

فارماکولوژی تراندولاپریل

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ مقدمه

مهارکننده‌های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACEIs) حدود بیست سال است که برای بلاک کردن سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون مصرف می‌شوند. از اولین داروهای این گروه کاپتوپریل و انالاپریل بودند که امروزه تعداد داروهای این گروه افزایش یافته و داروهایی مثل بنازپریل، سیلازپریل، فوزینوپریل، دلاپریل، رامی پریل، کوئیناپریل، پرایندوپریل، لیزینوپریل، پنتوپریل، تراندولاپریل، موآگزی پریل، اسپیراپریل، تموکاپریل و ایمیداپریل در دسترس برای مصرف قرار گرفته‌اند. این داروها برای درمان بیماری‌های مختلف مثل هیپرتانسیون اولیه، بدکاری بطن چپ پس از سکته قلبی، نارسایی قلبی مزمن پایدار و نفروپاتی دیابتی مصرف می‌شوند. اکثر این داروها یک عامل فانکشنال کربوکسیل دارند و برای ایجاد متابولیت‌های فعال از لحاظ فارماکولوژیک نیاز به فعال شدن در کبد را دارند.

تراندولاپریل (Trandolapril) از داروهای مهارکننده ACE می‌باشد که تحت نام تجارتي Mavik وارد بازار مصرف شده است. این دارو از لحاظ ساختمانی وابسته به انالاپریل بوده و یک پیش داروی منواسید - منواستر است که پس از هیدرولیز در کبد به تراندولاپریلات (trandolaprilate) تبدیل می‌شود که یک اسید دی‌کربوکسیک بوده و تراندولاپریل فعالیت خود را مدیون تولید این متابولیت می‌باشد.

■ فارماکوکینتیکس تراندولاپریل

تراندولاپریل از راه خوراکی سریع جذب می‌شود و در کبد به متابولیت فعال یعنی تراندولاپریلات و بعضی متابولیت‌های غیر فعال تبدیل می‌شود. آغاز اثرش ۱ تا ۲ ساعت پس از مصرف، اثر پیک دارو ۴ تا ۶ ساعت پس از مصرف ایجاد شده و مدت اثر آن طولانی (۷۲ ساعت پس از تک دوز) می‌باشد. تراندولاپریل بسیار لیپوفیل بوده و در بدن به خوبی

توزیع می‌شود. نیمه عمر موثر تراندولاپریلات به دنبال مصرف دوزهای متعدد تراندولاپریل در حالت غلظت پایدار ۲۴ ساعت است. تراندولاپریلات در خون بیش از ۸۰ درصد به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود. در حدود ۳۳ درصد یک دوز خوراکی تراندولاپریل عمدتاً به صورت تراندولاپریلات از ادرار و بقیه از مدفوع دفع می‌شود. در بیمارانی که نارسایی کلیوی دارند و کلیرنس کره‌آنتینین آن‌ها ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه یا کمتر باشد باید دوز دارو کاهش داده شود و گرنه منجر به تجمع متابولیت فعال در بدن خواهد شد.

■ مکانیسم اثر و موارد مصرف تراندولاپریل

این دارو به صورت تابلت‌های ۱، ۲ و ۴ میلی‌گرمی به بازار مصرف عرضه شده است. برای کنترل هیپرتانسیون به تنهایی یا همراه با سایر داروهای آنتی‌هیپرتانسیو مصرف می‌شود. در ضمن برای درمان بدکاری بطن چپ پس از سکته قلبی و در درمان نارسایی احتقانی قلب مورد مصرف دارد. این دارو با مهار آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین، تولید آنژیوتانسین II از آنژیوتانسین I را مهار می‌کند. به طوری که اشاره شد تراندولاپریل برای موثر بودن باید در کبد تحت هیدرولیز آنزیماتیک قرار گرفته و تبدیل به متابولیت فعال یعنی تراندولاپریلات شود. برای این دارو کاهش اثر سمپاتیک نیز می‌تواند مطرح باشد زیرا که آنژیوتانسین II فعالیت عصب سمپاتیک (آزاد شدن نوراپی نفرین) را افزایش می‌دهد. با مهار ACE اثر کاینین‌ها نیز افزایش یافته و از این رهگذر نیز باعث کاهش فشار خون می‌گردد.

■ دوز تراندولاپریل و دلیل اثر طولانی آن

برای درمان هیپرتانسیون در بزرگسالان از راه

خوراکی، دوز شروع در بیمارانی که مدر دریافت نکرده باشند روزانه یک میلی‌گرم (در سیاه‌پوستان دو میلی‌گرم) است و بعداً دوز بر حسب پاسخ فشار خون تنظیم می‌شود. تنظیم دوز باید حداقل در فواصل یک هفته صورت بگیرد. اکثر بیماران نیاز به دوز ۲ تا ۴ میلی‌گرم در روز دارند. اگر فشار خون به اندازه کافی با تراندولاپریل کم نشود یک مدر را می‌توان همراه آن مصرف نمود. تراندولاپریل با دوزهای مکرر یک‌بار در روز (repeated once - daily administration) فعالیت ACE پلاسما را به صورت وابسته به دوز کاهش می‌دهد ولی با افزایش دوز بالای ۲mg کاهش بیشتر در غلظت آنژیوتانسین II خون ایجاد نمی‌کند که این ظاهراً مربوط به افزایش جبرانی در غلظت رنین پلاسما می‌باشد. دو دلیل اصلی برای مدت اثر طولانی تراندولاپریل شامل افینیته بالای تراندولاپریلات به ACE و سرعت دیسوسیاسیون (تجزی) کم آن می‌باشد. قدرت زیاد تراندولاپریلات در مهار کردن ACE در IC_{50} کم (غلظتی که برای مهار ۵۰ درصد فعالیت آنزیم لازم است) منعکس می‌باشد. به این ترتیب، تراندولاپریل با دوز ۲mg یک بار در روز فشار خون را به طور پیوسته در طول ۲۴ ساعت پس از مصرف کاهش می‌دهد و به علت داشتن نیمه عمر طولانی احتمالاً بیشتر از سایر داروهای هم گروه خود، می‌تواند به‌عنوان یک داروی آنتی‌هیپرتانسیو یک بار در روز (once - a - day antihypertensive drug) مطرح باشد. اثر طولانی دارو روی ACE باعث عروقی می‌تواند مربوط به لیپوفیلیسیته زیاد دارو و میل ترکیبی زیاد آن با بافت عروقی و نیز مربوط به نداشتن توانایی ایجاد اینداکشن ACE در بافت عروقی باشد. اثر طولانی تراندولاپریل که انعکاس

توزیع می‌شود. نیمه عمر موثر تراندولاپریلات به دنبال مصرف دوزهای متعدد تراندولاپریل در حالت غلظت پایدار ۲۴ ساعت است. تراندولاپریلات در خون بیش از ۸۰ درصد به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود. در حدود ۳۳ درصد یک دوز خوراکی تراندولاپریل عمدتاً به صورت تراندولاپریلات از ادرار و بقیه از مدفوع دفع می‌شود. در بیمارانی که نارسایی کلیوی دارند و کلیرنس کره‌آنتینین آن‌ها ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه یا کمتر باشد باید دوز دارو کاهش داده شود و گرنه منجر به تجمع متابولیت فعال در بدن خواهد شد.

■ مکانیسم اثر و موارد مصرف تراندولاپریل

این دارو به صورت تابلت‌های ۱، ۲ و ۴ میلی‌گرمی به بازار مصرف عرضه شده است. برای کنترل هیپرتانسیون به تنهایی یا همراه با سایر داروهای آنتی‌هیپرتانسیو مصرف می‌شود. در ضمن برای درمان بدکاری بطن چپ پس از سکته قلبی و در درمان نارسایی احتقانی قلب مورد مصرف دارد. این دارو با مهار آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین، تولید آنژیوتانسین II از آنژیوتانسین I را مهار می‌کند. به طوری که اشاره شد تراندولاپریل برای موثر بودن باید در کبد تحت هیدرولیز آنزیماتیک قرار گرفته و تبدیل به متابولیت فعال یعنی تراندولاپریلات شود. برای این دارو کاهش اثر سمپاتیک نیز می‌تواند مطرح باشد زیرا که آنژیوتانسین II فعالیت عصب سمپاتیک (آزاد شدن نوراپی نفرین) را افزایش می‌دهد. با مهار ACE اثر کاینین‌ها نیز افزایش یافته و از این رهگذر نیز باعث کاهش فشار خون می‌گردد.

■ دوز تراندولاپریل و دلیل اثر طولانی آن

برای درمان هیپرتانسیون در بزرگسالان از راه

نارسایی احتقانی قلب، هیپوولمی، تنگی دریچه‌ها، هیپرکالمی ($>5\text{mEq/L}$) و ضعف باید با احتیاط مصرف شود.

در بیماران مبتلا به آسیب کلیوی ($\text{Clcr}<30\text{ml/min}$) و در بیماران مسن (به علت تغییرات در فانکشن کلیه‌ها) با احتیاط و تعدیل دوز باید مصرف شود. بیماران که داروی دیورتیک مصرف می‌کنند برای ایجاد هیپوتانسیون با دوز آغازی تراندولاپریل در خطر هستند و برای جلوگیری از این خطر باید ۲ تا ۳ روز قبل از آغاز مصرف تراندولاپریل، مصرف داروی مدر قطع شود. اگر در حین درمان با تراندولاپریل، فشار خون خوب کنترل نشود می‌توان مصرف دیورتیک را مجدداً شروع کرد. بیمار نباید مصرف تراندولاپریل را بدون مشورت با پزشک معالج قطع کند. بیمار باید وجود گلودرد، تپش قلب، سرفه، درد سینه، مشکل بلع، ورم در صورت، چشم‌ها، لب‌ها، اسهال و استفراغ را گزارش کند.

■ موارد منع مصرف برای تراندولاپریل

وجود حساسیت به تراندولاپریل یا اجزاء موجود در فرمولاسیون آن، سابقه آنژیوادم با سایر مهارکننده‌های ACE، تنگی در شریان هر دو کلیه، حاملگی (سه ماهه دوم و سوم) برای تراندولاپریل از موارد منع مصرف هستند.

■ تداخل اثر تراندولاپریل با داروهای دیگر

تداخل‌های تراندولاپریل با داروهای دیگر را می‌توان به دو گروه تقسیم نمود:

۱ - تداخل‌هایی که باعث افزایش اثر و سمیت می‌شوند: مکمل‌های پتاسیم، کوتری موکسازول

مهار طولانی مدت ACE است که حتی مدتی پس از قطع مصرف دارو نیز ادامه پیدا می‌کند. در نارسایی قلب پس از سکت قلبی یا بدکاری بطن چپ به دنبال سکت قلبی دوز تراندولاپریل در آغاز درمان یک میلی‌گرم در روز است که بعداً به تدریج با توجه به تحمل بیمار او را با دوز هدف ۴ میلی‌گرم در روز تیتره می‌کنند. اگر دوز ۴ میلی‌گرم تحمل نشود بیمار می‌تواند درمان را با بیشترین دوزی که تحمل کرده است ادامه دهد.

■ تعدیل دوز تراندولاپریل در بیماران کلیوی و کبدی

در بیماران که کلیرنس کره‌آتی نین مساوی یا کوچکتر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه باشد دوز آغازی را ۰/۵ میلی‌گرم در روز توصیه می‌کنند. در بیماران مبتلا به سیروز نیز دوز اولیه تراندولاپریل را ۰/۵ میلی‌گرم در روز توصیه شده است.

□ عوارض جانبی تراندولاپریل

از عوارض جانبی مهم این دارو، هیپوتانسیون، برادی‌کاردی، لنگیدن متناوب (intermittent claudication)، سکت مغزی، سرگیجه، سنکوپ، ضعف (asthenia)، افزایش اسید اوریک، هیپرکالمی، هیپو کالسمی، سوء هاضمه، گاستریت، میالژی، بالا رفتن BUN، بالا رفتن کره‌آتی نین و سرفه می‌باشند. پارامترهایی که حین درمان با تراندولاپریل باید مانیتور (پائیده) شوند شامل پتاسیم خون، فانکشن کلیه، کره‌آتی نین سرم، BUN و CBC می‌باشند.

■ موارد احتیاط و اطلاعات مورد نیاز بیمار

در بیماران مبتلا به بیماری کلاژنی عروق،

ACE شوند. این تداخل در بیماران با رنین کم یا بیماران مبتلا به هیپرتانسیون وابسته به حجم، بیشتر دیده می‌شود.

■ فرآورده مرکب تراندولاپریل و وراپامیل

قرص‌های مرکب از ۱ میلی‌گرم تراندولاپریل و ۲۴۰ میلی‌گرم وراپامیل، ۲ میلی‌گرم تراندولاپریل و ۱۸۰ میلی‌گرم وراپامیل، ۲ میلی‌گرم تراندولاپریل و ۲۴۰ میلی‌گرم وراپامیل و بالاخره ۴ میلی‌گرم تراندولاپریل و ۲۴۰ میلی‌گرم وراپامیل با نام تجارتی Tarka وارد بازار مصرف شده است که در واقع قرص‌های حاوی مهارکننده ACE و یک داروی بلاک کننده کانال کلسیم می‌باشد. این فرآورده در موارد خاصی مثل بیماران هیپرتانسیوی که این دو دارو را به‌طور جداگانه می‌خورند (برای بالا بردن آسایش یا Convenience بیمار)، یا در مواردی که منوترایی با یکی از این داروها قادر به ایجاد اثر مطلوب آنتی‌هیپرتانسیوی نباشد و یا اثرات جانبی محدود کننده دوز، مانع افزایش دوز با منوترایی باشد، به کار می‌رود. دوز مناسب از این فرآورده در بیماران متناسب با وضعیت آن‌ها انتخاب می‌شود.

(با دوز بالا)، آتاگونست‌های گیرنده آنژیوتانسین (کاندساتران، لوساتران، ایربساتران)، یا مدرهای نگهدارنده پتاسیم (آمیوراید، اسپرونولاکتون، تریامترن) وقتی همراه تراندولاپریل مصرف شوند می‌توانند باعث بالا رفتن غلظت پتاسیم در پلاسما شوند. اثرات مهارکننده‌های ACE می‌تواند توسط فنوتیازین‌ها و پروبنسید (باعث افزایش غلظت کاپتوپریل می‌شود) افزایش یابد. مهارکننده‌های ACE می‌توانند غلظت و اثرات دیگوکسین، لیتیم و سولفونیل اوره‌ها را افزایش دهند.

مدرها اثر هیپوتانسیو جمع شونده با مهارکننده‌های ACE دارند و هیپوولمی خطر بروز اثرات سوء کلیوی توسط مهارکننده‌های ACE را افزایش می‌دهد. در بیمارانی که فانکشن کلیه نرمال ندارند مصرف هم‌زمان NSAIDs با تراندولاپریل باعث بدتر شدن بیشتر فانکشن کلیه می‌شوند. آلپورینول و مهارکننده‌های ACE در صورت مصرف توأم ممکن است باعث افزایش خطر بروز واکنش هیپرسنسیتیویته شوند.

۲ - تداخل‌هایی که باعث کاهش اثر می‌شوند: آسپیرین (با دوز بالا) می‌تواند اثرات درمانی مهارکننده‌های ACE را کاهش دهد ولی با دوزهای کم آسپیرین این تداخل قابل توجه به نظر نمی‌رسد. ریفامپین می‌تواند باعث کم شدن اثر مهارکننده‌های ACE شود. آنتاسیدها می‌توانند باعث کاهش بهره‌دهی بیولوژیک (bioavailability) مهارکننده‌های ACE شوند (به ویژه کاپتوپریل) و لذا باید با ۱ تا ۲ ساعت فاصله زمانی میل شوند. داروهای NSAID به ویژه ایندومتاسین، می‌تواند باعث کاهش اثرات هیپوتانسیو مهارکننده‌های

منابع

1. Conen, H et al. Pharmacologic profil of trandolapril, a new ACE inhibitor, American Heart Journal. 1993; 125 (5-2) 1525-1531.
2. Lacy, CF et al. Drug information handbook, 2005; 1251-1252.
3. Leeuw, pw. Trandolapril: A clinical profil. 1995; 8 (10-1), 68S-70S.
4. Miyazaki, M et al. Vascular affinity of trandolapril. American Journal of Hypertension. 1995; 8 (10-1) 63S-67S.