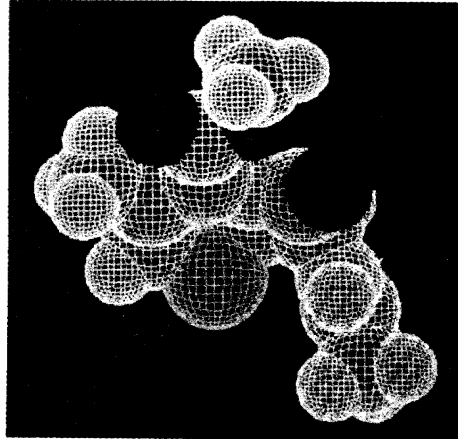


## فارماکولوژی بالینی:



### راسمیت یا انانتیومر؟

● داروهائی نظیر آنتاگونیستهای گیرنده بتا بصورت راسمیک تهیه و مصرف می شوند و مصرف انانتیومرهای خالص هیچ مزیتی بر شکل راسمیک ندارند، زیرا تقریباً تمامی اثرات درمانی و عوارض جانبی دارو مربوط به یک نوع انانتیومر (چپ گرد) آن می باشد.

اگر پزشکی به بیمارانش بگوید: قرصهایی را که برای آنها تجویز می نماید حاوی ۵۰ درصد مواد ناخالصی است که می توانند سمی یا بی اثر باشند، بدون شک اکثر بیماران وحشت زده خواهند شد. هرچند این

---

## ● یکی از فوائد مصرف انانتیومرهای خالص داروئی، خصوصیات فارماکولوژیکی انتخابی تر با پیچیدگی کمتر می باشد.

---

فرضیه بسیار ناخوشایند بنظر می رسد ولی این باور که مصرف داروهای راسمیک مضر است در چند سال گذشته، گسترش پیدا کرده است. داروهای راسمیک مخلوطی از اشکال چپ گرد و راست گرد یا انانتیومرهای (به میزان ۵۰/۵۰) یک ترکیب هستند که ساختمان ملکولی آنها فاقد قرینگی می باشد. این پدیده کایرالیته (Chirality) نامیده شده و از این نظر اهمیت دارد که فقط یک انانتیومر دارو دارای فعالیت فارماکولوژیک عمده می باشد. بنابراین در بسیاری موارد فقط یک ایزومر فعال به تنهایی مسئول ایجاد اثرات درمانی و همچنین اثرات ناخواسته می باشد. در حدود ۴۰ درصد داروهای صناعی کایرال هستند و چون معمولاً ساخت مخلوط انانتیومرها نسبت به اشکال خالص آنها آسانتر است، لذا حدود ۹۰ درصد داروهای کایرال بصورت راسمیک بفروش می رسند. تا چندی پیش مسئله کایرالیته از نظر فارماکولوژی بالینی اهمیتی نداشت. البته بیش از ۱۰ سال است که در مورد خصوصیات شیمیایی، بالینی و سمیت این ترکیبات در سمپوزیومها، کتابها و مجلات بحث و اظهارنظر می شود. از اوایل دهه ۱۹۸۰ مسائلی پیرامون درجه امنیت این داروها مطرح گردیده و اکنون این نظریه که فقط یک انانتیومر دارای فعالیت قابل توجه فارماکولوژیکی یا سمی است در حقیقت یک ساده نگری به حساب می آید.

در آن سالها معمولاً تالیدومید را بعنوان نمونه ای جهت گوشزد خطرات داروهای راسمیک و به منظور تأکید بر نیاز کاربرد انانتیومرها بصورت خالص مطرح می کردند. نویسندگان با درج مطالبی مهیج پیرامون این مطلب اظهار داشته اند که اگر انانتیومر راست گرد تالیدومید به تنهایی بکار میرفت دیگر شاهد بروز اثرات تراتوژنیک تالیدومید نمی بودیم.

Simony در سال ۱۹۸۴ نشان داد که اثرات سمی هر یک از دو انانتیومر تالیدومید به تنهایی کمتر از مخلوط راسمیک دارو می باشد. ویلیامز (۱۹۹۰) با اشاره به این نتایج و با بررسی مدارک و اسنادی که دال بر تراتوژن بودن تالیدومید S است نتیجه می گیرد که امکان اشتباه بودن این نظریه که فقط تالیدومید S تراتوژن است وجود دارد. توسعه و پیشرفت روشهای تجزیه ای باعث گردیده است که خصوصیات فارماکوکینتیکی و نحوه متابولیسم تعداد زیادی از انانتیومرهای دارویی بررسی گردند. نتایج بدست آمده نشان می دهد که بطور کلی در مورد تعدادی از داروها استریوسلکتیویته در مراحل جذب، توزیع، متابولیسم

---

## ● انانتیومرهای خالص داروئی دارای فارماکوکینتیک ساده تر و تداخلات داروئی کمتر می باشند.

---

و دفع دارو نقش اساسی دارد. این مشاهدات به فارماکولوژیستهای بالینی اجازه داده است که تعریف دقیقتری از عوامل فارماکوکینتیکی و فارماکودینامیکی دخیل در تغییر پذیری پاسخ به داروهای راسمیک ارائه دهند.



است که یک آنانتیومر غیرفعال در یک مخلوط راسمیک را باید به عنوان یک ناخالصی تلقی نمود. برخی دیگر معتقدند که در بعضی موارد بکارگیری آنانتیومر خالص مزیت‌های درمانی را بدن‌بال خواهد داشت، در حالیکه در موارد دیگر مصرف آنانتیومر خالص مزیتی بر مصرف فرم راسمیک دارو نخواهد داشت. دو مسئله اساسی پیرامون مقایسه آنانتیومرها با اشکال راسمیک داروها وجود دارد.

مسئله اول اینکه آیا بیمار از مصرف آنانتیومر خالص نتایج درمانی بهتری را خواهد گرفت یا از مصرف توأم دوآنانتیومر (فرم راسمیک)؟ در پاسخ به این سؤال گفته می‌شود که از این نظر می‌توان داروهای راسمیک را به سه گروه تقسیم‌بندی نمود: ۱- آنهایی که حتماً باید بصورت آنانتیومر خالص مصرف شوند و می‌شوند

بدلیل اختلافات موجود در میان بیماران و تفاوت‌های گونه‌ای، آگاهی داشتن از خصوصیات مربوط به هر آنانتیومر امری ضروری تلقی می‌شود چرا که از این طریق می‌توان از بروز تغییرات نامناسب در غلظت پلاسمایی دارو و عواقب نامطلوب آن جلوگیری نمود. فواید مصرف آنانتیومرهای خالص دارویی به ترتیب زیر می‌باشند:

- ۱- خصوصیات فارماکولوژیکی انتخابی‌تر با پیچیدگی کمتر
  - ۲- فارماکوکینتیک ساده‌تر
  - ۳- ایندکس درمانی بزرگتر
  - ۴- تداخلات دارویی کمتر
  - ۵- ارتباط ساده‌تر بین غلظت پلاسمایی و پاسخ دارو.
- پروفسور Ariens (متخصص شیمی دارویی) معتقد

نظیر دوبا [شکل (-) کمتر سمی است]، متوترکسات [شکل (-) کمتر فعال است]، پروپوکسی فن [شکل (+) ضد درد و شکل (-) ضدسرفه می‌باشد]، پنتازوسین [شکل (-) ضد درد بوده اما دپرسیون تنفسی ناشی از آن بیشتر است و شکل (+) آن باعث بروز اضطراب بیشتری می‌شود].

۲- داروهایی نظیر آنتاگونیستهای گیرنده بتا که بصورت راسمیک تهیه و مصرف می‌شوند و مصرف انانتیومرهای خالص هیچ مزیتی بر شکل راسمیک ندارند، زیرا تقریباً تمامی اثرات درمانی و عوارض جانبی دارو مربوط به یک نوع انانتیومر (چپ‌گرد) آن می‌باشد.

در همین راستا یعنی مواردی که بکارگیری انانتیومر خالص مزیتی بر فرم راسمیک ندارد می‌توان از داروهای دیگری چون اکسازپام، وارفارین و پریلوکائین نیز نام برد.

۳- داروهایی که بصورت انانتیومر بکار می‌روند ولی بهتر است نوع انانتیومر مصرفی تغییر یابد. بعنوان مثال دلایل محکمی برای استفاده از تیمولول (R) به جای تیمولول (S) در درمان گلوکوم با زاویه باز وجود دارد. در حال حاضر تیمولول (S) جهت مصارف بالینی بکار می‌رود. ولی گزارشات متعدد حاکی از آنست که مصرف موضعی این دارو ممکن است موجب بروز عوارض سیستمیک مثل حملات آسمی کشنده گردد. البته در این زمینه بنظر می‌رسد که اثرات درمانی تیمولول در گلوکوم از طریق انسداد گیرنده بتا حاصل نمی‌شود، چرا که تیمولول (R) نیز بخوبی فشار داخل چشمی را کاهش داده و پوتنسی آن اندکی از تیمولول (S) کمتر می‌باشد، در حالیکه این انانتیومر اثر آنتاگونیستی به مراتب ضعیفتری بر روی گیرنده بتا

داشته و عوارض جانبی قابل توجهی را نیز سبب نمی‌گردد.

علاوه بر این در حالیکه انانتیومر (S) جریان خون شبکیه - مشیمیه‌ای را کاهش می‌دهد (عارضه نامطلوب) انانتیومر (R) موجب فنزونی این جریان می‌شود (اثر سودمند).

بنابراین بوضوح می‌توان دید که در درمان گلوکوم، مصرف تیمولول (R) بر تیمولول (S) ارجحیت داشته و دلایل محکمی به منظور تهیه و استفاده بالینی از آن وجود دارد.

● هزینه بالا برای تهیه مقادیر زیاد دارو به شکل انانتیومر و مشکلات تکنیکی از جمله عواملی هستند که باعث شده است تا صنایع داروسازی تهیه دارو به شکل راسمیک را ترجیح دهند.

در سایر موارد استفاده از آنتاگونیستهای بتا نیز مسائلی مطرح شده است از جمله اینکه انانتیومر غیرفعال (از نظر انسداد گیرنده بتا) این داروها دارای اثرات ضد آریتمی بوده و یا اینکه می‌توانند در جلوگیری از آنفارتکتوس میوکارد ثانویه نیز کاربرد داشته باشند. همچنین مدارکی دال بر سمی تر بودن یک انانتیومر نسبت به انانتیومر دیگر وجود دارد. در این زمینه می‌توان به داروهایی چون کتامین، دیسوپیرامید، پروپوفنون و ترانیل سیپرومین اشاره نمود. تمامی این داروها بصورت راسمیک مورد استفاده قرار می‌گیرند و لذا بیمار اجباراً یک سری عوارض ناخواسته را تجربه خواهد نمود.

بهر حال بحث در مورد انانتیومرها و راسمیتها در بین فارماکولوژیستهای بالینی، کارخانه‌های داروسازی و مسئولین دارویی همچنان ادامه دارد تا آنکه این مسئله حل شده و محصول نهایی به بهترین شکل در دسترس پزشکان و بیماران قرار گیرد. دومین سؤال اساسی که توسط صنایع دارویی مطرح می‌شود این است که بالاخره دارو را به کدام شکل (راسمیت یا انانتیومر خالص) باید تهیه نمایند؟

از داروهای راسمیک موجود تاکنون فقط دو داروی فن فلورامین (+) و دیلوالول (Dilevalol) را به صورت انانتیومر خالص تهیه و جهت مصارف بالینی عرضه نموده‌اند.

دیلوالول ایزومر لابتالول است. این دارو فواید بالینی بیشتری نسبت به فرم راسمیک داشته و برخلاف لابتالول آگونیست نسبی گیرنده‌های  $\beta_2$  بوده و باعث گشادی عروق محیطی می‌گردد ولی تأثیری بر روی گیرنده‌های  $\alpha_1$  ندارد.

مسئله جالب توجه دیگر اینکه بنظر می‌رسد بعضی از انانتیومرهای غیرفعال (از نظر فارماکولوژیکی) احتمالاً دارای اثرات محافظتی در مقابل عوارض جانبی انانتیومر فعال می‌باشند. در این زمینه می‌توان به دیلوالول و لابتالول اشاره نمود. مصرف بالینی دیلوالول در ژاپن و پرتغال نشان می‌دهد که این دارو نسبت به لابتالول (راسمیک) سمیت کبدی (یرقان و هپاتیت) بیشتری دارد و لذا استفاده از آن ممنوع اعلام شده است. لذا سعی تر بودن انانتیومر خالص نسبت به فرآورده راسمیک نیز محتمل می‌باشد. براین اساس برخی از صاحب نظران قویاً نظرشان بر ادامه مصرف راسمیت‌ها بوده و تهیه و مصرف انانتیومرهای خالص را توصیه نمی‌نمایند.

علاوه بر این هزینه بالا برای تهیه مقادیر زیاد دارو به شکل انانتیومر و مشکلات تکنیکی از جمله عواملی هستند که باعث شده است تا صنایع داروسازی تهیه دارو به شکل راسمیک را ترجیح دهند.

در خاتمه بحث اینطور می‌توان نتیجه‌گیری نمود که: در حالیکه فارماکولوژیست‌های بالینی در چند سال اخیر توجه زیادی نسبت به مسئله استفاده از انانتیومرهای خالص معطوف داشته‌اند لیکن اهمیت این مسئله در دارو درمانی هنوز بخوبی مشخص نشده است. مدارک موجود نشان می‌دهند که در مورد بسیاری از داروهای راسمیک انانتیومر غیرفعال موجود در فرآورده راسمیک مضر نبوده و تخلیص و بکارگیری انانتیومر فعال به تنهایی هیچ مزیت درمانی را بدنبال نخواهد داشت. از طرف دیگر در مورد بعضی از داروها بکارگیری انانتیومر خالص می‌تواند مزایای درمانی واضح و چشمگیری داشته باشد.



مآخذ:

Lennard, M.S. : Clinical Pharmacology through the Looking glass (reflections on the racemate vs enantiomer debate). Br. J. Clin. Pharmac. 31: 623-625, 1991.