

تفاوت‌های استرئواسیسیفیک در متابولیسم دارو

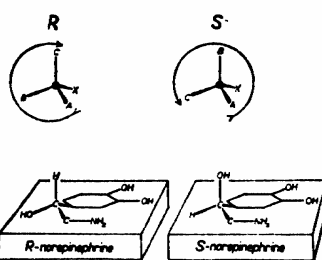
باشد. ملکولی که يك کربن ناقربنه داشته باشد محور تقارن ندارد و دارای دو ایزومر (هم‌بیکر) غیر قابل انطباق است که خواص فیزیکی و شیمیایی یکسان دارند ولی از لحاظ تأثیر روی نور پلاریزه با هم متفاوتند. یکی از آنها صفحه نور قطبی شده را بر است و دیگری بچپ منحرف می‌کند. این دو هم‌بیکر، انانتیومر (Enantiomer) و مخلوط متساوی آنها که بر نور قطبی شده بی‌اثر است مخلوط راسمیک

ملکولی که يك یا چند اتم کربن نامتقارن داشته باشد ملکول نامتقارن (assymetric) یا کایرال (Chiral) گفته می‌شود. کربن نامتقارن کربنی است که چهار لیگند متفاوت (ligands) (four different) به آن متصل شده

* گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه

علوم پزشکی تهران

(Racemic mixture) یا راسمات (Racemate) گفته می‌شود. این نوع ایزومریسم، ایزومریسم نوری گفته می‌شود که نوعی ایزومریسم فضائی یا استرنوایزومریسم (stereoisomerism) است. استرنوایزومرها بروشهای مختلف مشخص می‌شوند. بعنوان مثال از لحاظ تأثیر در جهت چرخش صفحه نور قطبی شده، بنام ایزومر راست گردان (d) یا چپ گردان (l) و یا براساس قانون توالی (sequence rule) بنام انانتیومر R و S نامیده می‌شوند. بموجب این قانون اگر ترتیب عدد اتمی، اتمهای متصل به کربن نامتقارن در جهت عقربه‌های ساعت باشد ایزومر R و اگر این ترتیب در خلاف جهت گردش عقربه‌های ساعت باشد ایزومر S نامیده می‌شود. در لاتین Rectus به معنی راست و Sinister به معنی چپ است (شکل ۱). سنتز



شکل (۱): انانتیومرهای R و S

شیمیایی یک دارو با یک مرکز کایرال واحد، تقریباً همیشه منجر به تشکیل یک راسمات، یعنی مخلوطی مساوی از دو شکل فضایی دارو بنام انانتیومرهای d و l است. داروهای با این مشخصات، بجای اینکه بصورت یکی از

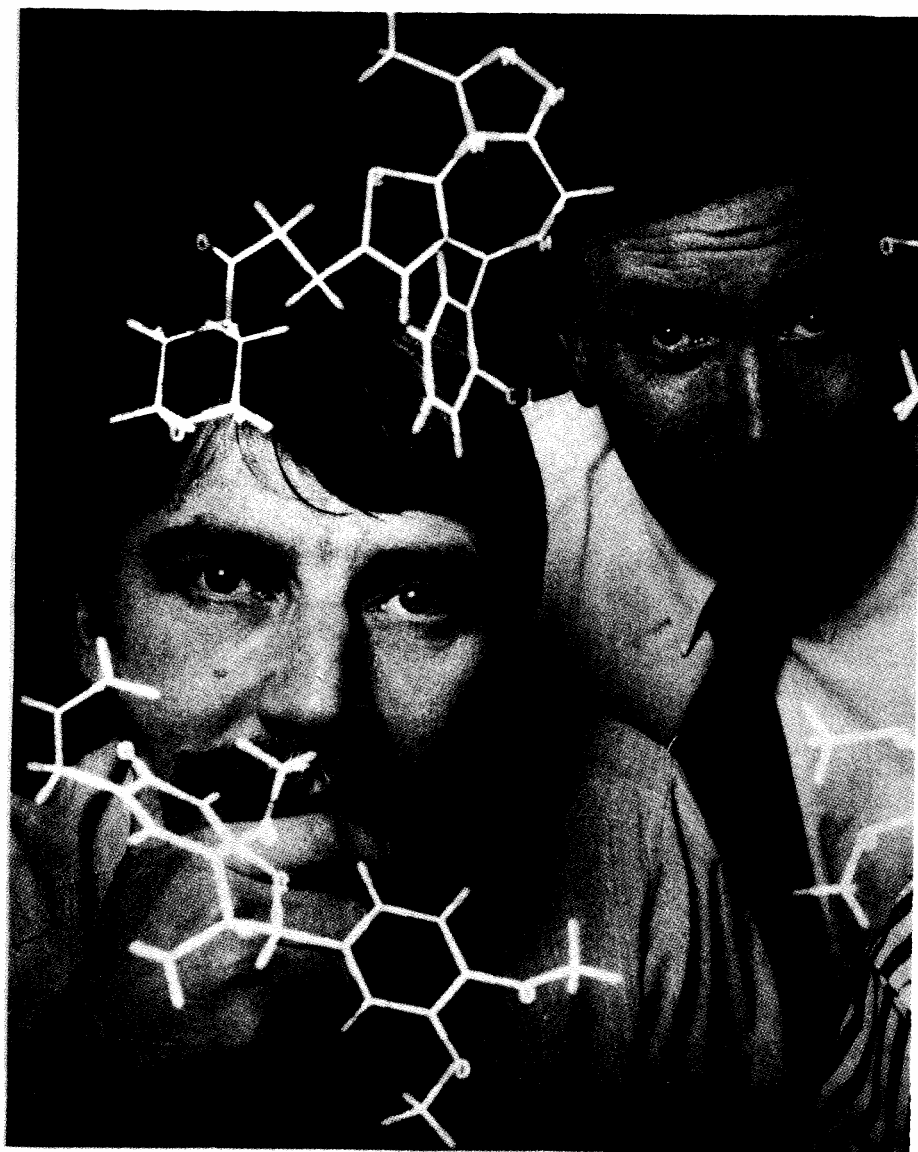
انانتیومرها مصرف شوند، معمولاً بصورت راسمات مصرف می‌شوند و تخمین زده شده که ۱۰ الی ۱۵ درصد همه داروهایی که وارد بازار

استرنوایزومرهای موجود در یک محصول دارویی راسمیک، غالباً از لحاظ فارماکولوژیکی با یکدیگر تفاوت قابل توجهی دارند.

می‌شوند بصورت مخلوطهای راسمیک می‌باشند. استرنوایزومرهای موجود در یک محصول دارویی راسمیک، غالباً از لحاظ فارماکولوژیکی با یکدیگر تفاوت قابل توجهی دارند. با اینکه سالها است که به استرنوسلکتیویته (stereoselectivity) اثرات دارویی برده شده است، مثلاً فقط 1- انانتیومر مورفین فعال است که نشانه استرنوآسپسیفیک بودن گیرنده آنست. یا S- نورآدرنالین (شکل ۱) بیشتر از R- نورآدرنالین آپ‌تیک عصبی پیدا می‌کند، که نشان‌دهنده استرنوآسپسیفیک بودن آپ‌تیک عصبی است. 1- انانتیومر هیوسامین از لحاظ محیطی و مرکزی بمراتب قوی‌تر از d- انانتیومر آنست، و همینطور 1- انانتیومر پروپرانولول، بتابلاکر قویتری از d- انانتیومر آن می‌باشد، فقط در سالهای اخیر است که اهمیت متابولیسم استرنوآسپسیفیک دارو و نتایج درمانی ناشی از آن مورد توجه و ارزیابی قرار گرفته است.

وارفارین یک مخلوط راسمیک از دو انانتیومر است: S- وارفارین و R- وارفارین، S- انانتیومر حدود ۵ الی ۱۰ مرتبه قویتر از

فرم R است، و در اغلب مردم سریعتر از بدن دفع می‌شود. مسیر اصلی متابولیسم S - انانتیومر، هیدروکسیلاسیون حلقه آن و تبدیلش به ۷- به آلکلهای S, R - وارفارین متابولیزه می‌شود. وراپامیل نیز یک راسمات است که حاوی مقادیر مساوی از d و 1- وراپامیل می‌باشد. فرم



1- وراپامیل بمراتب قویتر بوده و بطور قابل توجهی کلیرنس سیستمیک و خوراکی بیشتر از d- انانتیومر دارد. حدود ۸۰ درصد یک دوز هیدروکسی و مقداری ۶- هیدروکسی - S - وارفارین است. R- وارفارین با اکسیداسیون به ۶- هیدروکسی - R- وارفارین و با احیاء شدن

خوراکی 1- وراپامیل متحمل متابولیسم عبور اول میشود درحالیکه فقط حدود ۲۰ درصد یک دوز خوراکی d- وراپامیل پس از جذب توسط متابولیسم کبدی از بین می‌رود. همین تفاوت

• انانتیومرهای وارفارین، وراپامیل و متیل فنیدات متابولیسم استرنو اسپسیفیک دارند.

باعث می‌شود که پس از مصرف خوراکی نسبت غلظت پلاسمایی ایزومر d به ایزومر 1 وراپامیل حدود ۵ برابر شود، درحالیکه پس از تزریق وریدی دارو نسبت این ایزومرها فقط حدود ۲ می‌باشد. این تفاوت در نسبت غلظت پلاسمایی ایزومرهای d و 1 وراپامیل در رابطه با راه مصرف آن، اختلافات مشاهده شده در شیب منحنی‌های غلظت - اثر را تفسیر می‌کند. برای متوقف کردن تاکی آریتمی‌های فوق بطنی، در مقایسه با تزریق وریدی، از راه خوراکی غلظت‌های خونی بالاتری از وراپامیل توتال لازم می‌باشد.

متیل فنیدات (ریتالین) که در درمان اختلالات رفتاری بچه‌ها مصرف می‌شود یک راسمات است. طی یک مطالعه در ۶ بچه مبتلا به نقص دقت (attention deficit)، یک دوز واحد متیل فنیدات تجویز و غلظت پلاسمایی d1- متیل فنیدات، d- متیل فنیدات و 1- متیل فنیدات در طول هشت ساعت اندازه‌گیری شده است.

در هر بچه غلظت d- متیل فنیدات حداقل ۵ مرتبه بیشتر از 1- انانتیومر، و میانگین سطح

زیر منحنی (AUC) غلظت پلاسمایی در مقابل زمان برای فرم d حدود ۲۴/۵ و برای فرم 1 ۳/۸ نانوگرم - ساعت در میلی‌لیتر بوده است. در این مطالعه همچنین مشاهده شده که منحنی غلظت پلاسمایی در برابر زمان برای d1- متیل فنیدات توتال، منحنی d- انانتیومر را می‌پوشاند زیرا شرکت فرم 1- انانتیومر در غلظت تام دارو؛ بسیار کم است.

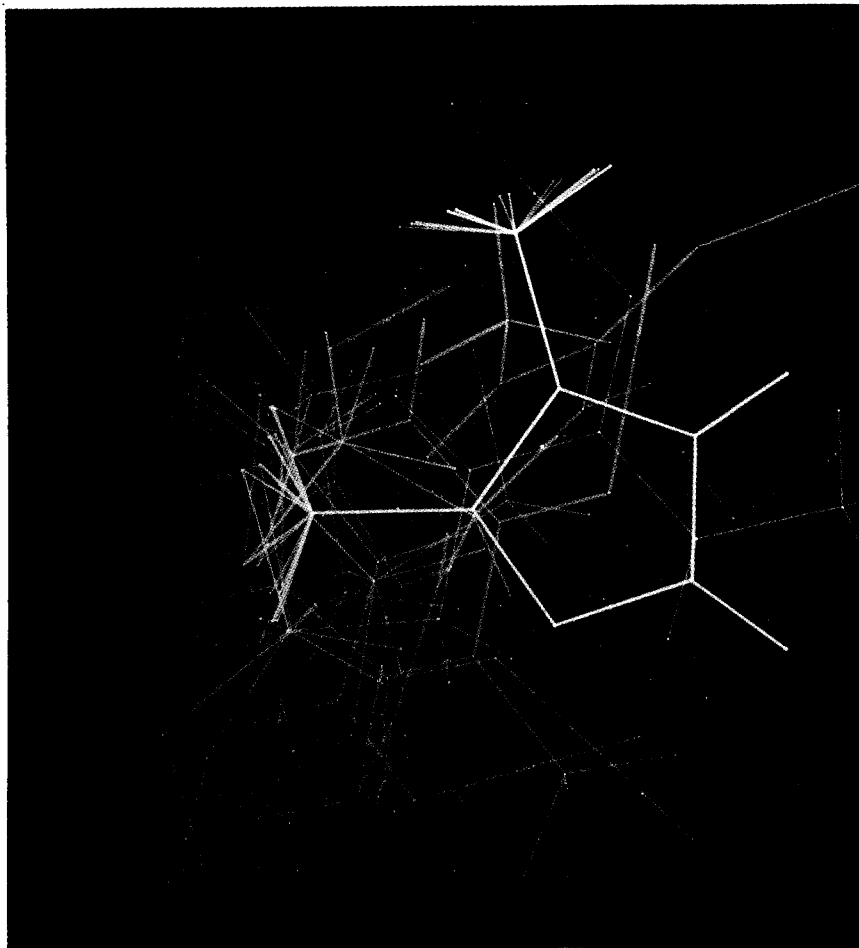
برای مطالعه فارماکو کینتیک آسنوکومارول (acenocoumarol) که ضد انعقاد خوراکی کومارینی مورد مصرف برای اختلالات ترومبومبولیک است از یک سنجش HPLC استرنو اسپسیفیک استفاده شده است. دوز خوراکی ۲۰ میلی‌گرم از آسنوکومارول راسمیک به سه شخص سالم داده شده و نمونه‌های خونی بمدت ۷ روز از آنها گرفته شده است. در هر سه مورد تفاوت در کینتیک انانتیومرهای آسنوکومارول مشاهده شده است. ۳-۱ ساعت پس از مصرف راسمات، میانگین حداکثر غلظت برای S- انانتیومر ۰/۳ مایکروگرم در میلی‌لیتر و برای R-

• S- وارفارین چهار مرتبه قویتر از R- وارفارین است و فنیل بوتازون متابولیسم S- وارفارین را مهار کرده و اثر ضدانعقادی را افزایش می‌دهد.

انانتیومر ۰/۸ مایکروگرم در میلی‌لیتر بوده است. نیمه عمر R- انانتیومر حدود ۷ ساعت و نیمه عمر S- انانتیومر حدود یک ساعت بوده است. کلیرنس خوراکی R- آسنوکومارول

نتایج نشان می‌دهد که S- آسنو کومارول خیلی سریعتر از R- انانتیومر از بدن دفع می‌شود و احتمالاً پس از مصرف خوراکی، هدف متابولیسم عبور اول است در حالیکه R- آسنو کومارول خیلی کم هدف متابولیسم عبور

۱/۳ لیتر در ساعت بوده در حالیکه S- آسنو کومارول پس از مصرف خوراکی کلیرنس ۱۷/۵ لیتر در ساعت داشته است. هر دو ایزومر فضایی آسنو کومارول بشدت به پروتئینهای پلاسما متصل می‌شوند، ولی درصد



اول قرار می‌گیرد. با فرض جذب کامل و حذف فقط از طریق متابولیسم کبدی، می‌توان به این نتیجه رسید که تقریباً ۳۰ درصد یک دوز خوراکی S- آسنو کومارول هدف متابولیسم عبور اول قرار می‌گیرد در حالیکه ۳ درصد

فرم آزاد از S- انانتیومر بیشتر از (۱٪) R- انانتیومر (۰/۷ درصد) است. تفاوت در اتصال بین انانتیومرهای وارفارین هم مشاهده شده ولی در مورد وارفارین S- انانتیومر بیشتر از R- انانتیومر به آلبومین انسانی میل ترکیبی دارد.

R- آسنو کومارول به این طریق از بین می‌روند.

تداخل اثرهای استروئوسپیسیفیک

بعضی از تداخل اثرها با راسماتها استروئوسپیسیفیک هستند. بعنوان مثال فنیل بوتازون اثر ضدانعقادی وارفارین را افزایش می‌دهد و این کار را با مهار متابولیسم S- انانتیومر که قویتر است انجام می‌دهد، درحالیکه روی متابولیسم R- انانتیومر اثر کمی دارد. وارفارین مورد مصرف در موارد بالینی، یک مخلوط راسمیک است که S- انانتیومر آن چهار مرتبه قویتر از R- وارفارین راست گردان است. خطرناکترین تداخل اثرها تداخل اثر وارفارین با فنیل بوتازون و سولفین پیرازون است که باعث افزایش خطر خونریزی می‌شود. مکانیسم تداخل اثر هیپوپروترومبیمیک، مهار استروئوسلکتیو متابولیسم اکسیداتیو S- وارفارین می‌باشد. وارفارین راسمیک بیش از ۹۹٪ به آلبومین پلاسما متصل می‌شود. فنیل بوتازون در ضمن، وارفارین متصل به آلبومین را هم جابجا کرده و فراکسیون آزاد وارفارین را افزایش می‌دهد. مترونیدازول، کسوتریمو کسازول و تی کرایسنافن

• سایمتیدین بطور انتخابی متابولیسم R- انانتیومر وارفارین را مهار می‌کند و تأثیر کمی روی اثر هیپوپروترومبیمیک آن دارد.

(ticrynafen) نیز بطور استروئوسلکتیو، متابولیسم S- وارفارین را مهار می‌کنند، در صورتی که آمیودارون و دی سولفیرام

متابولیسم هر دو انانتیومر وارفارین را مهار می‌کنند، و سایمتیدین و enoxacin بطور انتخابی متابولیسم R- انانتیومر را مهار می‌کنند

• سن می‌تواند روی متابولیسم دارو اثر استروئوسپیسیفیک داشته باشد.

و اثر کمی روی اثر هیپوپروترومبیمیک وارفارین دارند.

تغییرات استروئوسلکتیو متابولیسم در ارتباط با سن:

عوامل دیگر تحت تأثیر قرار دهنده متابولیسم دارو نیز می‌تواند استروئوسپیسیفیک باشند. یکی از این عوامل سن است که chandler و همکارانش نشان دادند تغییرات متابولیکی در رابطه با سن می‌تواند مربوط به کم شدن توانایی متابولیزه کردن یکی از انانتیومرها در مقایسه با انانتیومر دیگر باشد. Chandler و همکارانش ۵۰۰ میلی گرم هگزوباریتال راسمیک را به ده نفر با محدوده سنی ۱۹ تا ۶۵ سال و ده نفر با محدوده سنی ۲۴ تا ۲۷ سال دادند. ۲۴ ساعت پس از مصرف دارو، نمونه‌های خونی گرفته شده و غلظت‌های پلاسمایی انانتیومرهای هگزوباریتال با روش chiral HPLC تعیین شده است. در هر دو گروه 1- هگزوباریتال خیلی سریع تر از d- هگزوباریتال حذف شده است. مقادیر کلیرنس خوراکی برای d- هگزوباریتال در افراد جوان و مسن مشابه بوده ولی میانگین مقادیر کلیرنس اورال برای 1- هگزوباریتال، در

سن روی متابولیسم هگزوباریتال ناشناخته می‌ماند. این بررسی ظاهراً اولین گزارش درباره اثر استرئوسلیکسیفیک سن روی متابولیسم دارو است. مطالعه روی موشهای صحرایی نشان داده که تغییرات وابسته به سن در متابولیسم داروها با ایجاد تغییراتی در سیتوکروم P450 میکروزومی همراه است، و این باعث می‌شود که با بالا رفتن سن بعضی از مسیرهای متابولیک بیشتر از بقیه افت داشته باشند. امکان دارد با بالا رفتن سن، فرمهای مختلف P450 به درجات مختلف تحت تأثیر قرار گیرند، ولی آیا این پدیده نتیجه وجود دو نوع متفاوت سیتوکروم P450 است یا صرفاً یک نوع ایزوزیم با درجات متفاوت میل ترکیبی برای هگزوباریتال d و l وجود دارد، هنوز معلوم نشده است. امکان دارد ترکیبات راسمیک دیگر نیز که محتمل متابولیسم اکسیداتیو می‌شوند برای حذف انانتیومرهای خود وابسته به بیش از یک نوع ایزوزیم کبدی باشند.

ماخذ:

1. Chandler, M.H.H. et al, Age-associated stereoselective alterations in hexobarbital metabolism. Clin. Pharmacol. Ther. 43: 436-441, 1988.
2. Bacq, Z.M. Fundamentals of Biochemical Pharmacology. Pergamon Press, Belgium, 398, 1971.
3. Gibaldi, M. Stereospecific differences in drug metabolism. Perspectives in clin. pharm, 7(3), 26-27, 1989.
4. O'Reilly, R.A. Drug used in disorders of coagulation in: Katzung, B.G; Basic and clinical pharmacology, 4th ed. Lange Medical Publications, U.S.A. 410-412, 1989.

افراد جوان بطور قابل توجهی بیشتر از افراد مسن بوده است. این مقادیر در گروه اول و دوم به ترتیب ۱۶/۹ و ۸/۲ میلی‌لیتر در دقیقه برای هر کیلوگرم بوده است. نتایج نشان می‌دهد که سن، اثر قابل توجهی روی کلیرنس خوراکی d- هگزوباریتال ندارد، در صورتی که در کلیرنس خوراکی 1- هگزوباریتال باعث ۵۰ درصد کاهش می‌شود. تا کنون در اغلب موارد تغییر در پاسخ به داروها در افراد مسن را به تغییرات وابسته به سن در حساسیت گیرنده‌های دارویی نسبت داده‌اند. درباره اینکه آیا با بالا رفتن سن، متابولیسم استرئوسلیکتیو داروهای راسمیک نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرد یا نه، اطلاع کمی در دسترس است و با کار تحقیقاتی Chandler و همکارانش، بنظر می‌رسد که در متابولیسم دو انانتیومر هگزوباریتال، ایزوزیم‌های کبدی جداگانه‌ای دخیل هستند و با بالا رفتن سن، ایزوزیمهای کبدی مختلف بطور نامساوی تحت تأثیر قرار می‌گیرند و در نتیجه داروی راسمیک که انانتیومرهای آنها مسیرهای متابولیک اکسیداتیو متفاوتی دارند، تغییرات وابسته به سن در متابولیسم انانتیومر یک نشان می‌دهند. با این تحقیق بوضوح خطای نادیده گرفتن انانتیومرهای اختصاصی یک داروی راسمیک و اکتفا فقط به ارزیابی داروی توتال را نشان می‌دهد. کلیرنس خوراکی توتال هگزوباریتال برای هر دو گروه سنی شبیه هم بوده است (در جوانها ۳/۴ ml/min/kg و در افراد مسن ۲/۸ ml/min/kg) اگر فقط داروی راسمیک مورد آنالیز قرار می‌گرفت اثر