

نگاهی به فارماکوکینتیک تاکسانها

دکتر ناهید نبات دوست

کارشناس امور دارویی

جانبی مربوط به حامل‌های فرمولاسیون‌های رایج را فراهم سازد.

فرمولاسیون‌های رایج حاوی مخلوط‌هایی از «CremophorEL: اتانول» برای پاکلیتاکسل و «Tween 80: اتانول» برای دوستاکسل می‌باشد که به نظر می‌رسد خود این حامل‌ها به عنوان ترکیبات اصلی فرمولاسیون با عوارض جانبی مشاهده شده در حیوانات و انسان از جمله از دیاد حساسیت شدید یا کشنده در ارتباط باشند. البته عوارضی چون احتباس مایعات و اختلالات غیر طبیعی ناخن نیز در مورد دوستاکسل مشاهده شده است که معلوم نیست در ارتباط با خود دارو یا مواد موجود در فرمولاسیون است. یک رفتار فارماکوکینتیک غیر خطی قابل توجهی در مورد پاکلیتاکسل و یک رفتار تقریباً خطی در مورد دوستاکسل مشاهده شده است. اتصال پروتئینی پاکلیتاکسل در مقادیر درمانی در انسان از ۸۸ تا بیش از ۹۷ درصد و در مورد دوستاکسل بیش از ۹۰ درصد برآورده شده است که به نظر می‌رسد این اتصال به صورت عمده با آلبومین و α_1 -اسیدگلیکوپروتئین صورت گیرد. بیشترین توزیع بافتی هر دو دارو در بافت توموری و غلظت‌های اندکی در سیستم عصبی مرکزی شناسایی شده است. علیرغم تشابه زیاد در ساختمان شیمیایی هر دو دارو نمودار متابولیک

تاکسانها (Taxanes) گروه جدیدی از داروهای ضد سرطان هستند که در سالهای اخیر در برخی کشورها مجوز مصرف یافته‌اند. طی تحقیقات انستیتوی ملی سرطان در دهه ۱۹۶۰ معلوم شد که شیره خام پوست درخت سرخدار غربی یا سرخدار برگ کوچک (*Taxus brevifolia*) اثراتی در مقابله با برخی تومورها در موش دارد. در ۱۹۷۱ «پاکلیتاکسل» (Paclitaxel) به عنوان بخش مؤثر شناسایی شد. در ۱۹۸۶ «دوستاکسل» (Docetaxel) به عنوان یک مشتق نیمه سنتتیک پاکلیتاکسل که از سوزنهای درخت سرخدار اروپایی یا سرخدار معمولی (*Taxus baccata*) تهیه می‌شود، معرفی گردید. پاکلیتاکسل (Taxol)^R و دوستاکسل (Taxotere)^R داروهای ضد سرطان هیدروفوبیک هستند که اثر ضد توموری در مقابل طیف وسیعی از بدخیمی‌های انسان از جمله سرطان‌های مقاوم به درمان تخمدان و پستان، کارسینوم non-small cell ریه و ملانوم دارند. هر دو دارو مکانیسم اثر مشابهی دارند که مبتنی بر تحریک تجمع توبولین و مهار جدایی میکروتوبول می‌باشد. یک مسأله مهم در مورد هر دو دارو حلالیت کم آبی آنها و نیاز به طراحی فرمولاسیون‌های مناسبی است که امکان پایداری بیشتر آنها در مصارف بالینی و کاهش عوارض

آنها از یکدیگر متمایز است. مطالعات *in vitro* نشان داده است برخی داروها مثل داروهای سرکوبگر ایمنی، بنزودیازپین‌ها و اپی‌بودوفیلوتوکسین‌ها ممکن است متابولیسم پاکلیتاکسل را تغییر دهند. از طرفی تشکیل مشتق الکی دوستاکسل تا حد زیادی توسط مهار کننده‌های سیتوکروم P450 نظیر کتوکونازول، میدازولام، اریترومايسين، تستوسترون، ارفنادرین و نیفدیپین کاهش می‌یابد. برخی آکالوییدهای وینکا و دوکسوروبیسین متابولیسم دوستاکسل را در هپاتویست‌ها و میکروزوما مهار می‌کنند.

برای هر دو دارو دفع صفراوی - کبدی مسیر اصلی حذف دارو بوده و بخش وسیعی از دوز دارو به صورت داروی اصلی یا متابولیت‌های هیدروکسیله از مدفوع دفع می‌شود.

وروزل (Vorozole)

داروی جدید مهارکننده آروماتاز در درمان سرطان پیشرفته پستان

درمانهایی که معمولاً در زنان یائسه مبتلا به سرطان متاستاتیک پستان به کار می‌روند، شامل آنتی‌استروژن‌ها، پروژستین‌ها و مهارکننده‌های آروماتاز می‌باشد که علیرغم تشابه در میزان و مدت پاسخهای کلی، نمودارهای سمیت متفاوتی دارند. به طور کلی، تاموکسیفن به علت قابلیت تحمل بهتر معمولاً به عنوان داروی خط اول در نظر گرفته می‌شود و مهارکننده‌های آروماتاز و پروژستین‌ها به عنوان داروهای خط دوم یا سوم مطرح می‌باشند. در مطالعات مقایسه‌ای بین آمینوگلوتمید و مهارکننده‌های آروماتاز اعلام شده است که مصرف مهارکننده‌های آروماتاز

ممکن است با میزان پاسخ بیشتری در استخوان همراه باشند. مهارکننده‌های آروماتاز که آمینوگلوتمید مثال کلاسیک آن می‌باشد، استروژن‌های در گردش را با مهار تبدیل محیطی مشتق فوق‌کلیوی آندروستندیون و تستوستروژن به استرون و استرادیول کاهش می‌دهد. در زنان یائسه این مسیر منبع اصلی بیوسنتز استروژن است. تبدیل آندروژن‌ها به استروژن‌ها که از طریق یک سری هیدروکسیلاسیون سه‌گانه رخ می‌دهد، وابسته به کمپلکس آنزیم چند جزئی آروماتاز است که یک آنزیم حاوی سیتوکروم P450 هستند.

برخی مهارکننده‌های آروماتاز نظیر آمینوگلوتمید فاقد ویژگی در واکنش با سایر هیدروکسیلازهای حاوی سیتوکروم P450 هستند. برای مثال آمینوگلوتمید با مهار سیستم‌های آنزیماتیک در غده فوق‌کلیوی تولید کورتیکوستروئیدهای فوق‌کلیوی را کاهش داده و تجویز همزمان جاننشین کورتیکوستروئید را حداقل با مقادیر مصرف زیاد (۱ گرم در روز) برای اجتناب از سندروم آدیسونی الزامی می‌سازد. به‌خاطر این نیاز به جاننشین کورتیکوستروئید و سایر عوارض بالقوه (تضعیف سیستم عصبی مرکزی، بثورات جلدی، نارسایی تیروئید و دیسکراسی خونی) همراه با مصرف آمینوگلوتمید، تمایل زیادی به ارزیابی مهارکننده‌های آروماتاز اختصاصی‌تر و کم‌تر سمی برای درمان هورمونی زنان یائسه مبتلا به سرطان پستان وجود داشته است.

Vorozole یک مهارکننده آروماتاز غیر استروئیدی است که اثربخشی و قابلیت تحمل بهتر آن به عنوان یک مهارکننده

اختصاصی و قوی آروماتاز در مطالعات فاز او II اثبات شده است. درمان دراز مدت با «وروزل» با هیچ کدام از عوارض مذکور مربوط به آمینوگلوتمید و از جمله آسیب رساندن به بیوسنتز کورتیکوستروئیدها همراه نبوده است. با انجام مطالعات بیشتر جهت مقایسه بهتر این دارو با پروژستین‌ها (مدروکسی پروژسترون و مژسترون استات)، آمینوگلوتمید و سایر مهارکننده‌های آروماتاز امید می‌رود «وروزل» و سایر ترکیبات جدید تریازولی غیر استروئیدی در نهایت جایگزین آمینوگلوتمید شوند.

کاربرد تاموکسیفن در درمان گلیوم (glioma)

گلیوم مغزی حتی پس از برداشت کامل تومور به روش جراحی و درمانهای مختلف اونکولوژی با عود غیر قابل اجتنابی همراه بوده و در نتیجه طول عمر چنین بیمارانی کوتاه است. بدون هیچ درمان اضافی متوسط عمر بیماران پس از عمل ۴-۵ ماه، با افزودن یک دوره پرتودرمانی ۷-۸ ماه و با شیمی درمانی ۱۰-۹ می‌باشد و ترکیب برنامه‌های مختلف شیمی درمانی نیز نتایج بهبودی مختصری نشان داده است. اخیراً مهارکننده‌های آنزیم پروتئین کیناز C (PKC) جزو این برنامه‌های درمانی قرار گرفته‌اند و از آن میان تاموکسیفن به علت امکان مصرف خوراکی و داشتن سمیت کمتر، مورد توجه خاصی واقع شده است. تاموکسیفن معمولاً در درمان سرطان پستان ER^+ (گیرنده استروژنی مثبت) به کار می‌رود. ثابت شده است که در ۱۵-۱۰ درصد سرطانهای پستان ER^+ نیز

مؤثر است که وجود مکانیسم اثرات مختلف آن را توجیه می‌کند.

اثرات مختلفی برای تاموکسیفن در دوزهای متغیر آن گزارش شده است ولی امکان سودمندی تاموکسیفن در درمان گلیوم بدخیم به اثرات آن از جمله مهار سنتز DNA در رده‌های سلولی بدخیم گلیوم انسان، مهار تکثیر سلولی ناشی از فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)، افزایش اثر ضد توموری عوامل آلکیلان و پرتودرمانی در رده‌های سلولی گلیوم موش توسط تاموکسیفن و مهار PKC در رده‌های سلولی گلیوم انسانی نسبت داده شده است. مهار PKC در توجیه مصرف تاموکسیفن اساسی است، چرا که در سلولهای گلیوم انسانی فعالیت زیاد PKC نشان داده شده است. این آنزیم به عنوان گیرنده عوامل ایجاد تومور و تحریک تغییرات نئوپلاستیک و رشد تومور عمل می‌کند. مهار PKC توسط تاموکسیفن احتمالاً به واکنش خاص آن با فسفولیپیدهای فعال کننده آنزیم مربوط است. این واکنش در ناحیه کاتالیتیک آنزیم و در غلظت‌های متغیر از ۱۰ تا ۱۰۰ میکرومول روی می‌دهد.

Mastronardi و همکاران در یک مطالعه بر روی ۴۰ بیمار، مصرف ترکیبی از تاموکسیفن خوراکی و کاربوپلاتین داخل وریدی را با مصرف کاربوپلاتین به تنهایی (در ۴۰ بیمار به عنوان شاهد) مقایسه کردند. نتایج این مطالعه حاکی از افزایش متوسط طول عمر بیماران بدون عود گلیوم در گروه تاموکسیفن بوده است. بر اساس نتایج مطالعات، دوز مناسب تاموکسیفن ۱۶۰-۱۲۰ میلی گرم در روز توصیه می‌شود.

کاربرد رتینوئیدها در پیشگیری شیمیایی مثانه

سرطان مثانه ششمین سرطان شایع در جهان بوده و کشیدن سیگار و تماس شغلی با آریل آمینها به عنوان شایعترین علل ایجاد آن پذیرفته شده‌اند. درمان استاندارد جراحی با یا بدون درمان داخل مثانه‌ای، سرطان سطحی مثانه را که در ۷۰-۳۰ درصد موارد در عرض ۱۲ ماه پس از جراحی عود می‌کند، به حد کافی کنترل نکرده است ولی پیشگیری شیمیایی با رتینوئیدهای جدید دیدگاه نویدبخشی است که در حال حاضر مطرح می‌باشد. رتینوئیدها اثرات ثابت شده‌ای در پیشگیری از تومورها و بدخیمی‌ها دارند. در تحقیقات صورت گرفته با بیش از ۲۰ رتینوئید (از جمله ۱۲-رتینوئیک اسید، ات‌ریتینیت etretinate و فنرتیناید fenretinide) در مدل‌های کار سینوزنژ مثانه ناشی از آریل آمینها در موشها و موشهای صحرایی اثرات پیشگیری آنها از بروز تومورهای مثانه ناشی از این موارد سرطانزا اثبات شده است و از این میان رتینوئید سنتتیک، «فنرتیناید» بیشترین شاخص درمانی را داشته است. این اثر ضد سرطان ممکن است به واسطه تغییرات ناشی از رتینوئیدها در رشد و تمایز سلولی و آپوتوزیس با تغییر ظهور ژنهای خاصی در مسیر انتقال علایم و از این طریق فعال سازی رسپتورهای هسته‌ای رتینوئید صورت پذیرد.

فنرتیناید یکی از رتینوئیدهای امیدبخش در پیشگیری شیمیایی سرطان در انسان می‌باشد. این دارو سمیت قابل قبول و مکانیسم اثر منحصر به فردی دارد و نشان داده شده که قویتر و کم

عارضه‌تر از سایر رتینوئیدها است. هر چند مکانیسم اثر آن کاملاً مشخص نشده اما احتمالاً از طریق مکانیسم‌هایی متمایز از رتینوئیدهای کلاسیک عمل می‌کند و آپوتوزیس را به شیوه‌ای متمایز از سایر رتینوئیدها و شدیدتر از آنها در سلولهای سرطانی تحریک می‌نماید. انتظار می‌رود حذف سلولهای آسیب دیده توسط عوامل محرک آپوتوزیس نظیر «فنرتیناید» در پیشگیری سرطان مؤثرتر از سرکوب تکثیر آنها باشد. مطالعات انسانی در رابطه با ضایعات پیش بدخیمی دهان که از طریق اثرات اتیلوژنیک سیگار با ایجاد سرطان مثانه ارتباط دارند صورت گرفته و سودمندی فنرتیناید در پیشگیری از بروز ضایعات جدید پس از برداشت جراحی ضایعات اولیه دهان اثبات شده است. بررسی اثرات آن در سرطانهای مختلف غیر از سرطان مثانه در حال پیشرفت است و در حال حاضر اثرات سودمند آن در پیشگیری از بروز سرطان پستان از سویی و بروز سرطان تخمدان در بین زنان مبتلا به سرطان پستان از سوی دیگر نشان داده شده است.

گلوتامین خوراکی و کاهش مدت و شدت استوماتیت ناشی از شیمی درمانی

شیمی درمانی هر چند در مقابله با تکثیر سریع سلولهای سرطانی مفید می‌باشد اما ممکن است به بافتهای طبیعی میزبان نیز که سرعت تکثیر زیادی دارند، آسیب برساند. سلولهای مجرای گوارشی از چنین خصوصیتی برخوردار بوده و بنابراین استوماتیت (التهاب مخاط دهان) و مشکلات بلع از عوارض شایع و دردناک شیمی درمانی به حساب می‌آیند اما تا به

حال درمانهای نسبتاً کمی در کاهش شدت و مدت این عارضه سودمند تشخیص داده شده‌اند که در این راستا می‌توان از سرمادرمانی (Cryotherapy) دهان و به کارگیری فاکتور محرک کولونی گرانولویست - ماکروفاژ نام برد. در برخی مطالعات مشاهده گردیده که گلوتامین خوراکی، حیوانات را از عوارض تابش تام شکم و آنتریت ناشی از متوترکسات محافظت می‌کند. از این رو Anderson و همکاران در مطالعه بر روی ۲۴ بیمار تحت شیمی درمانی سرطان، اثربخشی سوسپانسیون گلوتامین را در مقایسه با دارونما (گلیسین) بررسی کردند. نتایج این مطالعه حاکی از بهبودی قابل توجه استوماتیت در تجویز گلوتامین بوده است. مدت درد دهان ۴/۵ روز کمتر از دوره شیمی درمانی همراه با مصرف دارونما بوده و شدت درد دهان نیز به‌طور قابل توجهی کاهش نشان داده است. به‌نظر می‌رسد تجویز خوراکی گلوتامین به شکل سوسپانسیون غلیظ و با استفاده از حامل قندی قابلیت پذیرش مطلوبی را نزد بیماران دارد. این گروه تحقیقاتی سوسپانسیون گلوتامین را با دوز ۲ گرم امینواسید بر متر مربع، دو بار در روز به‌کار برده و توصیه می‌کنند مصرف آن از روز شیمی درمانی شروع شده و حداقل تا ۲ هفته پس از آن ادامه یابد، چرا که مدت مصرف و تماس موضعی با دهان احتمالاً از متغیرهای مهم در بهبود استوماتیت است.

گلوتامین امینواسیدی است که به‌وفور در پلاسما یافت می‌شود. مصرف طبیعی خوراکی آن تقریباً یک گرم در روز بوده و بقیه توسط عضله از طریق واکنش گلوتامیناز ساخته می‌شود.

غلظت آن در پلاسما، عضله و موکوس پس از جراحی، عفونت و کمبود غذایی آن کاهش قابل توجهی نشان می‌دهد. گلوتامین توسط مجرای گوارشی هم از طریق غذا و هم از طریق انتقال آن از عضله اسکلتی به کبد حاصل می‌گردد. به علت اهمیت گلوتامین به عنوان یک حاصل نیتروژن و سوخت تنفسی برای انتروسیت‌های روده و سایر سلولهای سریع‌تکثیر شونده از قبیل لنفوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها این ماده می‌تواند به عنوان یک امینواسید ضروری منظور شود. کاهش مقادیر پلاسمایی گلوتامین در بیماران مبتلا به تومورهای بدخیم پستان، مجرای گوارشی و سر و گردن نشان داده شده ولی علت آن کاملاً روشن نگردیده است در کل به نظر می‌رسد فواید درمانی گلوتامین در ارتباط با بهبود سیستم‌های دفاعی میزبان و قدرت تحمل شیمی درمانی باشد.

منابع:

1. Sparreboom A. Preclinical pharmacokinetics of paclitaxel and docetaxel. *Anticancer Drugs*. 1998; 9 : 1 - 17.
2. Paridaens R. Vorozole (Rivizor): An active and well tolerated new aromatase inhibitor for the treatment of advanced breast cancer patients with prior tamoxifen exposure. *Anticancer Drugs*. 1998; 9 : 29 - 35.
3. Masteronardi L. Tamoxifen as a potential treatment of glioma. *Anticancer Drugs*. 1998; 9 : 581 - 586.
4. Sabichi A.L. Retinoids in the chemoprevention of bladder cancer. *Curr Opin Oncol*. 1998; 10: 479 - 484.
5. Anderson PM. Oral glutamine reduces the duration and severity of stomatitis after cytotoxic cancer chemotherapy. *cancer*. 1998; 83 : 1433 - 1439.