

اطلاعات دارویی

مرکز اطلاعات دارویی و سموم

معاونت دارویی و غذایی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

داروهای جدید در درمان پارکینسون

پارکینسون، یک نوع بیماری است که باعث کاهش مقدار دوپامین در مسیر نیگرواستریاتال مغز می‌شود و میزان شیوع آن ۲-۱ درصد افراد بالای ۶۵ سال را شامل می‌گردد.

یکی از درمان‌های اصلی این بیماری، استفاده از Levodopa به همراه یک مهار کننده آنزیم دکربوکسیلاز مانند Carbidopa است. لیکن به خاطر بعضی از عوارض جانبی مانند دیسکنزی دیررس و تغییر در پاسخ دهی به دارو، به خصوص بعد از مصرف طولانی مدت استفاده از داروهای دیگر جهت کاهش این مشکلات توصیه می‌گردد.

اخیراً ۲ دسته دارو وارد بازارهای آمریکا و اروپا شده است. دسته اول آگونیست‌های گیرنده دوپامین هستند که از میان آنها می‌توان به Pramipexole (آگونیست D3) و Ropinirole (آگونیست D2) اشاره نمود. این داروها چون جزء مشتقات ارگوت محسوب نمی‌شوند، دارای عوارض جانبی کمتری بر روی سیستم اعصاب مرکزی هستند.

شایان ذکر است که در اثر متابولیسم دوپامین در مغز توسط اتواکسیداسیون و یا منوآمینواکسیداز نوع B، رادیکال‌های آزاد سمی

و یا هیدروژن پراکساید تولید می‌شود که در افراد نرمال این ترکیبات سمی توسط آنزیم‌های گلوکوتاتیونی خنثی می‌شوند، لیکن مقدار این آنزیم‌های محافظت کننده در افراد پارکینسونی کاهش می‌یابد. آگونیست‌های گیرنده دوپامینی، برخلاف levodopa به دوپامین تبدیل نمی‌شوند، بنابراین ترکیبات سمی، در مسیر متابولیسم آنها تولید نمی‌گردد.

دسته دوم مهار کننده‌های آنزیم کاتکول متیل ترانسفراز هستند که می‌توان دو داروی entacapone و tolcapone را ذکر کرد. با مهار این آنزیم مقدار بیشتری از Levodopa به مغز می‌رسد. entacapone فقط در محیط عمل می‌کند ولی tolcapone از سد مغزی - خوبی نیز عبور نموده و می‌تواند در CNS نیز عمل نماید.

استفاده از این داروها سبب می‌شود که مقدار Levodopa مصرفی توسط بیمار کاهش یافته و از تولید رادیکال‌های آزاد اضافی سمی جلوگیری به عمل آید (۱).

تاکرولیموس (Tacrolimus)

کپسول‌های ۱ و ۵ میلی گرم
محلول تزریقی حاوی ۵ میلی گرم در هر میلی لیتر

مورد مصرف

ایمونوساپرسیون برای پیوند کبد

داروهای ایمونوساپرسیو برای کاهش خطر رد پیوند در پیوند اعضا مورد استفاده قرار می‌گیرند. دارویی که اغلب مورد استفاده قرار می‌گیرد سیکلوسپورین است، اما می‌تواند دارای عوارض جانبی خطرناک مانند نارسایی کلیه باشد.

تاکنون در تلاش برای ایجاد ایمونوساپرسیون همراه با عوارض کمتر پدید آمده است.

تاکنون ایمونوساپرسیون آنتی بیوتیکی است که از یکی از قارچ‌های موجود در خاک پدید می‌آید. ساختمان آن شبیه سیکلوسپورین نیست اما دارای عملکرد مشابه است. مکانیسم اثر آن روشن نیست، اما احتمالاً از طریق کاهش ترشح سیتوکین‌هاست. هر دو پاسخ ایمنی سلولی و همورال کاهش می‌یابد. از آنجا که این دارو تمایل به تجمع در بافت کبدی دارد (هیپاتوتروپیک)، در بیماران پیوند کبد مورد استفاده قرار گرفته است. در یک مطالعه تاکنون ایمونوساپرسیو همراه با دوز پایین کورتیکواستروئید در بیش از پانصد بیمار با رژیم‌های حاوی سیکلوسپورین مقایسه شده است. پس از دوازده ماه، در ۱۰۷ نفر از ۲۶۴ بیماری که تاکنون ایمونوساپرسیو گرفته بودند و ۱۳۲ نفر از بیمارانی که سیکلوسپورین دریافت داشته بودند، دفع پیوند مشاهده گردید. همچنین تفاوت‌های معنی داری در میزان رد پیوندهای حاد غیر قابل درمان و رد پیوند مزمن، بین دو گروه وجود داشت. اگر چه افزایش چشمگیری در سوریووال بیماران پدید نیامد اما تاکنون ایمونوساپرسیو به عنوان ایمونوساپرسیو اصلی

در پیوندهای کبد آلوگرافت تایید گردید. درمان با تاکنون ایمونوساپرسیو پس از جراحی شروع می‌گردد. معمولاً یک انفوزیون مداوم باید وجود داشته باشد. این دارو با PVC ناسازگار بوده و باید از مصرف لوله‌ها و سرنگ‌های ساخته شده از این نوع پلاستیک اجتناب گردد. هنگامی که بیماران بتوانند چیزی بخورند باید درمان به صورت کپسول دو بار در روز تغییر کند. جذب گوارشی تاکنون ایمونوساپرسیو نامنظم بوده و در صورت وجود غذا کاهش می‌یابد. تاکنون ایمونوساپرسیو به شدت به گلبول‌های قرمز و پروتئین‌های خون متصل می‌گردد. نیمه عمر دارو ممکن است بین ۳/۵ تا ۴ ساعت متغیر باشد و دارو در کبد متابولیزه می‌شود. گرچه عوارض تاکنون ایمونوساپرسیو سیکلوسپورین مشابه است، اما احتمال بروز این عوارض در بیمارانی که تاکنون ایمونوساپرسیو دریافت کرده‌اند بیشتر است.

در یک مطالعه مقایسه‌ای تمام بیماران تحت درمان با تاکنون ایمونوساپرسیو دچار عارضه جانبی شده و ۷۶ نفرشان مجبور به قطع دارو شدند، در صورتی که ۶۴ تن از بیمارانی که با سیکلوسپورین درمان شده بودند دارو را قطع کردند. مهمترین عوارض عبارت از اسهال، سردرد، لرزش و تهوع می‌باشند. متابولیسم گلوکز و فعالیت کلیه ممکن است دچار اختلال گردند. حداقل ۳۰ درصد بیماران دچار افت فشار خون می‌گردند که کمتر از میزانی است که با سیکلوسپورین دیده می‌شود. علاوه بر مانیتورینگ معمول بیماران پیوند اعضا، غلظت خونی تاکنون ایمونوساپرسیو نیز باید مانیتور گردد. اندازه‌گیری غلظت‌های حداقل در خون کامل برای تصحیح دوز لازم است و مانیتورینگ

غلظت خونی به خصوص در هنگام مصرف داروهای دیگر از اهمیت خاصی برخوردار است. از آنجا که تاکرولیموس توسط سیتوکروم P450 3A4 متابولیزه می‌گردد ممکن است با کتوکانازول و اریترومايسين تداخل دارویی بنماید. پزشکان و بیمارانشان باید نسبت به گزینش کارایی بیشتر تاکرولیموس و همچنین عوارض بیشتر آن در قیاس با سیکلوسپورین قضاوت کنند (۲).

Tiludronate disodium

قرص‌های ۲۰۰ میلی گرمی

مورد مصرف

بیماری پاژه

تیلودرونات به انتخاب‌های بی‌فسفونات موجود برای درمان بیماری پاژه اضافه می‌شود. بی‌فسفونات‌ها از طریق مهار جذب استخوان عمل می‌نمایند.

در کارآزمایی‌های بالینی، اثر بخشی تیلودرونات با اندازه‌گیری غلظت آلکالین فسفاتاز سرمی ارزیابی می‌گردد. این آنزیم در بیماری پاژه افزایش می‌یابد. یک دوره درمانی سه ماهه با تیلودرونات میزان آلکالین فسفاتاز را در نیمی از بیماران به نصف کاهش می‌دهد. این غلظت کاهش یافته تا ۱۸ ماه ممکن است ادامه یابد و در برخی از بیماران ممکن است به غلظت نرمال برگردد. برخی از بیماران کاهش درد استخوانی را نیز تجربه می‌نمایند.

تیلودرونات در یک مطالعه بر روی ۲۲۴ بیمار که از سوی کمپانی حمایت شده است، با اتیدرونات مقایسه شده است. پس از شش ماه

بیماران بیشتری به تیلودرونات پاسخ دادند. معه‌ها هیچ کدام از دو دارو در کاهش درد استخوانی امتیازی بر یکدیگر ندارند.

تنها ۶ تا ۷ درصد از یک دوز تیلودرونات جذب می‌گردد و از آنجا که غذا جذب دارو را می‌کاهد، قرص‌های دارو نباید کمتر از دو ساعت قبل یا بعد از غذا مصرف شوند. شیر نیز می‌تواند جذب دارو را کاسته و به همین دلیل دارو بهتر است با آب مصرف شود تا شیر.

تیلودرونات به استخوان‌ها متصل می‌گردد و این به معنی نیمه عمر بالای آن است. این دارو به آهستگی از طریق ادرار به صورت دست نخورده دفع می‌گردد. مهمترین عوارض آن عوارض گوارشی است. که به صورت دل درد، تهوع و اسهال می‌باشد. ضعف، سر درد و بثورات جلدی از دیگر عوارض این دارو هستند. مینر الیزاسیون استخوانی در دوزهای درمانی تحت تاثیر دارو قرار نمی‌گیرد (۳).

کلرینه کردن آب آشامیدنی و سرطان

کلرینه کردن آب آشامیدنی یکی از دست آوردهای مهم بشر در قرن بیستم در راستای پیشگیری از بیماری‌ها و در زمره مؤثرترین اجزاء کنترل بیماری‌های گوارشی ناشی از آب مانند حصیه، وبا و دیسانتری است. معه‌ها اینک معلوم گردیده که کلر با اتصال به برخی از ناقلان مواد کمیاب معدنی (Humic substance)* موجود در آب، تعدادی از فرآورده‌های جانبی ارگانیک هالوژنه را ایجاد می‌کند. یکی از این فرآورده‌های جانبی MX می‌باشد که از جهت سرطان‌زایی تحت مطالعات موشکافانه فزاینده است. مطالعه‌ای در فنلاند نشان داده است که، MX در

موش‌های رت (RAT) نر و ماده با دوزهایی که در آنها سمیت ایجاد نمی‌کند، باعث افزایش معنی‌دار بروز تومور در هشت بافت گوناگون شده است. در این مطالعه محققین MX را همراه با آب آشامیدنی برای صد و چهار هفته تجویز کرده‌اند. دوز حیوانات نر عبارت از صفر، ۰/۴، ۱/۳، ۵ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم و برای حیوانات ماده صفر تا ۰/۶، ۱/۹، ۶/۶ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم بوده است. نتایج مطالعه نشان دهنده آن است که MX به طور معنی‌داری باعث افزایش شیوع آدنوم و کارسینوم فولیکولار تیروئید و کلانژیوم کبدی شده است. همچنین MX لنفوم‌ها و لوسمی‌ها و سایر تومورهای آندوکراین را می‌افزاید. اطلاعات این پژوهش مؤید آن است که MX یک کارسینوژن حتمی بافت‌های گوناگون رت‌های Wistar نر و ماده است.

قضاوت بر اساس تعداد حیوانات گرفتار نشان دهنده آن است که غده تیروئید حساس‌ترین ارگان در هر دو جنس است. کبد ارگان دیگری است که پاسخ شدید نشان می‌دهد. شایع‌ترین تومور ناشی از MX کلانژیوم کبدی است. کلانژیوم نوعی از تومورهای اپی‌تلیوم مجاری صفراوی کبد است.

مطالعاتی نشان داده است که MX قادر به انجام لنفوم و لوسمی وابسته به دوز در رت‌های ماده است. اما تعداد حیوانات گروه‌های حیوانی نشان دهنده آن است که رت‌های نر مبتلا به لنفوم و لوسمی بین گروه‌هایی که دوزهای متفاوت دریافت کرده‌اند، به طور مساوی تقسیم شده‌اند.

MX فرکانس تعداد دیگری از تومورهای آندوکرینی، همانند آدنوم کورتکس آدرنال،

آدنوم سلول‌های لانگرهانس لوزالمعده و آدنوکارسینوم و فیبروآدنوم غدد پستانی را می‌افزاید.

مکانیسم این تومورزایی روشن نیست. معهدا بر اساس فعالیت ژنوتوکسیک شناخته شده MX و ارگان‌های هدف سرطان‌زایی در رت‌ها، به نظر می‌رسد کارسینوژنسیته MX ناشی از فعالیت ژنوتوکسیک مستقیم آن باشد. بنابراین مشاهدات فوق مؤید آن است که MX به عنوان یک عامل خطر بالقوه سرطان در افرادی که از آب کلرینه استفاده می‌نمایند مطرح است. خطرات بالقوه MX باید با مزایای ثابت شده کلرینه کردن آب مقایسه گردد. سازمان حفاظت از محیط زیست آمریکا در حال بررسی خطرات میکروبی و شیمیایی روندهای مختلف ضد عفونی‌سازی است (۴).

زیرنویس:

• Humic substance به دسته‌ای از مواد اطلاق می‌گردد که با اتصال به Trace Elements در انتقال آنها در خاک و آب دخالت می‌نمایند.

منابع:

1. World of drug information, Vol: 9 Issue 2, 1998.
2. European FK506 Multicenter Liver Study Group. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in Prevention of liver allograft rejection. Lancet. 1994; 344: 423 - 428
3. Roux C, et al. Comparative, double blind, Multicenter study of efficacy of tiludronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. Arthritis Rheum. 1995; 38: 851 - 858
4. Journal of the National Cancer Institute. June 1997; 89.

