

فارماکولوژی پایه و بالینی کاتزونگ، ۲۰۲۱
(جلد دوم)

۷	مقدمه
۹	پیشگفتار
۱۱	بخش ششم داروهای مورد استفاده در درمان بیماری‌های خون، التهاب و نقرس
۱۱	۳۳ داروهای مورد استفاده در سیتوپنیها؛ فاکتورهای رشد خونساز
۳۴	۳۴ داروهای مورد استفاده در اختلالات انعقادی
۵۹	۳۵ داروهای مورد استفاده در دیسلیپیدمی
۸۱	۳۶ داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، داروهای ضدروماتیسمی، ضددردهای غیرمخدر و داروهای مصرفی در نقرس
۱۱۴	بخش هفتم داروهای غدد درون‌ریز
۱۱۴	۳۷ هورمونهای هیپوفیز و هیپوتالاموس
۱۴۰	۳۸ داروهای تیروئیدی و ضدتیروئیدی
۱۶۲	۳۹ آدرنوکورتیکواستروئیدها و آنتاگونیستهای آدرنوکورتیکال
۱۸۳	۴۰ هورمون‌های گنادی و مهارکننده‌های آنها
۲۱۷	۴۱ هورمون‌های لوزالمعده و داروهای کاهندهٔ 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 و دیوارهٔ سلولی
۳۰۷	۴۴ تتراسیکلین‌ها، ماکرولیدها، کلیندامایسین، کلرامفنیکل، استرپتوگرامین‌ها و آگزازولیدینون‌ها و پولوروموتیلین
۳۲۴	۴۵ آمینوگلیکوزیدها و اسپکتینومایسین
۳۳۶	۴۶ سولفونامیدها، تری‌متوپریم و کینولون‌ها
۳۴۷	۴۷ داروهای ضد مایکوباکتریایی
۳۶۳	۴۸ داروهای ضد قارچ
۳۷۶	۴۹ داروهای ضد ویروس
۴۲۴	۵۰ عوامل ضد میکروبی متفرقه؛ گندزداها، ضدعفونی‌کننده‌ها و سترون‌سازها
۴۳۸	۵۱ کاربرد بالینی ترکیبات ضد میکروبی
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 مسمومیت با فلزات سنگین و عوامل شلات کننده
۶۳۱ مدیریت بیمار مسموم
۶۴۸	بخش دهم مباحث ویژه.....
۶۴۸ جنبه‌های ویژهٔ فارماکولوژی پیش از زایمان و اطفال
۶۶۳ جنبه‌های ویژهٔ فارماکولوژی سالمندان
۶۷۸ فارماکولوژی بیماری‌های پوستی
۷۰۵ داروهای مورد استفاده در درمان بیماری‌های دستگاه گوارش
۷۴۹ داروهای کانائینوئید
۷۵۵ پتانسیل درمانی و سمی داروهای بدون نیاز به نسخه
۷۷۳ مکمل‌های رژیم غذایی و داروهای گیاهی
۷۹۷ تجویز منطقی داروها و نسخه‌نویسی
۸۱۲ تداخلات مهم دارویی و مکانیسم‌های آن‌ها
۸۳۷	ضمیمه: واکسن‌ها، گلوبولین‌های ایمنی و سایر فرآورده‌های پیچیدهٔ بیولوژیک.....
۸۴۹	نمایه.....

نویسندگان که همگی از اساتید و صاحب‌نظران معتبر "ریز-تخصص" های خود هستند. آخرین یافته‌های علمی رشته فارماکولوژی را در کتابی کلاسیک جمع‌آوری کرده و به اهالی مسئول سلامت جامعه اعم از استاد و دانشجو و کارکنان حرفه عرضه کرده‌اند.

توضیح اختصاصات چاپ جدید کاتزونگ به‌طور مشروح در مقدمه نویسندگان کتاب آورده شده که از ذکر مجدد آن خودداری می‌شود. بنا به عادت معهود انتشارات ارجمند با همت والا و در راستای خدمتی فرهنگی امر ترجمه و انتشار مرتب و مداوم کتاب فارماکولوژی کاتزونگ و نیز خلاصه کاتزونگ- ترور را به عهده گرفته و به سرانجام رسانده است. مساعی ناشر فرهنگ دوست جناب آقای دکتر ارجمند و مترجمان محترم و گرانقدر کتاب حاضر را از صمیم قلب تبریک گفته توفیق و به‌فروزی ایشان را در ادامه خدمات پزشکی- فرهنگی آرزو دارد.

دکتر بیژن جهانگیری

استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

یکی از عوامل پیشرفت رقابت دانسته‌اند. دانشگاه‌های جهان در رقابتی فشرده به دنبال کسب جایگاه‌های برتر می‌باشند. مؤسساتی هم امر رتبه‌بندی دانشگاه‌های جهان را انجام داده و و نتایج آنرا هر سال منتشر می‌کنند. طبق این نتایج، ده دانشگاه برتر جهان، در سال ۲۰۲۱، به ترتیب عبارتند از: دانشگاه‌های آکسفورد، استنفورد، هاروارد، کالتک، ام آی تی، کمبریج، برکلی، ییل، پرینستون و شیکاگو.

از میان این ده دانشگاه، دو دانشگاه در انگلستان واقع شده و چهار دانشگاه در ساحل شرقی آمریکا و سه دانشگاه در ساحل غربی و یک دانشگاه هم در مرکز آمریکا واقع شده‌اند. عملاً رقابتی فشرده بین ساحل شرقی‌ها و ساحل غربی‌ها برقرار است. رقابتی که شامل تمام شاخه‌های علوم و فنون و هنرها می‌باشد. از جمله رشته‌های مورد رقابت فارماکولوژی است. ساحل غربی‌ها با مشارکت در حدود دویست نویسنده و دانشمند معتبر فارماکولوژی کتاب فارماکولوژی کاتزونگ را نوشته و مرتباً تجدید چاپ می‌کنند. ساحل شرقی‌ها هم به همین نحو به نوشتن و تجدید چاپ کتاب فارماکولوژی گودمن/گیلمن می‌پردازند. حاصل این مساعی و این رقابت به وجود آمدن دو کتاب فارماکولوژی اصیل و معتبر شده است. چاپ پانزدهم کتاب فارماکولوژی کاتزونگ آخرین محصول این رقابت علمی می‌باشد.

در هر فصل، به جای تأکید بر ارائه جزئیاتی تکراری درباره هر یک از داروها، بر مبحث 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 به طور اختصاصی به انتخاب بالینی و استفاده از داروها در بیماران و پایش 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 بتواند به آنها رجوع کند.

بازنگری‌های مهم انجام شده در این ویراست عبارت هستند از:

- اضافه شدن دکتر تاد و. واندر در مقام ویراستار و نویسنده
- بازنگری‌های عمده در مورد فصل‌های مربوط به ایمونوفارماکولوژی، داروهای ضد صرع، ضد روان‌پریشی، ضد افسردگی، ضد دیابت، ضد التهاب، و ضد ویروسی، پروستاگلاندین‌ها، 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، به ویژگی «عوامل زیستی» تا ماه دسامبر سال ۲۰۱۹
- 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.
- یک منبع آموزشی مهم و مرتبط با این کتاب، *فارماکولوژی کاترونک و ترونک*، *مروری بر امتحان‌نورد*، (نرو، ا.ج. کاترونک ب.ج. و مسترز س.ب.: انتشارات مک گراو هیل) است. این کتاب،

در ویرایش پانزدهم فارماکولوژی پایه و بالینی، دکتر تاد و. واندر در مقام ویراستار همکار به مجموعه اضافه شده و قرار است که در ویرایش‌های بعدی کتاب به ویراستار ارشد مجموعه تبدیل شود. این کتاب طی بیش از ۴۰ سال، تازه‌ترین اطلاعات موجود را در این حوزه ارائه داده است. در این ویرایش، داروهای با مولکول بزرگ در فارماکوپیی به طور گسترده‌تر مورد بحث قرار گرفته‌اند، و بسیاری از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و سایر «عوامل زیستی» در فصل‌های مختلف معرفی شده‌اند. این عوامل دارویی، گرچه هنوز در قیاس با داروهای با مولکول کوچک تعداد اندکی دارند، اما منجر به موفقیت‌های درمانی عمده‌ای شده‌اند و بخشی مهم و روبه‌رشد را از حوزه درمان دارویی به خود اختصاص می‌دهند. ویرایش پنجم از تصاویر تمام رنگی بهره می‌برد و بحث‌های مربوط به انتقال‌دهنده‌ها، فارماکوژنومیک‌ها و انواع مختلف داروهای جدید را گسترش داده است. مطالعات موردی در اکثر فصل‌ها ارائه شده‌اند. فارماکولوژی پایه و بالینی طوری طراحی شده است تا دست‌نامه داروشناختی جامع، معتبر و خواندنی‌ای برای دانشجویان در حوزه‌های مختلف علوم سلامت باشد.

محتویات این ویرایش نیز، مطابق با توالی مورد استفاده در بسیاری از دوره‌های درسی فارماکولوژی و برنامه‌های درسی منسجم، سازمان‌دهی شده است: اصول پایه کشف داروها، فارماکودینامیک، فارماکوکینتیک و فارماکوژنومیک؛ داروهای مؤثر بر دستگاه خودمختار؛ داروهای قلبی - عروقی - کلیوی؛ داروهای دارای اثرات مهم بر عضلات صاف؛ داروهای مؤثر بر دستگاه عصبی مرکزی؛ داروهای مورد استفاده جهت درمان التهاب، نقرس، و بیماری‌های خونی؛ داروهای مؤثر بر غدد درون‌ریز؛ داروهای شیمی‌درمانی؛ سم‌شناسی؛ و موضوعاتی اختصاصی. این توالی، اطلاعات جدیدی را بر پایه اطلاعاتی بنا می‌سازد که از قبل درک شده بودند. برای مثال، ارائه فارماکولوژی دستگاه عصبی خودمختار 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 ارایه می‌دهند نیز استفاده کرد.

مروری موجز را بر فارماکولوژی ارائه داده تو بیش از یک هزار پرسش و پاسخ نمونه امتحانی را در اختیار می‌گذارد؛ و به ویژه برای دانشجویانی مفید است که خود را برای شرکت در امتحانات شبیه به بورد آماده می‌کنند. یک منبع به مراتب 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). یک منبع بسیار مناسب و کاربردی جهت مسمومیت‌های ناشی از داروها و سایر مواد در مسمومیت ناشی از دوز زیاد داروها (اولسون ک. ر.، ویراست هفتم، مک گراوهیل، ۲۰۱۸) در دسترس است.

ویراست پانزدهم، سی و هشتمین سالگرد انتشار *فارماکولوژی پایه و بالینی* قلمداد می‌شود. استقبال گسترده از سیزده ویراست نخست، حکایت از آن دارد که این کتاب، نیاز مهمی را برآورده می‌سازد. ما معتقد هستیم که ویراست پانزدهم، این نیاز را حتی با موفقیتی بیش از پیش نیز برآورده خواهد ساخت. ترجمه‌های این ویراست به زبان‌های اسپانیایی، پرتغالی، ایتالیایی، فرانسه، چک،

ژاپنی، کره‌ای، ترکی و اوکراینی، کرواسی، چینی، لیتوانی 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. به علاوه از آلیس کمپ و کاترین کاتزونگ بابت نمونه‌خوانی ماهرانه‌اش از ویراست نخست کتاب سپاس‌گزارم.

پیشنهادات و اظهارنظرات 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

سان فرانسیسکو
آگوست سال ۲۰۲۰

بخش ششم داروهای مورد استفاده در درمان بیماری‌های خون، التهاب و نقرس

فصل ۳۳

داروهای مورد استفاده در سیتوپنی‌ها؛ فاکتورهای رشد خون‌ساز

James L.Zehnder, MD

مطالعه موردی

زن ۴۸-۳۷٪، غلظت هموگلوبین ۹/۴g/dL، میانگین حجم سلولی اریتروسیت (MCV) ۱۲۳ fL (طبیعی ۸۴-۹۹fL)، میانگین غلظت هموگلوبین سلولی اریتروسیت (MCHC) ۳۴٪ (طبیعی ۳۶-۳۱٪) و تعداد رتیکولوسیت کم. بررسی‌های آزمایشگاهی بیشتر، غلظت طبیعی فولات سرم و غلظت ویتامین B₁₂ (کوبالامین) سرم ۹۸pg/mL (طبیعی ۱۱۰-۲۵۰pg/mL) را نشان می‌دهد. پس از شناسایی کم‌خونی مگالوبلاستیک، چرا اندازه‌گیری غلظت سرمی اسیدفولیک و کوبالامین اهمیت دارد؟ آیا این بیمار به تجویز ویتامین B₁₂ خوراکی یا تزریقی نیاز دارد؟

یک زن ۲۵ ساله که به مدت ۲ سال رژیم گیاهی شدید داشت، 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 بابنسکی مثبت است. معاینه حفره دهان بیمار، گلوستیت آتروفیک را نشان می‌دهد که بر اثر آن، زبان به رنگ قرمز پورنگ و - بر اثر آتروفی پایه‌های زبانی - به طور غیرطبیعی صاف و صیقلی به نظر می‌رسد. بررسی آزمایشگاهی کم‌خونی ماکروسیتیک را تأیید می‌کند: هماتوکریت ۳۰٪ (طبیعی در

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 داسی (اختلال ناشی از یک تغییر ژنتیکی در مولکول هموگلوبین) شایع بوده، ولی به آسانی قابل درمان نیست. این اختلال در کادری تحت عنوان «بیماری سلول داسی و هیدروکسی اوره» شرح داده شده است.

خون‌سازی یا تولید اریتروسیت‌ها، پلاکت‌ها و لکوسیت‌های در گردش از سلول‌های تمایز نیافته و بنیادی، یک روند 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 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 B₁₂** و **اسید فولیک** - همراه با **فاکتورهای رشد خون‌ساز** نیاز دارد؛ این فاکتورها پروتئین‌هایی

بیماری سلول داسی و هیدروکسی اوره

آسیب به طحال، خطر عفونت را افزایش می‌دهد (به ویژه عفونت با باکتری‌های کپسول‌دار نظیر استرپتوکوک پنومونیه). در ربه‌ها، خطر عفونت افزایش می‌یابد که در بزرگسالان با افزایش احتمال آمبولی و فشارخون ریوی همراه است. درمان حمایتی مشتمل است بر مسکن‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها، واکسن پنوموکوک و انتقال خون. به علاوه، **هیدروکسی اوره** (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. هیدروکسی اوره که به عنوان یک داروی ضدسرطان در درمان لوسمی مزمن و حاد به کار می‌رود، ریبونوکلوئید ردونکاز را مهار می‌کند و در نتیجه، دنوکسی نوکلئوتید تری‌فسفات را کاهش می‌دهد و سلول‌ها را در مرحله S چرخه سلولی متوقف می‌نماید (فصل ۵۴). هیدروکسی اوره در افراد مبتلا به بیماری سلول داسی، از طریق مسیرهای کمتر شناخته شده، تولید هموگلوبین جینی γ (HbF) را افزایش می‌دهد که پلیمریزاسیون HbS را مختل می‌کند. مطالعات بالینی نشان داده که هیدروکسی اوره 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. **Voxelator** یک داروی خوراکی است که به Hbs متصل می‌شود و با افزایش هیل به اکسیژن از داسی شکل شدن آن جلوگیری می‌کند که اخیراً تأییدیه سریع FDA را گرفته است.

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 B₁₂ دیده می‌شود). افراد مبتلا به بیماری سلول داسی از نظر آلل هموگلوبین غیرطبیعی S (HbS) هوموزیگوت هستند (قرارگیری والین به جای گلوتامیک اسید در اسید آمینه‌ی شماره ۶ بتاگلوبین) یا از نظر HbS هتروزیگوت و همزمان یک ژن بتا - هموگلوبین جهش‌یافته نظیر هموگلوبین C (HbC) با 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 جبران شده است، علیرغم این که در این بیماران سطح هماتوکریت کم (۲۰-۳۰٪)، سطح هموگلوبین سرم کم ($10-15 \text{ g/dL}$) و تعداد رتیکولوسیت‌ها 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 شدید استخوان‌ها و مفاصل می‌شود. در دستگاه عروقی مغز، سکنه مغزی ایسکمیک روی می‌دهد.

مزمن - تاکی‌کاردی، افزایش برون‌ده قلبی، اتساع عروقی - می‌تواند وضعیت بیماران 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 به صورت برگشت‌پذیر به اکسیژن متصل می‌شود و بخش اصلی مکانیسم تحویل اکسیژن از ربه به بافت‌ها را تشکیل می‌دهد. در غیاب آهن کافی، اریتروسیت‌های کوچکی با محتوای هموگلوبین ناکافی تشکیل می‌شوند و در نتیجه، کم‌خونی هیپوکروم میکروسیتی به وجود 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 لازم است. به همین دلیل، فرآیند تکامل، سیستم پیچیده‌ای جهت تنظیم جذب، انتقال و حفظ ذخایر آهن پدید آورده است (شکل ۱-۳۳).

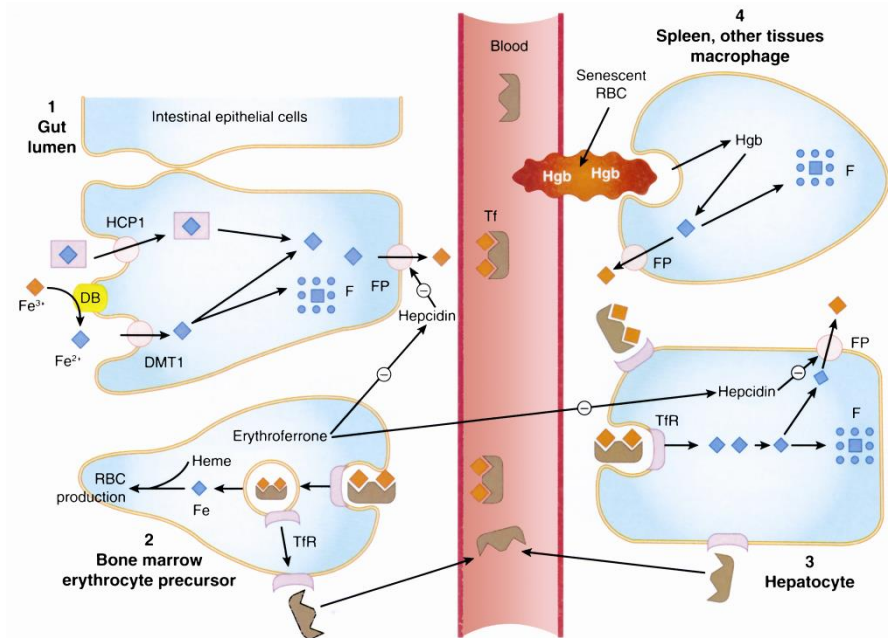
ترومبوسیتونی و نوتروپنی نیز نادر نبوده و در برخی موارد به درمان دارویی پاسخ می‌دهند. در این فصل، ابتدا به درمان کم‌خونی ناشی از کمبود آهن، ویتامین B₁₂ یا اسید فولیک می‌پردازیم و سپس چگونگی استفاده از فاکتورهای رشد خون‌ساز را در کم‌خونی، ترومبوسیتونی و نوتروپنی و نیز حمایت از پیوند سلول‌های بنیادی بیان می‌کنیم.

■ 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 هیپوکسی بافتی می‌شود. سازگاری‌های قلبی عروقی با کم‌خونی



شکل ۳۳-۱. جذب، انتقال و ذخیره‌سازی آهن. سلول‌های ایپی‌تلیوم روده، آهن غیرآلی را توسط DMT_1 و آهن هم را توسط پروتئین حمل‌کننده هم ۱ (HCP1) فعالانه جذب می‌کنند. آهنی که جذب یا از آهن هم جذب شده در روده آزاد می‌گردد (۱). فعالانه به خون توسط فروپورتین (FP) منتقل شده و به شکل فریتین (F) ذخیره می‌شود. آهن در خون، توسط ترانسفرین (Tf) به پیش‌سازهای اریتروئید در مغز استخوان برای ساخت هموگلوبین (Hgb) در گلبول‌های قرمز (RBC) می‌رسد (۲) یا به شکل فریتین در هیاتوسیت‌ها ذخیره می‌شود. (۳) مجموعه‌های ترانسفرین - آهن به گرینده‌های ترانسفرین (TfR) در پیش‌سازهای اریتروئید و هیاتوسیت‌ها متصل و به داخل کشیده می‌شوند. پس از آزادسازی آهن، مجموعه TfR-Tf به غشاء پلاسمایی، بازیافت و 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) هیاتوسیت‌ها با مکانیسم‌های مختلف آهن را برداشت و به شکل فریتین ذخیره می‌کنند. ذخایر بالای آهن در کبد سبب افزایش سنتز هپسیدین می‌شود و این ماده فروپورتین را مهار می‌کند، آهن کم در هیاتوسیت‌ها و اریتروفرون زیاد، هپسیدین را مهار کرده و جذب آهن با واسطه فروپورتین را افزایش می‌دهد. آهن فروس (Fe^{2+}): الماس‌ها و مربع‌های آبی، آهن فریک (Fe^{3+}): قرمز، سیئوکروم B دئودنال، F: فریتین.

فراتر از میزان موجود در رژیم غذایی معمول باشد و فقر آهن ایجاد گردد.

جدول ۳۳-۱. توزیع آهن در بزرگسالان سالم^۱

محتوای آهن (mg)		
مردان	زنان	
۳۰۵۰	۱۷۰۰	هموگلوبین
۳۳۰	۳۰۰	میوگلوبین
۱۰	۸	آنزیم‌ها
۸	۶	انتقال (ترانسفرین)
۷۵۰	۳۰۰	ذخیره (فریتین و سایر اشکال)
۴۲۴۸	۲۳۱۴	مجموع

در این سیستم، پروتئین‌های تخصص‌یافته‌ای جهت انتقال و ذخیره‌سازی آهن و پروتئین‌های فری‌ردوکتاز و فرواکسیداز وجود دارند که غلظت آنها به وسیله نیازهای بدن به ساخت هموگلوبین و ذخایر آهن کافی تنظیم می‌گردد (جدول ۳۳-۱). پپتیدی با نام **هپسیدین** توسط سلول‌های کبدی تولید شده و به عنوان تنظیم‌کننده مرکزی این سیستم عمل می‌کند. تقریباً همه‌ی آهن مورد استفاده در خون‌سازی به وسیله کاتالیز هموگلوبین موجود در اریتروسیت‌های پیر یا آسیب‌دیده تأمین می‌شود. 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 مواد غذایی 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

۱) داده‌های این جدول از منابع مختلفی به دست آمده‌اند. در این جدول، مرد «سالم» با وزن ۸۰kg و هموگلوبین ۱۶ g/dL و زن «سالم» با وزن ۵۵kg و هموگلوبین ۱۴ g/dL در نظر گرفته شده است.

الف) جذب

در ایالات متحده رژیم غذایی به طور متوسط حاوی ۱۵mg-۱۰mg آهن در روز است. یک فرد سالم بدون فقر آهن، ۱۰-۵٪ از آن (در حدود ۱mg-۰/۵) را روزانه جذب می‌کند. آهن در دوازدهه و ابتدای ژژونوم 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 تام 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 مؤثری 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 مواد غذایی، 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 وسیله فری‌ردوکتاز به صورت آهن فرسوس (Fe²⁺) 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 فرسوس توسط DMT1^۱ (ناقل فلزی دوظرفیتی) و جذب آهن موجود در هم (شکل ۱-۳۳). آهن تازه جذب شده همراه با آهن جداشده از هم می‌تواند از طریق انتقال فعال از خلال غشای قاعده‌ای - جانبی توسط یک ناقل موسوم به فروپورتین به داخل خون بیاید و توسط یک فروکسیداز به نام ferroxidase hephaestin (به آهن فریک Fe³⁺) اکسید شود. در سلول‌های روده، هپسیدین که از کبد منشأ می‌گیرد، با اتصال به فروپورتین و تحریک درونی‌سازی^۲ و تخریب آن، مانع آزادسازی آهن از این سلول‌ها می‌شود. آهن مازاد می‌تواند در سلول اپی‌تلیال روده به صورت فریتین ذخیره گردد. فریتین یک ترکیب محلول در آب است که یک هسته مرکزی هیدروکسید فریک دارد که به وسیله یک پروتئین ذخیره‌ای تخصص یافته به نام **اپوفریتین** پوشیده می‌شود.

ب) انتقال

آهن در پلاسما به صورت متصل به **ترانسفرین** - β - گلوبولین تخصص یافته جهت اتصال به دو مولکول آهن فریک حمل می‌شود (شکل ۱-۳۳). مجموعه ترانسفرین - آهن به وسیله یک گیرنده اختصاصی به سلول‌های اریتروئید در حال بلوغ وارد می‌شود. گیرنده‌های ترانسفرین - گلیکوپروتئین‌های غشایی داخلی که به تعداد زیادی در سلول‌های اریتروئید در حال تکثیر وجود دارند، به مجموعه ترانسفرین - آهن متصل می‌شوند، آهن را به داخل سلول برده و در آنجا آزاد می‌کنند. به این فرآیند اندوسیتوز توسط گیرنده گفته می‌شود. در اندوزوم‌ها، آهن فریک آزاد به آهن فرسوس احیا و توسط DMT1 به داخل سیتوپلاسم منتقل می‌شود تا در این جا به مسیر ساخت هموگلوبین هدایت یا به صورت فریتین ذخیره شود. سپس کمپلکس ترانسفرین و گیرنده آن بازیافت شده و به غشای سلولی باز می‌گردد؛ در غشای سلولی ترانسفرین از گیرنده جدا شده و به پلاسما باز می‌گردد. چنین مکانیسمی یک فرآیند مؤثر برای تأمین آهن سلول‌های سرخ در حال ساخت می‌باشد.

افزایش اریتروپوئز موجب ازدیاد گیرنده‌های ترانسفرین بر روی سلول‌های اریتروئید در حال رشد و کاهش آزادسازی هپسیدین بر کبد می‌شود. تخلیه ذخایر آهن و کم‌خونی فقر آهن با افزایش غلظت ترانسفرین سرم همراه است.

جدول ۲-۳۳. وجوه افتراق کم‌خونی‌های تغذیه‌ای

کمبود	نوع کم‌خونی	یافته‌های آزمایشگاهی
آهن	میکروسیتیک هیپوکرومیک با MCV کمتر از ۸۰ fL و MCHC کمتر از ۳۰٪	افت سطح آهن سرم به کمتر از ۳۰mcg/dL همراه با افزایش TIBC باعث کاهش اشباع ترانسفرین (SI/TIBC) به کمتر از ۱۰٪ می‌شود؛ افت سطح سرمی فریتین (> ۲۰pmol/L)
اسید فولیک	ماکروسیتیک، نرموکرومیک با MCV بیش از ۱۰۰ fL و MCHC طبیعی یا افزایش یافته	افت اسیدفولیک سرم به کمتر از ۴ng/mL
ویتامین B ₁₂	مثل کم‌خونی ناشی از کمبود اسیدفولیک	افت کوبالامین سرم به کمتر از ۱۰۰pmol/L همراه با افزایش هموسیتستین سرم به بیشتر از ۱۳μmol/L و افزایش اسید متیل مالونیک سرم به بیشتر از ۴μmol/L و ادرار به بیشتر از ۳/۶ میکرومول بر مول کراتینین

1. Divalent metal Transporter
2. Internalization

شایع‌ترین علت فقر آهن در بزرگسالان از دست دادن خون است. زنان در سنین قاعدگی، در حدود ۳۰mg آهن در هر دوره از دست می‌دهند؛ اگر میزان دفع خون شدیدتر باشد، دفع آهن بیشتر خواهد بود. بنابراین، بسیاری از زنان پیش از یائسگی دچار کاهش ذخایر آهن بوده یا حتی مبتلا به فقر آهن می‌باشند. در مردان و زنان پس از یائسگی، شایع‌ترین محل از دست دادن خون، دستگاه گوارش است. بیماران مبتلا به کم‌خونی فقر آهن توجیه نشده بایستی از نظر خونریزی گوارشی مخفی ارزیابی شوند.

ب) درمان

درمان کم‌خونی فقر آهن شامل تجویز ترکیبات آهن خوراکی یا تزریقی می‌باشد. در صورتی که جذب آهن از دستگاه گوارش طبیعی باشد، آهن خوراکی به همان سرعت و به همان میزان آهن تزریقی، قادر به اصلاح فقر آهن است. یک استثنا نیاز زیاد به آهن در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن و پیشرفته کلیه است که همودیالیز می‌شوند و تحت درمان با اریتروپویتین هستند؛ برای این افراد، تجویز آهن تزریقی ترجیح داده می‌شود.

۱. درمان با آهن خوراکی - طیف وسیعی از ترکیبات آهن خوراکی در دسترس هستند. از آنجایی که آهن فروس به بهترین نحو جذب می‌گردد، تنها باید از این نوع استفاده نمود. فروس سولفات، فروس گلوکونات و فروس فومارات همگی مؤثر و ارزان بوده و برای درمان بیماران توصیه می‌شوند.

میزان عنصر آهن در املاح مختلف متفاوت بوده و در جدول ۳-۳ نشان داده شده است. در افراد مبتلا به فقر آهن، در حدود ۵۰-۱۰۰mg آهن روزانه می‌تواند در ساخت هموگلوبین شرکت کند و در حدود ۲۵٪ از آهن خوراکی که به صورت نمک فروس مصرف می‌شود، قابل جذب است. لذا جهت اصلاح سریع فقر آهن بایستی روزانه ۲۰۰-۴۰۰mg عنصر آهن تجویز گردد. در بیمارانی که نمی‌توانند چنین دوز بالایی را تحمل کنند، ترکیبات آهن را می‌توان با دوز کمتری آغاز نمود؛ در این موارد، اصلاح فقر آهن کندتر اما همچنان کامل خواهد بود. درمان با آهن خوراکی باید برای ۳ تا ۶ ماه پس از برطرف کردن علت از دست دادن آهن ادامه یابد. این شیوه موجب اصلاح کم‌خونی و تجدید ذخایر آهن بدن خواهد شد.

عوارض جانبی شایع درمان با آهن خوراکی عبارتند از تهوع، احساس ناراحتی در اپیگاستر، کرامپ‌های شکمی، یبوست و اسهال. این عوارض معمولاً وابسته به دوز بوده و غالباً با پایین آوردن میزان مصرف روزانه یا مصرف قرص‌ها بلافاصله پس از غذا (یا همراه با غذا) برطرف می‌شوند. در برخی موارد، مصرف یک فراورده حاوی

پ) ذخیره‌سازی

علاوه بر ذخیره در سلول‌های مخاطی روده، آهن عمدتاً به صورت فریتین در ماکروفاژهای کبد، طحال و استخوان و سلول‌های پارانشیم کبد نیز ذخیره می‌شود (شکل ۱-۳۳). حرکت آهن از ماکروفاژها و هپاتوسیت‌ها به طور اولیه توسط هپسیدین کنترل می‌گردد که تنظیم کننده فعالیت فروپورتین است. غلظت کم هپسیدین منجر به آزادسازی آهن از این محل‌های ذخیره‌سازی می‌گردد. غلظت‌های بالای هپسیدین مهارکننده رهاسازی آهن است. فریتین پلاسما قابل اندازه‌گیری است. از آنجایی که فریتین موجود در پلاسما در تعادل با فریتین ذخیره‌ای در بافت‌های رتیکولوآندوتلیال است، ذخایر آهن تام بدن را می‌توان به کمک سطح سرمی فریتین تخمین زد.

ت) دفع

هیچ مکانیسمی برای دفع آهن وجود ندارد. مقادیر اندکی از آهن به دنبال ریزش سلول‌های مخاطی روده به مدفوع دفع می‌شوند و میزان ناچیزی در صفرا، ادرار و عرق ترشح می‌گردد. با این حال، این مقادیر ناچیز بیش از ۱mg آهن در یک روز نخواهد بود. از آنجایی که توان بدن در دفع آهن محدود است، تنظیم تعادل آهن به وسیله تغییر میزان جذب روده‌ای و ذخیره‌سازی آهن (برحسب نیازهای بدن) صورت می‌گیرد. به همین دلیل، اختلال در تنظیم جذب آهن منجر به آسیب‌های شدیدی می‌گردد.

فارماکولوژی بالینی

الف) اندیکاسیون‌های مصرف آهن

تنها اندیکاسیون بالینی مصرف ترکیبات آهن، درمان یا پیشگیری از کم‌خونی فقر آهن می‌باشد. کم‌خونی فقر آهن از نوع هیپوکرومیک و میکروسیتیک است که در آن، میانگین حجم اریتروسیت (MCV) و میانگین غلظت هموگلوبین سلول کاهش می‌یابد (جدول ۲-۳۳). فقر آهن عمدتاً در افرادی دیده می‌شود که نیاز آنها به آهن افزایش یافته باشد. این افراد عبارتند از شیرخواران، به ویژه شیرخواران نارس؛ اطفال در دوره‌های رشد سریع؛ زنان باردار و شیرده؛ و افراد مبتلا به نارسایی مزمن کلیه که در جریان همودیالیز، اریتروسیت‌های خود را با سرعت نسبتاً زیادی از دست می‌دهند و در طی درمان با فاکتور رشد اریتروسیت‌ها، اریتروپویتین با سرعت زیادی اریتروسیت تولید می‌کنند (به ادامه بحث توجه کنید). جذب ناکافی می‌تواند به فقر آهن بینجامد. جذب ناکافی آهن غالباً پس از خارج کردن معده و در افراد مبتلا به بیماری‌های شدید روده باریک دیده می‌شود که دچار سوءجذب فراگیر می‌شوند.

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 رنگی شدن یافت را که اغلب در پی تجویز داخل عضلانی رخ می‌دهد، برطرف می‌کند و اجازه می‌دهد که کل دوز آهن موردنیاز 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 بروش و به ندرت آنافیلاکسی و مرگ. به دلیل خطر واکنش بیش-حساسیتی، 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 بیش 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، 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 ترانسفرین 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 شروع مصرف دارو نیاز به تصویربرداری احساس شود، باید از روش‌های تصویربرداری جایگزین استفاده کرد. FDA هشدار جعبه سیاه را در مورد خطر واکنش‌های آلرژیک احتمالاً کشنده مرتبط با استفاده از فروموکسیتول صادر کرده است.

در آن گروه از بیمارانی که آهن تزریقی را در درازمدت دریافت می‌کند، پایش دوره‌ای ذخایر آهن برای اجتناب از سمیت شدید

آهن نسبت به نوع دیگر آن، با عوارض گوارشی کمتری همراه بوده و با تغییر نوع قرص می‌توان به بیمار کمک کرد. مدفوع بیمارانی تحت درمان با آهن خوراکی سیاه می‌شود؛ این عارضه به خودی خود با اهمیت نیست اما می‌تواند ادامه خونریزی گوارشی را از نظر پنهان کند.

۳.۲. درمان با آهن تزریقی — درمان تزریقی برای بیمارانی توصیه می‌شود که دچار فقر آهن بوده اما قادر به تحمل یا جذب آهن خوراکی نباشند یا به دلیل خونریزی مزمن و وسیع نمی‌توان تنها با آهن خوراکی، آنها را درمان نمود. چنین افرادی شامل بیمارانی مبتلا به بیماری پیشرفته و مزمن کلیوی که تحت همودیالیز و درمان با اریتروپویتین هستند، بیمارانی که بخش‌هایی از معده آنها خارج شده، بیمارانی 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 کولتید با یک هسته اکسی‌هیدروکسید آهن همراه با یک پوشش کربوهیدراتی تولید می‌شود، آهن به تدریج از ذرات کولتید 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).

جدول ۳-۳. 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	۳۲۵ mg	۶۵mg	۲-۴
فروس سولفات، خشک	۲۰۰ mg	۶۵mg	۲-۴
فروس گلوکونات	۳۲۵ mg	۳۶mg	۳-۴
فروس فومارات	۳۲۵ mg	۱۰۶mg	۲-۳

پیش‌بار مزمن آن در غیاب کم‌خونی به بهترین نحو توسط فلبوتومی 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** یا **دفریپرون** (فصل ۵۷). بسیار کم‌اثرتر، پیچیده‌تر، گران‌تر و پرخطرتر است؛ اما ممکن است در مواردی که به فلبوتومی پاسخ نمی‌دهند، مانند مبتلایان به کم‌خونی‌های صعب‌العلاج مادرزادی و اکتسابی، نظیر تالاسمی ماژور، آئمی داسی شکل و آئمی آپلاستیک تنها گزینه‌ی موجود باشد. به ندرت دفریپرون موجب آگرانولوسیتوز می‌شود، در نتیجه، آزمایش کامل خون هفتگی در بیماران تحت درمان با این دارو ضروری است.

ویتامین B₁₂

ویتامین B₁₂ (کوبال آمین) به عنوان یک کوفاکتور برای چندین واکنش بیوشیمیایی ضروری در انسان عمل می‌کند. کمبود ویتامین B₁₂ موجب کم‌خونی مگالوبلاستیک (جدول ۲-۳۲)، علائم گوارشی و اختلالات عصبی می‌شود. در حالی که کمبود ویتامین B₁₂ به دلیل تغذیه ناکافی غیرمعمول است، کمبود ویتامین B₁₂ در بزرگسالان (به ویژه در افراد مسن) به دلیل جذب غیرکافی آن از رژیم غذایی، نسبتاً شایع بوده و به سادگی قابل درمان است.

ساختمان شیمیایی

ویتامین B₁₂ از یک حلقه شبه‌پورفیرینی با یک اتم مرکزی کبالت متصل به یک نوکلئوتید تشکیل شده است. چند گروه آلی مختلف ممکن است به صورت کووالانس به اتم کبالت متصل شوند تا کوبالامین‌های متفاوت تشکیل گردند. در انسان، دئوکسی‌آدنوزیل کوبالامین و متیل کوبالامین، اشکال فعال ویتامین می‌باشند. **سیانو کوبالامین** و **هیدروکسو کوبالامین** (که هر دو برای مصارف درمانی به کار می‌روند) و سایر کوبالامین‌های موجود در منابع غذایی، به اشکال فعال ذکرشده تبدیل می‌شوند. منبع نهایی ویتامین B₁₂، حاصل ساخت میکروبی است؛ این ویتامین توسط جانوران یا گیاهان ساخته نمی‌شود. منبع غذایی اصلی ویتامین B₁₂، ویتامین ساخته شده توسط میکروب‌ها در گوشت (به ویژه جگر)، تخم مرغ و فرآورده‌های لبنی است. گاه ویتامین B₁₂، **فاکتور خارجی** نامیده می‌شود تا از **فاکتور داخلی** متمایز شود. فاکتور داخلی پروتئینی است که به وسیله معده ترشح می‌گردد و برای جذب گوارشی ویتامین B₁₂ رژیم غذایی لازم است.

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 دربسته 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 ۵۸) 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 بیماری‌های دیده می‌شود که در مدت زمانی طولانی سلول‌های سرخ بسیاری دریافت کرده‌اند (مثلاً بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور).

فارماکوکینتیک

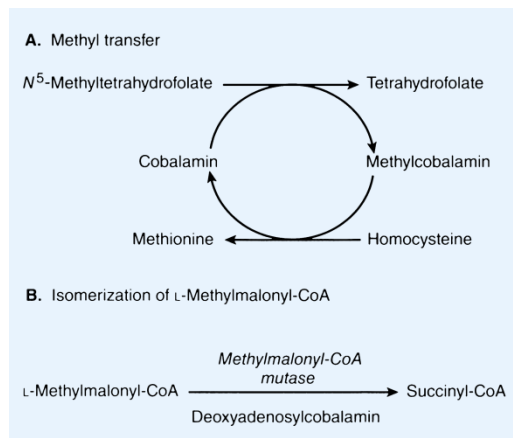
در انسان، ۲ واکنش آنزیمی ضروری به ویتامین B₁₂ نیاز دارند (شکل ۲-۳۲). در یک مورد، متیل کوبالامین به عنوان یک ماده واسط در انتقال یک گروه متیل از N⁵-متیل تتراهیدروفولات به هموسیستین عمل می کند که باعث تشکیل متیونین می گردد (شکل ۲۸-۳۳؛ واکنش ۱). در غیاب ویتامین B₁₂، تبدیل شکل اصلی فولات ذخیره ای و غذایی یعنی N⁵-متیل-تتراهیدروفولات به تتراهیدروفولات - پیش ساز کوفاکتورهای فولات - صورت نخواهد گرفت. در نتیجه، کمبود ویتامین B₁₂ به کمبود کوفاکتورهای فولات (که برای چندین واکنش بیوشیمیایی جهت انتقال گروه های یک کربنه ضروری هستند) منجر می شود. تخلیه ذخایر تتراهیدروفولات، به ویژه از ساخت مقادیر کافی دئوکسی تیمیدیلات (dTMP) و پورین های لازم جهت سنتز DNA در سلول های در حال تقسیم سریع جلوگیری می کند که در شکل ۳-۳۳ (واکنش ۲) نشان داده شده است. به تجمع فولات به صورت N⁵-متیل تتراهیدروفولات در کمبود ویتامین B₁₂، اصطلاحاً «تله ی متیل فولات»^۱ گفته می شود. این یک مرحله بیوشیمیایی است که در آن متابولیسم ویتامین B₁₂ و اسیدفولیک به یکدیگر پیوند می خورد و توجیه کننده این موضوع است که چرا کم خونی مگالوبلاستیک ناشی از کمبود ویتامین B₁₂ می تواند با خوردن مقادیر نسبتاً زیادی از اسیدفولیک تا حدی اصلاح گردد. اسیدفولیک می تواند به وسیله آنزیم دی هیدروفولات ردوکتاز به دی هیدروفولات احیا شود (شکل ۳-۳۳، واکنش ۳) و به این ترتیب، به عنوان یک منبع تتراهیدروفولات مورد نیاز برای ساخت پورین ها و dTMP (در ساخت DNA) به کار رود.

کمبود ویتامین B₁₂، به دلیل کاهش تشکیل متیل کوبال آمین، موجب انباشت هموسیستین می شود. متیل کوبال آمین برای تبدیل هموسیستین به متیونین لازم است (شکل ۳-۳۳ واکنش ۱). افزایش هموسیستین سرم به اثبات تشخیص کمبود ویتامین B₁₂ کمک می کند (جدول ۲-۳۲). با توجه به مطالعات انجام شده شواهدی وجود دارد که افزایش هموسیستین سرم، خطر بیماری قلبی عروقی آترواسکروتیک را افزایش می دهد. با این حال، مطالعات بالینی تصادفی نشان نداده که تجویز این ویتامین برای کاهش هموسیستین سرم، حوادث قلبی عروقی (انفارکتوس میوکاردا، سکته مغزی) را قطعاً کاهش می دهد.

رژیم غذایی روزانه در ایالات متحده به طور متوسط حاوی ۵-۳۰ میکروگرم ویتامین B₁₂ است که معمولاً ۱۵ میکروگرم آن جذب می شود. این ویتامین تا حد زیادی در کبد ذخیره می شود 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 می شود. از آنجایی که نیاز طبیعی روزانه تنها در حدود ۲ میکروگرم می باشد، در صورت توقف جذب ویتامین B₁₂، در حدود ۵ سال طول خواهد کشید تا تمامی ذخایر بدن تخلیه گردد و کم خونی مگالوبلاستیک ایجاد شود. ویتامین B₁₂ تنها پس از ترکیب با فاکتور داخلی جذب می شود که یک گلیکوپروتئین ترشح شده به وسیله سلول های جداری مخاط معده است.

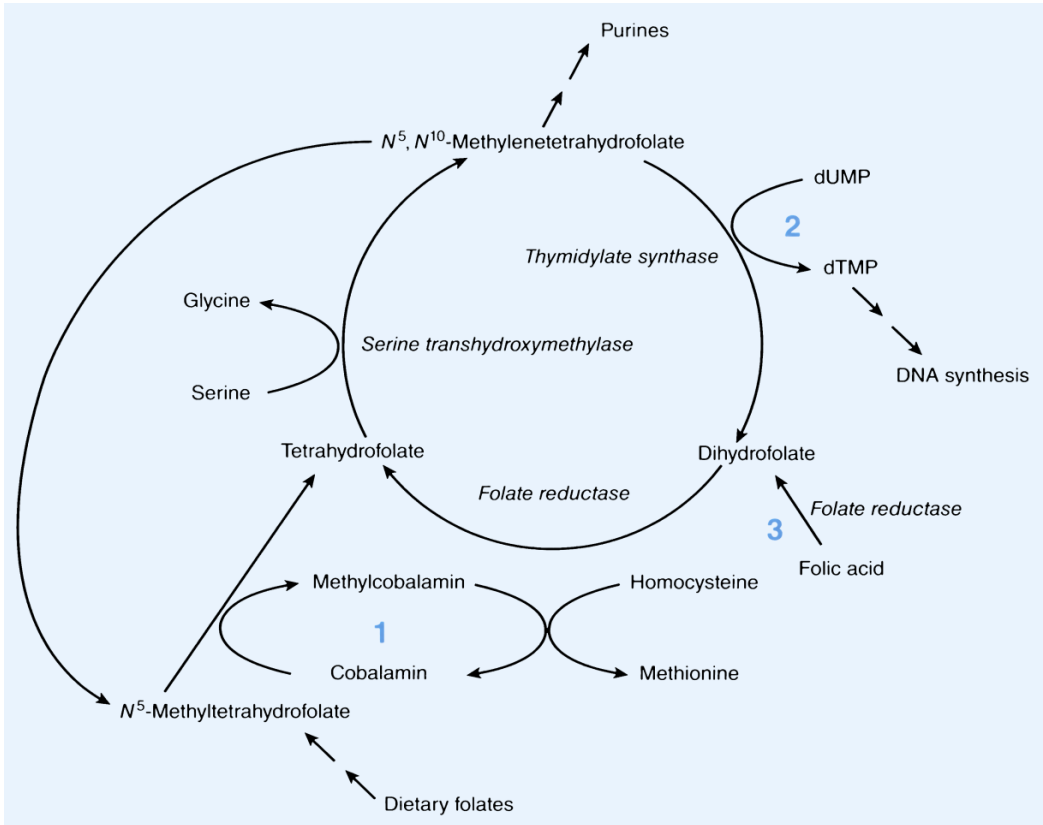
فاکتور داخلی با ویتامین B₁₂ که از منابع غذایی در معده و دوازدهه آزاد شده، ترکیب می شود. سپس مجموعه فاکتور داخلی - ویتامین B₁₂ در ایلئوم دیستال به وسیله یک سیستم انتقالی بسیار تخصص یافته با واسطه گیرنده جذب می شوند. کمبود ویتامین B₁₂ در انسان عمدتاً ناشی از سوء جذب ویتامین B₁₂ است، خواه به دلیل فقدان فاکتور داخلی و یا نبود یا اختلال کارکرد مکانیسم جذبی اختصاصی در ایلئوم دیستال. کمبود تغذیه ای نادر بوده اما ممکن است در گیاه خواران مطلق پس از سال ها پرهیز از مصرف گوشت، تخم مرغ یا فراورده های لبنی دیده شود.

ویتامین B₁₂ پس از جذب، به صورت متصل به خانواده ای از گلیکوپروتئین های تخصص یافته موسوم به ترانس کوبال آمین I، II و III به سلول های مختلف بدن حمل می گردد. مازاد ویتامین B₁₂ برای ذخیره شدن به کبد منتقل می شود.



شکل ۳-۳۲. واکنش های آنزیمی که ویتامین B₁₂ را مصرف می کنند.

1. Methylfolate trap



شکل ۳-۳۳. واکنش‌های آنزیمی که از فولات‌ها استفاده می‌کنند. بخش ۱ نشان می‌دهد واکنش وابسته به ویتامین B₁₂ است که اجازه می‌دهد تا بسیاری از فولات‌های رژیم غذایی برای ورود به استخر کافاکتر tetrahydrofolate و تبدیل شدن به "تله فولات" در کمبود ویتامین B₁₂. بخش ۲ دوچرخه دزوسیتیمیدین مونوفسفات (dTMP) را نشان می‌دهد. قسمت ۳ مسیری را که اسید فولیک آن را وارد استخر کافاکتر تراهدروفالات می‌کند نشان می‌دهد. فلش‌های دوگانه مسیرها را با بیش از یک مرحله متوسط نشان می‌دهد. dUMP، deoxyuridine monophosphate.

تظاهرات عصبی پیشگیری نخواهد کرد، هرچند که تا حد زیادی، کم‌خونی ناشی از کمبود ویتامین B₁₂ را اصلاح می‌کند.

فارماکولوژی بالینی

ویتامین B₁₂ برای درمان یا پیشگیری به کار می‌رود. بارزترین تظاهر بالینی کمبود ویتامین B₁₂، کم‌خونی مگالوبلاستیک ماکروسیتی است (جدول ۲-۳۳)، که غالباً به همراه لکوپنی خفیف تا متوسط یا ترومبوسیتوپنی (یا هردو) و یک مغز استخوان پرسلول همراه با تجمع اریترئیدهای مگالوبلاستیک و سایر سلول‌های پیش‌ساز است. سندرم عصبی ناشی از کمبود ویتامین B₁₂ معمولاً با گزگز اعصاب محیطی و ضعف آغاز شده و به اسپاسم عضلات، آتاکسی و سایر اختلالات کارکردی دستگاه عصبی مرکزی منتهی می‌شود. اصلاح کمبود ویتامین B₁₂ از

واکنش آنزیمی دیگری که به ویتامین B₁₂ نیاز دارد، ایزومریزاسیون متیل‌مالونیل - کوآ به سوکسینیل - کوآ توسط آنزیم متیل‌مالونیل - کوآ موتاز است (شکل B ۲-۳۲). در کمبود ویتامین B₁₂، این واکنش انجام نمی‌شود و سوسترای آن، متیل‌مالونیل - کوآ، و همچنین متیل‌مالونیک اسید تجمع می‌یابد. می‌توان از افزایش غلظت متیل‌مالونیک اسید در سرم و ادرار جهت حمایت از تشخیص کمبود ویتامین B₁₂ استفاده کرد (جدول ۲-۳۲). در گذشته، چنین تصور می‌شد که تجمع غیرطبیعی متیل‌مالونیل - کوآ موجب تظاهرات عصبی کمبود ویتامین B₁₂ می‌شود. با این حال امروزه شواهد نشان می‌دهند که علت مشکلات عصبی، گسیختگی زنجیره ساخت متیونین است. صرف نظر از توجیه بیوشیمیایی صدمه عصبی، نکته مهم این است که تجویز اسیدفولیک به هنگام کمبود ویتامین B₁₂ از

سطح هوموسیستئین و متیل مالونیک اسید (شکل ۲-۳) استفاده کرد که حساسیت و اختصاصیت بالایی برای تشخیص کم‌خونی پرنیسیوز دارند.

با توجه به این که تقریباً تمامی موارد کمبود ویتامین B₁₂ ناشی از سوء‌عجز آن است، تزریقات ویتامین B₁₂ برای درمان ضروری خواهند بود. برای بیماران مبتلا به بیماری‌های بالقوه برگشت‌پذیر بیماری زمینهای را بایستی پس از آغاز درمان تزریقی ویتامین B₁₂ تحت درمان قرار داد. با این حال، در اغلب بیماران نمی‌توان این اختلالات زمینهای را کاملاً درمان نمود و لذا آنها برای مابقی عمر به تزریق ویتامین B₁₂ نیاز خواهند داشت.

ویتامین B₁₂ به صورت سیانوکوبالامین یا هیدروکسی‌کوبالامین برای تزریق در دسترس می‌باشد. هیدروکسی‌کوبالامین ترجیح داده می‌شود، زیرا اتصال پروتئینی بیشتری داشته و لذا نیمه عمر آن در پلاسما بیشتر خواهد بود. به منظور تکمیل ذخایر بدن، درمان در ابتدا به صورت تزریقات روزانه یا یک روز در میان ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ میکروگرم ویتامین B₁₂ به صورت داخل عضلانی می‌باشد؛ این درمان برای ۱ تا ۲ هفته ادامه می‌یابد. درمان نگهدارنده شامل تزریق ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ میکروگرم داخل عضلانی هر ماه یک بار به صورت مادام‌العمر است. در صورت بروز اختلالات عصبی، درمان نگهدارنده در ۶ ماه نخست بایستی هر ۱ تا ۲ هفته انجام گیرد و سپس به صورت تزریقات همراه یکبار ادامه یابد. نبایستی از ترکیب ویتامین B₁₂ - فاکتور داخلی به صورت خوراکی (یا عصاره‌های کبدی) برای درمان کمبود ویتامین B₁₂ استفاده کرد؛ با این حال، دوزهای خوراکی ۱۰۰۰ میکروگرمی ویتامین B₁₂ (به صورت روزانه) معمولاً برای درمان بیمارانی که دچار کم‌خونی پرنیسیوز بوده و تزریقات عضلانی را تحمل نمی‌کنند (یا از آن امتناع می‌ورزند) کافی خواهد بود. پس از فروکش کردن کم‌خونی پرنیسیوز در پی درمان با ویتامین B₁₂ تزریقی، از روش داخل بینی (اسپری یا ژل) می‌توان بهره گرفت.

اسید فولیک

اشکال احیاء اسید فولیک برای واکنش‌های بیوشیمیایی ضروری - جهت ساخت پیش‌سازهای اسیدهای آمینه، پورین‌ها و DNA - لازم است. کمبود فولات نسبتاً شایع می‌باشد، هر چند که به راحتی با تجویز اسید فولیک قابل درمان است. کمبود فولات تأثیری فراتر از کم‌خونی خواهد داشت، زیرا این کمبود به عنوان یکی از علل ناهنجاری‌های مادرزادی در نوزادان محسوب می‌شود و احتمالاً نقشی در بیماری‌های عروقی ایفا می‌کند (به مطلب داخل کادر توجه کنید: مکمل اسیدفولیک: موضوعی برای بهداشت اجتماعی).

پیشرفت بیماری عصبی جلوگیری می‌کند اما ممکن است تمام علائم عصبی را که برای چندین ماه ادامه داشته‌اند بهبود نبخشند. هر چند اغلب بیماران مبتلا به اختلالات عصبی ناشی از کمبود ویتامین B₁₂، در اولین مراجعه به کم‌خونی مگالوبلاستیک دچار هستند، گاه بیماران بدون اختلالات خونی (یا با حداقل علائم کم‌خونی) مشاهده می‌شوند.

پس از تشخیص کم‌خونی مگالوبلاستیک، باید مشخص شود که علت آن، کمبود ویتامین B₁₂ است یا اسیدفولیک (علل دیگر کم‌خونی مگالوبلاستیک بسیار نادرند). این موضوع را معمولاً می‌توان با تعیین سطح سرمی ویتامین‌ها تعیین نمود. آزمون شیلینگ که میزان جذب و دفع ادراری ویتامین B₁₂ نشان‌دار (رادیواکتیو) را می‌سنجد، جهت شناسایی دقیق‌تر اختلال در سوء‌عجز ویتامین B₁₂ به کار می‌رود (پس از این که مشخص شد علت کم‌خونی مگالوبلاستیک کمبود این ویتامین است).

شایع‌ترین علل کمبود ویتامین B₁₂، کم‌خونی پرنیسیوز، گاسترکتومی (کامل یا نسبی) و بیماری‌هایی است که ایلنوم دیستال را گرفتار می‌کنند. نظیر سندرم‌های سوء‌عجز، بیماری‌های التهابی روده یا خارج ساختن بخشی از روده کوچک. مصرف کنندگان رژیم شدید گیاهی فاقد گوشت و محصولات لبنی دچار کمبود B₁₂ می‌شوند.

کم‌خونی پرنیسیوز در نتیجه اختلال در ترشح فاکتور داخلی به وسیله سلول‌های مخاطی معده به وجود می‌آید. بیماران مبتلا به کم‌خونی پرنیسیوز دچار آتروفی معده بوده و قادر به ترشح فاکتور داخلی (و همچنین اسید هیدروکلریک) نیستند. این بیماران معمولاً علیه فاکتور داخلی اتوآنتی‌بادی تولید می‌کنند. در آزمون شیلینگ، جذب ویتامین B₁₂ نشان‌دار مختل می‌گردد؛ این اختلال را می‌توان با تجویز توأم فاکتور داخلی به همراه ویتامین B₁₂ نشان‌دار اصلاح نمود که موجب جذب طبیعی ویتامین خواهد شد. از آنجا که تست شیلینگ مستلزم استفاده از ایزوتوپ رادیواکتیو است، امروزه به ندرت انجام می‌شود.

از علل دیگر کمبود ویتامین B₁₂، صدمه ایلنوم دیستال است که جذب مجموعه ویتامین B₁₂ - فاکتور داخلی را برعهده دارد؛ از جمله این اختلالات می‌توان به درگیری ایلنوم به واسطه بیماری التهابی روده یا خارج کردن ایلنوم توسط جراحی اشاره کرد. در این شرایط، ویتامین B₁₂ نشان‌دار در آزمون شیلینگ حتی پس از افزودن فاکتور داخلی جذب نمی‌شود. در اطفال موارد نادری از کمبود ویتامین B₁₂ یافت شده است که ناشی از کمبود مادرزادی فاکتور داخلی یا نقص در گیرنده‌های کمپلکس ویتامین B₁₂ - فاکتور داخلی در قسمت دیستال ایلنوم بوده‌اند. به جای تست شیلینگ، می‌توان از تست آنتی‌بادی فاکتور داخلی و تست افزایش

واحدهای یک کربنه در سطوح مختلف اکسیداسیون ایفا می‌کنند. در اغلب این موارد، تتراهیدروفولات مجدداً تشکیل شده و جهت استفاده مجدد در دسترس قرار می‌گیرد.

فارماکوکینتیک

رژیم غذایی در ایالات متحده به طور متوسط حاوی ۷۰۰-۵۰۰ میکروگرم فولات در روز می‌باشد؛ معمولاً ۲۰۰-۵۰ میکروگرم از آن جذب می‌شود که بستگی به نیازهای متابولیک بدن دارد (زنان باردار ممکن است روزانه ۴۰۰-۳۰۰ میکروگرم اسیدفولیک را جذب کنند). اشکال مختلفی از اسیدفولیک در بافت‌های گیاهی و جانوری وجود دارد؛ غنی‌ترین منابع، مخمر، جگر، قلمو و سبزیجات سبز می‌باشند.

ساختمان شیمیایی

اسید فولیک (اسید پتروئیل گلوتامیک) ترکیبی است حاوی یک حلقه نامتقارن (پتریدین)، پارآمینوبنزوئیک اسید و اسید گلوتامیک (شکل ۳-۴). با اتصال یک یا چند اسید گلوتامیک به بخش پتروئیل مولکول، مونوگلوتامات‌ها، تری‌گلوتامات‌ها یا پلی‌گلوتامات‌ها تشکیل خواهند شد. اسید فولیک می‌تواند توسط آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز (فولات ردوکتاز) احیا شود و به دی‌هیدروفولیک اسید مبدل گردد (شکل ۳-۳، واکنش ۳). سپس تتراهیدروفولات می‌تواند به کوفاکتورهای حاوی واحدهای یک کربنه تغییر یابد که به نیتروژن در موقعیت ۵، نیتروژن در موقعیت ۱۰ هر دو موقعیت متصل می‌شود (شکل ۳-۳). کوفاکتورهای فولات به وسیله واکنش‌های آنزیمی مختلف به یکدیگر تبدیل می‌شوند و نقش مهمی در اهدای

مکمل اسید فولیک: موضوعی برای بهداشت اجتماعی

وجود دارد که میزان کافی اسیدفولیک می‌تواند از چندین سرطان از جمله سرطان کولورکتال، پستان و سرویکس رحم، جلوگیری کند. در حالی که این دو فایده بالقوه مکمل اسیدفولیک در بارداری قطعی به نظر می‌رسند، تصمیم‌گیری برای افزودن اسیدفولیک به غلات همچنان محل بحث است. همان گونه که در متن اشاره شد، مصرف اسیدفولیک می‌تواند به طور نسبی یا کامل، کم‌خونی ناشی از کمبود ویتامین B₁₂ پیشگیری کند. بیماران مبتلا به کم‌خونی پرنیسبوز و سایر اشکال کمبود ویتامین B₁₂ را می‌توان پیش از بروز علائم عصبی، براساس علائم و نشانه‌های کم‌خونی شناسایی نمود. مخالفین افزودن مکمل اسیدفولیک از این نگرانند که افزایش مصرف اسیدفولیک در کل جامعه موجب خواهد شد تا کمبود ویتامین B₁₂ تشخیص داده نشود و میزان شیوع بیماری عصبی ناشی از آن در افراد مسن افزایش یابد. از سویی تقریباً ۴۰۰۰ مورد آبستنی که با ۲۵۰۰ نوزاد زنده همراه هستند، هر ساله در ایالات متحده مبتلا به نقایص لوله عصبی می‌باشند. از سوی دیگر، تخمین زده می‌شود که بیش از ۱۰٪ افراد مسن در ایالات متحده که بالغ بر چندین میلیون نفر می‌باشند، در معرض خطر عوارض عصبی - روانی ناشی از کمبود ویتامین B₁₂ هستند. با توجه به این مسائل، FDA همچنان به افزودن مکمل غذایی اسیدفولیک معتقد است (اما با دوز کمتر). علاوه بر این، براساس مطالعات بالینی آینده‌نگر این نگرانی وجود دارد که سطح بالای اسیدفولیک احتمال برخی بیماری‌ها، نظیر سرطان - های کولورکتال، را افزایش می‌دهد، که اسیدفولیک باعث ایجاد منحنی زنگوله‌ای شکل در این بیماری می‌گردد. نیاز به تحقیقات بیشتر در زمینه تعیین سطح ایده‌آل غنی‌سازی با اسیدفولیک در مواد غذایی وجود دارد و نیز توصیه‌های غنی‌سازی در جمعیت‌ها و گروه‌های سنی مختلف باید مورد مطالعه قرار گیرد.

در ژانویه ۱۹۹۸، تمام سازندگان مواد غذایی ساخته شده از غلات غنی شده در ایالات متحده و کانادا، ملزم به غنی کردن محصولات خود با اسید فولیک شدند. این توصیه برای کاهش میزان بروز نقایص مادرزادی لوله عصبی (NTD) بود. مطالعات علمی یک ارتباط قوی را میان کمبود اسیدفولیک مادر و میزان بروز نقایص لوله عصبی نظیر شکاف مهره‌ای (spina bifida) و عدم تشکیل مغز و جمجمه (anencephaly) در نوزادان نشان می‌دهند. این توصیه FDA با هدف افزایش سطح سلامت جامعه برای تعداد زیادی از زنان در ایالات متحده صورت گرفت که تحت مراقبت‌های دوران بارداری نبوده یا از اهمیت مصرف اسیدفولیک برای پیشگیری از نقایص مادرزادی در نوزادان خود آگاه نبودند. مطالعات مشاهده‌ای در کشورهایی که غلات را با اسیدفولیک غنی می‌کنند، نشان می‌دهند که این غنی‌سازی احتمال نقایص لوله عصبی را به نحو چشمگیری (۲۵-۲۰٪) کاهش می‌دهد. همچنین براساس این مطالعات میزان ابتلا به سایر انواع ناهنجاری‌های مادرزادی (قلبی و دهانی - صورتی) در پی غنی‌سازی کاهش یافته است. در بزرگسالان ممکن است یک فایده اضافی وجود داشته باشد. در N⁵ متیل‌تتراهیدروفولات برای تبدیل هوموسیستئین به متیونین لازم است (شکل ۳-۲، شکل ۳-۳، واکنش ۱). اختلال در ساخت N⁵- متیل‌تتراهیدروفولات موجب افزایش غلظت سرمی هوموسیستئین می‌شود. چندین مطالعه نشان داده‌اند که سطح بالای هوموسیستئین سرم با بیماری‌های انسدادی عروقی نظیر بیماری ایسکمیک قلب و سکنه مغزی رابطه دارد. براساس نتایج یک مطالعه بالینی، این برنامه مکمل فولات توانسته است وضعیت فولات را در جامعه بهبود بخشد و میزان شیوع هیپرهوموسیستئینمی را در افراد میان‌سال و مسنی که از مکمل ویتامین استفاده نمی‌کردند، کاهش دهد. همچنین، شواهدی

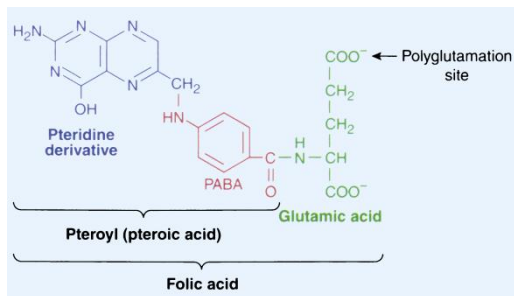
اکسید می‌شود و به ازای هر مول dTMP تولید شده، یک مول تتراهیدروفولات مصرف می‌شود. در بافت‌های در حال تکثیر با سرعت بالا، مقادیر قابل توجهی از تتراهیدروفولات در این واکنش مصرف شده و ساخت مداوم DNA به بازسازی تتراهیدروفولات ردوکنز نیازمند است. به این ترتیب، تتراهیدروفولات به دست آمده می‌تواند مجدداً کوفاکتور N^5 ، N^{10} -متیلین تتراهیدروفولات را توسط سرین ترانس‌هیدروکسی متیلاز بسازد و امکان ساخت مداوم dTMP را فراهم کند. به مجموعه فعالیت‌های کاتالیتیک dTMP سنتز، دی‌هیدروفولات ردوکنز و سرین ترانس‌هیدروکسی متیلاز، چرخه ساخت dTMP گفته می‌شود. آنزیم‌های موجود در چرخه dTMP اهداف دو داروی ضدسرطان می‌باشند؛ متوترکسات دی‌هیدروفولات ردوکنز را مهار می‌کند و یک متابولیت ۵-فلوئورواوراسیل مهارکننده تیمیدیلات سنتز است (فصل ۵۴).

کوفاکتورهای تتراهیدروفولات در چندین واکنش ضروری دیگر شرکت می‌کنند. N^5 -متیلین تتراهیدروفولات برای واکنش وابسته به ویتامین B_{12} که متیونین را از هوموسیتستین می‌سازد، ضروری است (شکل ۳۳-۲۸؛ شکل ۳۳-۳؛ واکنش ۱). علاوه بر این، کوفاکتورهای تتراهیدروفولات واحدهای یک کربنه را در طی مراحل ساخت پورین‌های ضروری تأمین می‌کنند. در این واکنش‌ها، تتراهیدروفولات مجدداً ساخته می‌شود و می‌تواند به ذخایر تتراهیدروفولات افزوده گردد.

فارماکولوژی بالینی

کمبود فولات موجب کم‌خونی مگالوبلاستیکی می‌شود که از نظر میکروسکوپی غیرقابل افتراق از کم‌خونی ناشی از کمبود ویتامین B_{12} می‌باشد (قسمت‌های قبل را ملاحظه کنید). با این حال، کمبود فولات موجب سندرم عصبی ناشی از کمبود ویتامین B_{12} نخواهند شد. در بیماران مبتلا به کم‌خونی مگالوبلاستیکی، وضعیت فولات را می‌توان با اندازه‌گیری سطح سرمی فولات یا میزان فولات سلول-های سرخ خون ارزیابی نمود. تعیین سطح فولات سلول‌های سرخ خون بارزتر است، زیرا سطح فولات سرم بسیار متغیر بوده و لزوماً نشان‌گر سطوح بافتی آن نخواهد بود.

کمبود اسیدفولیک غالباً ناشی از مصرف ناکافی فولات می‌باشد. افراد معتاد به الکل و بیماران دچار بیماری‌های کبدی، به دلیل رژیم غذایی نامناسب و اتمام ذخایر کبدی به کمبود اسیدفولیک مبتلا می‌شوند. در زنان باردار و بیماران مبتلا به کم‌خونی همولیتیک، میزان نیاز به فولات افزایش یافته و در صورتی که سطح فولات رژیم غذایی آنها کافی نباشد، ممکن است به کمبود اسیدفولیک دچار شوند. شواهد نشان می‌دهند که کمبود اسیدفولیک در مادر موجب افزایش میزان بروز نقایص لوله عصبی در جنین می‌گردد (به مطلب داخل کادر با عنوان فولیک اسید:



شکل ۳۳-۴. ساختمان اسیدفولیک.

به طور طبیعی، ۵.۲۰mg فولات در کبد و سایر بافت‌ها ذخیره می‌گردد. فولات از طریق ادرار و مدفوع دفع شده و همچنین به وسیله کاتابولیسم تجزیه می‌شود؛ لذا به دنبال کاهش مصرف، سطح سرمی آن در عرض چند روز افت می‌کند. از آنجایی که ذخایر فولات بدن نسبتاً محدود بوده و میزان نیاز روزانه بالا است، کمبود اسیدفولیک و کم‌خونی مگالوبلاستیکی می‌تواند در عرض ۱ تا ۶ ماه پس از قطع مصرف اسیدفولیک ایجاد شود که به وضعیت تغذیه‌ای بیمار و میزان مصرف فولات بستگی دارد.

اسیدفولیک بدون تغییر، به آسانی و به طور کامل در ژژونوم پروگزیمال جذب می‌شود. با این حال، فولات رژیم غذایی عمدتاً حاوی اشکال پلی‌گلوتمات N^5 -متیل تتراهیدروفولات می‌باشد. پیش از جذب، تمامی ریشه‌های گلوتمیل پلی‌گلوتمات‌ها (به جز یکی) باید به وسیله آنزیم آلفا - یک - گلوتمیل ترانسفراز (کونژواز) در حاشیه مسواکی مخاط روده هیدرولیز شوند. متعاقباً منوگلوتمات N^5 -متیل تتراهیدروفولات وارد جریان خون می‌شود (به صورت فعال و غیرفعال) و سپس به طور گسترده در سراسر بدن توزیع می‌گردد. در داخل سلول‌ها، N^5 -متیل تتراهیدروفولات به وسیله واکنش دمتیلاسیون به تتراهیدروفولات مبدل می‌شود. این واکنش به ویتامین B_{12} نیاز دارد (شکل ۳۳-۳؛ واکنش ۱).

فارماکودینامیک

کوفاکتورهای تتراهیدروفولات در واکنش‌های انتقال گروه‌های یک کربنه شرکت می‌کنند. همان گونه که در بحث ویتامین B_{12} اشاره شد، یکی از این واکنش‌های ضروری dTMP را تولید می‌کند که برای ساخت DNA ضروری است. در این واکنش، آنزیم تیمیدلات سنتز انتقال گروه یک کربنه N^5 ، N^{10} -متیلین تتراهیدروفولات را به دئوکسی اوریدین مونوفسفات (dUMP) کاتالیز می‌کند تا dTMP تشکیل شود (شکل ۳۳-۳؛ واکنش ۲) برخلاف تمامی واکنش‌های آنزیمی دیگر که کوفاکتورهای فولات را مصرف می‌کنند، در این واکنش کوفاکتور به دی‌هیدروفولات

فاکتورهای رشد خون‌ساز و داروهایی که اثرات آنها را تقلید می‌کنند، اثرات پیچیده‌ای بر روی عملکرد انواع مختلف سلول‌ها، از جمله سلول‌های غیرخونی دارند. کاربرد آنها در دیگر زمینه‌های پزشکی، به ویژه به عنوان داروهای ضدسرطان و ضدالتهاب بالقوه در دست بررسی است.

اریتروپوئیتین

ساختمان شیمیایی و فارماکوکینتیک

نخستین فاکتور رشد خون‌ساز که از انسان به دست آمد، اریتروپوئیتین بود که گلیکوپروتئینی با وزن ۳۹-۲۴ kDa است. در ابتدا آن را از ادرار بیماران مبتلا به کم‌خونی شدید به دست آوردند. اریتروپوئیتین انسانی نوترکیب (rHuEPO, epoetin alfa) در سیستم بیان ژن پستانداران تولید می‌شود. نیمه عمر پلاسمایی اریتروپوئیتین پس از تجویز داخل وریدی آن در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی، ۱۳-۴ ساعت است و توسط دیالیز از بدن خارج نمی‌شود. واحد سنجش آن IU (واحد بین‌المللی) است. داربوپوئیتین آلفا یک شکل تغییر یافته از اریتروپوئیتین است که به دلیل تغییر در اسیدهای آمینه با شدت بیشتری گلیکوزیله می‌شود. نیمه عمر داربوپوئیتین آلفا دو تا سه برابر نیمه عمر اپوئیتین آلفا است. متوکسی پلی‌اتیلن گلیکول - اپوئیتین بتا یک ایزوفرم اریتروپوئیتین می‌باشد که با پیوند کووالانس به یک پلیمر بلند پلی‌اتیلن گلیکول متصل شده است. این فرآورده نوترکیب طول‌العمر از راه داخل وریدی یا زیرجلدی هر ۲ هفته یا یک ماه یک بار تجویز می‌شود، در حالی که اپوئیتین آلفا معمولاً سه بار در هفته و داربوپوئیتین یک بار در هفته تجویز می‌گردد.

فارماکودینامیک

اریتروپوئیتین تکثیر و تمایز رده اریتروئیدی را به وسیله تعامل با گیرنده‌های اختصاصی اریتروپوئیتین بر روی سلول‌های پیش‌ساز گلبول قرمز خون تحریک می‌کند. گیرنده اریتروپوئیتین عضوی از ابرخانواده JAK/STAT گیرنده‌های سیتوکین می‌باشد که برای تنظیم عملکرد سلولی، از فسفوریلاسیون پروتئین و فعال‌سازی فاکتور نسخه‌برداری بهره می‌گیرند (فصل ۲). این ماده آزادسازی رتیکیلوسیت‌ها را از مغز استخوان القا می‌نماید. اریتروپوئیتین درون‌زاد عمدتاً توسط کلیه‌ها تولید می‌شود. در پاسخ به هیپوکسی بافت‌ها، به واسطه‌ی افزایش رونویسی از ژن اریتروپوئیتین، تولید این ماده افزایش می‌یابد. این مکانیسم موجب می‌شود تا کم‌خونی اصلاح شود، با این شرط که پاسخ مغز استخوان به واسطه کمبودهای تغذیه‌ای سلول سرخ (به ویژه فقر آهن)، اختلالات اولیه مغز استخوان یا سرکوب مغز استخوان با داروها یا بیماری‌های مزمن مختل نشده باشد.

موضوعی برای بهداشت اجتماعی توجه کنید). در بیماران مبتلا به سندرم‌های سوءجذب نیز کمبود اسیدفولیک شایع است. همچنین بیماران دیالیزی دچار کمبود اسیدفولیک می‌شوند، زیرا فولات در هر بار دیالیز از پلاسما خارج می‌گردد.

کمبود اسیدفولیک می‌تواند ناشی از مصرف دارو نیز باشد. متوترکسات و (به میزان کمتر) تری‌متوپریم و پیریمتامین، دی‌هیدروفولات ردکناز را مهار می‌کنند و ممکن است با کاهش کوفاکتورهای فولات موجب کم‌خونی مگالوبلاستیک شوند. مصرف طولانی مدت فنوتین نیز می‌تواند سبب کمبود فولات شود، اما به ندرت موجب کم‌خونی مگالوبلاستیک می‌شود. تجویز تزریقی اسیدفولیک به ندرت ضروری خواهد بود، زیرا اسیدفولیک (حتی در بیماران مبتلا به سندرم‌های سوءجذب) به خوبی جذب می‌شود. تقریباً در همه‌ی بیماران تک‌دوز روزانه ۱mg اسیدفولیک خوراکی برای درمان کم‌خونی مگالوبلاستیک، تأمین سطح سرمی طبیعی فولات و تکمیل ذخایر آن کافی خواهد بود. درمان را باید تا زمانی که علت زمینه‌ای کمبود برطرف شده یا اصلاح گردد، ادامه داد. چنین درمانی ممکن است برای مدت نامحدود در بیماران مبتلا به سوءجذب یا رژیم غذایی نامناسب توصیه شود. از مکمل اسیدفولیک برای پیشگیری از کمبود فولات در بیماران در معرض خطر استفاده می‌شود؛ از جمله زنان باردار، معتادین به الکل و افراد مبتلا به بیماری‌های کبدی، کم‌خونی همولیتیک، بیماری‌های پوستی معین و بیماران دیالیزی.

فاکتورهای رشد خون‌ساز

فاکتورهای رشد خون‌ساز، هورمون‌های گلیکوپروتئینی هستند که تکثیر و تمایز سلول‌های پیش‌ساز خونی را در مغز استخوان تنظیم می‌کنند. نخستین فاکتورهای رشد شناسایی شده، فاکتورهای محرک کلنی نامیده شدند، زیرا قادر بودند رشد کلنی‌های مختلف سلول‌های پیش‌ساز مغز استخوان را در آزمایشگاه تحریک کنند. بسیاری از این فاکتورهای رشد، خالص و کلون‌سازی شده و بر روی اثرات آنها بر خون‌سازی تحقیقات گسترده‌ای انجام گرفته است. مقادیری از این فاکتورهای رشد که برای مصارف بالینی کافی هستند، توسط فناوری DNA نوترکیب تولید شده‌اند.

از میان فاکتورهای رشد خون‌ساز شناخته شده، اریتروپوئیتین (اپوئین آلفا و بتا)، فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت (G-CSF)، فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت - ماکروفاژ (GM-CSF)، اینترلوکین - ۱۱ (IL-11) و آگونیست گیرنده ترومبوپوئیتین (Romiplostim و Eltrombopag) امروزه جهت مصارف بالینی در دسترس هستند.

اکسیژن توسط یک مجموعه آنزیمی به نام پروپیل هیدروکسیلازها (PHDs) غیرفعال می‌شود و وقتی HIF غیرفعال نباشد (در وضعیت هیپوکسی)، منجر به افزایش خونسازی می‌شود. مولکول‌های کوچک مهارکننده PHD نیز شناسایی شده‌اند که میزان هموگلوبین را افزایش می‌دهند، یکی از آنها **roxadustat** است که از قبل توسط مسئولان ورزش حرفه‌ای ممنوع شده است. کارآزمایی‌های بالینی استفاده از این دارو در آنمی بیماری کلیوی در حال انجام است.

در برخی بیماران که هموگلوبین کمتر از 10mg/dL است و بیمار به دلیل سرطان‌های سرکوب‌کننده‌ی میلوئید تحت شیمی‌درمانی قرار دارد، جهت کاهش نیاز به تزریق RBC از اریتروپوئیتین استفاده می‌شود. همچنین، در بیمارانی که با سندرم‌های میلوئید پلاستیک با ریسک کم و نیز کم‌خونی نیازمند تزریق RBC هستند نیز اریتروپوئیتین، به کار می‌رود. بیمارانی که سطح پایین اریتروپوئیتین سرمی متناسب با شدت کم‌خونی آنها نیست، احتمال بروز پاسخ به درمان یا تجویز این فاکتور رشد زیاد است. اگر سطح اریتروپوئیتین درون‌زاد کمتر از 100IU/L باشد، شانس موفقیت بسیار زیاد خواهد بود، هر چند که در سطوح 500IU/L – 100 نیز احتمال پاسخ وجود دارد. متوکسی پلی‌اتیلن گلیکول اپوئیتین بتا را نباید در درمان کم‌خونی ناشی از شیمی‌درمانی سرطان به کار برد، زیرا براساس یک مطالعه بالینی، تجویز این نوع اریتروپوئیتین، خطر مرگ و میر را افزایش می‌دهد.

اریتروپوئیتین یکی از داروهایی است که استفاده‌ی غیرقانونی از آن جهت افزایش عملکرد در ورزش‌های استقامتی رایج است. از دیگر روش‌ها مثل تزریق سلول سرخ خودی یا استفاده از آندروژن‌ها نیز برای افزایش هموگلوبین استفاده می‌شود. «دوپینگ خون» یک خطر جدی برای سلامت ورزشکاران محسوب می‌شود و استفاده از آن به عنوان نوعی تقلب در همه‌ی کشورها ممنوع می‌باشد؛ در مسابقات ورزشی تست دوپینگ به صورت روتین انجام می‌شود.

سمیت

شایع‌ترین عوارض جانبی اریتروپوئیتین، افزایش فشارخون و عوارض ترومبوتیک هستند. در مطالعات بالینی زمانی که از ESA برای افزایش سطح هموگلوبین به بیش از 11g/dL استفاده می‌شد، خطر حوادث جدی قلبی عروقی، ترومبوتیک، سکت‌های مغزی و مرگ افزایش می‌یافت. علاوه بر این در یک متآنالیز شامل ۵۱ کارآزمایی که استفاده از ESA را در بیماران سرطانی با دارونما مقایسه می‌کردند، مشخص شد که استفاده از ESA خطر مرگ (به هر علت) و ترمبوز وریدی را افزایش می‌دهد. براساس شواهد به دست آمده توصیه می‌شود که در افراد مبتلا به بیماری‌های مزمن کلیوی که ESA دریافت می‌کنند، سطح هموگلوبین از

در حالت طبیعی، رابطه معکوسی میان سطح هماتوکریت یا هموگلوبین خون و سطح سرمی اریتروپوئیتین وجود دارد. سطح سرمی اریتروپوئیتین در افراد غیرکم‌خون کمتر از 20IU/L است. با افت سطح هماتوکریت و هموگلوبین و تشدید کم‌خونی، سطح سرمی اریتروپوئیتین به صورت تصاعدی افزایش می‌یابد. در بیماران مبتلا به کم‌خونی نسبتاً شدید معمولاً سطح اریتروپوئیتین در محدوده 500IU/L – 1000 بوده و در بیماران مبتلا به کم‌خونی شدید ممکن است سطح آن چند هزار واحد بر لیتر باشد. مهم‌ترین استثناء این رابطه معکوس، در کم‌خونی ناشی از نارسایی مزمن کلیوی دیده می‌شود. در بیماران مبتلا به بیماری کلیوی، سطح اریتروپوئیتین معمولاً پایین است، زیرا کلیه‌ها نمی‌توانند فاکتور رشد را تولید کنند. در این بیماران، بیشترین پاسخ به دنبال تجویز اریتروپوئیتین برون‌زاد دیده می‌شود. در اغلب اختلالات اولیه مغز استخوان (کم‌خونی آپلاستیک، لوسمی‌ها، اختلالات میلوپرولیفراتیو و میلودیسپلاستیک، و غیره) و اکثر کم‌خونی‌های تغذیه‌ای و ثانوی، سطح اریتروپوئیتین درون‌زاد بالا می‌باشد؛ لذا احتمالاً پاسخ به اریتروپوئیتین برون‌زاد اندک است (به ادامه بحث مراجعه کنید).

فارماکولوژی بالینی

تولید داروهای محرک ساخت اریتروسیت‌ها (ESAها) تأثیر شگرفی بر درمان بیماران مبتلا به انواع مختلف کم‌خونی داشته است (جدول ۴–۳۳). ESAها سطح هماتوکریت و هموگلوبین را افزایش می‌دهند، نیاز به انتقال خون را در اغلب موارد برطرف می‌کنند و کیفیت زندگی را ارتقا می‌دهند. ESAها به صورت روتین در افراد مبتلا به کم‌خونی ناشی از بیماری مزمن کلیوی به کار می‌روند. در پی تجویز یک ESA، تعداد رتیکولوسیت‌ها معمولاً پس از ۱۰ روز و سطح هماتوکریت و هموگلوبین پس از ۲ تا ۶ هفته افزایش می‌یابد. دوز ESAها به گونه‌ای تعدیل می‌شود که سطح هموگلوبین را به 12g/dL – 10 (نه بیشتر) برساند. برای حمایت از افزایش ساخت اریتروسیت‌ها، اکثر قریب به اتفاق افراد مبتلا به بیماری مزمن کلیوی به تجویز مکمل آهن خوراکی یا تزریقی نیاز خواهند داشت. مکمل فولات نیز ممکن است در برخی از بیماران لازم باشد.

در نتیجه تحقیقاتی که برنده جایزه نوبل فیزیولوژی و پزشکی در سال ۲۰۱۹ شد، ممکن است روش درمانی جایگزینی برای کم‌خونی بیماری کلیوی مزمن ایجاد شود. مطالعات بر روی پاسخ به هیپوکسی منجر به شناسایی یک عامل تنظیم‌کننده DNA به نام القاچی هیپوکسی^۱ (HIF) شد. مشخص شد که HIF در سطوح طبیعی

1. Hypoxia-inducible factor

فارماکودینامیک

فاکتورهای رشد میلوئید به وسیله تعامل با گیرنده‌های اختصاصی بروی سلول‌های مختلف پیش‌ساز میلوئید، تکثیر و تمایز آنها را تحریک می‌کنند. همانند گیرنده‌های اریتروپوئیتین، این گیرنده‌ها نیز عضو ابر خانواده JAK/STAT هستند (فصل ۲). G-CSF تکثیر و تمایز پیش‌سازهای تبار نوتروفیل را تحریک می‌کند. این دارو همچنین فعالیت فاکوسیستی نوتروفیل‌های بالغ را افزایش داده و میزان بقای آنها را در گردش خون طولانی‌تر می‌کند. G-CSF قدرت قابل توجهی برای تهییج سلول‌های بنیادین خون‌ساز دارد؛ به عبارت دیگر، غلظت آنها را در خون محیطی افزایش می‌دهد. این تأثیر بیولوژیک، پیشرفت عمده‌ای در پیوند محسوب می‌شود - استفاده از سلول‌های بنیادین خون محیطی (PBSC) به جای سلول‌های بنیادین مغز استخوان برای پیوندهای اتولوگ و آلوژنیک سلول‌های بنیادین خون‌ساز (به ادامه بحث مراجعه کنید).

طیف اثرات بیولوژیک GM-CSF وسیع‌تر از G-CSF می‌باشد. این ماده یک فاکتور رشد خون‌ساز با کارکردهای متعدد است که تکثیر و تمایز سلول‌های پیش‌ساز گرانولوسیستی و همچنین پیش‌سازهای اریتروئیدی و مگاکاریوسیستی را تحریک می‌کند. همانند G-CSF، GM-CSF کارکرد نوتروفیل‌های بالغ را افزایش می‌دهد. GM-CSF توأم با اینترلوکین ۲ موجب تحریک تکثیر سلول T می‌شود و ظاهراً یک فاکتور موضعی فعال در محل التهاب می‌باشد. GM-CSF سلول‌های بنیادین خون محیطی را تهییج می‌کند اما تأثیر آن در این رابطه در مقایسه با G-CSF بسیار کمتر و سمی‌تر از آن است.

فارماکولوژی بالینی

الف) نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی

نوتروپنی - عارضه شایع داروهای سیتوتوکسیک مورد استفاده در درمان سرطان - بیمار را در معرض عفونت‌های خطرناک قرار می‌دهد. برخلاف درمان کم‌خونی و ترومبوسیتوپنی، تزریق گرانولوسیت‌های به دست آمده از اهداکنندگان به بیماران دچار نوتروپنی به ندرت انجام می‌گیرد و با حداقل موفقیت همراه است. معرفی G-CSF در ۱۹۹۱، امید تازه‌ای جهت درمان نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی ایجاد کرد. این فاکتور رشد به شدت میزان تولید نوتروفیل را پس از سرکوب مغز استخوان به واسطه شیمی‌درمانی افزایش می‌دهد (شکل ۳۳-۵). این دارو مدت زمان نوتروپنی را کاهش داده و معمولاً حداقل شمارش نوتروفیل‌ها را به دنبال یک دوره شیمی‌درمانی افزایش می‌دهد.

۱۱g/dL تجاوز نکند؛ همچنین توصیه می‌شود که ESAها در بیماران سرطانی با احتیاط (زمانی که سطح هموگلوبین کمتر از ۱۰g/dL باشد) و با کمترین دوز موردنیاز برای اجتناب از انتقال خون تجویز شود و نیز توصیه می‌شود که در صورتی که معالجه سرطان با اهداف درمانی باشد، ESAها استفاده نشوند.

واکنش‌های آلرژیک به ESAها شایع نیستند. موارد اندکی از آپلازی خالص گویچه‌های سرخ (PRCA) گزارش شده که با آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده علیه اریتروپوئیتین همراه بوده‌اند. اکثر موارد PRCA در بیماران دیالیزی تحت درمان با نوع خاصی از اپوئیتین آلفا گزارش شده که در ایالات متحده در دسترس نیست (این نوع موسوم به Eprex است که همراه تثبیت‌کننده پلی‌سوربات ۸۰ می‌باشد که به جای آلومین سرم انسانی است). بعد از این که آژانس‌های تنظیم‌کننده تصمیم گرفتند Eprex را به جای زیرجلدی به شکل داخل وریدی تزریق کنند میزان PRCA مرتبط با ESA کاهش یافته است. با این حال، هنوز موارد نادری از PRCA در پی تجویز هرنوع از ESAها از راه زیرجلدی برای مدت طولانی در افراد مبتلا به بیماری مزمن کلیوی دیده می‌شود.

فاکتورهای رشد میلوئید

ساختمان شیمیایی و فارماکوکینتیک

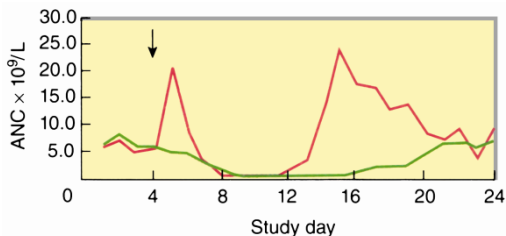
G-CSF و GM-CSF دو فاکتور رشد میلوئید و در دسترس برای مصارف بالینی هستند که در ابتدا از محیط‌های کشت سلول‌های انسانی به دست آمدند (جدول ۴-۳۳). G-CSF انسانی نوترکیب (rHuG-CSF؛ فیلگراستیم) در یک سیستم بیان ژن باکتریایی تولید می‌شود. این یک پپتید غیر گلیکوزیله با ۱۷۵ اسیدآمینه است که وزن مولکولی ۱۸ کیلودالتون دارد. Tbo-filgrastim مثل فیلگراستیم است و تنها تفاوت‌های ساختمانی جزئی با آن دارد ولی فعالیت آنها مشابه می‌باشد. GM-CSF انسانی نوترکیب (rHuGM-CSF؛ سارگراموستیم) در یک سیستم بیان ژن مخمری تولید می‌شود. این دارو پپتید نسبتاً گلیکوزیله است که ۱۷۷ اسیدآمینه دارد؛ سه نوع از این پپتید با وزن‌های مولکولی ۱۵۵۰۰، ۱۵۸۰۰ و ۱۹۵۰۰ وجود دارد. نیمه عمر این ترکیبات پس از تجویز وریدی یا زیرجلدی، ۲ تا ۷ ساعت است. Pegfilgrastim یک فرآورده کوژئوگه فیلگراستیم با ظرفیت معادل و شکلی از پلی‌اتیلن‌گلیکول است که دارای نیمه عمر سرمی بسیار بیشتری نسبت به G-CSF نوترکیب می‌باشد و بنابراین می‌توان در هر چرخه شیمی‌درمانی سرکوب‌کننده مغز استخوان به جای یک بار در روز برای چند روز، فقط در یک نوبت آن را تزریق کرد. Lenograstim فرم گلیکوزیله G-CSF نوترکیب است که به طور گسترده در اروپا مورد استفاده می‌باشد.

جدول ۴-۳. کاربردهای بالینی فاکتورهای رشد خونساز و داروهایی که عمل آنها را تقلید می‌کنند.

فاکتور رشد خونساز	اختلال بالینی که درمان یا دریافت‌کنندگان پیشگیری می‌شود	دریافت‌کنندگان
اریتروپوئیتین، داربوپوئیتین آلفا	کم‌خونی	افراد مبتلا به نارسایی کلیه افراد آلوده به HIV که زیدووین مصرف می‌کنند بیماران سرطانی که داروی شیمی‌درمانی مهارکننده مغز استخوان مصرف می‌کنند. بیماران کاندید جراحی غیرعروقی و غیرقلبی اختیاری
G-CSF (فیلگراستیم) و GM-CSF (سارگراموستیم)	نوتروپنی پیوند سلول بنیادین یا مغز استخوان، به حرکت درآوردن سلول‌های پیش‌ساز خون محیطی (PBPCs)	بیماران سرطانی که داروی شیمی‌درمانی مهارکننده مغز استخوان مصرف می‌کنند افراد مبتلا به نوتروپنی مزمن شدید بیماران در حال بهبودی پس از پیوند مغز استخوان افراد مبتلا به بدخیمی‌های غیرمیلویدی یا دیگر وضعیت-هایی که با پیوند سلول بنیادی یا مغز استخوان درمان می‌شوند اهدانندگان سلول‌های بنیادی برای پیوند آلوژنیک یا اتولوگ
اینترلوکین ۱۱ (اوپرلوکین)	ترومبوسیتوپنی	افراد مبتلا به بدخیمی‌های غیرمیلویدی که داروهای مهارکننده مغز استخوان دریافت می‌کنند
رومی پلوستیم، الترومبوپگ	ترومبوسیتوپنی	افراد مبتلا به پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدئوپاتیک

می‌باشد. تعدادی از مطالعات بالینی اما نه همه مطالعات نشان داده-اند که G-CSF دوره‌های تبار نوتروپنی، نیاز به آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف، عفونت‌ها و تعداد روزهای بستری در بیمارستان را کاهش می‌دهد. تاکنون هیچ مطالعه بالینی نشان نداده است که G-CSF بتواند میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان را افزایش دهد. توصیه‌های بالینی جهت استفاده از G-CSF پس از شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک شامل موارد زیر است: در بیماران با ریسک بالای نوتروپنی تبار براساس سن، شرح حال و خصوصیات بیماری، بیماران تحت درمان با شیمی‌درمانی با دوز بالا که ریسک نوتروپنی تبار بالاتر از ۲۰٪ است، بیمارانی که سابقه نوتروپنی تبار بعد از شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک را دارند، بیماران در ریسک بالای نوتروپنی تبار و بیمارانی که احتمال بقای آنها بعد از حمله نوتروپنی تبار ناچیز است. Pegfilgrastim داروی جایگزین G-CSF جهت جلوگیری از نوتروپنی تبار ناشی از شیمی‌درمانی است. پگفیلگراستیم را می‌توان یک بار در هر چرخه‌ی شیمی‌درمانی تجویز کرد و ممکن است دوره نوتروپنی شدید را اندکی بیش از G-CSF کاهش دهد.

همانند G-CSF و پگفیلگراستیم، GM-CSF نیز طول دوره نوتروپنی به دنبال شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک را کاهش می‌دهد. تأیید تأثیر GM-CSF در کاهش میزان بروز نوتروپنی تبار دشوارتر است.



شکل ۳-۵. تأثیر G-CSF (خط قرمز) یا پلاسبو (خط سبز) بر روی شمارش مطلق نوتروفیل (ANC) به دنبال شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک جهت سرطان ریه. دوزهای داروی شیمی‌درمانی در روزهای ۱ و ۳ تجویز شده‌اند. تزریق G-CSF یا پلاسبو در روز ۴ آغاز شده و تا روز ۱۲ یا ۱۶ به صورت روزانه ادامه یافته است. اولین صعود در ANS مشخص کننده به کارگیری سلول‌های بالغ توسط G-CSF است. صعود دوم منعکس کننده افزایش قابل توجه در تولید نوتروفیل جدید توسط مغز استخوان در اثر تحریک G-CSF می‌باشد (ANC طبیعی معادل $10^9 \times 4-12$ است).

در حالی که توانایی G-CSF جهت افزایش شمارش نوتروفیل‌ها به دنبال سرکوب مغز استخوان به دلیل شیمی‌درمانی مورد توافق عمومی است، تأثیر آن در بیماران مختلف بسیار متغیر

خون‌ساز خود بیمار (که قبل از شیمی‌درمانی جمع‌آوری شده) درمان کرد. تجویز G-CSF یا GM-CSF بلافاصله پس از پیوند سلول‌های بنیادین اتولوگ، موجب کاهش زمان لازم برای پذیرش پیوند و رفع نوتروپنی در بیماران می‌شود که سلول‌های بنیادین را خواه از مغز استخوان یا از خون محیطی دریافت کرده‌اند. این اثرات را می‌توان در بیماران تحت درمان به دلیل لنفوم یا تومورهای توپر مشاهده نمود. همچنین G-CSF و GM-CSF برای حمایت از بیماران به کار می‌روند که پیوند مغز استخوان آلوژنیک را جهت درمان بدخیمی خونی یا اختلالات نارسایی مغز استخوان دریافت کرده‌اند. در این شرایط، این فاکتورهای رشد بدون افزایش میزان بروز بیماری حاد پیوند علیه میزبان، رفع نوتروپنی را تسریع کرده‌اند.

احتمالاً مهمترین نقش فاکتورهای رشد میلوئید در پیوند، بسیج سلول‌های بنیادین خون محیطی (PBSCها) می‌باشد. سلول‌های بنیادین گرفته شده از خون محیطی به عنوان فرآورده محرک خونسازی مورد استفاده در پیوند اتولوگ و آلوژنیک تقریباً جایگزین مغز استخوان شده‌اند. این سلول‌ها را می‌توان به صورت سرپایی به گونهای تهیه کرد که فارغ از خطر زیاد و ناراحتی ناشی از جمع‌آوری مغز استخوان (از جمله نیاز به بیهوشی عمومی) باشد. علاوه بر این، مدارکی وجود دارد که نشان می‌دهد پیوند PBSC موجب تسریع در پذیرش پیوند تمامی تبارهای سلول‌های خونساز شده و موارد رد پیوند یا تأخیر در بازگشت تعداد پلاکت‌ها به حد طبیعی را کاهش می‌دهد.

G-CSF شایع‌ترین سیتوکینی است که جهت بسیج PBSCها به کار می‌رود، زیرا در مقایسه با GM-CSF، کارایی بیشتر و سمیت کمتری دارد. برای بسیج سلول‌های بنیادین جهت پیوند اتولوگ به مدت ۴ روز به اهداکنندگان، $5-10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ از دارو به صورت زیرجلدی تزریق می‌شود. در روز پنجم، لوکافرز انجام می‌شود. میزان موفقیت پیوند PBSC به انتقال تعداد کافی سلول‌های بنیادین بستگی دارد. آنتی‌ژن CD34 که تنها بر روی سلول‌های پیش‌ساز اولیه وجود دارد و در نسل‌های بعدی دیده نمی‌شود، شاخصی برای سلول‌های بنیادین موردنیاز می‌باشد. هدف این است که حداقل 5×10^6 سلول CD34 به ازای هر کیلوگرم وزن بدن انفوزیون شود؛ این تعداد سلول CD34 معمولاً موجب پذیرش سریع و پایای پیوند تمامی تبارهای سلولی می‌گردد. ممکن است برای تهیه‌ی تعداد کافی از سلول‌های CD34 به چند مرحله لوکافرز نیاز باشد، به ویژه در بیماران مسن یا بیماران که معرض پرتودرمانی یا شیمی‌درمانی بوده‌اند.

در بیماران مبتلا به مولتیپل میلوم و لنفوم غیرهوچکین که پاسخ ایده‌آل به درمان با G-CSF به تنهایی نمی‌دهد، از شرکت

احتمالاً به این علت که GM-CSF خود موجب بروز تب می‌شود. برای درمان نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی، GM-CSF به میزان $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ یا GM-CSF به میزان $250 \text{ mcg}/\text{m}^2/\text{d}$ در عرض ۲۴ تا ۷۲ ساعت پس از اتمام شیمی‌درمانی آغاز می‌شود و تا زمانی که شمارش مطلق نوتروفیل‌ها به بالاتر از ۱۰۰۰۰ عدد در میکرولیتر برسد، ادامه می‌یابد. پگفیلگراستیم به صورت دوز منفرد 6 mg داده می‌شود.

موارد مصرف و بی‌خطر فاکتورهای رشد میلوئید در حمایت از بیماران پس از شیمی‌درمانی برای لوسمی میلوئید حاد (AML)، موضوع تعدادی از مطالعات بالینی بوده است. به دلیل این که سلول‌های لوسمیک برخاسته از پیش‌سازهایی هستند که تکثیر و تمایز آنها در حالت طبیعی به وسیله فاکتورهای رشد خون‌ساز، از جمله GM-CSF و G-CSF تنظیم می‌شود، نگرانی‌هایی وجود داشت که تجویز فاکتورهای رشد میلوئید موجب تحریک رشد سلول‌های لوسمیک و افزایش موارد عود گردد. نتایج تحقیقات بالینی نشان داد که تجویز هر دو داروی GM-CSF و G-CSF پس از درمان القایی و تثبیتی لوسمی میلوئید و لنفوبلاستیک، ایمن بوده است. هیچ مدرکی به دست نیامد که دال بر کاهش موارد فروکش یا افزایش موارد عود به دنبال تجویز این دارو باشد. برعکس این فاکتورهای رشد موجب تسریع در تولید نوتروفیل‌ها و کاهش موارد عفونت و تعداد روزهای بستری در بیمارستان شدند. هر دو دارو برای درمان بیماران مبتلا به AML مورد تأیید FDA قرار گرفته‌اند.

ب) سایر کاربردها

G-CSF و GM-CSF در درمان نوتروپنی همراه با نوتروپنی مادرزادی، نوتروپنی دوره‌ای، میلویدسیپلازی و کم‌خونی آپلاستیک مفید بوده‌اند. در بسیاری از این بیماران، پاسخ سریع و گاه افزایش شگفت‌آوری در شمارش نوتروفیل‌ها مشاهده شد. در برخی موارد، این امر موجب کاهش دفعات عفونت شده است. از آنجایی که G-CSF و GM-CSF ساخت اریتروسیت‌ها و پلاکت‌ها را تحریک نمی‌کنند، گاه آنها را به همراه سایر فاکتورهای رشد برای درمان پان‌سیتوپنی تجویز می‌نمایند.

فاکتورهای رشد میلوئید نقش مهمی را در پیوند سلول‌های بنیادین اتولوگ برای بیماران تحت درمان با دوز بالای شیمی‌درمانی ایفا می‌کنند. از شیمی‌درمانی با دوز بالا همراه با حمایت سلول‌های بنیادین اتولوگ به طور فزاینده‌ای در درمان بیماران مبتلا به تومورهایی استفاده می‌شود که به دوزهای استاندارد داروهای شیمی‌درمانی مقاوم هستند. رژیم‌های درمانی با دوز بالا به شدت سرکوب‌کننده مغز استخوان می‌باشند؛ سپس سرکوب مغز استخوان را می‌توان با انفوزیون سلول‌های بنیادین

نوترکیب اینترلوکین ۱۱ نخستین دارویی بود که مجوز FDA را برای درمان ترومبوسیتوپنی دریافت کرد. ترومبوپوئیتین انسانی نوترکیب و یک شکل پگیله پروتئین کوتاه شده ترومبوپوئیتین انسانی در دهه ۱۹۹۰ مورد ارزیابی قرار گرفتند. با این حال، پس از آن که در افراد سالم علیه ترومبوپوئیتین خود فرد، اتوانتی بادی تشکیل و باعث ترومبوسیتوپنی شد، تحقیقات ادامه نیافت. سپس مطالعات بر روی آگونیست‌های غیرایمونی‌زا و جدید گیرنده ترومبوپوئیتین (MPL) انجام شد. سه آگونیست ترومبوپوئیتین (رومیپلوستیم، الترومبوپگ و آواترومبو-پاگ)، جهت درمان ترومبوسیتوپنی تأیید شده‌اند.

فوستاماتینیب یک پیش داروی مهارکننده تیروزین کیناز است. متابولیت فعال آن SYK کیناز را در مسیر سیگنال دهی پایین دستی گیرنده سلول B و گیرنده Fc در سیستم رتیکولاند و تیلیال هدف قرار می‌دهد.

ساختمان شیمیایی و فارماکوکینتیک

اینترلوکین ۱۱ یک پروتئین ۶۵۸۵kDa است که به وسیله فیبروبلاست‌ها و سلول‌های استرومایی مغز استخوان تولید می‌شود. **اوپرلوکین** (oprelvekin) شکل نوترکیب اینترلوکین ۱۱ است که برای مصارف بالینی تأیید شده است (جدول ۴-۳)؛ این دارو توسط *E. coli* تولید می‌شود. پس از تزریق زیرجلدی اینترلوکین ۱۱، نیمه عمر آن ۷ تا ۸ ساعت می‌باشد.

اینترلوکین-۱۱ از طریق یک گیرنده اختصاصی سیتوکین سطح سلول باعث تحریک رشد سلول‌های لنفوئیدی و میلوئیدی متعددی می‌شود. این دارو اثر هم‌افزا با سایر عوامل رشد دارد که باعث رشد پیش‌سازهای اولیه مگاکارپوسیت‌ها و مهم‌تر از همه، تعداد پلاکت‌ها و نوتروفیل‌های محیطی را افزایش می‌دهد.

رومی‌پلوستیم پپتیدی است که به صورت کووالان به قطعات آنتی‌بادی متصل شده است؛ این اتصال موجب افزایش نیمه عمر پپتید می‌شود. توالی پپتید متصل به MPL هیچ شباهتی به ترومبوپوئیتین انسانی ندارد؛ همچنین در مطالعاتی که بر روی حیوانات و انسان صورت گرفته هیچ شاهدهی دال بر این که پپتید متصل به MPL یا رومیپلوستیم در بردارندهی آنتی‌بادی برعلیه ترومبوپوئیتین است، به دست نیامده است. رومی‌پلوستیم در پی تجویز زیرجلدی، توسط دستگاه رتیکولاندوتیلیال حذف می‌شود و نیمه عمر ۳ تا ۴ روز دارد. نیمه عمر آن با تعداد پلاکت سرم، رابطه معکوس دارد؛ نیمه عمر آن در بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی طولانی‌تر است و هنگامی که تعداد پلاکت به سطح طبیعی رسید، نیمه عمر آن کاهش می‌یابد. رومی‌پلوستیم برای درمان مبتلایان به ترومبوسیتوپنی خودایمن مزمن که به دیگر درمان‌ها به خوبی پاسخ

دهنده جدید سلول‌های بنیادی خونی به نام **Plerixafor** به همراه G-CSF استفاده می‌شود. Plerixafor مولکولی bicyclam است که در ابتدا به عنوان داروی ضد HIV به کار رفت زیرا توانایی مهار گیرنده کموکاین 4-CXC (CXCR4) را داشت که گیرنده کمکی جهت ورود HIV به لنفوسیت‌های CD4⁺T است (فصل ۴۹). کارآزمایی‌های بالینی اولیه نشان داد که Plerixafor می‌تواند سلول‌های CD34 را در خون محیطی افزایش دهد. Plerixafor سلول‌های CD34 را با مهار اتصال SDF-1 α (CXCL12) ^۱ به CXCR4، حرکت می‌دهد و سلول‌های CD34 را به سمت خانه‌اش یعنی مغز استخوان هدایت می‌کند. Plerixafor را به صورت زیرجلدی بعد از ۴ روز درمان با G-CSF و ۱۱ ساعت قبل از لوکافرز تزریق می‌کنند. Plerixafor را می‌توان همراه با G-CSF به مدت ۴ روز متوالی تجویز کرد. این دارو عمدتاً توسط کلیه حذف می‌گردد؛ به همین دلیل، باید در بیماران با نارسایی کلیه، دوز دارو را تنظیم کرد. دارو به راحتی تحمل می‌گردد و شایع‌ترین عارضه جانبی آن واکنش در محل تزریق، ناراحتی گوارشی، سرگیجه، خستگی و سردرد است.

سمیت

اگرچه این سه فاکتور رشد اثرات مشابهی بر روی تعداد نوتروفیل‌ها دارند، G-CSF و پگفیلگراستیم بیشتر از GM-CSF به کار می‌روند، زیرا بهتر از GM-CSF تحمل می‌شوند. G-CSF و پگفیلگراستیم ممکن است موجب دردهای استخوانی شوند که با قطع دارو برطرف می‌گردد. GM-CSF می‌تواند عوارض شدیدتری را (به ویژه در دوزهای بالا) ایجاد کند. اینها عبارتند از تب، ناخوشی، دردهای مفصلی، دردهای عضلانی و یک سندرم نشت مویرگی که مشخصه آن، ادم محیطی و ترشحات جنبی با پریکاری است. واکنش‌های آلرژیک ممکن است روی دهند اما ناشایع‌اند. پارگی طحال نادر است، اما یک عارضه جدی استفاده از G-CSF جهت تحریک PBSC می‌باشد.

فاکتورهای رشد مگاکاریوسیت

خطر خونریزی در افراد مبتلا به ترومبوسیتوپنی افزایش می‌یابد. اگرچه تجویز پلاکت برای درمان ترومبوسیتوپنی شایع است، این اقدام ممکن است عوارض جانبی را در گیرنده ایجاد کند؛ به علاوه در تعداد قابل توجهی از بیماران، تعداد پلاکت در حد انتظار افزایش نمی‌یابد. **ترومبوپوئیتین (TPO)** و **اینترلوکین ۱۱** تنظیم‌کننده‌های اصلی درونزاد تولید پلاکت هستند. شکل

1. Stromal cell – drived factor - 1 α

فارماکولوژی بالینی

اینترلوکین ۱۱ به منظور پیشگیری ثانویه از ترومبوسیتوپنی در دریافت کنندگان شیمی درمانی سیتوتوکسیک برای درمان سرطان-های غیرمیلوئید به کار می‌رود. براساس مطالعات بالینی، این دارو دفعات تجویز پلاکت را در بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی شدید پس از یک دوره شیمی درمانی کاهش می‌دهد. هرچند اینترلوکین ۱۱ در آزمایشگاه بر تبارهای سلولی خونساز اثرات تحریکی وسیعی دارد، تأثیر قابل توجهی بر لکوپنی ناشی از شیمی درمانی ندارد. اینترلوکین ۱۱ از راه زیرجلدی با دوز $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ در روز تجویز می‌شود. این دارو ۶ تا ۲۴ ساعت پس از تکمیل شیمی درمانی، آغاز می‌شود و به مدت ۱۴ تا ۲۱ روز یا پس از افزایش تعداد پلاکت به بیش از 50000 در میکرولیتر ادامه می‌یابد.

در افراد مبتلا به ترومبوسیتوپنی ایدیوپاتیک مزمن (ITP) که به درمان‌های قبلی با استروئیدها، ایمونوگلوبولین‌ها یا طحال‌برداری به میزان کافی پاسخ نداده‌اند، رومیپلوستیم و الترومبوپگ تعداد پلاکت را در اکثر موارد به نحو چشمگیری افزایش می‌دهد. هر دو دارو با حداقل دوزی که بتواند تعداد پلاکت‌ها را بیش از 50000 عدد در میکرولیتر حفظ کنند، استفاده می‌شوند.

سمیت

شایع‌ترین عوارض جانبی اینترلوکین ۱۱ عبارتند از خستگی، سردرد، سرگیجه و عوارض قلبی عروقی. عوارض قلبی عروقی عبارتند از کم‌خونی (به دلیل رقت خون)، تنگی نفس (به دلیل تجمع مایع در ریه‌ها) و آریتمی‌های دهلیزی گذرا. هیپوکالمی نیز در برخی بیماران گزارش شده است. ظاهراً تمامی این عوارض جانبی برگشت‌پذیر هستند.

الترومبوپگ می‌تواند موجب مسمومیت کبد شود، لذا فعالیت کبد باید تحت نظر قرار گیرد، به ویژه اگر بیمار مبتلا به هپاتیت C نیز باشد. گزارش‌هایی مبنی بر بروز ترومبوز ورید پورت در پی مصرف رومیپلوستیم و الترومبوپگ، در مبتلایان به بیماری‌های مزمن کبدی وجود دارد. در مبتلایان به سندرم‌های میلودیسپلاستیک، مصرف رومیپلوستیم موجب افزایش تعداد بلاست‌ها و در نتیجه افزایش خطر پیشرفت به سوی لوسمی میلوئید حاد می‌شود. در افرادی که آگونیست‌های ترومبوپوتین مصرف می‌کنند، فیبروز مغز استخوان نیز دیده شده است؛ اما عموماً با قطع مصرف دارو برگشت‌پذیر است. مواردی از بازگشت ترومبوسیتوپنی در پی قطع مصرف آگونیست‌های TPO نیز دیده شده است. سمیت‌های گزارش شده از فوستاماتینیب شامل اسهال، پرفشاری خون، سمیت کبدی و نوتروپنی می‌شود.

نداده‌اند، مورد تأیید قرار گرفته است. رومیپلوستیم میل بالایی برای گیرنده MPL انسانی دارد و باعث افزایش وابسته به دوز در تعداد پلاکت می‌شود. رومیپلوستیم هفته‌ای یک بار به صورت زیرجلدی تجویز می‌شود.

الترومبوپگ یک مولکول غیرپپتیدی، کوچک و فعال است که به صورت خوراکی مصرف می‌شود؛ این دارو آگونیست ترومبوپوتین است و برای درمان ترومبوسیتوپنی خودایمن مزمن در بیمارانی که به سایر روش‌ها به خوبی پاسخ نداده‌اند، مورد تأیید قرار گرفته است؛ دیگر کاربرد این دارو، درمان ترومبوسیتوپنی در مبتلایان به هپاتیت C، جهت فراهم شدن امکان درمان با اینترفرون است. پس از مصرف خوراکی الترومبوپگ، حداکثر غلظت سرمی آن طی ۲-۳ ساعت حاصل می‌شود و نیمه عمر آن ۳۵-۲۶ ساعت است. این دارو عمدتاً از طریق مدفوع دفع می‌شود. الترومبوپگ با قسمت غشا گذر گیرنده MPL برهم کنش می‌کند. همین‌طور با رومیپلوستیم به‌طور مشابه واکنش می‌دهد که منجر به افزایش وابسته به دوز تعداد پلاکت می‌شود.

آواترومبوپگ یک آگونیست خوراکی ترومبوپوتین است که برای درمان ترومبوسیتوپنی در بزرگسالان مبتلا به بیماری مزمن کبدی برای افزایش شمار پلاکت‌ها به بالای 50000 قبل از انجام اقدامات تهاجمی^۱ و درمان بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی ایمنی مزمن که پاسخ کافی به سایر درمان‌ها نمی‌دهند، تأیید شده است. دوز آن در بیماری کبدی 60 mg خوراکی در روز به مدت ۵ روز در بیماران با شمار پلاکت کمتر از 40000 mg ۵۰ هزار ۱۳-۱۰ روز قبل از اقدامات تهاجمی است. در مطالعات بالینی، افزایش شمار پلاکت‌ها ۴ روز پس از شروع دارو شروع می‌شود و طی ۱۳-۱۰ روز به اوج خود می‌رسد و طی ۵-۴ هفته به مقدار اولیه می‌رسد. در بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی ایمنی با پاسخ ناکافی به درمان قلبی، دوز شروع درمان $20 \text{ mg}/\text{d}$ است.

فوستاماتینیب یک پیش دارو خوراکی تأییدشده برای استفاده در بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی ایمنی مزمن است که به درمان‌های دیگر پاسخ کافی نداده‌اند. متابولیت فعال آن، R406، یک مهارکننده SYK تیروزین کیناز است که فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ FC سلول‌های B را مسدود می‌کند که منجر به کاهش حذف پلاکت وابسته به آنتی‌بادی از گردش خون می‌شود. R406، CYP3A4، متابولیزه می‌کند و مهارکنندگان قوی CYP3A4 نظیر کتوکونازول اثر آن دارو را افزایش می‌دهد. دوز شروع این دارو 100 mg دو بار در روز است.

خلاصه: داروهایی که در کم‌خونی‌ها به کار می‌روند و فاکتورهای رشد خونساز

زیرگروه	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
آهن				
☞ فرس سولفات	برای ساخت هم و پروتئین‌های حاوی هم از جمله هموگلوبین و میوگلوبین لازم است.	مقادیر کافی برای ساخت طبیعی هم موردنیاز است. کمبود باعث تولید ناکافی هم می‌شود.	درمان فقر آهن که به صورت کم‌خونی میکروسیتیک ظاهر می‌شود. فرآورده‌های خوراکی	نظام درونزاد پیچیده‌ای برای جذب، ذخیره‌سازی و انتقال آهن وجود دارد. سمیت: مسمومیت حاد باعث گاستروانتریت نکروزان، درد شکمی، اسهال خونی، شوک، لتارژی و تنگی نفس می‌شود. مسمومیت مزمن آهن موجب هموکروماتوز می‌شود که با آسیب به قلب، کبد، لوزالمعده و اعضای دیگر همراه است. نارسایی اعضا و مرگ ممکن است حاصل شود.
☞ فرس گلوکونات و فرس فومارات: فرآورده‌های خوراکی آهن				
☞ آهن دکستران، مجموعه آهن سوکروز و مجموعه سدیم فریک گلوکونات، فریک کربوکسی مالتوز و فرموکسیتول: فرآورده‌های تزریقی؛ می‌تواند باعث درد واکنش‌های بیش‌حساسیتی شود.				
شلات‌کننده‌های آهن				
☞ دفروکسامین (به فصل ۵۷ و ۵۸ مراجعه کنید)	آهن مازاد را شلات می‌کند.	سمیت ناشی از اضافه بار حاد یا مزمن آهن را کاهش می‌دهد.	درمان مسمومیت حاد آهن و هموکروماتوز ارثی یا اکتسابی.	روش ترجیحی تجویز داخل عضلانی یا زیرجلدی است. سمیت: تجویز سریع داخل وریدی ممکن است باعث افت فشارخون شود. سمیت عصبی و افزایش احتمال ابتلا به برخی عفونت‌ها در پی مصرف درازمدت روی داده است.
☞ xferasirox شلات‌کننده خوراکی آهن برای درمان هموکروماتوز				
ویتامین B₁₂				
☞ سیانوکوبالامین	یک کوفاکتور که برای واکنش‌های آنزیمی ضروری در جهت ساخت تتراهیدروفولات، تبدیل هوموسیستئین به متیونین و متابولیسم L - متیل مالونیل -	منابع کافی برای متابولیسم اسیدهای آمینه و اسیدهای چرب و ساخت DNA لازم است.	درمان کمبود ویتامین B ₁₂ که به صورت کم‌خونی مگالوبلاستیک ظاهر می‌شود و اساس کم‌خونی پرنیسیوز است. هیدروکسی کوبالامین همچنین پادزهر سیانید است (فصل ۵۸)	ویتامین B ₁₂ تزریقی برای کم‌خونی پرنیسیوز و دیگر سندرم‌های سوءجذب لازم است. سمیت: هیچ عارضه‌ای بر اثر مازاد ویتامین B ₁₂ ایجاد نمی‌شود.
☞ هیدروکسو کوبالامین				

زیر گروه	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
	CoA مورد نیاز است.			

اسید فولیک

فولاسین (اسید پتروبیل گلوتامیک)	پیش ساز یک دهنده ضروری گروه‌های متیل که برای ساخت اسیدهای آمینه، پورین‌ها و دئوکسی نوکلئوتید به کار می‌رود.	منابع کافی برای واکنش‌های بیوشیمیایی ضروری در متابولیسم اسیدهای آمینه و ساخت پورین و DNA لازم است.	درمان کمبود اسید فولیک که به صورت کم‌خونی مگالوبلاستیک ظاهر می‌شود و پیشگیری از نقایص مادرزادی لوله عصبی	خوراکی؛ جذب مناسب؛ نیاز به تجویز تزریقی نادر است. سمیت: هر چند اسید فولیک در پی مصرف بیش از حد سمی نیست، مقادیر زیاد می‌تواند کمبود ویتامین B ₁₂ جبران نشده را در معرض پیامدهای عصبی کمبود ویتامین B ₁₂ قرار دهد که با اسید فولیک جبران نمی‌شوند.
---------------------------------	---	--	--	---

داروهای محرک اریتروسیت

اپوئیتین آلفا	آگونیست گیرنده‌های اریتروپوئیتین موجود در سطح پیش‌سازهای گویچه سرخ	تکثیر و تمایز اریتروئید را تحریک و آزادسازی رتیکولوسیت‌ها را از مغز استخوان القا می‌کند.	درمان کم‌خونی، به ویژه کم‌خونی مرتبط با نارسایی کلیوی مزمن، عفونت HIV، سرطان و نارس بودن. برطرف کردن ضرورت انتقال خون در بیمارانی که به برخی اعمال جراحی نیاز دارند.	تجویز داخل وریدی یا زیرجلدی ۱ تا ۳ بار در هفته. سمیت: افزایش فشارخون، عوارض ترومبوتیک و در موارد بسیار نادر آپلازی خالص گویچه سرخ. برای کاهش خطر حوادث قلبی عروقی، سطح هموگلوبین را باید کمتر از ۱۲g/dL نگه داشت.
---------------	--	--	--	---

داروهای اپوئیتین آلفا: شکل گلیکوزیله طولیل‌اثر که به صورت هفتگی تجویز می‌شود.

متوکسی پلی اتیلن گلیکول - اپوئیتین بتا: شکل طولیل‌اثر که یک تا دو بار در ماه تجویز می‌شود.

فاکتورهای رشد میلوئید

G-CSF؛ فیلگراستیم	گیرنده‌های G-CSF موجود بر نوتروفیل‌های بالغ و پیش‌سازهای آنها را تحریک می‌کند.	تکثیر و تمایز پیش‌سازهای نوتروفیل را تحریک می‌کند. فعالیت فاگوسیتی نوتروفیل‌های بالغ را افزایش می‌دهد و بقای آنها را طولانی می‌کند. سلول‌های بنیادین خونساز را بسیج می‌کند.	نوتروپنی مرتبط با نوتروپنی دوره‌ای، میلودیسپلازی و کم‌خونی آپلاستیک. پیشگیری ثانویه نوتروپنی در بیماران تحت شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک. بسیج گویچه‌های سرخ محیطی در آماده‌سازی برای پیوند آلوژنیک و اتولوگ سلول‌های بنیادین	تجویز زیرجلدی روزانه. سمیت: درد استخوانی، در موارد نادر، پارگی طحال
-------------------	--	---	---	---

پگفیلگراستیم: شکل طولیل‌اثر فیلگراستیم که با پیوند کووالانس به یک نوع پلی‌اتیلن گلیکول متصل شده است.

* Tbo-filgrastim: مشابه فیلگراستیم است.

G-CSF (سارگراموستیم): فاکتور رشد میلوئید که از طریق یک گیرنده متمایز GM-CSF عمل می‌کند تا تکثیر و تمایز سلول‌های

زیرگروه	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
پیش‌ساز گرانولوسیتی، اریتروئید و مگاکاریوسیت را تحریک نماید؛ کاربردهای بالینی مشابه کاربردهای G-CSF هستند، اما احتمال ایجاد تب، درد مفاصل، درد عضلانی، و سندرم نشت مویرگی بیش از G-CSF است.				
Plerixafor α آنتاگونیست CXCR4 است که با G-CSF جهت حرکت سلول‌های خونی محیطی قبل از پیوند اتولوگ در بیماران مبتلا به مولتیپل میلوم یا لنفوم غیرهوچکین که به میزان ایده‌آل به G-CSF به تنهایی پاسخ نمی‌دهند، به کار می‌رود.				
فاکتورهای رشد مگاکاریوسیت				
α اوپرلوکین (IL-11)	شکل نوترکیب یک سیتوکین درون‌زاد.	رشد سلول‌های لنفوئید و میلوئید (از جمله پیش-ترومبوسیتوینی در بیماران	پیش‌گیری ثانویه از ترومبوسیتوینی در بیماران	به صورت روزانه از راه زیرجلدی تجویز می‌شود. سمیت: خستگی، سردرد، سرگیجه، کم-خونی، تجمع مایع در ریه‌ها، و آریتمی دهلیزی گذرا
گیرنده‌های IL-11 را فعال می‌کند.	سازهای مگاکاریوسیت) را تحریک می‌کند. تعداد پلاکت‌ها و نوتروفیل‌های در گردش را افزایش می‌دهد.	تحت شیمی‌درمانی برای سرطان‌های غیرمیلوئید	سرطان‌های غیرمیلوئید	سررد، سرگیجه، کم-خونی، تجمع مایع در ریه‌ها، و آریتمی دهلیزی گذرا
<ul style="list-style-type: none"> رومی‌پلوستیم؛ این آگونیست ترومبوپوئیتین که به صورت زیرجلدی تجویز می‌شود، برای درمان ترومبوسیتوینی ایدیوپاتیک مزمن که به درمان با کورتیکواستروئیدها، ایمونوگلوبولین وریدی و برداشتن طحال پاسخ کافی نداده‌اند، مورد تأیید قرار گرفته است. الترومبوپگ؛ این آگونیست ترومبوپوئیتین که به صورت خوراکی مصرف می‌شود؛ جهت درمان ترومبوسیتوینی ایمن مزمن که به درمان با کورتیکواستروئیدها، ایمونوگلوبولین وریدی و برداشتن طحال پاسخ کافی نداده‌اند، مورد تأیید قرار گرفته است؛ دیگر کاربرد این دارو، درمان ترومبوسیتوینی در مبتلایان به هیپاتیت C، جهت فراهم آوردن امکان استفاده از درمان‌های مبتنی بر اینترفرون است. آواترومبوپاگ؛ آگونیست ترومبوپوئیتین که به صورت خوراکی مصرف می‌شود، جهت درمان ترومبوسیتوینی ایمن مزمن که به کورتیکواستروئید، ایمونوگلوبولین وریدی یا اسپلنکتومی پاسخ کافی نداده‌اند تأیید شده است؛ و همچنین برای درمان ترومبوسیتوینی در بیماران مبتلا به بیماری کبدی مزمن برای افزایش شمار پلاکت‌ها، قبل از اقدامات تهاجمی نیز تأیید شده است. 				
مهارکننده کیناز				
<ul style="list-style-type: none"> فوستاماتینیب؛ مهارکننده تیروزین کیناز با مصرف خوراکی، سیگنال‌دهی از طریق گیرنده سلول B و FC را کاهش می‌دهد، منجر به کاهش تخریب پلاکت با واسطه ایمنی می‌شود. 				

منابع



- Aapro MS et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer: 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011;47:8.
- Albaramki J et al: Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD007857.
- Auerbach M, Al Talib K: Low-molecular weight iron dextran and iron sucrose have similar comparative safety profiles in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:528.
- Barzi A, Sekeres MA: Myelodysplastic syndromes: A practical approach to diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med* 2010;77:37.
- Brittenham GM: Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *N Engl J Med* 2011;364:146.
- Clark SF: Iron deficiency anemia: Diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25:122.
- Darshan D, Fraer DM, Anderson GJ: Molecular basis of iron-loading disorders. *Expert Rev Mol Med* 2010;12:e36.
- Gertz MA: Current status of stem cell mobilization. *Br J Haematol* 2010;150:647.
- Kessans MR, Gatesman ML, Kockler DR: Plerixafor: A peripheral blood stem cell mobilizer. *Pharmacotherapy* 2010;30:485.
- McKoy JM et al: Epoetin-associated pure red cell aplasia: Past, present, and future considerations. *Transfusion* 2008;48:1754.
- Rees DC, Williams TN, Gladwin MT: Sickle-cell disease. *Lancet* 2010;376:2018.
- Rizzo JD et al: American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4996.
- Sauer J, Mason JB, Choi SW: Too much folate: A risk factor for cancer and cardiovascular disease? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:30.
- Solomon LR: Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: Emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2007;21:113.
- Stasi R et al: Thrombopoietic agents. *Blood Rev* 2010;24:179.
- Wolff T et al: Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: An update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;150:632.
- Vichinsky E et al: A phase 3 randomized trial of voxelotor in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2019;381:509.
- Zhang D-L et al: Erythrocytic ferroportin reduces intracellular iron accumulation, hemolysis, and malaria risk. *Science* 2018;359:1520.

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
Avatrombopag	Doptelet
Darbepoetin alfa	Aranesp
Deferasirox	Exjade
Deferoxamine	Generic, Desferal
Eltrombopag	Promacta
Epoetin alfa	Erythropoietin (EPO), Epogen, Procrit
Epoetin beta (Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta)	Mircera
Filgrastim (G-CSF)	Neupogen, Granix
Folic acid (folacin, pteroylglutamic acid)	Generic
Iron	
Oral: See Table 33-3.	
Iron dextran (parenteral)	INFeD, Dexferrum
Sodium ferric gluconate complex (parenteral)	Ferlecit
Iron sucrose (parenteral)	Venofer
Ferric carboxymaltose (parenteral)	Injectafer
Ferumoxylol (parenteral)	Feraheme
Oprelvekin (IL-11)	Neumega
Pegfilgrastim	Neulasta
Plerixafor	Mozobil
Romiplostim	Nplate
Sargramostim (GM-CSF)	Leukine
Vitamin B ₁₂	
Oral, parenteral	Generic cyanocobalamin or hydroxocobalamin
Nasal	Nascobal, CaloMist

پاسخ مطالعه موردی

نکنیم، می‌تواند باعث آسیب غیرقابل بازگشت عصبی گردد. مکمل فولات می‌تواند کم‌خونی ناشی از کمبود ویتامین B₁₂ را جبران کند اما از اثرات عصبی آن جلوگیری نمی‌کند. جهت درمان کمبود ویتامین B₁₂ در این بیمار، به دلیل علائم عصبی می‌توان وی را با تزریق کوبالامین درمان کرد. سپس درمان با مکمل‌های خوراکی ادامه پیدا می‌کند تا ذخیره ویتامین B₁₂ بدن بیمار کامل شود.

کم‌خونی مگالوبلاستیک این بیمار به علت کمبود ویتامین B₁₂ (کوبالامین) ثانویه به جذب ناکافی ویتامین B₁₂ از سیستم گوارشی شده است. باید سطح سرمی اسیدفولیک و کوبالامین را اندازه گرفت زیرا کم‌خونی مگالوبلاستیک می‌تواند ناشی از کمبود هر یک از این دو باشد. تشخیص کمبود ویتامین B₁₂ مهم است زیرا اگر این کمبود را درمان