

# دستاوردهای جدید دارویی در درمان بیماریها

---

ترجمه: دکتر حسین وطنپور: دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
دکتر سید محمد رضا جلالی: بخش تحقیقات شرکت ایران دارو

---

Enciclovir که برای عفونت‌های ناشی از ویروس تب خال ساده استفاده می‌شود، Lamivudin، Ritonavir، Indinavir، Stavudine و بالاخره Sanquinavir می‌باشد. سه ترکیب اول مهار کننده آذیزم ترانس کریبتاز بوده و از طریق رقابت با سوبسترای نوکلئوتید از طویل شدن DNA ممانعت می‌نمایند و در نهایت از سنتز همانند سازی ویروس جلوگیری می‌کنند. تقاضت آنها در مقدار مصرف است که همگی باید پس از ابتلا به عفونت به سرعت تجویز شوند. سه ترکیب آخر

در سال ۱۹۹۶ داروهای زیادی به بازار عرضه شدند هر چند که بسیاری از آنها برای درمان سطح وسیعی از بیماریها نظری عفونت‌های ویروسی به کار برده می‌شوند ولی تعداد زیادی از آنها نیز در درمان بیماریهای دیگر از جمله بیماریهای دزئنراتیو همراه با افزایش طول عمر به کار می‌روند.

الف - داروهای ضد ویروسی جدید مواد ضد ویروسی جدید که اغلب برای درمان HIV و AIDS به کار می‌روند شامل

افزایش فشارخون نقش آنتاگونیستی روی گیرنده آنژیوتانسین || دارد. این دارو ضمن اثر انتخابی اش در مقایسه با مهار کننده های آنزیم، دارای اثرات جانبی کمتر به خصوص قادر سرفه ناشی از داروها است.

افزایش فشارخون عمومی ترین علت تمام ناراحتی های قلبی عروقی می باشد.

انقباض عضلات با ورود یون  $\text{Ca}^{+2}$  به داخل سلول عضلانی از طریق کانال های کلسیمی موجود در غشای سلول تحقق می یابد. بدنبال ورود  $\text{Ca}^{+2}$  و انقباضات عضلانی در سیستم قلبی عروقی، ضربان قلب و نیاز میوکارد به اکسیژن افزایش می یابد که در نهایت منجر به افزایش فشارخون و آنژین صدری می شود.

از مشتقات دی هیدروپیریدینی که سبب مهار جریان کلسیم می گردند نیز در کنترل فشارخون استفاده می گردد.

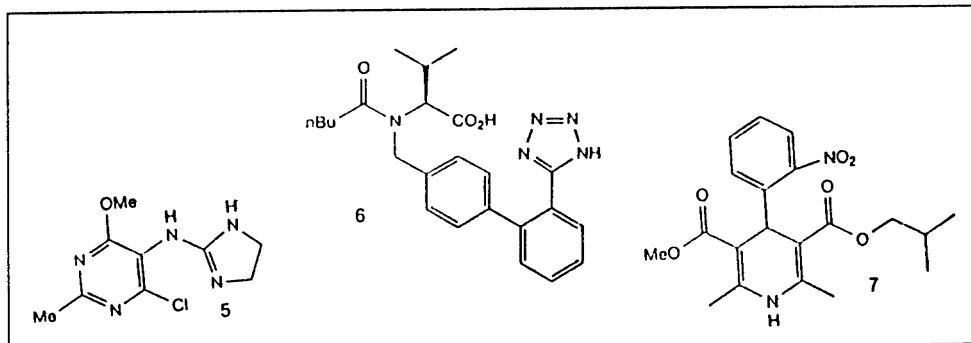
Nisoldipine یک ترکیب جدید از این گروه می باشد. بسیاری از مواد پایین آورنده فشارخون کم و بیش مستقیماً بر سیستم عروقی موثر بوده و در سیستم اعصاب مرکزی نیز نقش به سزایی در تنظیم فشارخون دارند.

تلashهای زیادی برای پایین آوردن فشارخون بوسیله مواد مسدود سمهاتیک مانند متیل دوپا گوانیدین، کلونیدین به کار گرفته شده است ولی این قبیل داروهای خاطر عوارض جانبی ناخواسته شان در حال منسخ شدن می باشند. کلونیدین دارای یک ساختمان ایمیدازولینی است. در یک مطالعه تحقیقاتی، وجود گیرنده های خاص ایمیدازولین در CNS اثبات شده لذا علاقه

ساختمان پیچیده تری داشته و مکانیسم اثرشان متفاوت است. این دسته داروها به عنوان مهار کننده پروتئاز ویروس HIV عمل می کنند. آنزیم فوق پروتئین های خنثی را شکسته و به پروتئین های فعال تبدیل می نماید. تضعیف فعالیت آنزیم فوق سبب مهار تکامل ذرات ویروسی نارس به صورت ویروس رسیده و عفونی می گردد. اگر چه ذرات ویروسی نارس تشکیل می شوند ولی آنها تکامل نیافته و سلول های دیگر را آلوده نمی کنند. با توجه به طبیعت مکانیسم اثر، بهتر است این مهار کننده های پروتئاز توام با داروهای مهار کننده سنتز DNA تجویز گردد.

### ب - داروهای ضد افزایش فشارخون

افزایش فشارخون یکی از شایعترین اختلالات دستگاه قلبی عروقی می باشد. از دسته داروهای جدید جهت درمان افزایش فشارخون Valsartan عبارتند از: Moexepril و Monoxidine Nisoldipine ساختمان شیمیایی با هم دیگر متفاوت بوده، بنابراین مکانیزم اثرشان نیز با هم متفاوت است Moexepril یک داروی مهار کننده آنزیم آنژیوتانسین است این دسته از داروها که امروزه گروه بزرگی از داروهای ضد افزایش فشارخون هستند سبب مهار تبدیل آنژیوتانسین اغیر فعال به آنژیوتانسین || فعال می شوند. آنژیوتانسین || سبب انقباض عضلات صاف در سیستم قلبی عروقی بویژه شریانها می شوند. مهار اثرات آن منجر به کاهش فشارخون و بار قلب می شود. Valsartan به عنوان داروی جدید ضد



برادی کینین و هیستامین می‌شوند. اثرات این داروها اغلب مسکن درد بوده و قادر به ممانعت از بیدتر شدن بیماریها نیستند. اخیراً نشان داده‌اند که آنزیم سیکلواکسیژناز به دو نوع یک و دو وجود دارد که مهار نوع اول علت اکثر عوارض جانبی NSAIDs می‌باشد. در حالی که مهار نوع دوم همراه با پاسخهای درمانی می‌باشد.

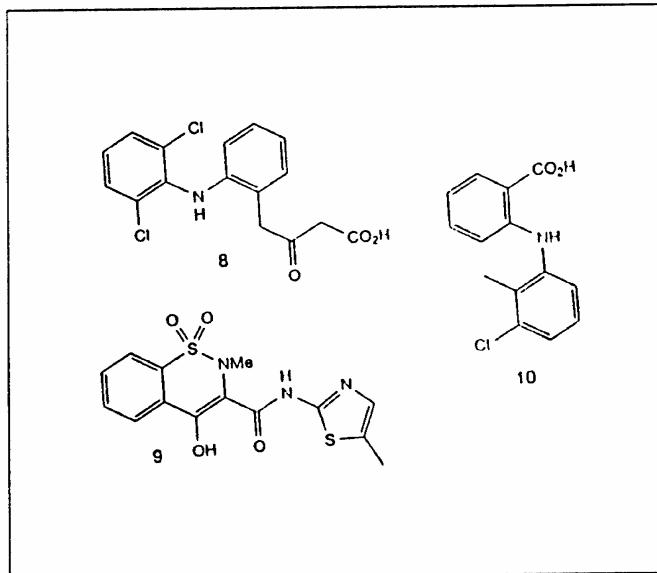
**Meloxicam** اثر انتخابی تری بر روی کیرنده‌های سیکلواکسیژناز نوع دوم از خود نشان می‌دهد که مزیت آن بر داروهای قدیمی است.

**Tolfenamic Acid** چه یک داروی NSAIDs است ولی برای تسکین دردهای میگرنی مورد استفاده قرار می‌گیرد. **NSAIDs** گروهی از داروها هستند که انتخابی بودن آنها در درمان مهم است. اگر چه این داروها اثرات مشابهی دارند ولی تفاوت آنها در میزان پاسخ به درمان می‌باشد. بهترین داروی ضد التهاب غیراستروئیدی دارویی است که اثر مورد نظر را با حداقل عوارض جانبی ایجاد نماید.

به استفاده از داروهای شبه کلوتیدینی در درمان زیاد و در نهایت منوکسیدین سنتز گردید. منوکسیدین دارای یک اثر انتخابی برگیرنده آیمیدازولینی در CNS با تمایل کمتر به گیرنده  $\alpha_2$  آدرنرژیک در مغز می‌باشد.

تمایل به گیرنده  $\alpha_2$  اغلب با اثرات مسکنی و سایر عوارض جانبی داروهای قدیمی‌تر همراه است که به عنوان ضد افزایش فشارخون مرکزی عمل می‌کنند تجویز می‌شود. منوکسیدین همراه با سایر داروهای سبب کنترل آرام فشارخون ضعیف تا متوسط می‌گردد.

**پ - داروهای ضد آرتربیت روماتوئید** درمان رایج مبتنی بر NSAIDs می‌باشد. سه ترکیب جدید از این دسته عبارتند از Tolfenamic acid, Aceclofenac و Meloxicam. همگی اثر ضدالتهابی مشابه داشته و از طریق مهار آنزیم سیکلواکسیژناز در متابولیسم اسید آراشیدونیک دخالت می‌کنند که به طور غیرمستقیم سنتز پروستاگلاندینها نیز مهار می‌شود. این داروهای سبب مهار پاسخ التهابی به واسطه‌های التهاب‌زا نظیر



می‌شوند.

Raltitrexed به صورت عمدۀ در تشكیل و درمان سرطان متابستاتیک کولون ولی Docetaxel در درمان سرطان متابستاتیک پیشرفتۀ پستان که به سایر داروهای دیگر پاسخ نداده باشد با ارزش می‌باشد.

Letrozole به طریق دیگری اثر سایتو توکسیک دارد، این دارو یک مهار کننده غیر استروبوییدی آروماتوز می‌باشد. این آنزیم تبدیل تستوسترون به استروژن را کنترل کرده و از این رو مسؤول سنتز مرحله نهایی استروژن است. این دارو در درمان سرطان پیشرفتۀ پستان زنان یائسه مقاوم به تاموکسیفون با سایر داروهای ضد استروژن مصرف می‌شود.

ث - داروهای جدید ضد پارکینسون پارکینسون یک بیماری شایع در افراد

#### ت - داروهای جدید ضد سرطان

تحقیقات در زمینه کشف داروهای ضد سرطان مستمر بوده و سه داروی جدید در سال ۱۹۹۶ به نام‌های Raltitrexed، Docetaxel و Letrozole معرفی شدند.

Raltitrexed یک آنتاگونیست فولات بوده و به طور اختصاصی سبب مهار تیمیدین سنتاز می‌شود. این آنزیم یک نقش کلیدی در سنتز تیمیدین تری فسفات دارد که یک نوکلئوتید ضروری برای تشكیل DNA است. Raltitrexed با این اثر مهاری خود بر روی تیمیدین سبب شکسته شدن DNA و در نهایت مرگ سلول می‌گردد.

Docetaxel با مکانیسم دیگر سبب تخریب تجمع میکروتوبولها در سلول شده و سبب مهار فازهای G2 و M در سیکل سلولی می‌گردد که مراحل میتوز و تقسیم سلولی مهار

تمایل بیشتری به گیرنده‌های 5HT-2 از خودنشان می‌دهد. هر دو داروی فوق در مراحل حاد و مزمن شیزوفرنی و دیگر سایکوزهای وابسته اثرات درمانی مناسب از خودنشان داده‌اند.

### ج - داروهای جدید ضد ناراحتیهای کوارشی

پیپتیک اولسر از دیگر بیماریهای شایع می‌باشد که به‌نحوی با H<sub>2</sub> بلوکرها مانند سایمیتین از طریق مهار مرحله واسطه در تشکیل اسید معده کنترل می‌شود. مرحله آخر در سنتز اسید معده عمل تعویض یونهای هیدروژن با پتاسیم از طریق غشای سلولهای پاریتال معده می‌باشد. این جایه‌جایی بوسیله آنزیم پمپ پروتون معروف است. مطالعات بر روی مهار کننده‌های پمپ پروتون منجر به کشف امپرازول و اخیراً پنتاپرازول گردید. ترکیب فوق کلیه خواص مهارکننده‌گی پمپ پروتون را دارا بوده و علاوه بر آن در درمان فارنثیت همراه با زخم موثر است. این دارو تاثیری بر روی فعالیت آنزیم P<sub>450</sub> کبدی نداشته و از این رو عوارض جانبی کمتری دارد.

ح - داروهای جدید ضد آسم آسم بیماری است که کنترل آن مرتبأ در حال ارزیابی است. Eformoterol یک داروی جدید برای درمان انسداد راههای هوایی است. این دارو نظیر عوامل قدیمی تر مانند سالیبوتامول یک آگونیست گیرنده‌های  $\beta_2$  می‌باشد با این تفاوت که اثرات طولانی‌تری

سالم‌نده است که همراه با علائم لرزش و سفتی عضلات می‌باشد. این بیماری با تخریب هسته سیاه در مغز به وجود می‌آید که منجر به فقدان تولید نوروترانسیمیتر دو پامین توسط سلولهای دوپامینزیک می‌گردد.

اگرچه عوامل آنتی کولینزیکی سبب بهبود علایم بیماری می‌شوند ولی عوارض جانبی آنها موجب محدودیت آنها در درمان بیماری گردیده است. بنابراین در حال حاضر درمان بیشتر بر اساس جایگزینی دوپامین پیشنهاد می‌شود. از آنجایی که دوپامین در بدن متاپولیزه گردیده و هرگز به سیستم عصبی مرکزی نمی‌رسد استفاده از آن بی‌فائده است اما لوودپیا و آگونیستهای دوپامین مانند برومومکربیپین و Lysuride معمولاً تاثیر بیشتری دارند.

این آگونیستها دارای یک ساختمان ارگولینی می‌باشند و یک داروی غیر ارگولین جدید Ropinirole است. این دارو ساختمان ساده‌تر و عوارض جانبی کمتری از آگونیستهای دوپامینی قدمی‌تر دارد که تحویز توأم آن با سایر داروها سبب کنترل بیشتر علایم بیماری پارکیشنون می‌شود.

ج - داروهای جدید ضد شیزوفرنی یکی دیگر از اختلالات سیستم عصبی مرکزی شیزوفرنی می‌باشد که گاهی به داروهای ضد سایکوز مقاوم است. دو داروی امیدبخش جدید در درمان این بیماری عبارتند از Olanzapine و Sertindole Olanzapine در مقایسه با داروهای قدیمی‌تر فاقد اثرات خارج هرمی بوده و

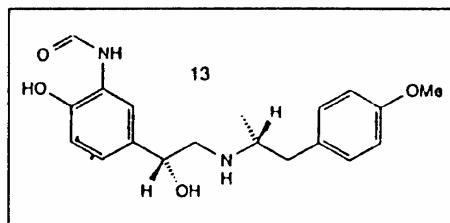
استخوان با از دست دادن کلسیم شکل سخت خود را از دست داده و سبب ضعف استخوان می‌شود. این بیماری را می‌توان با تجویز بیس فسفونات نظیر سدیم کلورونات که سبب کاهش سرعت و میزان تغییرات استخوان گردیده و سبب کلسيفيي شدن سلولهای استخوانی می‌شود تخفیف داد.

Tiludronic acid از طریق مهار جذب کلسیم از استئوکلاستهای استخوان اثرات درمانی خود را اعمال می‌کند و برای کاهش سطح فسفاتاز قلیابی تا حد طبیعی، درمان طولانی مدت لازم است.

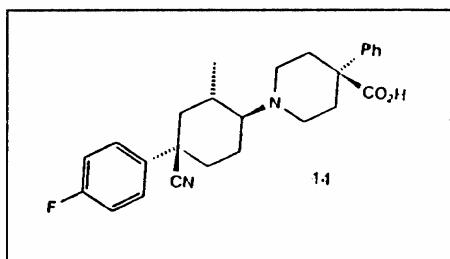
#### ذ - داروهای جدید ضد هیپرتروفی پروستات

هیپرتروفی پروستات یکی از شایعترین بیماریها در سالمندان می‌باشد که با علایمی همچون کاهش ظرفیت مثانه و سایر عوارض ادراری همراه است. جراحی همیشه به عنوان یک درمان اصلی توصیه نمی‌شود و دارو درمانی می‌تواند سبب از بین رفتن بسیاری از علایم گردد. بافت پروستات دارای گیرنده  $\alpha_1$  بوده و داروهای کاهنده فشارخون همانند پرازووسین اثر مهاری روی این گیرنده‌ها داشته و برای درمان علامتی BPH تجویز می‌شوند. اثرات غیر انتخابی آنها سبب بروز عوارض ناخواسته گردیده و تحقیقات به منظور دستیابی به فرآورده‌های موثرتر از میان سولفاموییل فنیل اتیل آمین منجر به سنتز و معرفی تامسولوزین شد. دوز موثر آن روزانه ۴۰۰ میکروگرم است. دوز اولیه آن باعث کاهش فشار خون می‌گردد و

داشته و داروی با ارزشی در بیمارانی است که نیاز به درمان با گشادکننده‌های برونش بـ مدـ طـولـانـی دـارـنـد.



**خ - داروهای جدید ضد آرژی**  
ربینیت آرژیک فصلی ورم ملتحمه از دیگر مشکلاتی است که سبب سلب آسایش انسان می‌شود. آنتی‌هیستامین‌ها برای تسکین این بیماریها مفید واقع می‌شوند. آخرین آنتی‌هیستامین معرفی گردیده Levocabastine می‌باشد که به اشكال دارویی موضعی به صورت قطره چشمی و بینی موجود است.



**د - داروهای جدید ضد بیماری پاژت**  
بیماری پاژت یک بیماری نادر و دردناک اسکلتی توام با افزایش سطح فسفاتاز قلیابی سرمی می‌باشد. در بیماری فوق مناطقی از سطح

درمان زمانی اتفاق افتاد که مشاهده شد کراتینوسيت‌ها در پوست، دارای گيرنده‌های ویتامين D می‌باشند و آنالوگ‌های خاصی از ویتامين D می‌توانند سبب کاهش سرعت تولید سلولهای پسوریاتیک شوند. اولین آنالوگ به کار رفته در کلینیک Calpotriol است ولی Tacalcitrol قدرت بیشتری دارد که به صورت پماد ۰/۴٪ در بازار دارویی موجود است.

یک آنالوگ گاما‌آمینوبوتیریک اسید می‌باشد که در درمان کمکی کنترل عالیم الکلیسم به کار می‌رود. Riluzole سبب آهسته شدن پیشرفت بیماری و سبب افزایش پاسخ به تنفس مکانیکی و طولانی گردیدن حیات می‌شود.

Riluzole داروی دیگری با زمینه مصرف فارماکولوژیک محدود است. در بیماری عصبی حرکتی بویژه وقتی که ضعف عضلانی به نارسایی ریوی پیشرفت نماید مصرف می‌گردد.

سایر محصولات دارویی جدید معرفی شده در سال ۱۹۹۶ یا بسیار متفاوت از این گروه‌ها هستند و یا اصلاح داروهای قدیمی تر بوده‌اند. برای مثال می‌توان به بیلوکارپین به صورت ژل چشمی که بر قطره چشمی ترجیح دارد و یا باتماتازون به صورت موکوس الکلی برای کاربردهای موضعی اشاره نمود.

از این رو می‌بایست در هنگام خواب مصرف شود.

#### ر - داروهای جدید فلج کننده عضلانی

در سال ۱۹۴۰ که داروی بلوك کننده عصبی عضلانی توبوکورارین معرفی شد یک سوال در ذهن جراحان باقی ماند و آن این که آیا این دارو قابل استفاده در جراحیهای پیوند اعضا می‌باشد یا نه؟ چندین داروی مشابه دیگر شل کننده عضلانی معرفی شدند ولی همه آنها دارای عوارض جانبی مانند قرمزی صورت و کاهش فشارخون گزرا همراه با آزاد شدن هیستامین بودند.

یک داروی جدید با عوارض جانبی کم است. این دارو تنها انانتیومر داروی آتراکوریوم است که قدرت آن سه برابر و عوارض قلبی - عروقی آن حداقل می‌باشد. این دارو در بدن بدون دخالت آنزیم‌ها هیدرولیز گردیده و از این نظر در بیماران با آسیب کلیوی و کبدی بسیار مفید است.

#### ز - سایر داروهای جدید

دیگر داروهایی که در زمینه‌های مختلف معرفی شده‌اند عبارتند از: Acamprostate، Tacalcitrol و Riluzole

Tacalcitrol در بیماری التهابی شایع پوست بنام پسوریازیس مصرف می‌شود.

پسوریازیس با افزایش تولید سلولهای اپیدرم همراه است. تولید طبیعی پوست ۲۸ روز است ولی در پسوریازیس به ۲-۳ روز می‌رسد. درمان رایج بیماری فوق با دیترانول است که واجد سمیت اولیه سلولی است. پیشرفت در

#### منبع:

- From cancer to depression: Drug review Form Cancer to depression: drug review of the year. Manfact Chem. 1997; 12: 21 - 23.