

اومپرازول

دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

از طریق فاکتورهای بافتی مثل هیستامین و پروستاگلاندین‌ها عمل می‌کنند. هیستامین از سلول‌های پاراکرین آزاد شده و با تحریک گیرنده‌های خود در سطح سلول‌های اسیدساز باعث تحریک ترشح اسید معده می‌شود. PGE₂ از طریق تحریک گیرنده‌های خود در سطح سلول‌های اسیدساز، ترشح اسید معده را مهار می‌کنند. تحریک گیرنده‌های پروستاگلاندین در سطح سلول‌های اپی‌تلیال باعث افزایش ترشح موکوس و بیکربنات می‌شود (شکل ۱). این مسیرهای مختلف در تنظیم ترشح اسید معده وابسته به هم می‌باشند. مسیر مشترک نهایی برای ترشح اسید، پمپ پروتون موجود روی سطح ترشح سلول‌های اسیدساز (پاریتال) می‌باشد که نوعی $H^+ - K^+ ATP_{ase}$ منحصر می‌باشد و توسط cAMP و کلسیم فعال می‌شود (شکل ۱). (۲ و ۳ و ۴).

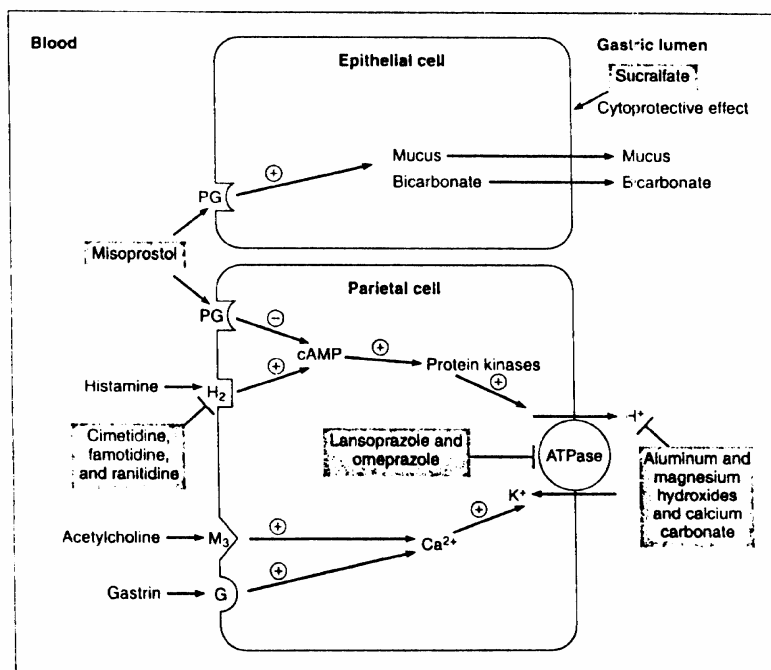
اومپرازول (Omeprazole) یک بنزایمیدازول استخلاف شده است. از داروهای دیگر این گروه لانزوپرازول (Lansoprazole) و پانتوپرازول (Pantoprazole) هستند که آنالوگ‌های جدید اومپرازول می‌باشند. اومپرازول یک پیش دارو

بیماری Acid - Peptic قسمت‌های مختلف دستگاه گوارش از جمله مری، معده و دوازدهه را متأثر می‌سازد. گرچه یک نوع باکتری موسوم به هلیکوباکتر پایلوریس (HP) علت زخم‌های دوازدهه‌ای و سایر انواع بیماری اسید-پپتیک معرفی شده ولی اسید معده در پیدایش این بیماری نقش اساسی دارد و کم کردن تولید آن روش مهمی در درمان می‌باشد. انواع پیامدهای شیمیایی ترشح اسید معده را تحریک یا مهار می‌کنند. ۱- مسیر نوروکین که از طریق آزاد کردن ناقل شیمیایی مثل استیل کولین باعث تحریک ترشح اسید معده می‌گردد. ۲- مسیر آندوکین که از طریق آزاد کردن هورمون‌ها مثل گاسترین یا سوماتوستاتین عمل می‌کنند. گاسترین از سلول‌های آزادکننده گاسترین آزاد شده و با تحریک گیرنده‌های ویژه خود ترشح اسید معده را تحریک می‌کند.

سوماتوستاتین از سلول‌های آزادکننده سوماتوستاتین آزاد شده و با تاثیر روی سلول‌های آزادکننده گاسترین و سلول‌های آزادکننده هیستامین، آزاد شدن گاسترین و هیستامین را مهار می‌کند. ۳- مسیر پاراکرین که

سر دسته داروهای موسوم به مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI) می‌باشد هم ترشح اسید پایه و هم ترشح اسید ناشی از تحریکات مختلف (غذا، آگونیست‌های موسکارینی، گاسترین، هیستامین و غیره) را بلاک می‌کند. اتصال بین دارو و پمپ از طریق عامل سولفینیل دارو و عامل سولفیدریل پمپ ایجاد می‌شود. ساختمان شیمیایی اومپرازول در شکل ۲ نشان داده شده است (۲ و ۳ و ۴).

است که در pH خنثی به صورت غیر فعال است. پس از جذب از طریق خون به سلول‌های اسیدساز رسیده و در کانالیکول‌های این سلول‌ها که pH شدیداً اسیدی دارد پروتون جذب کرده و متحمل تجدید آرایش ملکولی شده و تبدیل به یک ماده بسیار فعال می‌شود که با پیوند کووالانت به پمپ پروتون ($H^+ - K^+ ATP_{ase}$) متصل می‌شود. چون این پمپ مکانیسم نهایی برای ترشح اسید است مهار آن منجر به کاهش شدید انتقال پروتون (H^+) می‌شود. این دارو که



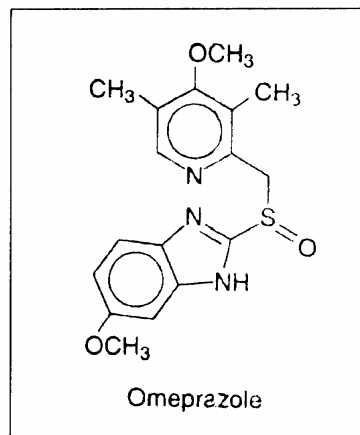
شکل ۱ - فیزیولوژی ترشح اسید معده و محل‌های اثر دارو.

اسید معده توسط پمپ پروتون مستقر در غشاء luminal سلول‌های اسیدساز ترشح می‌شود. این پمپ توسط داروهای PPI مهار می‌شود. اثر هیستامین توسط H_2 -بلاکرها بلاک می‌شود. پروستاگلاندین‌ها مثل میسوپروستول ترشح اسید معده را مهار کرده و ترشح موکوس و بیکربنات توسط سلول‌های اپی‌تلیان را افزایش می‌دهد. ساکرافیت به پروتئین‌های دهانه زخم متصل شده و اثر حفاظت سلول ایجاد می‌کند در حالی که آنتاسیدها اسید را در داخل محوطه معده خنثی می‌کنند.

شود زیرا در صورت تماس با اسید معده فعال شده و با عوامل SH- مواد غذایی متصل و در نتیجه غیر فعال می‌گردد. باین جهت این دارو از راه خوراکی به صورت فرآورده‌های در روده باز شونده آهسته آزاد کننده تهیه می‌شود. پس از جذب از روده، پیش دارو در کانالیکولهای ترشچی در مخاط معده منتشر شده و به متابولیت فعال تبدیل می‌شود و سپس به پمپ پروتون متصل می‌گردد. از راه خوراکی پس از ۰/۵ تا ۳/۵ ساعت غلظت آن در خون به حداکثر می‌رسد. ۹۵٪ دارو در خون به پروتئین متصل می‌شود. در کبد شدیداً متابولیزه می‌شود و ۷۷٪ آن به صورت متابولیت غیرفعال از ادرار دفع می‌شود. ۲۳ درصد دارو از طریق مدفوع دفع می‌شود. نیمه عمر دارو ۰/۵ تا ۱ ساعت است ولی مدت اثر آن به طور قابل توجهی طولانی است (تقریباً ۲۴ ساعت) که این مربوط به اتصال برگشت ناپذیر آن روی تارگت (پمپ پروتون) است. فارماکوکینتیک آن توسط نارسایی کلیوی یا همودیالیز تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد (۱ و ۴).

موارد مصرف اومپرازول

اومپرازول در درمان بیماری اسید پپتیک حتی موثرتر از H₂-بلاکرها است. در مواردی از زخم‌های گوارشی ایجاد بهبودی می‌کند که به H₂-بلاکرها جواب نداده باشند. در ازوفازیت شدید مربوط به ریفلاکس، درمان با اومپرازول تقریباً در ۸۰٪ موارد موفقیت‌آمیز بوده که در مقایسه با ۶۰٪ بهبودی با H₂-بلاکرها، تفاوت قابل توجهی وجود دارد. عود بیماری پس از قطع درمان تقریباً معادل با H₂-بلاکرها می‌باشد. اومپرازول در موارد زیر مورد مصرف دارد.



شکل ۲- ساختمان شیمیایی اومپرازول

اومپرازول به خاطر اتصال از طریق پیوند کووالانت، اثر طولانی دارد و یک دوز ۲۰ تا ۴۰ میلی‌گرمی یک بار در روز، برون‌ده ۲۴ ساعته اسید معده را تا حدود ۹۰ درصد کم می‌کند و با دوز یک بار در روز اغلب زخم‌های اثنی عشر در عرض دو هفته و تقریباً همه زخم‌ها در عرض چهار هفته التیام می‌یابند. ترشح اسید تا موقعی توسط اومپرازول مهار است که آنزیم جدیدی در بدن تولید شود (۲ و ۳). در مایع اسیدی معده، پپسینوژن که توسط سلول‌های chief معده ترشح می‌شود در pH اسیدی (۰/۸ تا ۳/۵) تبدیل به پپسین می‌شود. بنابراین اثر ثانویه کاهش ترشح اسید توسط اومپرازول، کاهش تولید پپسین خواهد بود.

فارماکوکینتیک اومپرازول

اومپرازول به خوبی از دستگاه گوارشی جذب می‌شود ولی باید در مقابل اسید معده محافظت شود و فرآورده آن باید در روده باز

زخم فعال اثنی عشر، درمان کوتاه مدت زخم‌های معدی خوش خیم فعال، همراه با آنتی بیوتیک‌ها برای درمان HP، بیماری ریفلاکس معدی مری (GERD)، ابقاء التیام در ازوفازیت erosive، حالات پاتولوژیک با ترشح زیاد مثل سیندرم زولینجرالسیون، ادنوم مالتیپل آندوکراین، ماستوسیتوز سیستمیک، زخم‌های ناشی از NSAID و درمان خونریزی از زخم‌های پپتیک (۱ و ۳). اومپرازول در درمان سیندرم زولینجر-الیسون داروی انتخابی است. این سیندرم با زخم‌های شدید ناشی از تومورهای ترشح کننده گاسترین (گاسترینوما) مشخص می‌شود.

فرم دارویی و دوز اومپرازول

به صورت کپسول‌های آهسته آزادکننده ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرمی ساخته می‌شود.

دوز اومپرازول در بزرگسالان

- ۱- برای زخم اثنی عشر فعال و زخم معدی فعال ۲۰ میلی‌گرم سه بار در روز به مدت ۴ تا ۸ هفته
- ۲- برای مواردی که آلودگی با HP وجود دارد ۲۰ میلی‌گرم دو بار در روز همراه با ۵۰۰ میلی‌گرم کلاری ترومایسین و یک گرم آموکسی‌سیلین به مدت ۷ تا ۱۴ روز.
- ۳- برای GERD، روزانه ۲۰ میلی‌گرم به مدت ۴ تا ۸ هفته (برای این منظور گاهی دارو بمدت چند سال نیز مصرف می‌شود).
- ۴- برای ابقاء التیام در erosive esophagitis ۲۰ میلی‌گرم در روز
- ۵- بیماری‌های هیپر سکر توری پاتولوژیک مثل سیندرم زولینجرالسیون ۶۰ میلی‌گرم در روز در ابتدا و سپس تا ۱۲۰ میلی‌گرم سه بار در روز

مصرف می‌شود. (در صورتی که دوز بیشتر از ۸۰ میلی‌گرم در روز باشد باید به صورت دوزهای منقسم مصرف شود) (۱)

تداخل‌های دارویی با اومپرازول

مصرف توام اومپرازول با H₂-بلاکرها می‌تواند از فعال شدن آن در کانالیکول‌های سلول‌های ترشح کننده اسید جلوگیری کند.

مصرف توام اومپرازول با کاربامازپین، دیازپام، دیگوکسین، گلی پی زاید، گلی بوراید، نی مودیبین، نی زولدیبین، نیترون دیپین باعث افزایش غلظت خونی این داروها می‌شود.

مصرف توام اومپرازول همراه با سفپودوکسیم، سفوروکسیم، انوکساسین و کتوکونازول باعث کاهش غلظت خونی این داروها می‌شود.

گزارش شده که مصرف توام متوترکسات و اومپرازول باعث افزایش غلظت خونی متوترکسات شده است. مصرف توام اومپرازول و فنی توتین، غلظت خونی فنی توتین را افزایش می‌دهد (۱).

عوارض جانبی اومپرازول

اومپرازول با مصرف کوتاه مدت و محدود به خوبی تحمل می‌شود. اثرات جانبی خفیف دارد. پس سالم بودن آن در صورت مصرف طولانی مدت مشخص نیست. از عوارض جانبی گوارشی آن درد شکم، یبوست، ایجاد نفخ، و تهوع می‌باشند. گاهی ایجاد بثورات پوستی، سرفه، درد پشت و سردرد و سرگیجه و ضعف و ناتوانی (asthenia) ایجاد می‌کند. بالا رفتن غلظت آنزیم‌های کبدی نیز گزارش شده است.

ترشح اسید را به قدری کاهش می‌دهد که باعث افزایش غلظت سرمی گاسترین می‌شود. در جوندگان، تومور سلول‌های آنتروکرومافینی و تومورهای کارسینوئید ایجاد کرده است. معلوم نیست که آیا اومپرازول با مکانیسم مشابهی در انسان نیز سرطان زا هست یا نه. به علاوه در غیاب اسید، در معده رشد زیاد باکتری اتفاق می‌افتد و این مشکل با هر رژیم درمانی ضد اسید به صورت طولانی مدت می‌تواند ایجاد شود و لذا متابولیسم باکتریایی نیترات‌های موجود در رژیم غذایی ممکن است باعث تولید ترکیبات ید-نیتروز شود که کارسینوژن هستند. به علاوه اثر مهارری روی سیتوکروم P450 دارد ولی اخیراً نشان داده شده است که باعث افزایش فعالیت یک زیر گروه خاصی از سیتوکروم (P450 1A) می‌شود که فعال شدن بعضی مواد شیمیایی پیش سرطانی مثل هیدروکربن‌های آروماتیک پلی سایکلک را باعث می‌گردد (۱ و ۳ و ۴)

حاملگی و شیردهی

جزء داروهای گروه C در طبقه بندی داروها برای حاملگی است. مهم‌ترین اثر آن در بچه شیر

خوار کاهش ترشح اسید معده است.

موارد احتیاط و شرایط ویژه

- ۱- برای درمان نگهدارنده زخم اثنی عشر و GERD مصرف نشود
- ۲- در افراد مسن و بچه‌ها با احتیاط مصرف شود.
- ۳- بعضی از بیماران تحت درمان نگهدارنده ممکن است به ۱۰ یا ۲۰ میلی گرم در روز پاسخ دهند.
- ۴- قبل از غذا مصرف شود
- ۵- کپسول باید بدون بازکردن، جویدن یا شکستن، بلعیده شود (۱).

منبع:

1. Ellsworth AJ, Witt DM, dugdale DC and Oliver LM, 1999 - 2000 Medical Druy Reference. 1999; 665 - 666
2. Marton PN, Omeprazole, N Engl J Med 1991; 324: 955 - 975
3. Satoskor RS, Bhandarkar SD and Ainapure, ss, Phormacotherapy and Phormacotherapeutcs, 1999; 595 - 596
4. Walsh JH and Peterson WL, the Treatment of HP infection in The management of Peptic ulcer disease. N Engl J Med 1995; 333: 984 - 991.

