

معرفی چند داروی جدید

دکتر فاطمه ایزدپناه ، دکتر یسنا به منش ، دکتر علی رضا کریم اله
ستاد مرکزی اطلاع رسانی داروها و سموم ، معاونت غذا و دارو وزارت بهداشت

■ معرفی داروی

Sevelamer (Renagel®)

Sevelamer به عنوان عامل اتصال به فسفات کلسیم و یا آلومینیوم آزاد، به صورت خوراکی در بیماری کلیوی حاد (ESRF renal failure) End-stage) برای کاهش میزان فسفات سرم مصرف می شود. این دارو به شکل کپسول ۴۰۳ میلی گرمی و قرص روکش دار ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی گرمی وجود دارد.

لازم به ذکر است که این دارو در فهرست رسمی داروهای ایران وجود ندارد و از مراکز تک نسخه ای قابل تهیه است.

□ مکانیسم عمل

Sevelamer یک پلیمر کاتیونی است که به فسفات موجود در روده متصل می شود. ترکیب مورد نظر حاوی آمین هایی می باشد که در لوله گوارش پروتونه شده و از طریق تبادل یونی و پیوند هیدروژنی با فسفات تداخل می کند. فسفات موجود در رژیم غذایی به Sevelamer متصل شده و از راه مدفوع دفع می شود و در نتیجه فسفات سرم و فسفات ترشح شده در ادرار کاهش می یابد. Sevelamer به اسیدهای صفراوی هم متصل می شود و این امر ممکن است منجر به کاهش LDL و کلسترول گردد.

حداکثر اتصال فسفات به Sevelamer در $\text{pH}=7$ صورت می‌گیرد. بر اساس مطالعات *in vitro* در این pH ، هر گرم Sevelamer، قابلیت اتصال به $2/6$ میلی مول فسفات را دارد.

□ فارماکوکینتیک

شروع اثر این دارو (کاهش موثر فسفات سرم در بیماران) پس از دو هفته می‌باشد. کاهش فسفات ادراری ۵ روز پس از شروع مصرف حاصل می‌شود. Sevelamer جذب خوراکی ندارد و فاقد کلسیم و آلومینیوم است. قابلیت اتصال این دارو به فسفات روده در pH بالاتر از ۷، به دلیل تبدیل فرم پروتونه آن به شکل دست نخورده، کاهش می‌یابد. ۱۰۰ درصد این دارو از راه مدفوع دفع می‌شود.

□ موارد مصرف بالینی

Sevelamer خوراکی برای کاهش فسفات سرم در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی و بیماران کلیوی که در مرحله انتهایی بیماری کلیوی هستند (ESRF) و تحت درمان دیالیز قرار گرفته‌اند مصرف می‌شود. به نظر می‌رسد که Sevelamer جایگزینی مناسب برای نمک‌های کلسیم، در کنترل هایپرفسفاتمی در ESRF می‌باشد. عدم وجود ترکیبات کلسیم و آلومینیوم در Sevelamer یک مزیت مشخص برای دارو محسوب می‌شود.

□ مقدار مصرف

دوز شروع مصرف، بسته به شدت هایپرفسفاتمی ۸۰۰ تا ۱۶۰۰ میلی‌گرم همراه با هر وعده غذا می‌باشد. دوزاژ باید به تدریج با مصرف یک قرص یا یک کپسول همراه با غذا

طوری تنظیم شود که فسفات سرم به ۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و یا کمتر از آن برسد. دارو معمولاً سه بار در روز و با وعده‌های غذایی مصرف می‌شود. کپسول باید به طور کامل بلعیده شود و از باز کردن کپسول قبل از بلع و یا جویدن آن باید اجتناب کرد. دارو باید دقیقاً در دوز تعیین شده مصرف گردد و مقدار مصرف تغییر نیابد.

□ موارد منع مصرف، احتیاط و هشدارها

در صورت حساسیت بیمار به Sevelamer یا داروهای مشابه، انسداد روده و هایپوفسفاتمی مصرف دارو ممنوع است.

از آنجایی که Sevelamer به سایر داروهای که همراه با آن مصرف می‌شوند متصل شده و فراهمی زیستی آن‌ها را کاهش می‌دهد، لذا مصرف داروهای دیگر باید حداقل یک ساعت قبل و یا سه ساعت بعد از مصرف این دارو صورت گیرد. بهتر است بیماران ضمن مصرف Sevelamer از مکمل‌های غذایی استفاده نمایند و همچنین سطح کلسیم، بی‌کربنات، سدیم و کلراید کنترل گردد. در مشکلات بلع، اختلال در حرکات گوارشی و جراحی دستگاه گوارش، دارو باید با احتیاط مصرف شود.

در صورت مصرف هم‌زمان با داروهای ضد تشنج (از جمله کاربامازپین، اتوسوکسیماید، فنوباریتال و فنی‌توبین)، داروهای ضدآرپتمی (مانند آمیودارون، دیگوکسین، دیلتیازم، دیزوپیرامید) و سایر داروها، پزشک را باید از مصرف داروها مطلع ساخت.

□ عوارض جانبی

عمده‌ترین عارضه ناشی از داروی

ممکن است اثر سمیت قلبی Cisapride را نداشته باشد.

□ مکانیسم اثر

در بیماری IBS (Irritable Bowel Syndrome) عملکرد حسی و حرکتی سیستم گوارشی بیمار دچار تغییر می شود و در علت شناسی بیماری، علاوه بر اختلال در سیستم عصبی روده، سروتونین نیز دارای نقش مهمی می باشد. تقریباً ۹۵ درصد سروتونین در سیستم گوارشی، در سلول های انتروکرومافین و همچنین در سلول های عصبی روده به عنوان واسطه شیمیایی وجود دارد.

سروتونین سبب تعدیل حرکات و حساسیت احشاء و ترشحات روده ای می شود. Tegaserod آگونیست نسبی $5-HT_4$ است که با تمایل زیادی به این گیرنده ها متصل می شود و در عین حال تمایلی به $5-HT_3$ ندارد. پس از اتصال دارو به گیرنده های $5-HT_4$ و ایجاد اثرات آگونیستی، از اعصاب حسی واسطه های عصبی بیشتری از جمله پپتید کلسیتونین آزاد می شود. در نتیجه علاوه بر حرکات پرستالتیک و ترشحات روده ای، کاهش حساسیت احشایی (Visceral Sensitivity) را نیز خواهیم داشت.

Tegaserod تمایلی متوسطی نیز به گیرنده های $5-HT_1$ دارد، اما از آنجا که به گیرنده های $5-HT_3$ و دوپامینی تمایل مشخصی ندارد، به همین دلیل برخلاف Cisapride و Ranzapride منجر به بروز یبوست نمی شود.

□ خصوصیات فارماکوکینتیکی

جذب: این دارو به صورت خوراکی مصرف

Sevelamer، عوارض گوارشی مانند تهوع، استفراغ، یبوست، اسهال، نفخ و سوء هاضمه می باشد. ترومبوز، تغییرات فشار خون (هایپرتانسیون یا هایپوتانسیون)، عوارض تنفسی مانند سرفه و عوارض دیگری همچون سردرد، تب، لرز و عفونت با مصرف دارو ممکن است بروز نماید.

□ مصرف در بارداری و شیردهی

Sevelamer از لحاظ مصرف در بارداری گروه C است و مصرف آن باعث افزایش نیاز فرد باردار به مکمل های تغذیه ای و ویتامین ها می گردد. مطالعات حیوانی نشان داده که مصرف این دارو در دوران بارداری باعث اختلال در تشکیل استخوان جنین می شود. در دوران شیردهی از آنجا که در شیر ترشح نمی شود، مصرف Sevelamer بلامانع است.

■ معرفی داروی Tegaserod

Tegaserod تحت نام های تجاری $Zelnorm^{\text{®}}$ و $Zelmac^{\text{®}}$ به بازار دارویی ارایه شده است. اشکال دارویی این دارو به صورت قرص های ۲ و ۶ میلی گرمی ساخت شرکت NOVARTIS می باشد. این دارو جزء فهرست رسمی داروهای ایران نمی باشد و از طریق سیستم تک نسخه ای در اختیار بیماران قرار می گیرد.

Tegaserod جهت درمان سندروم روده تحریک پذیر توام با یبوست، در خانم هایی که دچار این بیماری می باشند استفاده می شود. این دارو نسبت به Cisapride تمایل بیشتری به گیرنده های $5-HT_4$ دارد و به همین جهت

می‌شود و فراهم زیستی آن چنانچه دارو با شکم خالی مصرف شود ۱۰ تا ۱۱ درصد می‌باشد. فراهمی زیستی دارو در مصرف هم‌زمان با غذا ۴۰ تا ۶۵ درصد کاهش می‌یابد و رسیدن به حداکثر غلظت را ۱-۲ ساعت به تأخیر می‌اندازد. حداکثر غلظت پلاسمایی دارو یک ساعت پس از مصرف خوراکی به دست می‌آید. لذا توصیه می‌شود دارو را قبل از غذا و با معده خالی مصرف نمایند. میزان اتصال دارو به پروتئین پلاسما ۹۸ درصد است.

متابولیسم: Tegaserod در معده هیدرولیز و در کبد گلوکوروئید می‌شود.

دفع: ۳۳ درصد داروی مصرفی به صورت متابولیزه از راه ادرار و ۶۶ درصد آن بدون تغییر همراه مدفوع دفع می‌شود. نیمه عمر دفع دارو ۷ تا ۱۱ ساعت می‌باشد. شروع اثر دارو بعد از ۱ هفته و اثرات مفید دارو معمولاً بعد از ۱۲ هفته ظاهر می‌شود است.

□ موارد مصرف

سازمان غذا و داروی آمریکا داروی Tegaserod را برای درمان سندرم روده تحریک‌پذیر Irritable Bowel Syndrome یا IBS همراه با یبوست (C-IBS)، در خانم‌ها تایید کرده است و مطالعات اثربخشی دارو را به خوبی نشان داده است. اثر بخشی و سلامت دارو در مردان ثابت نشده است. همچنین این دارو جهت درمان رفلاکس معده به مری نیز به کار رفته است و احتمال اثربخشی آن وجود دارد ولی سازمان غذا و داروی آمریکا این کاربرد دارو را هنوز تایید نکرده است.

□ مقدار مصرف دارو

دوز توصیه شده جهت درمان IBS همراه با یبوست در خانم‌ها ۶ میلی گرم دو بار در روز، قبل از غذا به مدت ۴ تا ۶ هفته می‌باشد. در بیمارانی که به دارو پاسخ مناسب داده‌اند، درمان برای ۴ تا ۶ هفته دیگر نیز ادامه می‌یابد.

در برخی مطالعات مشخص شده است که حداقل دوزی که سبب بهبود عوارض ناشی از IBS می‌گردد، ۲ میلی گرم، دو بار در روز است. دوزهای بالاتر مثلاً ۶ تا ۱۲ میلی گرم دو بار در روز چندان موثر نمی‌باشد و منتهی به بروز اسهال می‌شود.

این دارو برای تجویز در آقایان و کودکان مورد تایید FDA نیست و در موارد نارسایی کلیه و کبد و در افراد مسن دوز مصرفی دارو نیاز به تعدیل ندارد.

□ موارد منع مصرف، احتیاطات و هشدارها

در افرادی که حساسیت قبلی به مصرف Tegaserod نشان داده‌اند و همچنین در اختلالات حاد کلیوی و کبدی، سابقه انسداد روده، بیماری کیسه صفرا، چسبندگی شکمی و احتمال اختلال دریچه، oddi این دارو نباید تجویز شود. همچنین در اسهال، خونریزی، انسداد و سوراخ شدگی دستگاه گوارش و در بیمارانی قلبی دارو باید با احتیاط مصرف شود. در صورت تشدید مشکلات گوارشی و یا بروز درد جدیدی در این ناحیه بهتر است دارو قطع و با پزشک معالج تماس گرفته شود.

□ مصرف دارو در بارداری و شیردهی

مصرف این دارو در بارداری گروه B

دارد ولی اثرات سمیت قلبی ناشی از مصرف سیزاپراید، ضمن مصرف Tegaserod گزارش نشده است.

□ تداخلات دارویی

تداخل مهمی بین Tegaserod و مصرف هم‌زمان سایر داروها تاکنون گزارش نشده است.

□ توصیه‌های لازم ضمن مصرف این دارو

مصرف این دارو در طولانی مدت توصیه نمی‌شود. بهتر است دارو قبل از غذا و با معده خالی مصرف شود. دارو در دمای اتاق و دور از تابش مستقیم آفتاب، حرارت و رطوبت نگهداری شود.

می‌باشد. از آنجا که مطالعات حیوانی نمی‌تواند دقیقاً نمایانگر نتایج انسانی باشد بنابراین اگر مصرف دارو الزاماً نیاز باشد، تحت نظر پزشک می‌تواند تجویز شود. ترشح دارو در شیر و بی‌خطری مصرف آن در مادران شیرده هنوز مشخص نشده است. بنابراین اگر اثرات مفید دارو بر عوارض آن در شیرخوار ارجح باشد می‌تواند مصرف شود.

□ عوارض جانبی

از عمده عوارض ناشی از مصرف این دارو که اغلب وابسته به دوز هم می‌باشد می‌توان سردرد، گیجی، اسهال (در هفته نخست شروع مصرف)، دل درد، تهوع و استفراغ، نفخ شکم، افت فشار خون و درد قفسه سینه را نام برد. در مصرف مقادیر بالا و بروز مسمومیت دارویی، اسهال، سردرد، تهوع، استفراغ و نفخ شکم بروز می‌نماید و اقدامات درمانی تنها علامتی حمایتی می‌باشد. در مطالعات انجام شده، گرچه گزارشاتی از کاهش فشار خون و بروز آریتمی در حین مصرف Tegaserod وجود

منابع

1. Micromedex, Drugdex, 2004.
2. <http://www.rxlist.com>
3. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/medmaster/a601248html>

