

عوامل شلات کننده

دکتر سعید عباسی ملکی

عضو هیات علمی دانشگاه آزاد ارومیه

خواهد بود که حداقل ۶-۵ بار از غشا عبور کند. لیگاند گروه فانکشنال بوده که قادر است پیوند منظم و مرتبی را تشکیل دهد. مثلاً در پیوند کووالان در هر دو قسمت الکترون‌ها توسط لیگاند - که معمولاً اتم‌های اکسیژن، نیتروژن یا گوگرد در گروه‌های مختلف هیدروکسیل، کربوکسیل، کتو، سولفیدریل، دی سولفید، آمینو یا فسفات می‌باشد - به اشتراک گذاشته می‌شود.

فلزات سنگین اثرات سمی شان را با اتصال به گروه‌های فانکشنال (لیگاندها) و غیرفعال نمودن آنزیم‌ها یا سایر بیومولکول‌های ضروری اعمال می‌کنند. عمده مکانیسم اثر این داروها هم ممانعت از تشکیل پیوند بین فلزات و گروه‌های

عوامل شلات‌کننده داروهایی هستند که به یون‌های فلزی متصل شده و با مولکول آن‌ها ساختمان‌های حلقوی را تشکیل می‌دهند. از این گروه عمدتاً در درمان مسمومیت با فلزات سنگین استفاده می‌شود.

این ترکیبات با فلزات پیوندی پایدار و غیرسمی تشکیل می‌دهند و به دلیل این که فلزات سمی نیز به همراه این عوامل به راحتی دفع می‌شوند، مع الوصف از اهمیت وافری در درمان مسمومیت با فلزات برخوردار هستند. این دسته حاوی دو یا چند گروه واکنش دهنده (لیگاند) بوده که توسط آن فلز را از دو طرف احاطه نموده و سبب تشکیل حلقه می‌شوند. البته، باید یادآور شد که این حلقه زمانی پایدار

فانکشنال می‌باشد. البته، داروهای این گروه هم بر اساس گرایش یا تمایل خاص برای فلزات مختلف متفاوت می‌باشند. از نظر بالینی داروهای این گروه در مقایسه با کلسیم باید تمایل بیشتری برای اتصال به فلزات سنگین را داشته باشند، چون کلسیم به سرعت در پلاسما و مایع خارج سلولی حضور پیدا می‌کند. علاوه بر این، عوامل شلات کننده باید بیشتر به لیگاندهای بدن متصل شده تا مانع پیوند آن‌ها با فلزات سنگین شوند. این دسته از نقطه نظر پخش علاوه بر محلول بودن در آب باید با فلزی که می‌خواهند آن را شلات کنند، همخوانی داشته باشند. این دسته به سرعت پس از مصرف کارایی لازم را در دفع مواد سمی از خود نشان می‌دهند. انواع شلاتورهای مفید که به عنوان دارو مصرف می‌شوند:

■ دیمرکاپرول یا بال (Dimercaprol)

این دارو از نظر شیمیایی روغنی، تند مزه و مایع چسبناکی بوده که اولین بار طی جنگ جهانی دوم توسط انگلیسی‌ها به عنوان آنتی‌دوت گاز آرسنیک به نام گاز لویی‌زیت (Lewisite) استفاده شد. دو گروه SH موجود در ساختمان این دارو با فلزات پیوند شده که این فلزات با واکنش با آنزیم‌های حاوی گروه سولفیدریل سبب سمیت می‌گردند که این گروه عبارتند از: آرسنیک، جیوه، طلا، بیسموت، نیکل، سرب، مس و ...

کمپلکس دو مولکول دیمرکاپرول و یک یون فلزی از یک کمپلکس یک به یک پایدارتر است. بنابراین، مازاد دیمرکاپرول در پلاسما به شکل

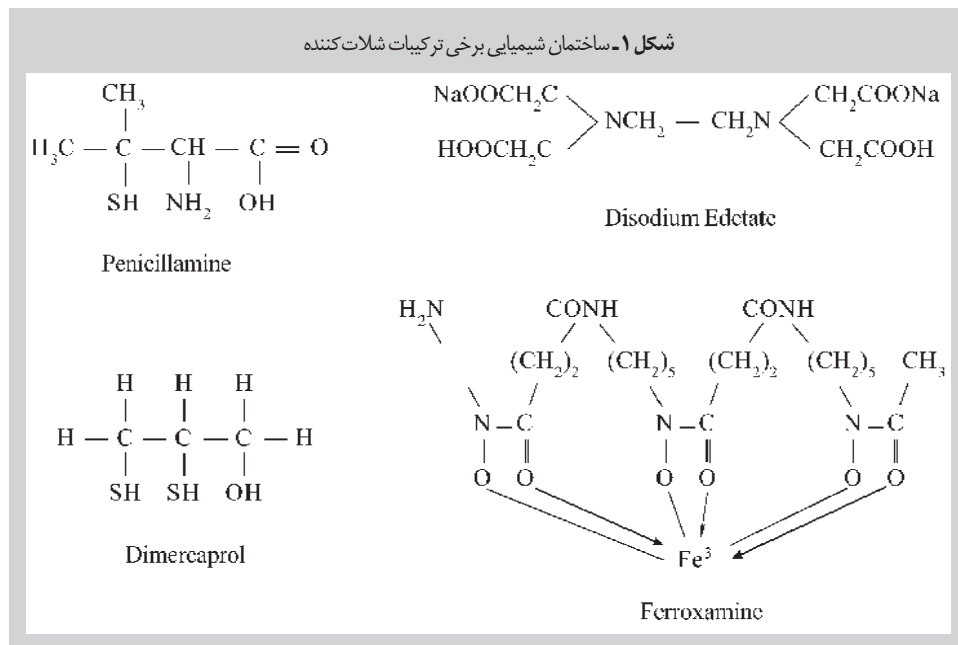
کمپلکس دو به یک باقی می‌ماند. کمپلکس دیمرکاپرول و فلز خود به خود جدا شده و فلز به آرامی آزاد می‌گردد. بنابراین، قسمتی از دیمرکاپرول در بدن اکسیده می‌شود. پیشتر در مورد اهمیت مصرف مازاد دیمرکاپرول تاکید شد اما بسته به سمیت وابسته به دوز دیمرکاپرول، نباید از مقادیر زیاد آن به صورت یکجا استفاده کرد (شکل ۱).

□ موارد مصرف

۱- موارد مصرف این دارو در سمیت توسط آرسنیک، جیوه، طلا، بیسموت، نیکل، آنتیموان می‌باشد. در این مواقع، از دیمرکاپرول به شکل عضلانی و با دوز ۳ mg/kg به صورت فوری (استات) استفاده می‌شود. بعد از رفع بحران، از دارو با دوز ۳ mg/kg - ۲ هر ۸ - ۴ ساعت به مدت دو روز استفاده می‌کنند و سپس، این میزان را یک بار یا دو بار در روز به مدت ۱۰ روز تکرار می‌کنند. قسمتی از دارو اکسیده و یا با اسید گلوکورونیک کونژوگه شده ولی قسمت عمده آن در عرض ۶ - ۴ ساعت از بدن دفع می‌شود. در این موارد بهتر است درمان را به سرعت شروع کرد. چون کمپلکس دیمرکاپرول و فلز در pH اسیدی به سرعت از هم جدا شده و فلز جدا گردیده می‌تواند سبب آسیب به کلیه‌ها شود. از این رو، در حین استفاده از دیمرکاپرول ادرار را قلیایی می‌کنند.

۲- دیمرکاپرول در مسمومیت با سرب به عنوان درمان کمکی به همراه کلسیم ادتات (CaEDTA) به کار می‌رود.

۳- به عنوان درمان کمکی در مسمومیت با مس به همراه پنی‌سیلین آمین و در بیماری



نیم ساعت قبل از مصرف این دارو، از آنتی هیستامین ها استفاده می کنند.

■ دیمرکاپتوسوکسینیک اسید (سوکسیم) Dimercaptosuccinic acid

از نظر خصوصیات شلات کنندگی شبیه دیمرکاپرول بوده ولی در مقایسه با آن سمیت اندکی دارد. این دارو از راه خوراکی موثر می باشد. کارایی دیمرکاپتوسوکسینیک اسید علیه مسمومیت با آرسنیک، جیوه و سرب مسجل شده است (شکل ۱).

■ دی سدیم ادتات

Disodium Edetate (Na₂ EDTA)

این دارو نمک دی سدیم اتیلن دی آمین

ویلسون به میزان ۳۰۰ mg به شکل داخل عضلانی به مدت ۱۰ روز در هر ۲ ماه استفاده می شود (بال به شکل محلول های قابل تزریق ۱۰۰ mg/۲ ml در دسترس است). نباید در مسمومیت با آهن و کلسیم از دیمرکاپرول استفاده کرد، چون خود کمپلکس دیمرکاپرول و کلسیم و یا دیمرکاپرول و آهن سمی است.

□ عوارض جانبی

عارضه جانبی این دارو اغلب وابسته به دوز می باشد. البته، این عوارض چندان خطرناک نبوده ولی سبب افزایش فشار خون (BP)، تاکی کاردی، استفراغ، احساس سوزش و جرجز، التهاب غشاهای مخاطی، تعریق، گرفتگی عضلات، سردرد و اضطراب می شود. جهت کاهش عوارض جانبی دیمرکاپرول

کلسیم دی سدیم ادتات تنها در مکان‌هایی که قابلیت عبور داشته و پخش می‌شود، اثر درمانی دارد.

□ موارد مصرف

۱- مسمومیت با سرب: این دارو بیشتر به همین خاطر استفاده می‌شود به طوری که یک میلی‌گرم از دارو را در ۲۰۰ یا ۳۰۰ میلی‌لیتر محلول سالین یا گلوکز رقیق نموده و به شکل داخل وریدی طی یک ساعت، دو بار در روز به مدت ۳-۵ روز استفاده می‌کنند. احتمالاً پس از آن، دفع سرب از بافت‌های در دسترس (عمدتاً استخوان‌ها) تسریع می‌یابد. در صورت نیاز، ۵-۷ روز بعد دارو را تکرار می‌کنند. البته، قبل از مصرف باید صبر کرد تا سرب دو مرتبه در فضای بین سلولی پخش شود.

۲- در موارد مسمومیت با آهن، روی، مس و منگنز و فلزات رادیواکتیو هم مناسب بوده ولی در درمان مسمومان با جیوه بی‌تاثیر است. چون جیوه محکم با بافت‌های بدن پیوند شده و در نقاطی لوکالیزه می‌شود که برای این دارو در دسترس نیست.

□ عوارض جانبی

این دارو سبب تتانی نشده و نسبتاً داروی سالمی می‌باشد ولی عارضه عمده این دارو نکروز توبولی پروکسیمال در کلیه‌ها می‌باشد. این اثر دارو به دوز وابسته بوده و ممکن است در اثر جداسازی مقداری از فلز در توبول‌ها ایجاد گردد. تب، لرز و خستگی هم در بعضی افراد دیده می‌شود. واکنش آنافیلاکتیک کمتر مشاهده می‌گردد ولی گاهی احتقان در چشم‌ها و بینی را هم گزارش نموده‌اند.

تترااستیک اسید (EDTA) می‌باشد. این ترکیب قوی‌ترین شلات‌کننده کلسیم بوده که با مصرف سریع داخل وریدی ممکن است باعث تتانی شود. از این رو، جهت جلوگیری از این عارضه دارو را به شکل انفوزیون آهسته تزریق می‌کنند، چون در اینجا کلسیم از استخوان‌ها جدا می‌شود. از این دارو به صورت فوریتی جهت کنترل هیپرکالمی (به ندرت) با دوز ۵۰ mg/kg به شکل انفوزیون داخل وریدی در طول از ۲-۴ ساعت استفاده می‌گردد (شکل ۱).

■ کلسیم دی سدیم ادتات

(CaNa₂EDTA)

این دارو شلاتور کلسیم دار دی سدیم ادتات (Na₂EDTA) می‌باشد. چون شلاتورها تمایل یا گرایش بالایی جهت اتصال به فلزاتی چون سرب، روی، کادمیوم، منگنز، مس و بعضی از فلزات رادیواکتیو را دارا هستند. از این رو، می‌توانند آن‌ها را با کلسیم تعویض نموده و از بدن دفع نمایند. این دارو به طور وسیعی یونیزه شده، بنابراین تنها در مایع خارج سلولی پخش می‌شود. البته، فلز سمی نیز به سرعت به همراه این ترکیب از طریق فیلتراسیون گلومرولی دفع می‌گردد (نیمه عمر دارو کمتر یا مساوی با یک ساعت). این دارو متابولیزه نشده و چون از دستگاه گوارش جذب نمی‌گردد (به دلیل طبیعت یونی آن) باید به شکل تزریقی از آن استفاده شود. از سویی، تزریق داخل عضلانی این دارو دردناک بوده و بهتر است از روش داخل وریدی استفاده کرد. این دارو توانایی عبور از مغز یا CSF (مایع مغزی نخاعی) را نداشته، بنابراین

شده و سبب دفع آن می‌گردد). در غیاب این، غلظت پلاسمایی مس افزایش یافته، سبب رسوب آن در کبد، جسم سیاه مغز و دژنراسیون موضعی می‌شود. استفاده طولانی مدت از این ترکیب از پیشرفت بیماری جلوگیری می‌کند. از این دارو روزانه به میزان ۱-۰/۵ گرم در دوزهای منقسم یک ساعت قبل و یا دو ساعت بعد از غذا استفاده می‌کنند (چون فلزات مواد غذایی را هم شلات می‌کنند). به شکل کپسول‌های ۲۵۰ میلی‌گرمی کیلامین و آرتامین و کپسول ۲۵۰ و ۱۵۰ میلی‌گرمی آرتین در دسترس می‌باشد. از سولفید پتاسیم به میزان ۴۰ - ۲۰ میلی‌گرم به همراه این دارو جهت جلوگیری از کاهش جذب مس جیوه استفاده می‌شود.

۲- در مسمومیت حاصل از مس و جیوه روزانه ۱۵-۱ گرم به مدت چند روز استفاده می‌شود. این ترکیب داروی انتخابی در مسمومیت با مس بوده ولی به صورت درمان کمکی در مسمومیت با جیوه همراه دیمرکاپرول استفاده می‌شود.

۳- این دارو ممکن است به همراه کلسیم‌دی‌سدیم‌ادتات در مسمومیت مزمن با سرب به کار رود.

۴- پنی‌سیلین‌آمین سبب تسهیل دفع سیستین و ممانعت از رسوب آن در دستگاه ادراری می‌شود، چون کمپلکس پنی‌سیلین‌آمین و سیستئین از حلالیت بیشتری نسبت به دی‌سیستین (سیستین) برخوردار است.

۵- در اسکرودرما، سبب افزایش کلاژن محلول در این حالت می‌شود (مکانیسم). قبلاً این دارو را در آرتريت روماتوئید هم استفاده می‌کردند ولی امروزه چندان رایج نمی‌باشد.

■ کلسیم‌دی‌سدیم

Calcium disodium DTPA

دی‌اتیلن‌تری‌آمین پنتااستیک اسید هم از جنس EDTA می‌باشد. این ترکیب در مقایسه با EDTA تمایل یا گرایش بالایی جهت اتصال به اغلب فلزات سنگین دارا بوده و کلسیم موجود در ساختمان این دارو در مسمومیت‌های فلزی مفید می‌باشد (به ویژه در فلزات رادیواکتیوی که به CaNa_2EDTA پاسخ نمی‌دهند) ولی با این حال چون دارو به طور اندکی در بدن پخش می‌شود، مصرف چندانی ندارد.

■ پنی‌سیلین‌آمین Pencillamine

این دارو همان دی‌متیل‌سیستئین بوده که در اثر تجزیه پنی‌سیلین حاصل می‌شود. پنی‌سیلین‌آمین یکی از قوی‌ترین شلاتورهای مس می‌باشد که اولین بار در سال ۱۹۵۶ در بیماری ویلسون از آن استفاده نمودند. این ترکیب به طور انتخابی جیوه، مس، سرب و روی را شلات می‌کند. ایزومر D این دارو اغلب خاصیت درمانی دارد، چون ایزومر L یا چپ گرد آن سبب ملتهب شدن عصب بینایی شده و بسیار سمی می‌باشد. این ترکیب به طور قابل قبولی بعد تجویز خوراکی جذب و به آرامی در بدن متابولیزه می‌گردد و در نهایت، توسط ادرار و مدفوع از بدن دفع می‌شود (شکل ۱).

□ موارد مصرف

۱- بیماری ویلسون (دژنراسیون هپاتولنتی کولار) این بیماری به طور ژنتیکی در اثر کمبود سرولوپلاسمین ایجاد می‌شود (سرولوپلاسمین پروتئینی است که در حالت طبیعی به مس متصل

□ عوارض جانبی

تجویز کوتاه مدت (به عنوان شلاتور فلزات) دارو مساله خاصی را ایجاد نمی کند ولی ممکن است واکنش های جلدی متفاوتی از جمله خارش و تب راجعه به وجود آورد. بنابراین، در مصرف طولانی مدت سمیت پوستی، کلیوی، هماتولوژیک و به طور چشمگیری مسمومیت بافت کلاژنی مشاهده می گردد.

■ دفریوکسامین Desferrioxamine

فروکس آمین زنجیره طولی حاوی کمپلکس آهنی بوده که از اکتینومايست حاصل می شود (شکل ۱). این دارو توانایی زیادی در دفع آهن داشته به طوری که ۱ گرم از آن قادر است ۸۵ میلی گرم آهن معدنی را شلات کند. زنجیره خطی مولکوی دفریوکسامین با آهن فریک حلقه گردی را ایجاد کرده و با این کار ترکیب غیر رسمی را تشکیل می دهد که به راحتی توسط ادرار دفع می شود. این ترکیب به طور آزادانه به ترکیبات آهنی همچون فرتین و هموسیدرین متصل شده ولی به هموگلوبولین و سیتوکروم چندان متصل نمی گردد. از جمله خصوصیات دیگر این دارو، تمایل اندک آن جهت اتصال به کلسیم می باشد.

قسمت اندکی از دارو از راه خوراکی جذب شده ولی در روده کوچک به آهن متصل گردیده و از جذب آن جلوگیری می کند. با روش تزریقی هم قسمتی از دارو متابولیزه شده و سریعاً توسط ادرار دفع می شود.

□ موارد مصرف

۱- مسمومیت حاد آهن: عمدتاً از این خاصیت

دارو در بچه ها استفاده شده و ممکن است در این افراد حیاتی و نجات بخش باشد.

۲- در سیدروزیس: در بیماران مبتلا به تالاسمی چون مکرراً انتقال خون در آن ها انجام می گیرد، دفریوکسامین ۱ - ۰/۵ گرم روزانه به شکل داخل عضلانی کمک شایانی به دفع آهن بیش از حد می کند؛ البته ممکن است هم زمان از این ترکیب به شکل انفوزیون داخل وریدی همراه انتقال خون به میزان ۲ گرم در هر واحد خون استفاده شود.

□ عوارض جانبی

این دارو با آزادسازی هیستامین سبب افت فشار خون، خارش و گُر گرفتگی می شود و واکنش های آلرژیک متفاوتی نیز گزارش شده است ولی در مصرف مستمر سبب تغییراتی در عدسی و شبکیه چشم نیز می شود.

سایر عوارض جانبی دارو شامل: درد شکمی، حرکات بی هدف، کرامپ های عضلانی تب و دیس اوریا (سختی در دفع ادرار) می باشد. این دارو به شکل ویال های قابل تزریق ۰/۵ گرمی با نام دسفرال در دسترس است.

■ دفریپرون Deferiprone

دفریپرون دارو شلاتور آهن بوده و اخیراً به شکل فرآورده خوراکی تولید شده است. دفریپرون سبب تسهیل درمان سیدروزیس در بیماران مبتلا به تالاسمی می شود و چون در این بیماران همولیز بیش از حد دیده می شود، باید به طور مکرر از انتقال خون استفاده کنند. از شلاتور آهن برای دفع آهن بیش از حد استفاده می گردد. دفریپرون خوراکی در مقایسه با نوع

تأثیر بیشتری در درمان مسمومیت حاد ناشی از جیوه و آرسنیک غیرآلی دارد. از محلول‌های آبی آن (معمولاً ۵۰ mg/ml در آب استریل) با دوز ۵ mg/kg - ۳ هر ۴ ساعت طی ۲۰ دقیقه به شکل انفوزیون آهسته وریدی استفاده می‌کنند.

□ عوارض جانبی

این دارو از عوارض جانبی اندکی برخوردار است ولی عارضه عمده آنیتول یک سری واکنش‌های پوستی می‌باشد. از جمله واکنش‌های آلرژیک می‌توان به اریتم یا قرمزی و سندرم استیون جانسون در برخی افراد اشاره نمود اما چون تزریق سریع داخل وریدی این ترکیب سبب ازودیلاتاسیون و افت فشار خون می‌شود، باید آن را به صورت آهسته و وریدی طی ۲۰-۱۵ دقیقه انفوزیون کرد.

زیرنویس‌ها

۱. در زبان یونانی Chele به معنای خرچنگ است که این ترکیبات همچون چنگول فلزات را می‌گیرد.

منابع

1. Tripathi KD. Essential of Medical Pharmacology. 5th ed. India: Jaypee brothers medical publishers; 2003: 812-815.

2. Katzung BG. Basic & clinical pharmacology. ninth ed. USA: Large medical publishers; 2004: 977-981.

تزریقی کمتر موثر بوده ولی در عوض در روش خوراکی هزینه درمان و عوارض جانبی کمتر می‌باشد. از این دارو همچنین در موارد مسمومیت حاد آهن و زیادی آهن در سیدروز کبدی نیز استفاده می‌شود. البته قدرت این دارو کمتر از دفروکسامین می‌باشد. از این دارو به میزان ۱۰۰ - ۵۰ میلی‌گرم روزانه طی ۴ - ۲ روز به طور منقسم استفاده شده و به شکل کپسول‌های ۵۰۰ - ۲۵۰ میلی‌گرمی به نام کلفر در دسترس است.

□ عوارض جانبی

عوارض عمده این دارو عبارتند از: اضطراب، استفراغ، تغییر در مزه، نوتروپنی (برگشت‌پذیر) و به ندرت آگرانولوسیتوزیس. با این وجود، هنوز در مورد مصرف طولانی مدت این دارو مورد تردید است.

■ آنیتول یا دیمرکاپتوپروپان

سولفونیک اسید

(Dimercaptopropanesulfonic ACID)

Unithol

این دارو فرم محلول در آب دیمرکاپرول بوده و می‌توان به شکل خوراکی یا تزریق داخل وریدی از آن استفاده کرد. مطالعات در حیوانات نشان می‌دهد که این ترکیب یک اثر محافظتی در برابر آرسنیک جیوه داشته و سبب افزایش دفع آرسنیک، جیوه و سرب در انسان می‌شود. با این‌که آنیتول هنوز مورد تایید FDA قرار نگرفته ولی تعدادی از مطالعات تجربی نشان می‌دهد که آنیتول در مقایسه با فرم خوراکی سوکسیمر و فرم تزریقی دیمرکاپرول (داخل عضلانی)