

موضوع: دارو رسانی به پوست

گردآورندگان: دکتر مجید دشتی، دکتر مریم دائی، دکتر محسن ذبیحی

شماره تلفن: ۶۲۱۴۱۹۱، ۶۲۱۶۳۵۰، ۶۲۱۵۳۹۳ فاکس: ۶۲۱۱۶۲۶

آدرس: یزد - بلوار نواب صفوی - ساختمان شماره ۴ دانشگاه علوم پزشکی (معاونت غذا و دارو)

ydpic@ssu.ac.irE.mail:

<http://www.ssu.ac.ir>

فهرست مطالب:

موضوع	شماره صفحه
دارو رسانی به پوست	۱
سیستم های دارو رسانی پوست	۵
ویتامین D3 موضعی	۱۰
کورتیکواستروئیدهای موضعی	۱۷
لوپرامید	۲۰
اطلائییه شماره ۲۹ مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها	۲۲
سئوالات برگزیده	۲۳

دارورسانی به پوست

ضخامت پوست:

ضخامت پوست بین ۴-۱ mm است که در نقاط مختلف بدن متغیر می باشد نازکترین لایه، اپیدرم است که در پلک چشم ۰/۱ mm و در نقاطی مثل کف دست و پا بسیار ضخیم تر می باشد.

لایه درم ۲۰ برابر ضخیم تر از اپیدرم است و بیشترین ضخامت را در ناحیه پشت دارد که تقریباً ۴-۳ mm ضخامت آن است. ضخامت لایه زیر جلدی در نواحی مختلف بدن متفاوت است بطوریکه بیشترین ضخامت را در شکم و باسن و کمترین ضخامت را در صورت دارد.

وظایف پوست:

اهم وظایف پوست عبارتند از:

- ۱- لایه حفاظتی
- ۲- انتقال حس
- ۳- کمک به تنظیم دمای بدن
- ۴- تولید ویتامین D
- ۵- کمک به واکنشهای اجتماعی

اپیدرم: اپیدرم خارجی ترین لایه پوست است که از ۲۰-۱۵ لایه کاملاً بهم فشرده سلولها تشکیل شده است. اکثر سلولهای این لایه کراتینوسیت هستند که ضخامتشان چند هزارم میلیمتر است. پائین ترین لایه اپیدرم، لایه بازال است در این لایه سلولهای جدید در اثر تقسیم سلولی بوجود می آیند. سلولهایی که در این لایه تشکیل می شوند بوسیله سلولهای جدیدتر به بالا فشار داده می شوند تا جایی که به سطح پوست می رسند. با حرکت سلولها به سطح، شکل آنها مسطح تر می شود و آب خود را از دست داده خشک تر می شوند تا زمانی که به سطح می رسند سلولها مرده هستند.

خارجی ترین لایه پوست، لایه کراتینوسیت (لایه شاخی) است که در این لایه سلولها مرده و مسطح هستند و مانند موزائیک کنار هم قرار می گیرند. سلولهای لایه خارجی حاوی مقدار زیادی کراتین هستند. از زمان تشکیل یک سلول جدید در لایه بازال تا زمانی که از پوست جدا می شود حدود ۲۸ روز طول می کشد. لایه کراتینوسیت از سلولهای مرده به هم

چسبیده‌ای تشکیل شده است که به پوست خاصیت حفاظتی می‌دهد.

سایر سلولهای اپیدرم:

۱- سلولهای لانگرهانس: سلولهای سیستم ایمنی بدن هستند.

۲- ملانوسیتها: این سلولها تولید رنگدانه‌ای بنام ملانین می‌کنند که به پوست ظاهر تیره می‌دهد. ملانین تولید شده توسط این سلولها به کراتینوسیتها فرستاده می‌شود. حدود یک دهم سلولهای لایه بازال اپیدرم، ملانوسیت هستند. تفاوت بین رنگ پوست افراد مختلف بوسیله میزان ملانینی که توسط این سلولها تولید می‌شود و توزیع آن در پوست تعیین می‌شود. در حقیقت تفاوتها در رنگ پوست، به تعداد ملانوسیتها ارتباطی ندارد بلکه مربوط به میزان فعالیت آنها و در نهایت میزان ملانین پوست می‌باشد. مواجهه با نور خورشید باعث تحریک تولید ملانین می‌شود.

درم: درم لایه زیر اپیدرم را تشکیل می‌دهد. قسمت فوقانی آن برجستگی‌هایی دارد که در زیر اپیدرم فرو می‌روند. درم از ماده بین سلولی آمرفی تشکیل شده است که برای سایر اجزاء درم بعنوان سیمان عمل می‌کند. در این لایه سلولهای درم، فیبرهای کلاژن و الاستین، غدد سباسه، مو، غدد عرق، عروق خونی، اعصاب و ارگانهای حسی وجود دارند.

سلولهای پایه درم، فیبروبلاست است. یکی از موادی که این سلول می‌سازد فیبرهای کلاژن است که یک ترکیب بین سلولی است. سایر سلولهای درم گلبولهای سفید خون (لوکوسیتها) هستند که در ایمن سازی بدن علیه عفونتها دخیل هستند. در حالت طبیعی تعداد آنها در درم ناچیز است ولی در موارد عفونت یا التهاب این تعداد افزایش می‌یابد.

فیبرهای کلاژن و الاستین: کلاژن و الاستین فیبرهایی هستند که در فضای بین سلولها قرار می‌گیرند. کلاژن باعث قوام و استحکام پوست می‌شود. فیبرهای الاستین باریکتر هستند و خاصیت الاستیسیته به پوست می‌دهند که باعث می‌شود پوست بعد از کشیده شدن به حالت اولیه خود برگردد. اگر این فیبرها بر اثر عملی از بین بروند (مثل سن، مواجهه بیش از حد با آفتاب) پوست شل می‌شود و بر اثر کشش به حالت اولیه خود بر نمی‌گردد در نتیجه پوست نازک و چروک به نظر می‌رسد.

غدد سباسه: این غدد در کنار فولیکول مو قرار می‌گیرند و محتویات آنها از طریق یک

مجرای باریک در فولیکول ترشح می‌شود. این غدد سبوم ترشح می‌کنند و این ترکیب از کنار مو به سطح پوست آمده و پوست را با یک لایه چرب می‌پوشاند.

مو: مو در تمام قسمتهای بدن (بجز نواحی خاصی مثل کف دست و پا و نواحی قرمز لبها) وجود دارد. مو در کانالی قرار دارد و در انتهای آن یک برآمدگی وجود دارد که سلولهای آن قدرت تکثیر بالائی دارند. با تکثیر این سلولها، سلولهای قبلی به سمت بالا و پوست حرکت می‌کنند. این سلولها در حین حرکت می‌میرند. ترکیب اصلی در این سلولهای مرده، نوع خاصی از کراتین است که ترکیب شیمیائی آن با کراتین لایه شاخی پوست فرق دارد و بدلیل سخت بودن آن **hard keratin** خوانده می‌شود. در کنار مو عضلات کوچکی هستند که انقباض آنها باعث راست شدن مو می‌شود.

غدد عرق: دو نوع غدد عرق در بدن وجود دارد: غدد عرق **Eccrine** و غدد عرق **Apocrine**.

غدد عرق Eccrine: این غدد در تمام قسمت پائین درم قرار دارند و یک کانال بلند این غدد را به سطح پوست متصل می‌کند. حدود ۳-۲ میلیون غده **Eccrine** در بدن وجود دارد. البته تمرکز آنها بیشتر در صورت، کف دست و کف پا می‌باشد. عملکرد اصلی این غدد تنظیم دمای بدن می‌باشد. ترشح عرق تحت کنترل اعصاب می‌باشد. فعالیت فیزیکی، هوای گرم و تب باعث تحریک غدد عرق می‌شوند. ترکیب اصلی عرق، آب و مقدار کمی نمک است که معمولاً بوی خاصی ندارد.

غدد عرق Apocrine: این غدد بر خلاف غدد **Eccrine** در قسمتهای خاصی از پوست مثل زیر بغل و ناحیه تناسلی قرار دارند. عرق مترشحه از این غدد قوام بیشتری دارد و بوی بد بدن، ناشی از عرق این غدد می‌باشد. البته هنگام ترشح بوی خاصی ندارد و بر اثر فعالیت باکتریها و شکستن ترکیبات آلی آن، بوی ناخوشایندی ایجاد می‌شود.

زیر درم: این لایه محلی برای ذخیره چربی است و مانند محافظی اندامهای داخلی را از فشار مکانیکی و سرما محافظت می‌کند. همچنین چربی ذخیره شده منبع انرژی مهمی برای بدن می‌باشد. میزان این چربی بستگی به رژیم غذایی و فعالیت فیزیکی فرد دارد.

سیستمهای دارورسانی پوست:

در درمان ضایعات التهابی با توجه به وضعیت آنها، اگر خشک باشند سعی می‌کنیم آنرا مرطوب کنیم و برعکس. کمپرس مرطوب در خشک کردن ضایعات حاد و ملتهب بسیار مفید است و پایه‌های پماد در ضایعات مزمن با پوسته ریزی مفید هستند. انتخاب یک سیستم خاص به پاسخدهی بیمار بستگی دارد. معمولاً بیماران با مشکلات پوستی مزمن چند نوع حامل را همزمان دریافت می‌کنند (مثلاً کرم در روز و پماد در شب).

ضایعات التهابی حاد بوسیله قرمزی، تورم، گرما، خارش و ترشح مشخص می‌شوند. عموماً هرچه درماتیت شدیدتر باشد درمان موضعی اولیه باید ملایمتر باشد. در این موارد معمولاً درمان اولیه کمپرس مرطوب می‌باشد.

ضایعات التهابی تحت حاد و مزمن بوسیله اریتم، پوسته ریزی، خشکی و خارش مشخص می‌شوند. قانون خاصی برای درمان این ضایعات نیست. اگر ضایعه خشک است یک پایه چرب یا پوشاننده باید استفاده شود. اگر موضع بطور وسیعی هیپرکراتینیزه شده است یک کراتولیتیک هم باید وارد حامل شود.

فرمولاسیونهای موضعی در انواع مختلف وجود دارند که هرکدام برای محل و نوع خاصی از ضایعه تجویز می‌شوند. انواع فرمولاسیونهای موجود عبارتند از: کمپرس مرطوب، استحمام دارو در وان، پودر، لوسیون، امولسیون، ژل، کرم، پماد و آئروسل

کمپرس مرطوب: کمپرس مرطوب از طریق ایجاد خنکی ناشی از تبخیر، باعث انقباض عروق می‌شود. کمپرس مرطوب باعث تسکین و خنکی پوست ملتهب، خشک کردن ضایعات ترشح دار، نرم کردن پوسته‌ها و تمیز کردن زخمها می‌شود. همچنین به تخلیه چرک زخم کمک می‌کند. اگر کمپرس مرطوب به سردی یخ باشد در التیام خارش هم مفید خواهد بود. البته این نوع کمپرس باید برای نواحی کوچک به کار برده شود چون سرد کردن نواحی وسیعی از بدن ناراحت کننده می‌باشد. بیشترین استفاده کمپرس مرطوب برای ضایعات ترشح دار با التهاب حاد، خراشها و زخمها می‌باشد. در اکثر موارد تا زمان فروکش کردن ترشح، باید تنها درمان باشد زیرا در صورت مصرف سایر فرآورده‌های موضعی، از روی زخمها شسته شده و اثری از خود نشان نمی‌دهند. شایعترین کمپرس مرطوب مورد استفاده، نرمال سالین و یا استات

آلومینیوم (محلول بارو) می باشد (جدول ۱).

ترکیب اصلی کمپرس مرطوب، آب است. اگرچه ترکیبات دیگری هم به آن اضافه می شود، عمده اثر درمانی، ناشی از خاصیت پاک کنندگی و خشک کنندگی آب می باشد. اسید بوریک را به علت جذب پوستی و ایجاد سمیت سیستمیک بصورت موضعی استفاده نمی کنند. براساس محل استفاده و اندازه آن، بیمار می تواند موضع را مستقیماً بمدت ۳۰-۱۵ دقیقه بمدت ۶-۳ بار در روز در کمپرس مرطوب غوطه ور کند ولی اگر منطقه مورد نظر وسیع است یا نمی توان آن را در کمپرس مرطوب غوطه ور نمود (مثل شانه ها) با استفاده از یک حوله یا پارچه تمیز، می توان آنرا مستقیماً بر روی ضایعات استفاده نمود. بعد از اینکه ۱۰-۵ دقیقه در محل ماند آنرا مجدداً در محلول کمپرس قرار داده و استفاده می کنیم. این فرآیند از ۳۰ دقیقه تا ۲ ساعت بمدت ۳ بار در روز انجام می شود. اگر مناطق درگیر بسیار وسیع است بیمار می تواند از استحمام دارو در وان بمدت ۳۰-۱۵ دقیقه بمدت ۶-۳ بار در روز استفاده کند. عموماً بیشتر از یک سوم کل بدن نباید به این صورت کمپرس شود. نکته مهم اینجاست که تبخیر، باعث تغلیظ محلولها و تحریک پوست می شود. به همین دلیل محلولها همیشه باید تازه تهیه شده و در ظرف در بسته نگهداری شوند و به هیچ وجه استفاده مجدد نشوند. برای راحتی بیشتر کمپرس مرطوب، بسته به ترجیح بیمار باید خنک یا ولرم باشد. برای خشک کردن منطقه بعد از کمپرس، باید مراقب باشیم که با استفاده از حوله، پوست ملتهب را تحریک نکنیم و منطقه باید خیلی آرام خشک شود.

(جدول ۱)

ترکیب	فعالیت ضد میکروبی	فعالیت قابض	توضیحات
نرمال سالین	-	-	ارزان، تهیه آسان
آلومینیوم استات(محلول بارو)	ملایم	+	-
پرمنگنات پتاسیم	متوسط	-	ایجاد لکه
نیتрат نقره	خوب	+	ایجاد لکه، درد
اسید استیک	خوب	+	بوی ناخوشایند، محرک

استحمام دارو در وان: برتری این روش نسبت به کمپرس مرطوب این است که می تواند برای مناطق وسیعی از بدن استفاده شود. در این روش باید وان تا نصف پر شود. افزودنیهای

تسکین بخش و ضدخارش برای درمان مشکلات پوستی گسترده مثل pityriasis rosea، lichen planus، کهیر و انواع اگزما بکار می‌رود. از نمونه‌های این روش درمانی موارد زیر را می‌توان نام برد:

- _ استفاده از جو دوسر بسیار آرام بخش و تسکین دهنده است.
- _ حمام نشاسته با استفاده از ۲ فنجان نشاسته هیدرولیز شده و یا ۴ فنجان نشاسته ذرت.
- _ نسبت مساوی از جوش شیرین و نشاسته.
- _ سولفات منیزیم (در درمان pyoderm، کک مک و آکنه نکروزه بسیار مفید است).
- _ پرمنگنات پتاسیم (در درمان ضایعات همراه با pemphigus یا mycosis fungoides مفید است).

فرآورده‌های محلول در آب coal tar، از این طریق برای درمان پسوریازیس قابل استفاده است که قابل تحمل‌ترین راه مصرف این فرآورده می‌باشد زیرا پمادها یا کرم‌های حاوی این ترکیب بدبو بوده و ایجاد لکه می‌کنند.

از بعضی از انواع روغن‌ها می‌توان به این روش برای درمان خشکی پوست استفاده نمود. در این موارد بیماران می‌توانند از مقداری روغن زیتون و یک فنجان شیر استفاده کنند. مشکل کمپرس مرطوب و استحمام دارو، نرم شدن و له شدن پوست بر اثر استفاده بیش از حد می‌باشد که در این صورت حتماً باید درمان قطع شود.

پودرها: پودرها خشک کننده و خنک کننده هستند و با جذب رطوبت سطح بیشتری برای تبخیر فراهم می‌کنند. پودرها بیشتر در نواحی چین دار برای کاهش سایش نواحی پوست به یکدیگر و در نتیجه کاهش تحریک مکانیکی استفاده می‌شوند. همچنین در درمان بشورات پوستی اریتماتوز در چینهایی که پوست روی هم سائیده می‌شود (intertrigo)، عارضه پای ورزشکار، خارش ورزشکاران و جوش ناشی از پوشک مفید است. مصرف دیگر پودرها، استفاده بر روی پمادها جهت محافظت لباس می‌باشد. همچنین برای زخم بستر و زخم در محل‌های فشار مناسب می‌باشد.

در موقع مصرف باید دقت کرد تا حد امکان پودر استنشاق نشود زیرا ممکن است تحریک تنفسی مخصوصاً در اطفال ایجاد کند. پودرهایی که حاوی نشاسته یا سلولز هستند باید قبل

از استفاده مجدد شسته شوند زیرا تجمع آنها بر روی پوست می‌تواند تحریک مکانیکی ایجاد کند. کلاً پودرهای حاوی نشاسته در صورت وجود عفونت (مخصوصاً *Candida albicans*) نباید استفاده شوند چون برای برخی ارگانیسماها سوبسترا می‌باشند. همچنین بر روی زخم و ضایعات ترشح دار نباید استفاده شوند زیرا ایجاد گرانولهای کیککی شکل می‌کنند که برداشتن آن دردناک و سخت می‌باشد. معمولترین پودرهای مورد استفاده تالک یا مخلوط تالک، اکسید روی و نیستاتین می‌باشد.

لوسیونها: لوسیونها سوسپانسیون یا پودر در حامل آب هستند. لوسیونها هم اثر خشک کننده و خنک کنندگی دارند. بسته به فرمولاسیون، اثر لوبریکانت هم ممکن است داشته باشند. معمولاً برای ایجاد اثر خنک کنندگی الکل اضافه می‌شود. یک قابض مثل آلومینیوم هم ممکن است برای کمک به خشک کردن ضایعات ترشح دار استفاده شود.

لوسیونها برای درمان درماتوزهای سطحی مخصوصاً در مواردی که التهاب و تحریک پذیری پوست وجود داشته باشد بسیار مفید هستند. زیرا در این موارد استفاده از کرم و پماد باعث درد زیادی هنگام استفاده می‌شود. لوسیون در نواحی که ترشحات ضایعه به گونه‌ای است که ایجاد گرانولهای کیککی شکل و پلاکهای سیمان مانند می‌کند استفاده نمی‌شود (در زیر این پلاکها ممکن است عفونت رخ دهد). پاک کردن لوسیون از سطح پوست، بیش از یک بار در روز لازم نیست. عموماً لوسیونها ۳ یا ۴ بار در روز بر روی سطح پوست استفاده می‌شوند. از آنجا که معمولاً لوسیونها، سوسپانسیون هستند قبل از مصرف باید تکان داده شوند. به طور میانگین ۱۷۰ گرم لوسیون تمام سطح بدن یک بزرگسال را می‌پوشاند.

امولسیونها: امولسیونها جامد یا مایع هستند و به دو نوع روغن در آب و آب در روغن تقسیم می‌شوند. اکثر کرمها، امولسیونهای روغن در آب و بسیاری از پمادها، امولسیون آب در روغن هستند. با افزایش میزان روغن فرآورده، ویسکوزیته هم افزایش پیدا می‌کند. به این صورت امولسیونهایی که بیش از ۳۰٪ روغن دارند باید در ظرفهای دهانه گشاد ریخته شوند تا بیمار بتواند به راحتی از آن استفاده کند.

اندیکاسیون امولسیونهای روغن در آب مشابه لوسیونها است. تفاوتی که در این میان وجود دارد این است که این شکل دارویی تجمع بهتری در محل ضایعه خواهد داشت و در مواردی

که پوست خشک است ارجحیت دارد. امولسیونهای آب در روغن مایع، اندیکاسیونهایی مشابه پماد دارند ولی استفاده از آنها راحتتر از پماد است. امولسیونها در نواحی دارای مو نباید استفاده شوند. ۱۷۰ گرم از یک امولسیون مایع، تمام سطح بدن را می‌تواند بپوشاند.

ژلها: ژل نوعی امولسیون است (امولسیون نیمه جامد) که حاوی پروپیلن گلیکول و کربوکسی پلی متیلن می‌باشد. این شکل دارویی شفاف است، چرب نیست و ایجاد لکه نمی‌کند و سریعاً خشک می‌شود و داروئی برای نواحی مو دار و سایر نواحی مثل صورت یا پوست سر که باقی ماندن حامل بر سطح پوست خوشایند نیست بسیار مناسب است. ژلها به علت مواد تشکیل دهنده، خشک می‌شوند و بیمار را باید از این مسأله آگاه کرد.

کرمها: کرمها معمولاً به عنوان حامل در درماتولوژی بکار می‌روند. کرمها امولسیون روغن در آبی هستند که خیلی اثر پوشاندگی ندارند و بیشتر برای درماتوزهای غیر حاد مفید هستند. مهمترین اشتباهی که بیماران در استفاده از کرم مرتکب می‌شوند این است که مقدار زیادی از کرم استفاده می‌کنند و یا آن را به اندازه کافی نمی‌مالند. در نهایت فرآورده شسته می‌شود و اثر داروئی حاصل نمی‌شود. یک گرم کرم 100 cm^2 از سطح پوست را می‌پوشاند.

پماد: پمادها از پایه‌های بی اثری مثل پترولاتوم یا ذرات آب سوسپانسون شده در فاز روغنی تشکیل شده‌اند. پماد ممکن است محلول در آب، نامحلول در آب یا قابل امولسیون کردن با آب باشد. پماد به علت اثر پوشاندگی بالا بهترین انتخاب در ضایعات مزمن، خشک و شکننده است. پماد نباید بر روی ضایعات ملتهب و حاد و همچنین نواحی مودار استفاده شود. پمادها به علت چرب بودن ظاهر مناسبی ندارند. از آنجا که پماد راحتتر از کرم پخش می‌شود مقدار کمتری برای پوشاندن تمام سطح بدن لازم دارد.

در صورت آسیب پوست، باید پوست را به غیر از مواردی که ضایعه مرطوب است بپوشاند. محافظت پوست از هوا (بوسیله باندا یا پماد) به بهبود پوست کمک می‌کند.

آئروسول: آئروسول، گرانترین و کم بازده‌ترین راه دارو درمانی پوستی می‌باشد. تنها مزیت آن نسبت به اشکال دیگر این است که برای استفاده از این سیستم نیازی به تماس مستقیم مکانیکی با پوست نیست و در مواردی که درد غیر قابل تحملی در ناحیه پوستی وجود دارد مفید می‌باشد. آئروسول قبل از مصرف باید خوب تکان داده شود و در اطراف صورت اسپری

نشود. زیرا نفوذ آن به چشمها یا بینی خطرناک است. اسپری معمولاً از فاصله ۶ اینچی بمدت ۳-۱ ثانیه اسپری می‌شود. آئروسل برای مناطق مودار مفید است. به علت اثر خشک کنندگی آئروسل، نباید آن را طولانی مصرف کرد.

سایر سیستمهای دارو درمانی: افزودن حلالهایی مثل دی متیل سولفوکساید (DMSO) می‌تواند باعث افزایش جذب پوستی و نفوذ دارو به لایه های زیرین پوست شود. پچهای پوستی، برای دارو رسانی سیستمیک مستقیماً از طریق پوست ، تهیه شده‌اند. نمونه‌ای از این دارو رسانی شامل اسکوپولامین، نیتروگلسیرین، کلونیدین، نیکوتین و هورمونهای مختلف می‌باشد.

انتخاب یک سیستم دارو رسانی:

اشکال دارو رسانی پوستی دو عمل را انجام می‌دهند: سیستم دارو رسانی در فرآیند بهبود مؤثر است (از طریق خشک کردن، پوشاندن و ...). همچنین این سیستم دارو را به محل عملش می‌رساند. دارو از غشاء سلول اپیدرم از طریق انتشار عبور می‌کند که این انتشار به وسیله فاکتورهای زیر تسهیل می‌شود: PH، اختلاف غلظت، افزایش دما، نازک یا آسیب دیده بودن استراتوم کورنئوم، افزایش هیدراتاسیون ، افزایش جریان خون درم و زخم اپیدرم.

ویتامین D3 موضعی (Topical vit. D3)

ویتامین D همزمان یک ویتامین و یک هورمون است که نقش شناخته شده فیزیولوژیک آن حفظ غلظت سرمی کلسیم و فسفر دریک محدوده طبیعی است. نقش حیاتی آن در هموستاز کلسیم، در بیماری ریکتزیا مشخص می‌شود. این بیماری در شهرهای پردود با نورآفتاب کم شایع است. در بچه های ساکن در مناطق روستایی این بیماری شیوع کمتری دارد، همچنین این بیماری با خوردن روغن کبد ماهی رو به بهبودی می‌رود. عامل مؤثر در این بیماری ویتامین D است و اشعه UV باعث آغاز بیوستز ویتامین D در پوست میشود.

از آنجایی که پوست محل بیوستز اولیه ویتامین D (محل تبدیل ۷ هیدرو کلسترول به ویتامین D3 در حضور اشعه UV) و ارگان هدف ویتامین D میباشد در بیماریهای پوستی توجه خاصی به آن می‌شود. حضورر اسپتورهای ویتامین D (VDR) در کراتینوسیتها،

سلولهای لانگرهانس، ملانوسیتها، فیروبلاستها و سلولهای اندوتلیال ثابت شده است. توانایی 1،25-D₃ دی هیدروکسی ویتامین D₃ در تأثیر بر تکثیر و تمایز سلول در *invivo* و *invitro*، به آغاز توسعه فارماکولوژیک این ویتامین کمک نمود. اخیراً یافته ها در مورد اثر ویتامین D₃ و ترکیبات مشابه آن بر تعدیل سیستم ایمنی در بیماری پسونیازیس و سایر بیماریهای التهابی افزایش یافته است.

فارماکولوژی

ساختمان و بیوستز: پیش ساز ویتامین D₃ (۷-دهیدرو کلسترول) در گیاهان و حیوانات یافت می شود. این ترکیب در پوست انسان هم وجود دارد. اشعه UVB باعث ایجاد ۹ و ۱۰-سکواسترول پرکوله کلسیفرول میشود که بی اثر است. یک ایزومریزاسیون وابسته به دما باعث ایجاد ویتامین D₃ (کوله کلسیفرول) در پوست می شود. ویتامین D₃ مولکول بسیار حساسی است که اگر به سرعت وارد جریان خون نشود بی اثر می شود. در جریان خون ویتامین به کبد منتقل می شود و در آنجا به وسیله آنزیم ۲۵-هیدروکسیلاز سیتوکروم P-450، تبدیل به ۲۵-هیدروکسی ویتامین D₃ می شود. در کلیه (همانند بافتی مثل جفت، ماکروفاژهای آئوتولی ریه و سلولهای استخوان) ویتامین D₃ مجدداً هیدروکسیله می شود تا هورمون فعال کلسیتریول (۱ و ۲۵-دی هیدروکسی ویتامین D₃) ایجاد کند.

متابولیسم: فرم فعال ویتامین D₃ (۱ و ۲۵-دی هیدروکسی ویتامین D₃) بوسیله ۲۴-هیدروکسیلاز به ۱ و ۲۴-تری هیدروکسی ویتامین D₃ متابولیزه می شود که در مقایسه با فرم فعال، فعالیت زیستی بسیار کمی دارد. این آنزیم در کلیه و پوست انسان وجود دارد. و یک آنزیم قابل القاء است که مصرف موضعی کلسی تریول بر پوست انسان، فعالیت آنرا القاء می کند.

مکانیسم عمل: ویتامین D (اساساً به فرم ۱ و ۲۵-دی هیدروکسی ویتامین D₃) از طریق VDR عمل میکند و موجب تنظیم رشد سلول، تمایز، عملکرد سیستم ایمنی و متابولیسم کلسیم و فسفر می شود. پروتئین VDR متعلق به خانواده رسپتورهای غیرمشخصی است که

شامل رسپتورهای کورتیکو استروئید، هورمون تیروئید و رتینوئیک اسید می باشد. وقتی که VDR بوسیله لیگاند خود (۱و ۲۵- دی هیدروکسی ویتامین D3) یا آنالوگهای صنعتی دیگر، فعال می شود کمپلکس دارو گیرنده به قسمتهای خاصی از DNA متصل می شود و ژنهای مربوطه را فعال می کند. نشان داده شده است که ویتامین D، تکثیر کراتینوسیتها را در محیط کشت مهار میکند. همچنین تمایز سلولهای اپیدرم را تنظیم میکند. در مجموع ویتامین D بر التهاب هم اثر دارد. ویتامین D، تولید اینترلوکین ۲ (IL2) و اینترلوکین ۶ (IL6) بوسیله سلولهای T را مهار می کند، رونویسی mRNA مربوط به INF گاما، GM-CS9 را بلوک کرده و فعالیت cytotoxic and natural killer T-cell را مهار می کند.

آنالوگهای ویتامین D:

دوزهای فارماکولوژیک ۱و ۲۵- دی هیدروکسی ویتامین D3 خوراکی ایجاد هیپرکلسمی و هیپرکلسیوری میکنند، بنابراین استفاده از آن به موارد مصرف پوستی محدود شده است. بسیاری از آنالوگهای ویتامین D با اثر فارماکولوژیک مورد نظر بدون ایجاد هیپرکلسمی ساخته شده اند. در اینجا ۳ آنالوگ را مورد بحث قرار می دهیم:

کلسی پوترین (کلسی پوتریول)، کلسی تریول و تاکلسی تول

مطالعات کلینیکی مقایسه ای بین آنالوگهای ویتامین D انجام نشده است. اما با توجه به فارماکوکینتیک این آنالوگها، کلسی پوترین در مقایسه با دو آنالوگ دیگر کمترین احتمال ایجاد هیپرکلسمی (و در نتیجه هیپرکلسیوری) را دارد.

کلسی پوترین CALCIPOTRIENE: کلسی پوترین (کلسی پوتریول) آنالوگ صنعتی کلسیتریول است. کلسی پوترین با تمایلی مثل کلسی تریول به VDR متصل می شود ولی به علت متابولیسم موضعی سریع در مصرف موضعی اثر آن بر متابولیسم کلسیم کمتر است. این ترکیب با نامهای تجاری DOVONEX (در آمریکا)، DAIVONEX (در آسیا) و PSOVCUTAN (در اروپا) موجود است. فرمولاسیونهای پماد، کرم و محلول ۰،۰۵٪ (۵۰ μg/g) از DOVONEX موجود می باشد.

تاکلسی تول TACALCITOL: تاکلسی تول از نظر ساختمانی با کلسی تریول متفاوت است چون یک گروه هیدروکسی در موقعیت ۲۴ آن به جای موقعیت ۲۵، قرار دارد. این دارو

در ژاپن بصورت $2\mu\text{g/g}$ (۲٪) برای مصرف ۲ بار در روز موجود است. در انگلیس، آلمان، سوئیس و چند کشور اروپائی دیگر، تاکلسی تول بصورت پماد $4\mu\text{g/g}$ (۴٪) برای مصرف یک بار در روز جهت درمان پسوریازیس موجود می باشد. این ترکیب هنوز در آمریکا موجود نمی باشد.

کلسی تریول CALCITRIOL: کلسی تریول، (او-۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D3 طبیعی است. این دارو برای مصرف سیستمیک (خوراکی و وریدی) موجود می باشد و مصرف پوستی ندارد.

مصرف بالینی

مورد مصرف ویتامین D3 موضعی، که مورد تأیید FDA هم هست در پسوریازیس می باشد. **PLAQUE PSORIASIS:** کلسی پوترین برای درمان در بزرگسالان مورد تأیید می باشد. مطالعات اولیه، همگی کوتاه مدت بودند و بین ۸- ۴ هفته طول میکشند. در این مطالعات کلسی پوترین از حامل تنها بهتر بود همچنین در مقایسه با بتا متازون والرات، اثر بخشی مشابه یا بیشتری در کاهش Psoriasis Area and Severity Index (PASI) نشان داد. در مطالعات کوتاه مدت، کورتیکواستروئیدهای موضعی موثرتر از کلسی پوترین بودند. در مقایسه با anthralin یا coal tar با غلظت ۱۵٪، کلسی پوترین موثرتر بود. اثر بخشی کلسی پوترین با مصرف طولانی مدت کاهش نمی یابد. به عبارت دیگر مصرف مداوم آن تاکی فیلاکسی نمی دهد. استفاده ۲ بار در روز لزوماً عارضه جانبی بیشتری در مقایسه با مصرف یکبار در روز بروز نمی دهد.

INTERTRIGINOUS PSORIASIS: در بیماران مبتلا به پسوریازیس در ناحیه زیر بغل، کشاله ران و مقعد که با کلسی پوترین درمان شدند علی رغم ایجاد تحریک در این نواحی، کلسی پوترین بخوبی تحمل شد و درمان موثری بود

NAIL PSORIASIS: کلسی پوترین با بتامتازون و اسید سالیسیلیک در درمان این بیماری مقایسه شده اند و رژیم درمانی مذکور در کاهش هیپرکراتینیزاسیون زیرناخن و همچنین در میزان تحمل پذیری، با هم قابل مقایسه بودند.

ACRODERMATITIS CONTINUA OF HALLOPEAU کلسی

پوتترین در درمان این نوع پسوریازیس که درمان نسبتاً سختی دارد هم مفید می باشد.

SCALP PSORIASIS: محلول DOVONEX، دارورسانی بالایی برای پوست سر دارد این فرمولاسیون به طور بارزی موثرتر از حامل می باشد ولی اثر بخشی آن از بتامتازون والرات کمتر میباشد.

استفاده در اطفال:

پماد کلسی پوتترین در اطفال مبتلا به PLAQUE PSORIASIS هم موثر بود. معمولترین عارضه جانبی که با استفاده آن در اطفال مشاهده شد تحریک موضعی بود در این بچه ها، حتی با مصرف ۴۵g پماد کلسی پوتترین، هیپرکلسمی مشاهده نشد. در مطالعات انجام شده کلسی پوتترین به صورت مشخصی در کاهش قرمزی و پوسته شدن موثرتر از حامل بود.

کلسی پوتترین با دوز بالا: شامل بیماران مبتلا به پسوریازیس میباشد که با ۲۰۰g پماد کلسی پوتترین در هفته اول و ۳۶۰g-۳۰۰ در هفته دوم درمان شوند. این درمان در بیمارانی که مبتلا به پسوریازیس پیشرفته بودند موثر بود. ۶۵٪ بیماران به این درمان جواب دادند و از میان کسانی که به این درمان پاسخ دادند ۶۹٪ بمدت ۳ ماه کنترل شدند. ۶ نفر از ۲۸ بیمار، هیپرکلسمی بدون علامت بروز دادند که روز بعد از قطع دارو بهبود یافت. همه این بیماران دوز ماکزیمم بیش از 5 g/kg/week دریافت کردند.

استفاده همزمان با سایر درمانهای ضد پسوریازیس

UVB و پسورالن به همراه UVA: در چند مطالعه، درمان پسوریازیس بصورت هم زمان با استفاده از کلسی پوتترین و UVB یا پسورالن و UVA بررسی شدند. در یک مطالعه، بیماران مبتلا به پسوریازیس در سه گروه قرار گرفتند در یک گروه UVB، یک گروه کلسی پوتترین و گروه دیگر UVB و کلسی پوتترین همزمان دریافت کردند. بیشترین بهبود در میزان PASI، در گروهی که کلسی پوتترین و UVB همزمان مصرف می کردند مشاهده شد. در مطالعه دیگری نشان داده شد درمان با کلسی پوتترین و UVB اثر بخشی بیشتری از UVB و روغن معدنی دارد. افزودن کلسی پوتترین به PUVA منجر به کاهش بیشتر در میزان PASI

و از بین رفتن سریعتر زخمهای پوست شد، بنابر این کلسی پوترین منجر به تسهیل اثر بخشی UVB و PUVA می شود.

وقتی که کلسی پوترین به صورت ترکیب با UVB یا PUVA استفاده میشود، به چند دلیل باید بعد از تابش اشعه UV استفاده شود. اولاً، اگر چه کلسی پوترین در برابر تابش UVB، پایدار است ولی بصورت مشخصی در اثر تابش UVA، تخریب می شود و فراهمی زیستی کلسی پوترین به میزان قابل توجهی کاهش می یابد. دوماً، استفاده از کلسی پوترین بعد از درمان با اشعه، باعث حذف احتمال کاهش عبور نور UV بوسیله پماد میشود. به طور خلاصه درمان ترکیبی بدین صورت اثر بخشی درمان با اشعه را به حداکثر میرساند. در نهایت، استفاده موضعی از کلسی پوترین، بعد از مواجه با اشعه UV ناراحتی مشاهده شده در بیمارانی که دارو را قبل از درمان با اشعه دریافت میکنند به حداقل رساند.

کورتیکواستروئیدها: کورتیکواستروئیدهای موضعی بصورت ترکیب با کلسی پوترین و برای تسهیل اثربخشی و کاهش واکنش تحریک موضعی استفاده می شوند. در مطالعه ای اثر بخشی کلسی پوترین و پماد هالوتازول به تنهایی و به صورت ترکیبی بررسی و مشاهده شد که درمان همزمان با هالوتازول و کلسی پوترین اثربخشی بیشتری در پاک سازی پلاکهای پسوریازیس داشته و همچنین عارضه جانبی کمتری نشان میدهد. در مطالعه دیگری کورتیکواستروئیدهای موضعی با قدرت اثرهای متفاوت، بصورت ترکیبی با کلسی پوترین بررسی شدند. استفاده دو بار در روز کلسی پوترین به تنهایی، اثربخشی مشابهی با استفاده کلسی پوترین و کلوتازول بطور همزمان، نشان داد ولی اثر بخشی آن از استفاده همزمان با بتامتازون والرات کمتر بود.

همچنین در این مطالعه، تحریک کمتری در بیمارانی که یک کورتیکواستروئید موضعی همراه با کلسی پوترین دریافت کردند در مقایسه با کسانی که کلسی پوترین را به تنهایی دریافت کردند مشاهده شد. در مطالعه دیگری مصرف پماد کلوتازول پروپونات ۲ بار در روز به مدت دو هفته و بعد کلسی پوترین ۲ بار در روز به مدت چهار هفته اثر بخشی بیشتری از کلسی پوترین به تنهایی نشان داد.

مطالعه سازگاری: وقتی که کلسی پوترین با یک ترکیب موضعی دیگر بصورت ترکیبی استفاده میشود باید پایداری هر یک از مواد فعال را در ترکیب بررسی کرد برای مثال، وقتی که کلسی پوترین با هیدروکورتیزون والرات ۲٪، لوسیون آمونوم لاکتات ۱۲٪ یا سالیسیلیک اسید ۶٪، مخلوط می شود تخریب می شود، ولی وقتی که با هالوبتازول پروپیونات ترکیب میشود کاملاً پایدار و سازگار می باشد.

سیلکوسپورین: در بررسی اثر سیلکوسپورین و کلسی پوترین همزمان و هرکدام به تنهایی مشاهده شد که در مصرف همزمان، دوز لازم از سیلکوسپورین کاهش می یابد.

عوارض جانبی:

هیپرکلسمی: مهمترین مشکلی که ممکن است با مصرف اشکال موضعی ویتامین D پیش بیاید احتمال تاثیر بر هومئوستاز کلسیم میباشد. ریسک ایجاد هیپرکلسمی و هیپرکلسیوری، در بیمارانی که کلسی پوترین دریافت میکنند جدی میباشد. البته این مساله بیشتر در اثر تجمع دوز هفتگی دارو بروز میکند. وقتی که دوز کلسی پوترین استفاده شده از ۱۰۰ g/week تجاوز نکند با اطمینان بیشتری استفاده میشود. البته معمولاً هزینه دارو باعث میشود مصرف دارو بسیار کمتر از ۱۰۰ g/week باشد.

تحریک: درمان با کلسی پوترین ممکن است منجر به تحریک و التهاب نابجای صورت بشود. آثار تحریک خود به خود محدود می شود و با قطع دارو به سرعت بهبود می یابد. در مورد مصرف کلسی پوترین در نواحی چین دار و بر روی صورت باید بیشتر احتیاط نمود. به هرحال بیشتر بیماران حتی با مصرف دارو در این مناطق هم مشکل خاصی پیدا نکردند.

حساسیت به نور: گزارشهایی از حساسیت به نور در بیماران مبتلا به پسوریازیس که بعد از دریافت کلسی پوترین اشعه UVB دریافت کرده بودند دریافت شده است. اما حساسیت به نور نسبتاً کم است و شدت آن به حدی نیست که مشکل خاصی بروز کند.

درماتیت تماسی ناشی از آلرژی: هنوز در مورد اینکه آیا این دارو یک عامل آلرژن ایجاد کننده درماتیت تماسی هست نتیجه مشخص و واحدی بدست نیامده است.

موارد منع مصرف: پسوریازیس اریترودرم همراه با نارسایی کلیه

مصرف در بارداری: گروه C

کورتیکواستروئیدهای موضعی

اصول درمان:

کورتیکواستروئیدهای موضعی باید بین ۴-۲ بار در روز استفاده شوند. افزایش تعداد مصرف آنها از یک بار در روز به سه بار در روز پاسخ را به صورت مشخصی افزایش می‌دهد ولی ۶ بار استفاده در روز، فرقی با ۳ بار استفاده روزانه ندارد.

فرآورده موضعی باید قدرت اثر مناسبی داشته باشد تا شرایط تحت کنترل در آید. باید در نظر گرفت ۵۰-۳۳٪ مشکلات پوستی با یک کورتیکواستروئید متوسط یا ضعیف درمان می‌شوند.

بعد از کنترل اولیه، درمان نگهدارنده شامل ضعیف‌ترین فرمولاسیون و کمترین تعداد مصرف در روز می‌باشد. همچنین می‌توان به بیمار دو فرآورده کورتیکواستروئید با تعداد اثرهای متفاوت تجویز نمود. فرآورده ضعیف برای استفاده معمول و فرآورده قویتر برای ضایعات مقاوم.

نواحی پوشیده بدن و مناطق خاصی مثل صورت و نواحی چین دار، بیشتر مستعد بروز عوارض جانبی هستند. در صورت نیاز به کورتیکواستروئیدها بر این نواحی باید هیدورکورتیزون استفاده کرد تا احتمال بروز عوارض جانبی کاهش یابد.

در بچه‌ها و بیماران که مشکل کبیدی دارند ریسک سمیت با کورتیکواستروئید سیستمیک بالا می‌باشد. در مجموع، بیماران که قویترین ترکیب را به مدت بیش از ۲ هفته استفاده می‌کنند مستعد سمیت سیستمیک هستند.

ترکیب باید کاملاً روی پوست مالیده شود و در صورت امکان برای افزایش اثر، زمانی استفاده شود که پوست مرطوب است (مثلاً بعد از حمام).

در شرایط مزمن مثل آتوپیک اگزما، بهترین درمان این است که درمان را کم کم قطع کنند. این کار بازگشت سوزش ضایعات موضعی را کاهش خواهد داد.

عموماً در صورت تحمل، درمان باید با یک کورتیکواستروئید فلوئورینه قوی آغاز شود. بعد

از کنترل ضایعات، درمان نگهدارنده را با هیدروکورتیزون ۱٪ یا یک کورتیکواستروئید فلوئورینه مثل تریامسینولون استوناید ۰۰۲۵٪ آغاز کنید. در مواردی که ضایعات گرم، حاد و ملتهب هستند ابتدا باید ضایعات را با کمپرس مرطوب یا خشک، خنک نمود و بعد درمان با کورتیکواستروئید را آغاز نمود.

اندیکاسیونها:

کورتیکواستروئیدهای موضعی، داروی انتخابی برای همه ضایعات التهابی و خارش دار هستند. در موارد زیر پاسخ خوبی نسبت به مصرف کورتیکواستروئیدهای موضعی مشاهده می‌شود:

Allergic contact dermatitis, alopecia areata, atopic eczema, discoid lupus erythematosus, granuloma annulare, hypertrophic scars and keloids, lichen planus, lichen simplex, lichen striatus, necrobiosis lipoidica, various nail disorders, pretibial myxedema, primary irritant dermatitis, psoriasis, sarcoidosis, seborrheic dermatitis and varicose eczema

موارد منع مصرف: در شرایط زیر کورتیکواستروئیدها بیماری را بدتر می‌کنند:

Acne vulgaris, ulcers, scabies, warts, molluscum contagiosum, funga infections, balantitis

عوارض جانبی: عوارض جانبی کورتیکواستروئیدهای موضعی شایع نمی‌باشند. وقوع این عوارض بستگی به قدرت ترکیب مورد استفاده، مدت مصرف، محل استفاده و فاکتورهای شخصی بیمار دارد. هرکدام از فاکتورهای مذکور مثل التهاب و اثر پوشاندگی که موجب افزایش قدرت اثر دارو شوند، باعث افزایش بروز عوارض جانبی می‌شوند. ممکن است در اثر مصرف مداوم کورتیکواستروئید موضعی آتروفی اپیدرم و درم، تلائژیکتازی، رشد موهای نازک در موضع مصرف، کبودی، هیپوپپیگمانتاسیون و استریا بروز کند. ممکن است با چند روز درمان تغییرات اپیدرم شامل کاهش اندازه سلول بروز کند و عموماً بعد از توقف درمان برگشت پذیر است. مناطقی که در معرض کورتیکواستروئیدهای موضعی هستند مستعد آتروفی اپیدرم هستند. آتروفی درم، معمولاً چند هفته طول می‌کشد تا بروز کند و بسته به مدت زمان مصرف کورتیکواستروئید و فاکتورهای فرد میزبان مثل سن، به ندرت برگشت ناپذیر است. نواحی کشاله ران، زُئیتال و پری آنال بیش از سایر نواحی مستعد آتروفی درم

هستند. البته اغلب موارد آتروفی درم، ظرف دو ماه بعد از قطع مصرف کورتیکواستروئید به حالت اولیه بر می گردند. تلاژیکتازی که معمولاً بر روی صورت، گردن، کشاله ران و قسمت فوقانی سینه رخ می دهد در اکثر موارد برگشت ناپذیر است. استریا بیشتر در نواحی کشاله ران، زیر بغل و باسن مشاهده می شود و تقریباً دائمی است. عموماً در بیماران مؤنث رشد موی ریز که کورتیکواستروئید را بر روی صورت استفاده کرده اند ناراحت کننده است. این مشکل معمولاً بعد از قطع مصرف برگشت پذیر است. هیپوپیگمانتاسیون مشکلی است که بیشتر در بیماران با پوست تیره مشاهده می شود و معمولاً بعد از قطع مصرف برگشت پذیر است.

ریسک فاکتورهای عوارض جانبی ناشی از کورتیکواستروئیدهای موضعی

- مدت مصرف محدود به ۴-۳ هفته
- سن بیمار بچه ها و افراد مسن اپیدرم بسیار نازکی دارند
- قدرت اثر کورتیکواستروئید ضعیف یا متوسط 100 g/wk بدون اثر پوشاندگی
- وجود مواردی که نفوذ دارو را تسهیل می کند پروریلن گلیکول
- خیلی قوی 45 g/wk بدون اثر پوشاندگی سالیسیلیک اسید
- محل استفاده اوره
- شرایط پوست نازک بودن لایه کورنئوم استراتوم منجر به نفوذ آسانتر
- شرایط طبیعی و سالم می شود (پلک چشم، پیشانی، گونه، زیربغل، کشاله ران
- فاکتورهای عمومی و نواحی ژنیتال) شرایط کبد

مقایسه قدرت اثر کورتیکواستروئیدهای موضعی

Low potency	medium potency	high potency
Hydrocortisone 1%	Bethamethasone Valerate. 0.1% Fluocinolone Acetonide 0.03% Triamcinolone Acetonide 0.1%	Clobetasol propionate 0.05%

Reference:

1-Applied Therapeutics

2-Comprehensive dermatologic drug therapy

Loperamide

tab.2 mg, cap.2 mg

اندیکاسیون:

تجویز با نسخه پزشک: کنترل و درمان علامتی اسهال غیراختصاصی حاد و اسهال مزمن همراه با بیماری روده تحریک پذیر.

تجویز OTC: درمان علائم اسهال مثل اسهال مسافرت.

دوز دارو:

تجویز با نسخه:

اسهال حاد: بزرگسالان ۴ mg دوز سرشار و ۲ mg بعد از هر بار دفع. این دوز از ۱۶ mg بیشتر نشود. معمولاً ظرف ۲۴ ساعت، بهبود مشاهده می‌شود. دوز بعدی فقط بعد از هر بار دفع ۱ mg/۱۰kg استفاده شود و دوز روزانه از دوز پیشنهادی در روز اول تجاوز نکند.

اسهال مزمن: بزرگسالان: ۴ mg دوز سرشار و ۲ mg بعد از هر بار دفع. بعد از این که دوز روزانه مناسب (میانگین ۸-۴ میلی‌گرم) مشخص شد می‌توان به صورت تک دوز و یا در دوزهای منقسم تجویز نمود. اگر بهبود کلینیکی بعد از درمان با ۱۶ mg/day لوپرامید مشاهده نشد با استفاده بیشتر هم بهبودی حاصل نمی‌شود.

اطفال: در اطفال دوز دقیق تعیین نشده است.

OTC:

اسهال حاد و اسهال مسافرتی: بزرگسالان: ۴ mg دوز اولیه و ۲ mg بعد از هر بار دفع. دوز دارو از ۸ mg/day و مدت تجویز از دو روز بیشتر نشود.

۹-۱۱ سال (۶۰-۹۵ پوند یا ۲۷-۴۳ کیلوگرم): ۲ mg دوز اولیه و ۱ mg بعد از هر بار دفع. دوز دارو از ۶ mg/day و مدت تجویز از دو روز بیشتر نشود.

کمتر از ۶ سال (۲۱ کیلوگرم): با پزشک مشورت شود (در اطفال کمتر از ۶ سال تجویز نشود). **فارماکولوژی:** لوپرامید حرکت روده را کند کرده و حرکت آب و الکترولیت را در روده تحت تأثیر قرار می‌دهد. این دارو حرکات پرستالتیک را بوسیله اثر مستقیم بر روی

عضلات صاف دیواره روده مهار می‌کند.

فارماکو کینتیک:

لوپرامید بعد از مصرف خوراکی ۴۰٪ جذب می‌شود و به مغز نفوذ نمی‌کند. پیک پلاسمائی دارو ۵ ساعت بعد از مصرف کپسول مشاهده می‌شود. نیمه عمر این دارو ۱۰/۸ ساعت است. طی ۳ روز اول بعد از مصرف ۴ mg داروی خوراکی ۲۵٪ دارو بصورت تغییر نیافته از مدفوع دفع می‌شود و ۱/۳٪ بصورت آزاد و گلوکورونیک اسید از ادرار دفع می‌شود.

کنتراندیکاسیون: حساسیت به دارو

موارد منع مصرف OTC: اسهال خونی، دمای بدن بیشتر از ۳۸°C.

هشدارها:

☞ **اسهال:** لوپرامید در اسهال حاد همراه با ارگانسمهایی که به موکوس روده نفوذ می‌کنند و یا (شیگلا، سالمونلا، entroinvasive E.coli) و یا کولیت سودومامبران ناشی از آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف بکار نرود.

☞ **کولیت اولسراتیو حاد:** در بعضی از بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو حاد، عواملی که حرکت روده را مهار می‌کنند ممکن است باعث القاء toxic megacolon بشوند.

☞ **دفع آب و الکترولیت:** در بیماران مبتلا به اسهال، جبران آب و الکترولیت باید در نظر گرفته شود و تجویز لوپرامید به تنهایی کافی نیست.

☞ **بارداری و شیردهی:** در بارداری گروه B است و در شیردهی اطلاعات کافی در دست نیست.

☞ **اطفال:** در کودکان زیر ۲ سال استفاده نشود. در اطفال به علت تنوع پاسخ با احتیاط استفاده شود. مخصوصاً از دست دادن آب و الکترولیت این تنوع را پیچیده تر می‌کند.

احتیاطات:

اسهال حاد: اگر ظرف ۴۸ ساعت مصرف دارو بهبود مشاهده نشد دارو را قطع کنید.

اختلالات کبدی: در بیماران با اختلالات کبدی، بیمار را از نظر علائم سمیت CNS کنترل کنید چون این دارو متابولیسم کبدی بالائی دارد.

عوارض: درد شکم، دل پیچه یا ناراحتی، یبوست، خشکی دهان، تهوع و استفراغ، خستگی، خواب

آلودگی، گیجی و واکنشهای حساسیتی (راش پوستی).

Reference: Drug facts & comparisons

اطلاعیه شماره ۳۹

تاریخ ۸۳/۱۰/۲۲

"سفالوسپورینهای تزریقی نیز شوک آنافیلاکسی می‌دهند"

سفالوسپورینها مانند پنی سیلینها می‌توانند واکنشهای شدید حساسیتی ایجاد نمایند

به اطلاع همکاران محترم می‌رساند که مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها گزارشات متعددی مبنی بر بروز واکنشهای شدید حساسیتی متعاقب تزریق سفتریاکسون (فرآورده‌ای از نسل سوم سفالوسپورینها) دریافت نموده است. به منظور پیشگیری از بروز این قبیل عوارض توجه همکاران محترم را به نکات زیر جلب می‌نماید:

آنافیلاکسی ناشی از سفالوسپورینها از جمله عوارض ذکر شده در مراجع دارویی می‌باشد و حتی ممکن است بیشتر از پنی سیلینها رخ دهد.

۱- از آنجائی که میزان مصرف سفتریاکسون در کشور طی سالهای اخیر شدیداً روبه رشد بوده است فراوانی واکنشهای شدید حساسیتی ناشی از مصرف سفتریاکسون نیز رو به افزایش دارد.

۲- پنی سیلین ها و سفالوسپورینها حساسیت متقاطع دارند لذا اکیداً توصیه می‌گردد پیش از تجویز داروهای متعلق به هر یک از این دو دسته، در مورد سابقه حساسیت به آنتی بیوتیکها از بیمار سؤال گردد و چنانچه بیمار نسبت به هر نوع سفالوسپورین یا پنی سیلین حساسیت گزارش نماید تجویز داروی دیگر از دسته سفالوسپورینها یا پنی سیلینها در مواقع ضروری بااحتیاط صورت گیرد.

۳- به استناد اکثریت منابع و فارماکوپه ها تزریق وریدی سفتریاکسون باید طی ۳۰-۱۵ دقیقه صورت پذیرد لذا اکیداً توصیه می‌گردد که تزریق وریدی این دارو کمتر از ۱۵ دقیقه صورت نگیرد. لازم به ذکر است که سفالوسپورینهای موجود در بازار دارویی ایران در حال حاضر شامل موارد زیر می‌باشد:

سفالوسپورینهای نسل اول: سفازولین، سفرادین، سفالکسین، سفالتین
 سفالوسپورینهای نسل سوم: سفتریاکسون، سفتری زوکسیم، سفتازیدیم، سفوتاکسیم،
 سفیکسیم

سفالوسپورینهای نسل چهارم: سفپیم از همکاران محترم تقاضا می‌گردد در صورت مشاهده هرگونه عارضه متعاقب مصرف داروی مذکور، مراتب را از طریق فرمهای زرد و یا به صورت تلفنی (شماره تلفن: ۰۲۱-۶۴۰۴۲۲۳) به مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها گزارش نمایند.

مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها
 دفتر تحقیق و توسعه - معاونت غذا و دارو
 وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

سؤالات برگزیده:

- ۱- نازکترین و ضخیم ترین اپیدرم به ترتیب در کجا قرار دارد؟
 الف) گونه ، کف پا
 ب) گونه ، کف دست
 ج) پلک چشم ، کف پا
 د) پلک چشم ، شکم
- ۲- کدامیک صحیح است؟
 الف)رنگ پوست بر اساس تعداد سلولهای ملانوسیت تعیین می شود
 ب)رنگ پوست به میزان ملانین تولید شده توسط ملانوسیت و میزان فعالیت آن بستگی دارد
 ج)سلولهای لانگرهانس سلول ایمنی لایه زیر درم هستند
 د)ملانوسیت ها در لایه درم قرار دارند
- ۳- کدامیک در مورد غدد عرق Eccrine و Apocrine صحیح نمی باشد؟
 الف)غدد Eccrine در نواحی خاصی از پوست قرار دارند ولی غدد Apocrine در تمام درم پراکنده هستند
 ب)بوی بد عرق ناشی از غدد عرق Apocrine می باشد
 ج)تنظیم دمای بدن بوسیله غدد عرق Eccrine صورت می گیرد
 د)عرق مترشحه از غدد Apocrine قوام بیشتری نسبت به غدد Eccrine دارد

۴- پمادها در درمان کدامیک از ضایعات مناسب تر هستند؟

(الف) ضایعات مزمن، خشک و شکننده (ب) ضایعات ملتهب و حاد

(ج) هر دو مورد (د) هیچکدام

۵- کدامیک در رابطه با کمپرس مرطوب صحیح نیست؟

(الف) محللول همیشه باید تازه تهیه شده باشد (ب) در ظرف در بسته نگهداری شود

(ج) قابل استفاده مجدد است (د) کمپرس ترجیحاً خنک و یا ولرم باشد

۶- کدامیک از فراورده های ذیل بیشترین اثر پوشانندگی دارد؟

(الف) کرم (ب) پماد (ج) ژل (د) لوسیون

۷- در درماتوزهای سطحی که التهاب و تحریک پذیری پوست وجود دارد کدام مناسب تر است؟

(الف) کرم (ب) پماد (ج) لوسیونها (د) هیچکدام

۸- کدامیک از اشکال داویی ذیل چرب نیست، ایجاد لکه نمی کند و سریعاً خشک می شود؟

(الف) کرم (ب) لوسیون (ج) پودر (د) ژل

۹- کدامیک برای نواحی مودار، صورت و یا پوست سر که باقی ماندن حامل به سطح پوست خوشایند نیست مناسب تر است؟

(الف) کرم (ب) لوسیون (ج) ژل (د) پودر

۱۰- گراتترین و کم بازده ترین راه دارو درمانی به پوست کدام است؟

(الف) ژل (ب) آئروسل (ج) پیچ پوستی (د) کرم

۱۱- کدامیک فرم فعال ویتامین D3 است؟

(الف) ۱ و ۲۴ و ۲۵ تری هیدروکسی ویتامین D3 (ب) ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D3

(ج) ۱ هیدروکسی ویتامین D3 (د) ۲۵ هیدروکسی ویتامین D3

۱۲- کدامیک صحیح است؟

الف) کلسی پوترین منجر به تسهیل اثر بخشی UVB و PUVA در درمان پسوریازیس میشود
 ب) کلسی پوترین منجر به کاهش اثر بخشی UVB و PUVA در درمان پسوریازیس میشود
 ج) کلسی پوترین بر روی اثر بخشی UVB و PUVA در درمان پسوریازیس تاثیری ندارد
 د) مصرف همزمان کلسی پوترین با UVB و PUVA در درمان پسوریازیس ممنوع است

۱۳- کلسی پوترین با کدام یک از ترکیبات ذیل سازگار است؟

الف) سالیسیلیک اسید ۶٪ / ب) هیدروکورتیزون والرات ۲٪
 ج) آمونیوم لاکتات ۱۲٪ / د) هالوبتازول پرو پیونات

۱۴- کدامیک در رابطه با تعداد دفعات استفاده از کورتیکواستروئیدهای موضعی صحیح است؟

الف) استفاده ۳ بار در روز منجر به افزایش بارز پاسخ نسبت به ۱ بار در روز می شود
 ب) استفاده ۳ بار در روز منجر به کاهش بارز پاسخ نسبت به ۱ بار در روز می شود
 ج) استفاده ۶ بار در روز منجر به افزایش بارز پاسخ نسبت به ۳ بار در روز می شود
 د) استفاده ۶ بار در روز منجر به کاهش بارز پاسخ نسبت به ۳ بار در روز می شود

۱۵- کدامیک در رابطه با کورتیکواستروئیدهای پوستی صحیح است؟

الف) ۵۰ - ۳۳ درصد مشکلات پوستی با یک کورتیکواستروئید متوسط یا ضعیف درمان میشود
 ب) بعد از کنترل اولیه، درمان نگهدارنده شامل ضعیف ترین فرمولاسیون و کمترین تعداد مصرف در روز می باشد

ج) نواحی پوشیده بدن و مناطقی مانند صورت و نواحی چین دار بیشتر مستعد بروز عوارض جانبی هستند

د) همه موارد

۱۶- کدامیک از ترکیبات ذیل آنالوگ ویتامین D است؟

الف) کلسی تریول / ب) کلسی پوترین / ج) تاکلسی تول / د) هر سه مورد

۱۷- کدامیک از موارد منع مصرف کورتیکواستروئیدها است؟

الف) عفونتهای قارچی / ب) آکنه و لگاریس / پ) زگیل / د) هر سه مورد

۱۸- کدامیک از عوارض ذیل در رابطه با مصرف طولانی مدت کورتیکواستروئیدهای

موضعی صحیح نمی باشد؟

الف) تلاتنژکتازی
ب) آتروفی اپیدروم و درم

ج) رشد موهای نازک در موضع مصرف
د) هیپرپیگمانتاسیون

۱۹- کدامیک از کورتیکواستروئیدهای موضعی ذیل قوی تر است؟

الف) بتا متازون والرات ۰,۱٪
ب) هیدروکورتیزون ۱٪

پ) فلوسینولون ۰,۰۳٪
د) کلوتبازول پروپیونات ۰,۰۵٪

۲۰- دوز مصرف لوپرامید در درمان اسهال حاد بزرگسالان چیست؟

الف) ۴ میلی گرم دوز سرشار، ۲ میلی گرم بعد از هر اجابت مزاج حداکثر ۱۶ میلی گرم در روز

ب) ۲ میلی گرم دوز سرشار، ۴ میلی گرم بعد از هر اجابت مزاج حداکثر ۱۶ میلی گرم در روز

ج) ۴ میلی گرم دوز سرشار، ۲ میلی گرم بعد از هر اجابت مزاج حداکثر ۲۰ میلی گرم در روز

د) ۲ میلی گرم دوز سرشار، ۴ میلی گرم بعد از هر اجابت مزاج حداکثر ۲۰ میلی گرم در روز