اس اومپرازول منیزیم

دکتر مرتضی ثمینی
استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ مقدمه

مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPIs) از طریق بلاک کردن آنزیم مسؤول برای انتقال فعال اسید به محوطه داخلی معده عمل می‌کنند. این آنزیم به‌نام آنزیم هیدروژن / پتاسیم آدنوزین تری‌فسفاتاز (H^+/K^+ ـ ATP_{ase}) یا پمپ پروتون نامیده می‌شود. اومپرازول اولین داروی این گروه در سال ۱۹۸۸ به بازار مصرف عرضه شد. بعد از این دارو، چهار عضو دیگر این گروه که شامل لانزوپرازول (۱۹۹۵)، ربپرازول (۱۹۹۹)، پانتوپرازول (۲۰۰۰) و اس‌اومپرازول (۲۰۰۱) تولید و وارد بازار مصرف شده‌اند. اومپرازول از سال ۲۰۰۳ در امریکا به صورت داروی OTC می‌باشد. PPIs برای درمان زخم‌های گوارشی (معدی و دوازدهه‌ای)، بیماری ریفلاکس معده به مری (GERD) و زخم‌های ناشی از دارو (مثل زخم‌های ایجاد شده توسط NSAIDs) مصرف می‌شوند. برای درمان زخم‌های گوارشی دربیماران HP مثبت، این داروها همراه آنتی‌بیوتیک‌ها مصرف می‌شوند تا H ـ پایلوری (که باعث ایجاد زخم‌های گوارشی می‌شود) ریشه‌کن شود. برای ریفلاکس معده به مری، که موجب سوزش پشت جناغ سینه و پس زدن اسید (acid regurgitation) می‌شود، انجمن گاستروآنترولوژی امریکا توصیه کرده که بیماران

ابتدا تغییراتی را در روش زندگی داده و از آنتاسیدها یا H_2 ـ بلاکرهای OTC استفاده‌کنند و در صورتی‌که این روش‌ها، علایم سوزش پشت جناغ سینه را برطرف نکند از PPI_s یا دوز زیاد H_2 ـ بلاکرها تجویز شود. اس‌اومپرازول انانتیومر–S اومپرازول است و Astra Zeneca ادعا کرده که کارایی این انانتیومر بیشتر از مخلوط راسمیک (اومپرازول) می‌باشد. اس‌اومپرازول در سال ۲۰۰۵ سومین داروی پرفروش (۵/۷ بیلیون دلار) بوده است.

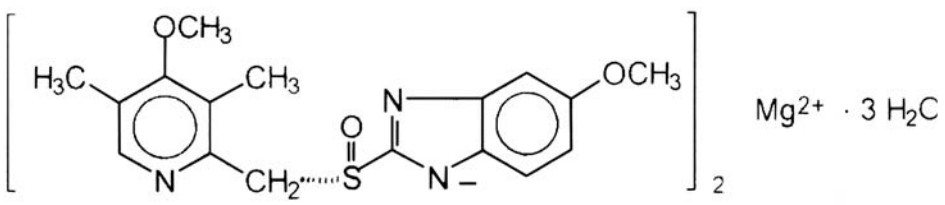
در انسان انانتیومر –S و در موش‌های صحرایی انانتیومر R قوی بوده ولی در سگ‌ها هر دو انانتیومر هم قدرت هستند. در متن مقاله به موارد تفاوت اس‌اومپرازول و اومپرازول اشاره شده است.

■ اس‌اومپرازول (Esomeprozole)

اس‌اومپرازول ایزومر چپ‌گرد یا ایزومرـS، اومپرازول است که مخلوط ایزومرهای راست‌گرد و چپ‌گرد می‌باشد. فرمول تجربی آن $(C_{17}H_{18}N_3O_3S)_2mg$ ،$3H_2O$ و وزن مولکولی آن به‌صورت تری‌هیدرات، ۷۶۷/۲ و به‌صورت آنیدر ۷۱۳/۱ می‌باشد. ساختار شیمیایی، اس‌اومپرازول در شکل (۱) نشان داده شده است.

ملح منیزیم دارو پودر کریستالیزه سفید و کم محلول در آب است. پایداری اومپرازول تابع pH است. در محیط اسیدی به سرعت تخریب می‌شود ولی در محیط قلیایی پایداری قابل قبول دارد. در pH = ۶/۸ (بافر) نیمه عمر ملح منیزیم در دمای 25^oc حدود ۱۹ ساعت و در دمای 37^oc حدود ۸ ساعت است.

اس‌اومپرازول به‌صورت کپسول‌های آهسته آزادکننده از راه خوراکی مصرف می‌شود که هر کپسول آن حاوی ۲۰ تا ۴۰ میلی‌گرم اس‌اومپرازول معادل ۲۲/۳ و ۴۴/۵ میلی‌گرم اس‌اومپرازول منیزیم تری‌هیدرات به‌صورت پلت‌های در روده



شکل ۱ ـ ساختار شیمیایی اس‌اومپرازول منیزیم تری‌هیدارته

باز شونده (enteric - coated pellets) می‌باشد. اس‌اومپرازول به‌صورت ملح سدیم برای تزریق داخل وریدی نیز تولید شده است. اس‌اومپرازول به علت تخریب سریع در محیط اسیدی معده، به‌صورت گرانول‌های بسیار کوچک انتریک ـ کووتد (پلت) ساخته شده در داخل کپسول قرار داده می‌شود.

■ فارماکوکینتیکس اس‌اومپرازول

کپسول‌های آهسته آزادکننده حاوی پلت‌های در روده باز شونده منیزیم‌اس‌اومپرازول است. این کپسول‌ها پس از مصرف در عرض ۱/۵ ساعت ایجاد حداکثر غلظت پلاسمایی Cmax می‌کنند. با افزایش دوز، غلظت حداکثر افزایش می‌یابد به‌طوری‌که با مصرف کپسول‌های ۴۰ میلی‌گرمی، AUC نسبت به مصرف کپسول‌های ۲۰ میلی‌گرمی، به سه برابر می‌رسد. با مصرف یک دوز ۴۰ میلی‌گرمی، بهره‌دهی بیولوژیک ۶۴ درصد است که با مصرف مکرر روزی یک‌بار به ۹۰ درصد می‌رسد. بهردهی بیولوژیک اومپرازول ۳۰ تا ۴۰ درصد است. اس‌اومپرازول باید حداقل یک ساعت قبل از غذا خورده شود زیرا پس از مصرف دوز واحد ۴۰ میلی‌گرمی اس‌اومپرازول همراه غذا، AUC آن ۴۳ تا ۵۳ درصد کاهش می‌یابد. اس‌اومپرازول در پلاسما، ۹۷ درصد به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود، حجم توزیع آن در حالت پایدار حدود ۱۶ لیتر است.

اس‌اومپرازول در کبد وسیعاً توسط سیستم انزیمی سیتوکرم P۴۵۰ به‌ویژه ایزوآنزیم CYP۲C۱۹ متابولیزه می‌شود. متابولیت‌های آن فاقد فعالیت ضدترشحی (antisecretory activity) هستند. ایزو آنزیم CYP۲C۱۹، در متابولیسم اس‌اومپرازول پلی‌مورفیسم نشان می‌دهد به‌طوری‌که ۳ درصد قفقازی‌ها و ۱۵ تا ۲۰ درصد آسیایی‌ها poor metabolizers این دارو می‌باشند. نسبت AUC در این مردم نسبت به AUC بقیه مردم (extensive metabolizers) در غلظت پایدار (Css) حدود دو برابر می‌باشد. ایزومرهای S و R اومپرازول با دوزهای اکی‌مولار، در کبد به‌طور متفاوت متابولیزه می‌شوند و در نتیجه غلظت پلاسمایی ایزومر S بیشتر از ایزومر R می‌باشد. نیمه عمر حذف اس‌اومپرازول حدود ۱ تا ۱/۵ ساعت است. نیمه عمر اومپرازول ۰/۵ تا ۱ ساعت است.

کمتر از یک درصد ترکیب مادر از ادرار دفع می‌شود. حدود ۸۰ درصد دوز خوراکی اس‌اومپرازول به‌صورت متابولیت‌های غیرفعال (متابولیت‌های هیدروکسیله و دمتیله) از ادرار و بقیه به‌صورت متابولیت‌های غیرفعال از مدفوع دفع می‌شود.

تعدیل دوز اس‌اومپرازول براساس سن و جنس ضرورتی ندارد. در بیماران مبتلا به نارسایی کبدی خفیف تا متوسط، AUC در محدوده بیماران با کبد سالم بوده ولی در بیماران مبتلا به نارسایی کبدی شدید، AUC دو یا سه برابر بیشتر از افراد با کبد نرمال است و لذا فقط در این بیماران، دوز دارو نباید روزانه بیش از ۲۰ میلی‌گرم باشد. با توجه به این‌که فقط یک درصد دارو به‌صورت دست نخورده از ادرار دفع می‌شود نیازی به تعدیل دوز دارو در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی نمی‌باشد.

Indication	Dose	Frequency
Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)		
Healing of Erosive Esophagitis	20 mg or 40 mg	Once Daily for 4 to 8 Weeks
Maintenance of Healing of Erosive Esophagitis	20 mg	Once Daily
Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease	20 mg	Once Daily for 4 Weeks
Risk Reduction of NSAID-Associated Gastric Ulcer	20 mg or 40 mg	Once Daily for up to 6 months
***H. pylori* Eradication to Reduce the Risk of Duodenal Ulcer Recurrence**		
Triple Therapy:		
NEXIUM	40 mg	Once Daily for 10 Days
Amoxicillin	1000 mg	Twice Daily for 10 Days
Clarithromycin	500 mg	Twice Daily for 10 Days
Pediatric Use		
12 to 17 Year Olds		
Short-term treatment of GERD	20 mg or 40 mg	Once Daily for up to 8 weeks

جدول ۱ ـ برنامه توصیه شده برای مصرف اس‌اومپرازول (Nexium)

■ اثر توام درمانی با آنتی‌بیوتیک‌ها در فارماکوکینتیکس اس‌اومپرازول

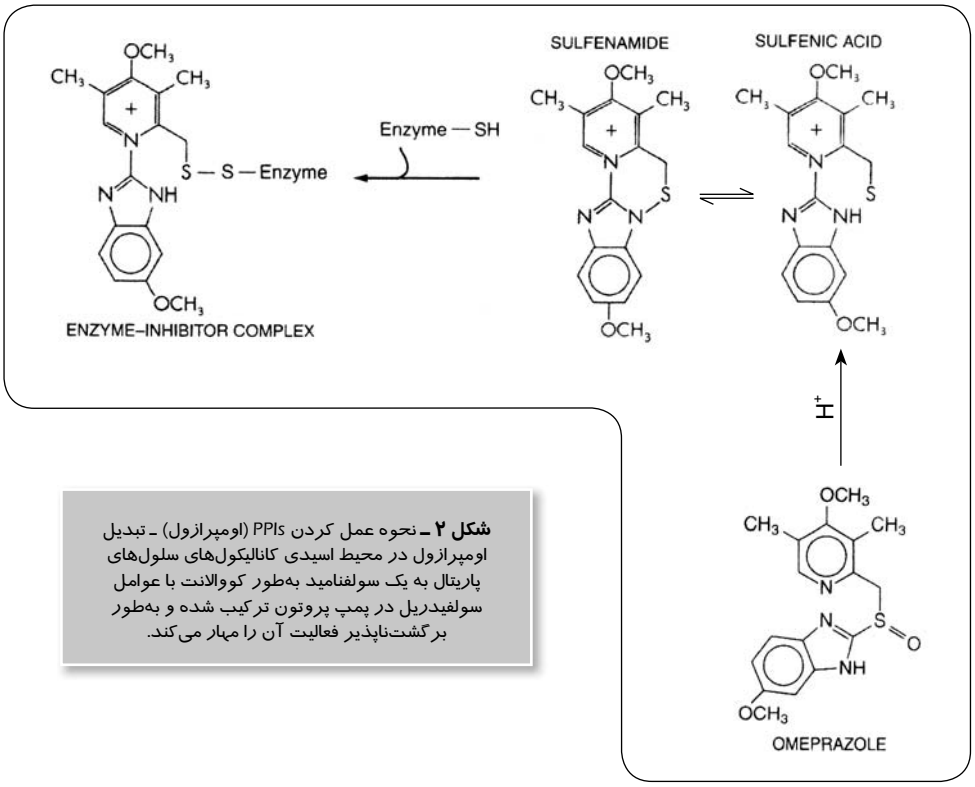
مصرف اس‌اومپرازول منیزیم روزی ۴۰ میلی‌گرم همراه با ۵۰۰ میلی‌گرم کلاری‌ترومایسین دو بار در روز و ۱۰۰۰ میلی‌گرم آموکسی‌سیلین ۲ بار در روز به مدت ۷ تا ۱۷ روز در افراد سالم، باعث افزایش ۷۰ درصدی AUC و ۱۸ درصدی C_{max} برای اس‌اومپرازول شده است (در مقایسه با اس‌اومپرازول تنها). در طول این درمان سه‌گانه (triple combination) در پارامترهای فارماکوکینتیکی آنتی‌بیوتیک‌ها تغییر قابل توجهی ایجاد نمی‌شود.

■ مکانیسم اثر اس‌اومپرازول

این دارو یک مهارکننده قوی پمپ پروتون است که با مهار اختصاصی H^+/K^+-ATP_{ase} در سلول‌های پاریتال (اسیدساز) معدی، باعث متوقف شدن ترشح اسید معده می‌شود. ایزومرهای S و R اومپرازول در محوطه اسیدی سلول‌های پاریتال پروتونه شده و تبدیل به مهارکننده فعال به‌نام سولفنامید اکایرال (achiral sulphenamide) می‌شوند. این دارو با اثر اختصاصی روی پمپ پروتون، مرحله آخر تولید اسید را بلاک کرده و لذا اسیدیته معده را کاهش می‌دهد. این اثر تا حد ۲۰ تا ۴۰ میلی‌گرم در روز وابسته به دوز بوده و باعث مهار ترشح اسید معدی می‌شود. شکل (۲) نحوه مهار پمپ پروتون توسط دارو را نشان می‌دهد.

■ دوز و روش مصرف اس‌اومپرازول

کپسول‌های آهسته آزادکننده دارو باید به‌صورت



شکل ۲ ـ نحوه عمل کردن PPIs (اومپرازول) ـ تبدیل اومپرازول در محیط اسیدی کانالیکول‌های سلول‌های پاریتال به یک سولفنامید به‌طور کووالانت با عوامل سولفیدریل در پمپ پروتون ترکیب شده و به‌طور برگشت‌ناپذیر فعالیت آن را مهار می‌کند.

کامل بعلیده شوند و مناسب‌ترین زمان یک ساعت قبل از غذا می‌باشد. دوزهای توصیه شده در جدول شماره (۱) درج شده است.

برای بیمارانی که بلعیدن کپسول مشکل باشد می‌توان محتویات کپسول را در یک قاشق غذاخوری applesauce افزوده و مخلوط کرده و بدون جویدن بلعیده شود.

■ مصرف در دوران حاملگی

مطالعات تراتولوژیک در موش‌های صحرایی با دوزهای ۵۷ برابر دوز انسان و در خرگوش‌ها با دوزهای ۳۵ برابر دوز انسان انجام شده و هیچ‌گونه آسیب روی جنین مشاهده نشده است. مطالعات کافی و خوب کنترل شده در خانم‌های حامله وجود ندارد. به‌علت این‌که مطالعات روی حیوانات حامله همیشه پیش‌بینی‌کننده خوب برای پاسخ در انسان نیستند، اس‌اومپرازول در خانم‌های حامله فقط باید در مواردی مصرف شود که بیمار نیاز واقعی به درمان داشته باشد. اس‌اومپرازول در گروه B ، PRF قرار دارد. در برنامه درمان سه‌گانه کلاری‌ترومایسین نباید در خانم‌های حامله مصرف شود مگر آن‌که درمان آلترناتیو وجود نداشته باشد. در مطالعات تراتولوژیک با اومپرازول در موش‌های صحرایی و خرگوش‌ها نیز دلیلی برای خطر تراتوژنیک وجود نداشته است. مطالعات کافی و خوب کنترل شده روی خانم‌های حامله با اومپرازول نیز وجود ندارد ولی گزارشات به‌ندرت موردی درباره وقوع ناهنجاری‌های مادرزادی در بچه‌هایی که مادرشان در طول حاملگی از اومپرازول استفاده کرده، دریافت شده است.

■ موتاژنیسیته‌وکارسینوژنیسیته (سرطان‌زایی)

اس‌اومپرازول در تست موتاسیون Ames، تست Chromosome aberration سلول مغز استخوان موش صحرایی و تست میکرونوکلئوس موش سوری در داخل بدن منفی بوده ولی در تست chromosome aberration لنفوسیت انسانی در خارج بدن مثبت بوده است. برای اومپرازول تست chromosome aberration سلول مغز استخوان موش سوری در داخل بدن و تست میکرونوکلئوس موش سوری مثبت بوده است.

■ اسامی تجارتی موجود اس‌اومپرازول

این دارو به اسامی تجارتی (brand names) مختلف مثل Esopral, Lucen, Nexium, Zoleri, Sompraz و Axagon عرضه شده است.

منابع

1. Astra Zeneca monograph Esomeprazole magnesium (Nexium); 2006: 1 - 24.

2. Brunton L. Goodman and Gilman's manual of pharmacology and therapeutics; 2008: 621 - 623.

3. McDonagh MS. Carson S. Drug class Review on proton pump inhibitors; 2004: 1 - 5.

4. http://en.wikipedia,org/wiki/Esomeprazole