

تاکرولیموس

دارویی جدید برای تضعیف سیستم ایمنی



مکانیسم عمل

هر چند که ساختمان شیمیایی تاکرولیموس و سیکلوسپورین متفاوت می‌باشد، نحوه عمل آنها تا حدودی شباهت دارد. هر دوی آنها در حقیقت پیش دارو بوده و اثر خود رازمانی نشان می‌دهند که به ایمونوفیلین‌ها متصل شوند. کمپلکس دارو-ایمونوفیلین به طور رقابتی باعث مهار کلسی نورین می‌گردد. کلسی نورین نوعی فسفاتاز است که فعالیت آن وابسته به اتصال به کلسیم و کالمودولین می‌باشد. تصور می‌گردد

تاکرولیموس (Fk-506) از تخمیر عصاره Streptomyces - tsukubaensis که در شمال ژاپن یافت می‌شود، به دست آمده است. این دارو یک آنتی بیوتیک لاكتون-ماکرولیدی بوده و قدرت تضعیف کنندگی سیستم ایمنی آن بسیار بالا می‌باشد. اخیراً FDA با استفاده از تاکرولیموس در پیشگیری از رد پیوند کبد در پیوند کلیه، قلب و روده کوچک نیز موفقیت‌آمیز می‌باشد (۱).

می باشد. معمولاً غلظت پلاسمایی و نیمه عمر دارو در بیمارانی که پیوند کبد داشته‌اند، بالاتر است. از آنجاکه ایزوآنزیم سیتوکروم P 450 3A در دستگاه گوارش نیز دیده می‌شود، این نگرش وجود دارد که مقداری از متابولیسم در روده صورت می‌گیرد.

■ دفع: دفع کلیوی تاکرولیموس کمتر از ۱٪ کلیرانس کلی بدن است. مطالعات نشان می‌دهد که قسمت اعظمی از متابولیتها از تاکرولیموس از طریق کیسه صفراء دفع می‌شوند (۱).

تداخلات دارویی

■ تداخلات فیزیکی: داروهایی مانند منیزیوم-اکسید و سدیم بی‌کربنات که PH محیط را تغییر می‌دهند، باعث کاهش غلظت تاکرولیموس می‌گردند. این داروها را باید حداقل با فاصله ۲ ساعت از همیگر استفاده کرد. ژل آلومینیوم هیدروکسید باعث جذب سطحی تاکرولیموس می‌شود.

■ تداخلات متabolیک: متabolیسم تاکرولیموس با کمک سیتوکروم 3A ۴۵۰ انجام می‌پذیرد. بنابراین داروهایی که روی این آنزیم اثر دارند، با تاکرولیموس تداخل دارند. اریتروماسین (و سایر آنتی بیوتیک‌های ماکرولیدی)، کلوتریمازول، فلوكونازول، متیل پریدنیزولون، کتونازول، دیلتیازم، وراپامیل، دانازول و سایمتیدین غلظت تاکرولیموس را افزایش می‌دهند.

■ تداخلات فارماکودینامیک: مصرف این دارو با داروهای نفروتوکسیک همچون ضد التهاب‌های غیر استروییدی، آمینوکلیکوزیدها و آمفورتیسین B می‌تواند باعث افزایش احتمال

که مهار کلسی نورین در تضعیف سیستم ایمنی موثر است. فعالیت کلسی نورین موجب فعالیت ناحیه پرومتوئن کد کننده انترلوکین -۲ و نسخه برداری خواهد شد. تاکرولیموس علاوه بر مهار تولید انترلوکین -۲ از تولید انترلوکین ۳، انترلوکین -۴، فاکتور محرک ماکروفاژ - گرانولوسیت، فاکتور نکروز کننده تومور و لیسترفرون سیتوکین‌ها در فاز اولیه فعالیت سلول‌های آنیز جلوگیری می‌کند (۱).

فارماکوکینتیک

■ جذب: جذب خوراکی تاکرولیموس معمولاً سریع بوده و حداقل غلظت پلاسمایی آن بعد از نیم ساعت مشاهده می‌گردد. با این حال فراهمی زیستی دارو بین ۷۵-۱۶۷ درصد متغیر است. از آنجاکه جذب خوراکی دارو کامل نیست، دوز خوراکی آن ۲-۴ برابر دوز وریدی می‌باشد. خوردن غذای کم چربی جذب خوراکی را افزایش می‌دهد. به علت کلیرانس بالاتر دارو در کودکان، دوز مصرفی به ازای هر کیلو گرم از وزن بدن بیشتر از بزرگسالان خواهد بود.

■ توزیع دارو در بدن: غلظت تاکرولیموس در اعضایی چون ریه، قلب، کلیه، طحال، پانکراس، مغز، عضلات و کبد نسبت به خون یا پلاسمای سیار بالاتر است. این دارو از جفت عبور کرده و غلظت آن در جنین به چهار برابر غلظت دارو در خون مادر می‌رسد، در حالی که غلظت تاکرولیموس در شیر مادر برابر با غلظت پلاسمایی آن یکسان است.

■ متabolیسم: متabolیسم تاکرولیموس تحت تأثیر ایزوآنزیم ۳A4 ۴۵۰ می‌پذیرد. بنابراین عملکرد کبد در متabolیسم آن مؤثر

نفروتوكسیسیته گردد.

انجام این آزمایش طولانی بوده و کاهی تداخل متابولیت‌های تاکرولیموس در جواب آزمایش تأثیر می‌گذارند. در این صورت ترکیب HPLC با ELISA جواب خوبی می‌دهد.

Abbott IMx assay ■: در این روش از MEIA (Microparticle enzyme immuno assay) و آنتی بادی منوکلوتال ضد تاکرولیموس سود جسته می‌شود. طول انجام آزمایش کوتاه بوده و حساسیت آن بالاست، به گونه‌ای که حتی غلظت ۱ ng / ml تاکرولیموس را می‌توان ردیابی کرد. با این حال، احتمال تداخل متابولیت‌های تاکرولیموس و اثر آنها در جواب آزمایش نیز وجود خواهد داشت (۳).

نتیجه

تاکرولیموس جایگزین بسیار خوبی برای سیکلوسپورین است. مطالعات نشان می‌دهد که احتمال رد پیوند با مصرف تاکرولیموس کاهش می‌یابد. بکارگیری این دارو در مواردی که مقاومت به سیکلوسپورین بالا رفته و یا عوارض جانبی آن غیر قابل کنترل است، بسیار مناسب می‌باشد. تجویز تاکرولیموس برای درمان بیماری‌های اتوایمن نیاز به تحقیقات بیشتری دارد (۱).

منابع:

1. Kelly PA. Tacrolimus: a new immuno suppressive agent; Am J Health syst Pharm. 1995; 52: 1521 - 1536.
2. Lindholm A. Pharmacokinetics and Therapeutic Drug monitoring of Immunosuppressants; Therapeut Drug Monito. 1995; 17: 570 - 573.
3. Brunet M. Blood level Monitoring of Tacrolimus; Abbott diagnostics educational serv. : 21

عارض جانبی

معمول ترین عارض جانبی مشاهده شده عبارتند از: سردرد، لرزش، بی خوابی، هیپراستازی و عارض ماهیچه - اسکلتی. شکل تزریقی داروگاهی موجب تهوع، استفراغ و احساس گرمی نیز می‌گردد. از عارض دیگر می‌توان به نفروتوكسیسیته و به هم خوردن توازن الکترولیتی، نروتوكسیسیته، اثرات دیابتئنیک و احتمال عفونت اشاره کرد (۱).

بررسی غلظت خونی تاکرولیموس (TDM) تاکرولیموس تضعیف کننده قوی سیستم ایمنی بدن است. قدرت این دارو و عوارض جانبی آن (بخصوص نفروتوكسیسیته و نروتوكسیسیته) بررسی غلظت خونی آن را ضروری می‌سازد. این بررسی کمک خواهد کرد تا دوز مصرفی دارو متناسب با وضعیت بیمار تنظیم شود (۲).

روش‌های مختلفی برای بررسی غلظت تاکرولیموس در خون موجود است. **HPLC / HPLC - MS** ■ HPLC - MS دقیق‌تر است. از این طریق حتی می‌توان داروی اصلی را از متابولیت‌ها جدا ساخت. با وجود این هر دوی این روش‌ها نیاز به دستگاه‌های پیچیده و آماده سازی نمونه برای اندازه‌گیری دارند.

ELISA ■: در این روش از ELISA (Enzyme - Linked immunosorbent assay) و آنتی بادی منوکلوتال ضد تاکرولیموس (که از موش به دست آمده) استفاده می‌گردد. زمان