌ها را در مرحله S چرخه سلولی متوقف می‌نماید (فصل ۵۴). هیدروکسی‌اوره در افراد مبتلا به بیماری سلول داسی، از طریق مسیرهای کمتر شناخته شده، تولید هموگلوبین جینی  $\gamma$  (HbF) را افزایش می‌دهد که پلیمریزاسیون HbS را مختل می‌کند. مطالعات بالینی نشان داده که هیدروکسی‌اوره بحران‌های دردناک را در بزرگسالان و اطفال مبتلا به بیماری سلول داسی شدید کاهش می‌دهد. عوارض جانبی این دارو عبارتند از کاهش خون‌سازی، ناراحتی گوارشی، و اثرات تراتوژن در زنان باردار.

بیماری سلول داسی یک علت ژنتیکی مهم کم‌خونی همولیتیک است. این بیماری نوعی کم‌خونی ناشی از افزایش تخریب اریتروسیت‌ها است (نه کاهش تولید اریتروسیت‌های بالغ که در پی کمبود آهن، اسید فولیک یا ویتامین B<sub>12</sub> دیده می‌شود). افراد مبتلا به بیماری سلول داسی از نظر آلل هموگلوبین غیرطبیعی S (HbS) هوموزیگوت هستند (قرارگیری والین به جای گلوتامیک اسید در اسیدآمینومی شماره ۶ بتاگلوبین) یا از نظر HbS هتروزیگوت و همزمان یک ژن بتا-هموگلوبین جهش‌یافته نظیر هموگلوبین C (HbC) یا تالاسمی بتا دارند. بیماری سلول داسی در افرادی از تبار آفریقایی شایعتر است (به این دلیل که صفت هتروزیگوت، باعث مقاومت در برابر مالاریا می‌شود).

در اکثر افراد مبتلا به بیماری سلول داسی، کم‌خونی مشکل اصلی نیست؛ کم‌خونی معمولاً جبران‌شده است، علیرغم این که در این بیماران سطح هماتوکریت کم (۲۰-۳۰٪)، سطح هموگلوبین سرم کم (۷-۱۰ g/dL) و تعداد ریتیکولوسیت‌ها زیاد می‌باشد. در عوض، مشکل اصلی این است که زنجیره‌های HbS فاقد اکسیژن، ساختارهای پلیمری را تشکیل می‌دهند که باعث تغییر شکل شگرف اریتروسیت‌ها، کاهش قابلیت تغییر شکل این سلول‌ها، و تغییرات در تراوایی غشا می‌شوند و در نتیجه، پلیمریزاسیون هموگلوبین هرچه بیشتر تسهیل می‌گردد. اریتروسیت‌های غیرطبیعی در عروق ریز (جایی که فشار اکسیژن کم است و هموگلوبین اکسیژن از دست می‌دهد) تجمع می‌یابند و باعث انسداد ونول‌ها می‌شوند. این انسدادها در دستگاه عضلانی-اسکلتی، سبب درد بسیار

داسی (اختلال ناشی از یک تغییر ژنتیکی در مولکول هموگلوبین) شایع بوده، ولی به آسانی قابل درمان نیست. این اختلال در ادامه این فصل تحت عنوان «بیماری سلول داسی و هیدروکسی‌اوره» شرح داده می‌شود. ترومبوسیتوپنی و نوتروپنی نیز نادر نبوده و در برخی موارد به درمان دارویی پاسخ می‌دهند. در این فصل، ابتدا به درمان کم‌خونی ناشی از کمبود آهن، ویتامین B<sub>12</sub> یا اسید فولیک می‌پردازیم و سپس چگونگی استفاده از فاکتورهای رشد خون‌ساز را در کم‌خونی، ترومبوسیتوپنی و نوتروپنی و نیز حمایت از پیوند سلول‌های بنیادی بیان می‌کنیم.

تخریب یا از دست دادن سلول‌های خونی تولید می‌کند. دستگاه خون‌ساز در افراد بالغ عمدتاً در مغز استخوان تمرکز یافته و به طور پیوسته به سه ماده مغذی اساسی - آهن، ویتامین B<sub>12</sub> و اسید فولیک همراه با فاکتورهای رشد خون‌ساز نیاز دارد؛ این فاکتورها پروتئین‌هایی هستند که تکثیر و تمایز سلول‌های خون‌ساز را تنظیم می‌کنند. کمبود هر یک از مواد مغذی اساسی یا فاکتورهای رشد، منجر به کاهش سلول‌های کارکردی خون می‌گردد. کم‌خونی - کمبود اریتروسیت‌های حامل اکسیژن - شایعترین اختلال بوده و چند نوع آن به آسانی قابل درمان هستند. کم‌خونی سلول



در حالت طبیعی، تنها بخش کوچکی از آهن بدن هر روز از دست می‌رود، لذا میزان نیازهای تغذیه‌ای اندک بوده و به آسانی توسط آهن موجود در انواع مختلف موادغذایی قابل تأمین است. با این حال، در افرادی که نیاز آنها به آهن افزایش یافته (مانند اطفال در سنین رشد، زنان باردار) یا دفع آهن بیشتر شده (مانند زنان در زمان قاعدگی)، نیاز به آهن می‌تواند فراتر از میزان موجود در رژیم غذایی معمول باشد و فقر آهن ایجاد گردد.

### الف) جذب

در ایالات متحده رژیم غذایی به طور متوسط حاوی ۱۰-۱۵mg آهن است. یک فرد سالم بدون فقر آهن، ۱۰-۱۵٪ از آن (در حدود ۱mg-۲/۵) را روزانه جذب می‌کند. آهن در دوازدهه و ابتدای ژوژنوم جذب می‌شود؛ اما در صورت نیاز، قسمت دیستال روده کوچک نیز می‌تواند آهن را جذب کند. جذب آهن در پاسخ به کاهش ذخایر یا افزایش نیاز به آهن بیشتر می‌شود. جذب آم آهن در زنان سالم به هنگام قاعدگی به ۲mg-۱ در روز می‌رسد و ممکن است در زنان باردار به ۴mg-۳ در روز برسد.

آهن در مواد غذایی مختلفی وجود دارد ولی بیش از همه در گوشت یافت می‌شود. آهن موجود در پروتئین گوشت به طور موثری قابل جذب است، زیرا آهن هم در هموگلوبین و میوگلوبین گوشت به همان شکل و بدون نیاز به تجزیه و تبدیل به عنصر آهن می‌تواند جذب شود (شکل ۱-۳۳). آهن موجود در سایر موادغذایی، به ویژه سبزیجات و غلات، غالباً به شدت به ترکیبات آلی متصل شده و ممکن است کمتر در دسترس جذب قرار داشته باشند. آهن غیرهم در مواد غذایی و املاح معدنی و ترکیبات مختلف بایستی به صورت آهن فرس (Fe<sup>2+</sup>) احیا گردد تا بتواند به وسیله سلولهای مخاطی روده جذب شود.

دو مکانیسم برای عبور آهن از غشاء مجرای سلول مخاطی روده وجود دارند: انتقال فعال آهن فرس توسط DMPT1 (ناقل فلزی دوظرفیتی) و جذب آهن موجود در هم (شکل ۱-۳۳). آهن تازه جذب شده همراه با آهن جلاشده از هم می‌تواند از طریق انتقال فعال از خلال غشای قاعده‌ای-جانبی توسط یک ناقل موسوم به فرپورتین به داخل خون بیاید و توسط یک فروکسیداز به نام

## ■ داروهای مورد استفاده در کم‌خونی‌ها

### آهن

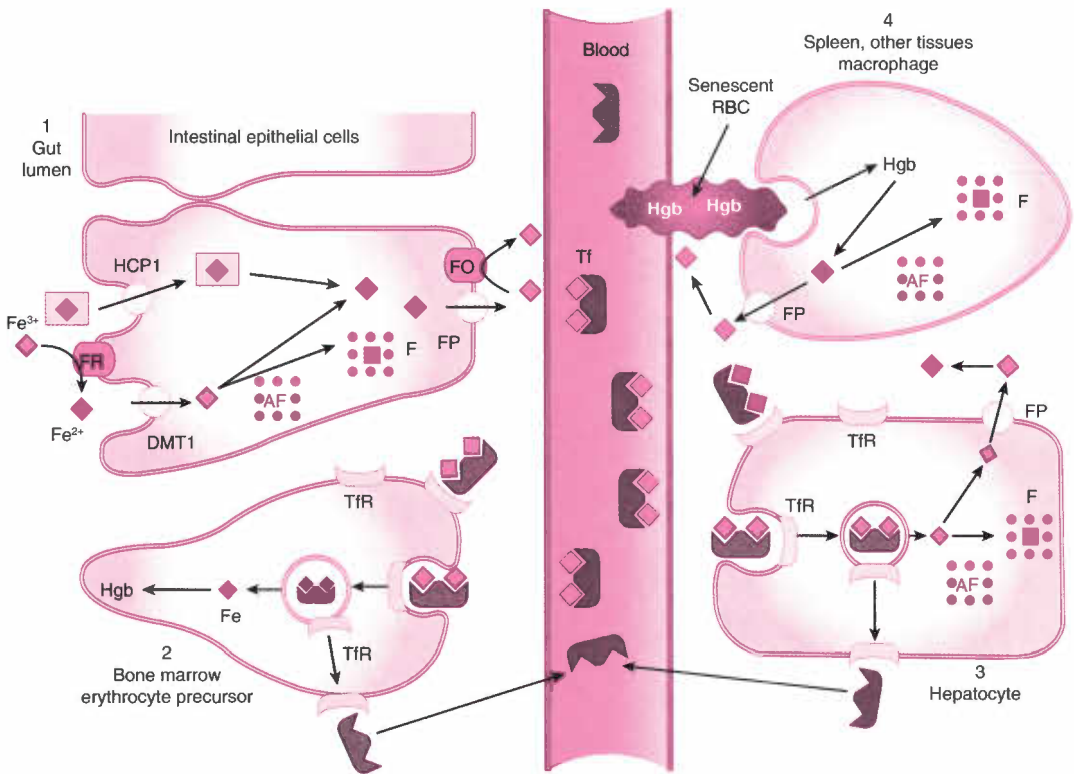
#### فارماکولوژی پایه

کمبود آهن شایعترین علت کم‌خونی مزمن می‌باشد. همانند سایر انواع کم‌خونی مزمن، کم‌خونی فقر آهن موجب رنگپریدگی، خستگی، سرگیجه، تنگی نفس کوششی و سایر علائم عمومی ایسکمی بافتی می‌شود. سازگاری‌های قلبی - عروقی با کم‌خونی مزمن - تاکیکاردی، افزایش برون‌ده قلبی، اتساع عروقی - می‌تواند وضعیت بیمار را مبتلا به اختلالات قلبی - عروقی زمینه‌ای را بدتر کند.

آهن هسته حلقه هم (آهن - پورفیرین) را تشکیل می‌دهد که توأم با زنجیره‌های گلوبین، مولکول هموگلوبین را می‌سازد. هموگلوبین به‌صورت برگشت‌پذیر به اکسیژن متصل می‌شود و بخش اصلی مکانیسم تحویل اکسیژن از ریه به بافتها را تشکیل می‌دهد. در غیاب آهن کافی، اریتروسیست‌های کوچک با محتوای هموگلوبین ناکافی تشکیل می‌شوند و در نتیجه، کم‌خونی هیپوکروم میکروسیتی به‌وجود می‌آید. هم حاوی آهن جزء مهمی از میوگلوبین، سیتوکروم‌ها و سایر پروتئین‌ها با عملکرد متنوع زیستی است.

#### فارماکوکینتیک

آهن غیرارگانیک آزاد به شدت سمی است. از طرفی، آهن جهت تولید پروتئین‌های ضروری مثل هموگلوبین ضروری است. به همین دلیل، فرآیند تکامل سیستم پیچیده‌ای جهت تنظیم جذب، انتقال و حفظ ذخایر آهن پدید آورده است (شکل ۱-۳۳). در این سیستم، پروتئین‌های تخصص‌یافته‌ای جهت انتقال و ذخیره‌سازی آهن و پروتئین‌های فری‌ردوکساز و فرااکسیداز وجود دارند که غلظت آنها و وسیله نیازهای بدن به ساخت هموگلوبین و ذخایر آهن کافی، تنظیم می‌گردد (جدول ۱-۳۳). پپتیدی با نام هپسیدین توسط سلول‌های کبدی تولید شده و به عنوان تنظیم‌کننده مرکزی این سیستم عمل می‌کند. تقریباً تمامی آهن مورد استفاده در خون‌سازی به وسیله کاتالیز هموگلوبین موجود در اریتروسیست‌های پیر یا آسیبدیده تأمین می‌شود.



**شکل ۱-۳۳.** جذب، انتقال و ذخیره‌سازی آهن. سلول‌های اپیتلیوم روده، آهن غیرآلی را توسط  $DMT_1$  و آهن هم (H) را توسط پروتئین حمل‌کننده هم ۱ (HCP1) فعالانه جذب می‌کنند. آهن فرس که جذب یا از آهن هم جذب شده آزاد می‌گردد (۱)، فعالانه به خون توسط فروپورتین (FP) منتقل یا با ترکیب با آپوفیریتین (AF) به شکل فریتین (F) ذخیره می‌شود. آهن در خون، توسط ترانسفرین (Tf) به پیش‌سازهای اریتروئید در مغز استخوان برای ساخت هموگلوبین (Hgb) می‌رسد (۲) یا به شکل فریتین در هپاتوسیت‌ها ذخیره می‌شود (۳). مجموعه‌های ترانسفرین - آهن به گیرنده‌های ترانسفرین (TfR) در پیش‌سازهای اریتروئید و هپاتوسیت‌ها متصل و به داخل کشیده می‌شوند. پس از آزادسازی آهن، مجموعه Tf-TfR به غشاء پلاسمایی بازیافت و Tf آزاد می‌شود. ماکروفاژهایی که اریتروسیت‌های پیر را می‌بلعند، آهن را از هموگلوبین جدا می‌کنند و سپس آن را به خارج می‌فرستند یا به شکل فریتین ذخیره می‌کنند (۴). هپاتوسیت‌ها با مکانیسم‌های مختلف آهن را برداشت و به شکل فریتین ذخیره می‌کنند. فرواکسیداز.

ذخیره‌ای تخصص‌یافته به نام آپوفیریتین پوشیده می‌شود.

### (ب) انتقال

آهن در پلاسما به صورت متصل به ترانسفرین -  $\beta$ -گلوبولین تخصص‌یافته جهت اتصال به آهن فریک حمل می‌شود (شکل ۱-۳۳). مجموعه ترانسفرین - آهن به وسیله یک گیرنده اختصاصی به سلول‌های اریتروئید در حال بلوغ

ferrooxidase hephaestin به آهن فریک ( $Fe^{3+}$ ) اکسید شود. در سلول‌های روده، هپسیدین که از کبد منشأ می‌گیرد، به وسیله‌ای اتصال به فروپورتین و تحریک درونی‌سازی و تخریب آن، مانع آزادسازی آهن از این سلول‌ها می‌شود. آهن مازاد می‌تواند در سلول مخاطی روده به صورت فریتین ذخیره گردد. فریتین یک ترکیب محلول در آب است که یک بلور مرکزی هیدروکسید فریک دارد که به وسیله یک پروتئین



تست‌های آزمایشگاهی برای تشخیص این بیماری‌ها شامل آزمایش‌های زیر است:

۱. آزمایش‌های خون: شامل آزمایش‌های CBC (شماره کامل خون)، آزمایش‌های کیمیا (شیمیایی) مانند ALT، AST، ALP، GGT، و LDH. همچنین آزمایش‌های تیروئید (TSH، FT4) و آزمایش‌های کلسیم و فسفر خون نیز انجام می‌دهند.

۲. آزمایش‌های ادرار: شامل آزمایش‌های کلیه (مانند پروتئین، گلبول قرمز، و گلبول سفید در ادرار) و آزمایش‌های کلسیم و فسفر ادرار.

۳. تصویربرداری: شامل سونوگرافی، MRI، و CT اسکن برای تشخیص تغییرات ساختاری در کبد و سایر اندام‌ها.

۴. بیوپسی کبد: در مواردی که سایر آزمایش‌ها نتوانند تشخیص قطعی بدهند، بیوپسی کبد انجام می‌دهند تا بتوانند تغییرات سلولی را مشاهده کنند.

تشخیص این بیماری‌ها معمولاً با توجه به علائم بالینی و نتایج آزمایش‌ها انجام می‌دهند. در مواردی که تشخیص قطعی نیاز است، بیوپسی کبد انجام می‌دهند. درمان این بیماری‌ها بستگی به علت ایجاد آن دارد. در مواردی که علت آن بیماری مزمن است، درمان‌های طولانی‌مدت و مراقبت‌های منظم ضروری است.

درمان این بیماری‌ها بستگی به علت ایجاد آن دارد. در مواردی که علت آن بیماری مزمن است، درمان‌های طولانی‌مدت و مراقبت‌های منظم ضروری است. در مواردی که علت آن بیماری حاد است، درمان‌های فوری و حمایتی ضروری است. همچنین تغییرات در رژیم غذایی و سبک زندگی می‌تواند به بهبود علائم و پیشگیری از عود مجدد کمک کند.

**تشخیص**

تشخیص این بیماری‌ها معمولاً با توجه به علائم بالینی و نتایج آزمایش‌ها انجام می‌دهند. در مواردی که تشخیص قطعی نیاز است، بیوپسی کبد انجام می‌دهند. درمان این بیماری‌ها بستگی به علت ایجاد آن دارد. در مواردی که علت آن بیماری مزمن است، درمان‌های طولانی‌مدت و مراقبت‌های منظم ضروری است. در مواردی که علت آن بیماری حاد است، درمان‌های فوری و حمایتی ضروری است. همچنین تغییرات در رژیم غذایی و سبک زندگی می‌تواند به بهبود علائم و پیشگیری از عود مجدد کمک کند.

تشخیص این بیماری‌ها معمولاً با توجه به علائم بالینی و نتایج آزمایش‌ها انجام می‌دهند. در مواردی که تشخیص قطعی نیاز است، بیوپسی کبد انجام می‌دهند. درمان این بیماری‌ها بستگی به علت ایجاد آن دارد. در مواردی که علت آن بیماری مزمن است، درمان‌های طولانی‌مدت و مراقبت‌های منظم ضروری است. در مواردی که علت آن بیماری حاد است، درمان‌های فوری و حمایتی ضروری است. همچنین تغییرات در رژیم غذایی و سبک زندگی می‌تواند به بهبود علائم و پیشگیری از عود مجدد کمک کند.

| تست‌های آزمایشگاهی           | محدوده طبیعی     |
|------------------------------|------------------|
| TIBC                         | ۲۰۰-۳۰۰ mg/dL    |
| آهن                          | ۵۰-۱۵۰ mcg/dL    |
| تست‌های کبد                  | ۰-۴۰ U/L         |
| ALT                          | ۰-۴۰ U/L         |
| AST                          | ۰-۴۰ U/L         |
| ALP                          | ۰-۱۰۰ U/L        |
| GGT                          | ۰-۴۰ U/L         |
| LDH                          | ۰-۲۰۰ U/L        |
| کلسیم                        | ۸.۵-۱۰.۵ mg/dL   |
| فسفر                         | ۲.۵-۴.۵ mg/dL    |
| تیروئید (TSH)                | ۰.۱-۰.۵ mIU/L    |
| تیروئید (FT4)                | ۰.۸-۱.۶ ng/dL    |
| کلیه (کراتینین)              | ۰.۶-۱.۲ mg/dL    |
| کلیه (اوره)                  | ۰-۲۰ mg/dL       |
| کلیه (اسید اورهیک)           | ۰-۲۰ mg/dL       |
| کلیه (پروتئین)               | <۳۰ mg/dL        |
| کلیه (گلبول قرمز)            | <۳ RBCs/HPF      |
| کلیه (گلبول سفید)            | <۱۰ WBCs/HPF     |
| کلیه (لیمفوسیت)              | <۱۰% Lymphocytes |
| کلیه (پروتئین)               | <۳۰ mg/dL        |
| کلیه (کلسیم)                 | ۸.۵-۱۰.۵ mg/dL   |
| کلیه (فسفر)                  | ۲.۵-۴.۵ mg/dL    |
| کلیه (کلسیم ادرار)           | <۳۰۰ mg/24h      |
| کلیه (فسفر ادرار)            | <۱۰۰ mg/24h      |
| کلیه (کلسیم ادرار/کلسیم خون) | <۰.۲             |
| کلیه (فسفر ادرار/فسفر خون)   | <۰.۲             |

محدوده طبیعی این تست‌ها بسته به سن، جنسیت و سایر عوامل می‌تواند متفاوت باشد. همیشه با پزشک خود در مورد نتایج آزمایش‌ها مشورت کنید.

محدوده طبیعی این تست‌ها بسته به سن، جنسیت و سایر عوامل می‌تواند متفاوت باشد. همیشه با پزشک خود در مورد نتایج آزمایش‌ها مشورت کنید.

## جدول ۳-۳۳. برخی از فرآورده‌های آهن خوراکی

| فرآورده              | قرص    | میزان عنصر آهن در هر قرص | دوز معمول برای درمان کم‌خونی فقر آهن در بزرگسالان (قرص در هر روز) |
|----------------------|--------|--------------------------|---|
| فروس سولفات، هیدراته | ۳۲۵mg  | ۶۵mg                     | ۲-۴   |
| فروس سولفات، خشک     | ۲۰۰ mg | ۶۵mg                     | ۲-۴   |
| فروس گلوکونات        | ۳۲۵mg  | ۳۶mg                     | ۳-۴   |
| فروس فومارات         | ۳۲۵mg  | ۱۰۶mg                    | ۲-۳   |

می‌دهد که کل دوز آهن مورد نیاز برای اصلاح فقر آهن، یکجا تجویز شود. عوارض جانبی تجویز داخل وریدی آهن دکستران عبارتند از سردرد، سرگیجه، تب، درد مفاصل، تهوع و استفراغ، کمردرد، گرگرفتگی، کهیر، اسپاسم برونش، و به ندرت آنافیلاکسی و مرگ. به دلیل خطر واکنش بیش‌حساسیتی، دوز کم آزمون آهن دکستران باید قبل از تجویز دوزهای کامل داخل عضلانی یا داخل وریدی تزریق شود. بیمارانی که سابقه قوی آلرژی دارند و افرادی که پیش از این آهن دکستران تزریقی دریافت کرده‌اند، پس از درمان با آهن دکستران تزریقی، با احتمال بیشتری به بیش‌حساسیتی دچار می‌شوند. فرمولاسیون‌های آهن دکستران که در بالین استفاده می‌شوند، به دو شکل با وزن مولکولی زیاد و با وزن مولکولی کم هستند. در ایالات متحده، فرآورده InFed با وزن مولکولی کم و DexFerrum با وزن مولکولی زیاد است. براساس داده‌های بالینی که عمدتاً حاصل مطالعات مشاهده‌ای هستند، خطر آنافیلاکسی بیشتر در پی تزریق فرمولاسیون‌های با وزن مولکولی زیاد دیده می‌شود.

ترکیب سدیم فریک گلوکونات و آهن سوکروز سایر فرآورده‌های آهن تزریقی هستند. فریک کربوکسی‌مالتوز یک فرآورده‌ی کلوتیدی آهن است که درون پلی‌مری از جنس کربوهیدرات قرار گرفته است. فروموکسیتول یک نانو ذره‌ی سوپر پارامغناطیس اکسید آهن است که با کربوهیدرات پوشیده شده است. این پوشش کربوهیدراتی در سیستم رتیکولواندوتلیال برداشته شده و امکان ذخیره‌سازی آهن در قالب فریتین یا انتقال آن به ترنسفرین فراهم می‌آید. فروموکسیتول ممکن است با MRI تداخل داشته باشد؛ بنابراین، در صورت نیاز به تصویربرداری باید MRI پیش از شروع مصرف این دارو انجام شود؛ در صورتی که کمی بعد از

۲. درمان با آهن تزریقی — درمان تزریقی برای بیمارانی توصیه می‌شود که دچار فقر آهن بوده اما قادر به تحمل یا جذب آهن خوراکی نبوده یا به دلیل خونریزی مزمن و وسیع نمی‌توان تنها با آهن خوراکی، آنها را درمان نمود. چنین افرادی شامل بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته و مزمن کلیوی که تحت همودیالیز و درمان با اریتروپویتین هستند، بیمارانی که بخشهایی از معده آنها خارج شده، بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده که بخش پروگزیمال روده کوچک در آنها درگیر شده و افراد مبتلا به سندرم‌های سوءجذب می‌باشند.

مشکلی که در تجویز آهن تزریقی وجود دارد، این است که تجویز تزریقی آهن فریک آزاد غیرآلی، سمیت شدید وابسته به دوز ایجاد می‌کند که دوز قابل تجویز را به شدت محدود می‌سازد. با این حال، وقتی آهن فریک به صورت ذرات حاوی کولوئید با یک هسته اکسی‌هیدروکسید آهن همراه با یک پوشش کربوهیدراتی تولید می‌شود، آهن به تدریج از ذرات کولوئید پایدار آزاد می‌شود. در ایالات متحده، سه شکل آهن تزریقی از گذشته در دسترس بوده‌اند: آهن دکستران، ترکیب سدیم فریک گلوکونات، و آهن سوکروز. اخیراً دو ترکیب جدید نیز ساخته شده‌اند (ادامه متن را ببینید).

آهن دکستران ترکیبی پایدار از اکسی‌هیدروکسید فریک پلی‌مرهای دکستران است که حاوی ۵۰mg عنصر آهن در هر میلی‌لیتر از محلول است. آن را می‌توان به صورت تزریق عمیق داخل عضلانی یا انفوزیون وریدی تجویز کرد، هرچند روش داخل وریدی بیشتر به کار می‌رود. روش تجویز داخل وریدی درد موضعی و رنگ شدن بافت را که اغلب در پی تجویز داخل عضلانی رخ می‌دهد، برطرف می‌کند و اجازه

شروع مصرف دارو نیاز به تصویربرداری احساس شود، باید از روش‌های تصویربرداری جایگزین استفاده کرد.

این مواد را تنها از راه داخل وریدی می‌توان تجویز کرد. احتمال ایجاد بیش‌حساسیتی با این فرآورده‌ها نسبت به آهن دکستران با وزن مولکولی بالا کمتر است. در آن گروه از بیمارانی که آهن تزریقی را در درازمدت دریافت می‌کند، پیش دوره‌ای ذخایر آهن برای اجتناب از سمیت شدید ناشی از بیش‌بار آهن مهم است. برخلاف آهن خوراکی که یک مکانیسم تنظیم‌کننده در روده بر جذب آن نظارت می‌کند، آهن تزریقی که این مکانیسم را دور می‌زند، ممکن است آن قدر آهن به بدن برساند که از ظرفیت ذخیره‌سازی ایمن آن فراتر برود. ذخایر آهن را براساس غلظت سرمی فریتین و اشباع ترانسفرین می‌توان تخمین زد. اشباع فریتین نسبت کل غلظت آهن سرم به کل ظرفیت اتصال آهن (TIBC) است.

### مسمومیت بالینی

#### الف) مسمومیت حاد با آهن

مسمومیت حاد با آهن تقریباً منحصر به اطفالی است که به صورت تصادفی قرص آهن مصرف کرده‌اند. مصرف حتی ده قرص از فرآورده‌های معمول حاوی آهن می‌تواند در اطفال مهلک باشد. به بیماران تحت درمان با قرصهای آهن باید توصیه نمود که داروها را در محفظه‌های در بسته و دور از دسترس اطفال قرار دهند. مسمومیت اطفال با آهن خوراکی موجب گاستروانتریت نکروزان همراه با استفراغ، درد شکم، اسهال خونی و متعاقباً شوک، خواب‌آلودگی و تنگی نفس می‌شود. در پی آن غالباً بهبودی موقت ایجاد می‌شود اما ممکن است متعاقباً اسیدوز متابولیک شدید، کما و مرگ حاصل گردد. درمان فوری مسمومیت حاد با آهن ضروری است. شستشوی کامل روده‌ها (فصل ۵۹) باید انجام گیرد تا قرصهای جذب نشده را خارج سازد. **دفروکسامین** - یک ترکیب قوی متصل‌شونده به آهن - بایستی به صورت داخل وریدی تجویز گردد تا با اتصال به آهن جذب شده، دفع آن را از ادرار و مدفوع تسهیل نماید. شارکول فعال که جاذب بسیار فعالی برای اکثر سموم است، به آهن متصل نمی‌شود، لذا مؤثر نخواهد بود. درمان‌های حمایتی مناسب برای خونریزی گوارشی، اسیدوز متابولیک و شوک بایستی همزمان آغاز

شوند.

#### ب) مسمومیت مزمن با آهن

مسمومیت مزمن با آهن (بیش‌بار آهن) که با نام **هموکروماتوز** نیز شناخته می‌شود، هنگامی ایجاد می‌گردد که آهن مازاد در قلب، کبد، لوزالمعده و اندامهای دیگر رسوب کند. این اختلال می‌تواند به نارسایی اندامها و مرگ انجامد. شایعترین موارد آن در بیماران مبتلا به هموکروماتوز ارثی - اختلالی که باعث جذب بیش از حد آهن می‌شود - و بیمارانی دیده می‌شود که در مدت زمانی طولانی سلولهای سرخ بسیاری دریافت کرده‌اند (مثلاً بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور).

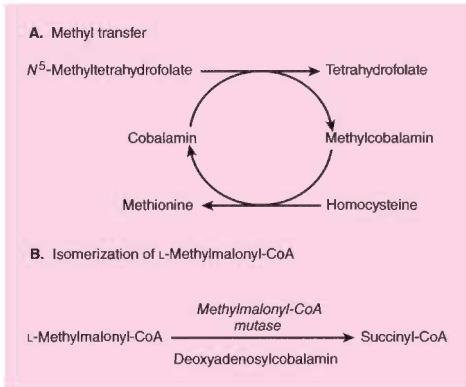
بیش‌بار مزمن آهن در غیاب کم‌خونی به بهترین نحو توسط فلوتومی متناوب قابل درمان است. یک واحد خون را در مدت یک هفته می‌توان خارج ساخت تا زمانی که تمامی آهن اضافی خارج گردد. درمان با داروهای متصل‌شونده به آهن نظیر **دفروکسامین** تزریقی یا داروهای خوراکی متصل‌شونده به آهن مثل **دفراسیروکس** (فصل ۵۷)، بسیار کم‌اثرتر، پیچیده‌تر، گران‌تر و پرخطرتر است؛ اما ممکن است در مواردی که به فلوتومی پاسخ نمی‌دهند، مانند مبتلایان به کم‌خونی‌های صعب‌العلاج مادرزادی و اکتسابی، نظیر تالاسمی ماژور، آنمی داسی شکل، و آنمی آپلاستیک، تنها گزینه‌ی موجود باشد.

### ویتامین B<sub>12</sub>

ویتامین B<sub>12</sub> (کوبال‌آمین) به عنوان یک کوفاکتور برای چندین واکنش بیوشیمیایی ضروری در انسان عمل می‌کند. کمبود ویتامین B<sub>12</sub> موجب کم‌خونی مگالوبلاستیک (جدول ۲-۳۲)، علائم گوارشی و اختلالات عصبی می‌شود. در حالی که کمبود ویتامین B<sub>12</sub> به دلیل تغذیه ناکافی غیرمعمول است، کمبود ویتامین B<sub>12</sub> در بزرگسالان (به ویژه در افراد مسن) به دلیل جذب غیرطبیعی آن، نسبتاً شایع بوده و به سادگی قابل درمان است.

### ساختمان شیمیایی

ویتامین B<sub>12</sub> از یک حلقه شبه‌پورفیرینی با یک اتم مرکزی



**شکل ۲-۳۳.** واکنشهای آنزیمی که ویتامین B<sub>12</sub> را مصرف می‌کنند. جزئیات بیشتر در متن آمده است.

دیستال. کمبود تغذیه‌ای نادر بوده اما ممکن است در گیاه‌خواران مطلق پس از سالها پرهیز از مصرف گوشت، تخم‌مرغ یا فراورده‌های لبنی دیده شود.

ویتامین B<sub>12</sub> پس از جذب، به صورت متصل به خانواده‌ای از گلیکوپروتئین‌های تخصص‌یافته موسوم به ترانس‌کوبال‌آمین I، II، و III به سلولهای مختلف بدن حمل می‌گردد. مازاد ویتامین B<sub>12</sub> برای ذخیره‌شدن به کبد منتقل می‌شود.

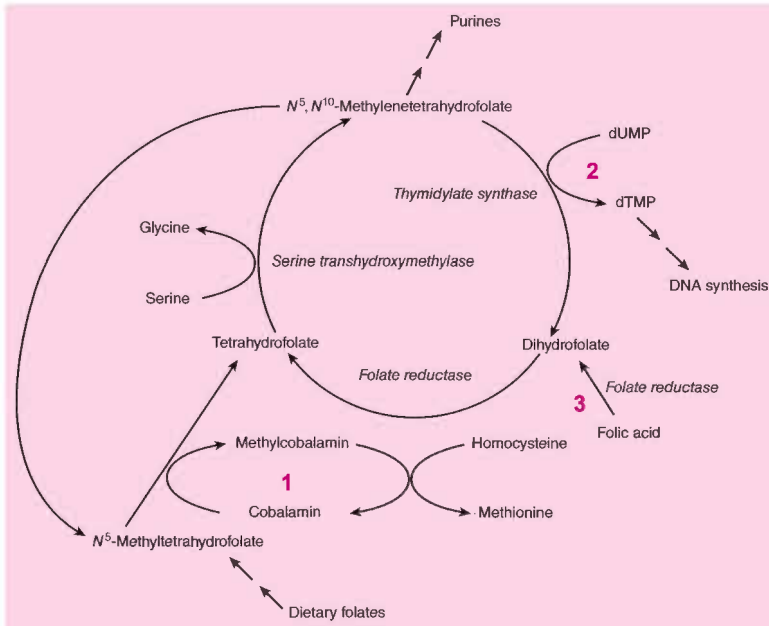
### فارماکودینامیک

در انسان، ۲ واکنش آنزیمی ضروری به ویتامین B<sub>12</sub> نیاز دارند (شکل ۲-۳۳). در یک مورد، متیل‌کوبال‌آمین به عنوان یک ماده واسطه در انتقال یک گروه متیل از N<sup>5</sup>-متیل‌تتراهیدروفولات به هموسیستین عمل می‌کند که باعث تشکیل متیونین می‌گردد (شکل ۲-۳۳؛ شکل ۳-۳۳؛ واکنش ۱). در غیاب ویتامین B<sub>12</sub>، تبدیل شکل اصلی فولات ذخیره‌ای و غذایی یعنی N<sup>5</sup>-متیل‌تتراهیدروفولات به تتراهیدروفولات - پیش‌ساز کوفاکتورهای فولات - صورت نخواهد گرفت. در نتیجه، کمبود ویتامین B<sub>12</sub> به کمبود کوفاکتورهای فولات (که برای چندین واکنش بیوشیمیایی جهت انتقال گروه‌های یک کربنه ضروری هستند) منجر می‌شود. تخلیه ذخایر تتراهیدروفولات، به ویژه از ساخت مقادیر کافی دئوکسی‌تیمیدیلات (dTMP) و پورین‌های لازم جهت سنتز DNA در سلولهای در حال تقسیم سریع

کبالت متصل به یک نوکلئوتید تشکیل شده است. چند گروه آلی مختلف ممکن است به صورت کووالانس به اتم کبالت متصل شوند تا کوبال‌آمین‌های متفاوت تشکیل گردند. در انسان، دئوکسی‌آدنوزیل‌کوبال‌آمین و متیل‌کوبال‌آمین، اشکال فعال ویتامین می‌باشند. سیانوکوبال‌آمین و هیدروکسی‌کوبال‌آمین (که هر دو برای مصارف درمانی به کار می‌روند) و سایر کوبال‌آمین‌های موجود در منابع غذایی، به اشکال فعال ذکر شده تبدیل می‌شوند. منبع غائی ویتامین B<sub>12</sub>، حاصل ساخت میکروبی است؛ این ویتامین توسط جانوران یا گیاهان ساخته نمی‌شود. منبع غذایی اصلی ویتامین B<sub>12</sub>، ویتامین ساخته شده توسط میکروبها در گوشت (به ویژه جگر)، تخم‌مرغ و فراورده‌های لبنی است. گاه ویتامین B<sub>12</sub>، فاکتور خارجی نامیده می‌شود تا از فاکتور داخلی متمایز شود. فاکتور داخلی پروتئینی است که به وسیله معده ترشح می‌گردد و برای برداشت ویتامین B<sub>12</sub> غذایی در دستگاه گوارش لازم است.

### فارماکوکینتیک

رژیم غذایی روزانه در ایالات متحده به طور متوسط حاوی ۳۰-۵۰ میکروگرم ویتامین B<sub>12</sub> است که معمولاً ۵-۱ میکروگرم آن جذب می‌شود. این ویتامین تا حد زیادی در کبد ذخیره می‌شود و ذخیره تام آن در بزرگسالان به طور متوسط ۳۰۰۰ تا ۵۰۰۰ میکروگرم است. به طور طبیعی تنها مقادیر ناچیزی از این ویتامین در ادرار و مدفوع دفع می‌شود. از آنجایی که نیاز طبیعی روزانه تنها در حدود ۲ میکروگرم می‌باشد، در صورت توقف جذب ویتامین B<sub>12</sub>، در حدود ۵ سال طول خواهد کشید تا تمامی ذخایر بدن تخلیه گردد و کم‌خونی مگالوبلاستیک ایجاد شود. ویتامین B<sub>12</sub> تنها پس از ترکیب با فاکتور داخلی جذب می‌شود که یک پروتئین ترشح‌شده به وسیله سلولهای جداری مخاط معده است. فاکتور داخلی با ویتامین B<sub>12</sub> که از منابع غذایی در معده و دوازدهه آزاد شده، ترکیب می‌شود. سپس مجموعه فاکتور داخلی - ویتامین B<sub>12</sub> در ایلئوم دیستال به وسیله یک سیستم انتقالی بسیار تخصص‌یافته با واسطه گیرنده جذب می‌شوند. کمبود ویتامین B<sub>12</sub> در انسان عمدتاً ناشی از سوءجذب ویتامین B<sub>12</sub> است، خواه به دلیل فقدان فاکتور داخلی و یا نبود یا اختلال کارکرد مکانیسم جذبی اختصاصی در ایلئوم



**شکل ۳-۳۳.** واکنشهای آنزیمی که فولات را مصرف می‌کنند. بخش ۱، واکنشهای وابسته به ویتامین  $B_{12}$  را نشان می‌دهد که اجازه می‌دهد بخش اعظم فولات غذایی به ذخیره کوفاکتور تراهایدروفولات وارد گردد و در کمبود ویتامین  $B_{12}$  به عنوان تله فولات عمل می‌کند. بخش ۲، چرخه دئوکسی اوریدین مونوفسفات (dTMP) را نشان می‌دهد. بخش ۳، مسیری را نشان می‌دهد که فولات به واسطه آن به ذخیره کوفاکتور تراهایدروفولات وارد می‌شود. فلش‌های دوگانه نشان می‌دهند که مسیرهای مربوطه، بیش از یک مرحله واسطه دارند. dUMP، دئوکسی اوریدین مونوفسفات.

متیل‌کوبال‌آمین برای تبدیل هوموسیستین به متیونین لازم است (شکل ۳-۳۳ واکنش ۱). افزایش هوموسیستین سرم به اثبات تشخیص کمبود ویتامین  $B_{12}$  کمک می‌کند (جدول ۲-۳۳). با توجه به مطالعات انجام شده، شواهدی وجود دارد که افزایش هوموسیستین سرم، خطر بیماری قلبی - عروقی آترواسکلروتیک را افزایش می‌دهد. با این حال، مطالعات بالینی تصادفی نشان نداده که تجویز این ویتامین برای کاهش هوموسیستین سرم، حوادث قلبی - عروقی (انفارکتوس میوکارد، سکته مغزی) را قطعاً کاهش می‌دهد.

واکنش آنزیمی دیگری که به ویتامین  $B_{12}$  نیاز دارد، ایزومریزاسیون متیل‌مالونیل - کوآ به سوکسینیل - کوآ توسط آنزیم متیل‌مالونیل - کوآ موتاز است (شکل B ۲-۳۳). در کمبود ویتامین  $B_{12}$ ، این واکنش انجام نمی‌شود و سوبسترای آن، متیل‌مالونیل - کوآ، و همچنین متیل‌مالونیک اسید

جلوگیری می‌کند که در شکل ۳-۳۳ (واکنش ۲) نشان داده شده است. به تجمع فولات به صورت  $N^5$ -متیل‌تراهایدروفولات و تخلیه ذخایر کوفاکتورهای تراهایدروفولات در کمبود ویتامین  $B_{12}$ ، اصطلاحاً "تله‌ی متیل‌فولات" گفته می‌شود. این یک مرحله بیوشیمیایی است که در آن متابولیسم ویتامین  $B_{12}$  و اسید فولیک به یکدیگر پیوند می‌خورد و توجه‌کننده این موضوع است که چرا کم‌خونی مگالوبلاستیک ناشی از کمبود ویتامین  $B_{12}$  می‌تواند توسط خوردن مقادیر نسبتاً زیادی از اسیدفولیک تا حدی اصلاح گردد. اسیدفولیک می‌تواند به وسیله آنزیم دی‌هیدروفولات ردکتاز به دی‌هیدروفولات احیا شود (شکل ۳-۳۳، واکنش ۳) و به این ترتیب، به عنوان یک منبع تراهایدروفولات موردنیاز برای ساخت پورین‌ها و dTMP (در ساخت DNA) به کار رود.

کمبود ویتامین  $B_{12}$ ، به دلیل کاهش تشکیل متیل‌کوبال‌آمین، موجب انباشت هوموسیستین می‌شود.