

اس اومپرازول منیزیم

دکتر مرتضی شمینی

استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ مقدمه

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 در بیماران HP مثبت، این داروها همراه آنتی‌بیوتیک‌ها مصرف می‌شوند تا H₂ - پیلوری (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 آمریکا توصیه کرده که بیماران

مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPIs) از طریق بلاک کردن آنزیم مسؤوول برای انتقال فعال اسید به محوطه داخلی معده عمل می‌کنند. این آنزیم به نام آنزیم هیدروژن / پتاسیم آدنوزین تری فسفاتاز ($H^+/K^+ - ATP_{ase}$) 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)، ریبپرازول (۱۹۹۹)، پانتوپرازول (۲۰۰۰) و اس اومپرازول (۲۰۰۱) تولید و وارد بازار مصرف شده‌اند. اومپرازول از سال ۲۰۰۳ در آمریکا به

ابتدا تغییراتی را در روش زندگی داده و از آنتاسیدها یا H_2 - بلاکرهاى OTC استفاده کنند و در صورتی که این روش‌ها، علایم سوزش پشت جناغ سینه را برطرف نکند از PPI یا دوز زیاد H_2 - بلاکرها تجویز شود. اس‌اومپرازول انانتیومر S- اس‌اومپرازول 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.

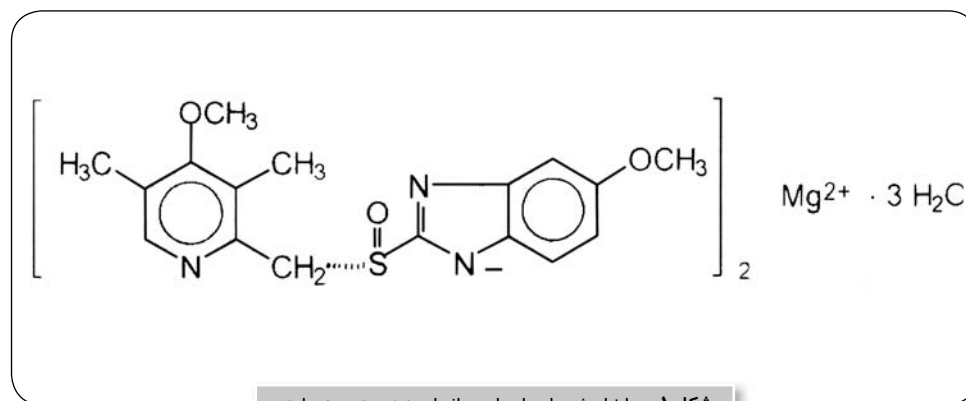
■ اس‌اومپرازول (Esomeprozole)

اس‌اومپرازول ایزومر چپ‌گرد یا ایزومر-S،

اومپرازول است که مخلوط ایزومرهای راست‌گرد و چپ‌گرد می‌باشد. فرمول تجربی آن $C_{17}H_{18}N_2O_3S$ و وزن مولکولی آن به صورت تری‌هیدرات، ۷۶۷/۲ و به صورت 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 $pH = 6/8$ (بافر) نیمه عمر ملح منیزیم در دمای $25^{\circ}C$ حدود ۱۹ ساعت و در دمای $37^{\circ}C$ حدود ۸ ساعت است.

اس‌اومپرازول به صورت 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 به صورت پلت‌های در روده



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

■ فارماکوکینتیکس اس اومپرازول

کپسول‌های آهسته آزادکننده حاوی پلت‌های در روده باز شونده منیزیم اس اومپرازول است. این کپسول‌ها پس از مصرف در عرض ۱/۵ ساعت ایجاد حداکثر غلظت پلاسمایی C_{max} می‌کنند. با افزایش دوز، غلظت حداکثر افزایش می‌یابد به طوری که 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. بهره‌دهی بیولوژیک اومپرازول ۳۰ تا ۴۰ درصد است. اس اومپرازول باید حداقل یک ساعت قبل از غذا خورده شود زیرا پس از مصرف دوز واحد ۴۰ میلی‌گرمی اس اومپرازول همراه غذا، AUC آن ۴۳ تا ۵۳ درصد کاهش می‌یابد. اس اومپرازول در پلاسما، ۹۷ درصد به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود، حجم توزیع آن در حالت پایدار حدود ۱۶ لیتر است.

اس اومپرازول در کبد وسیعاً توسط سیستم آنزیمی سیتوکرم P۴۵۰ به ویژه ایزوآنزیم CYP۲C۱۹ متابولیزه می‌شود. متابولیت‌های آن فاقد فعالیت

ضدترشحاتی (antisecretory activity) هستند. ایزو آنزیم CYP۲C۱۹، در متابولیسم اس اومپرازول پلی‌مورفیک نشان می‌دهد به طوری که 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 اس اومپرازول 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 اس اومپرازول به صورت متابولیت‌های غیرفعال (متابولیت‌های هیدروکسیله و دمتیله) از ادرار و بقیه به صورت متابولیت‌های غیرفعال از مدفوع دفع می‌شود.

تعدیل دوز اس اومپرازول 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 این که فقط یک درصد دارو به صورت 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
<i>H. pylori</i> Eradication to Reduce the Risk of Duodenal Ulcer Recurrence		
<i>Triple Therapy:</i>		
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 - برنامه توصیه شده برای مصرف اس‌اومپرازول (Nexium)

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.

■ اثر توام درمانی با آنتی‌بیوتیک‌ها در فارماکوکینتیکس اس‌اومپرازول

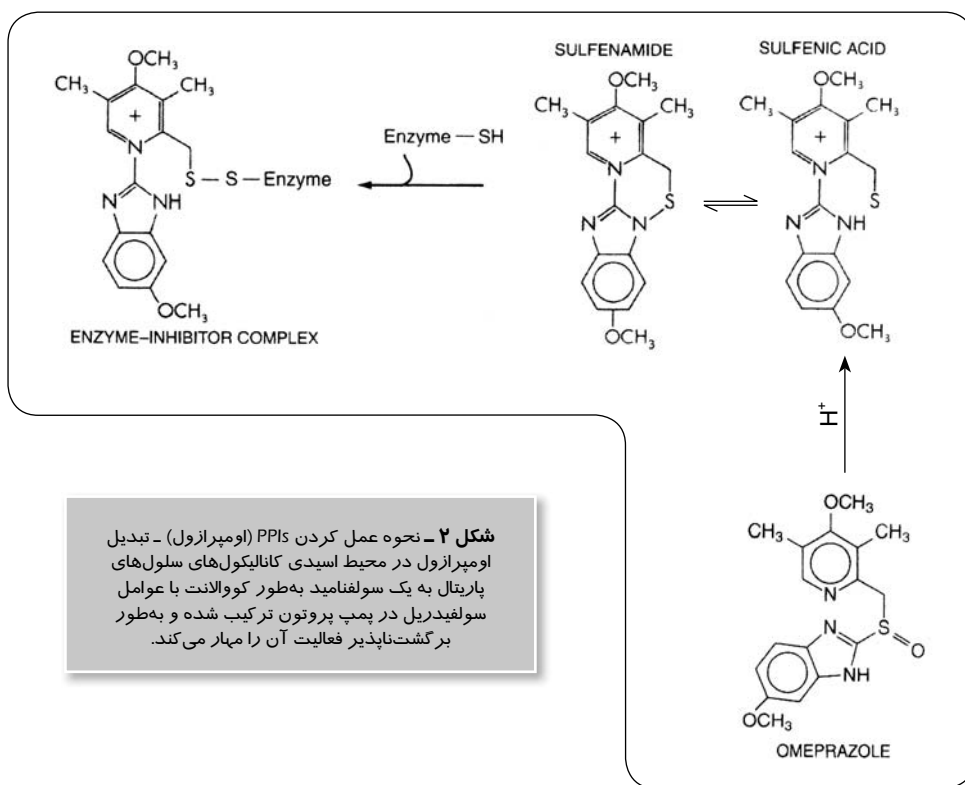
مصرف اس‌اومپرازول منیزیم روزی ۴۰ میلی‌گرم همراه با ۵۰۰ میلی‌گرم کلاری‌ترومایسین دو بار در روز و ۱۰۰۰ میلی‌گرم آموکسی‌سیلین ۲ بار در روز به مدت ۷ تا ۱۷ روز در افراد سالم، باعث

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 ترشح اسید معدی می‌شود. شکل (۲) نحوه مهار پمپ پروتون توسط دارو را نشان می‌دهد.

■ **دوز و روش مصرف اس اومپرازول**
 کپسول‌های آهسته آزادکننده دارو باید به صورت

■ **مکانیسم اثر اس اومپرازول**

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 به نام سولفنامید اکایرال (achiral sulphenamide) می‌شوند. این دارو با اثر اختصاصی روی پمپ



شکل ۲ - نحوه عمل کردن PPIs (اومپرازول) - 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.

■ موتاژنیسیته و کارسینوژنیسیته (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 لئوسیت انسانی در خارج بدن مثبت بوده است. برای اس‌اومپرازول تست Chromosome aberration سلول مغز استخوان موش سوری در داخل بدن و تست میکرونوکلئوس موش سوری مثبت بوده است.

■ **اسامی تجارتي موجود اس‌اومپرازول**
این دارو به اسامی تجارتي (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>

کامل بلعیده 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 این که 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 آن که درمان آلترناتیو وجود نداشته باشد. در مطالعات تراتولوژیک با اس‌اومپرازول در موش‌های صحرایی و خرگوش‌ها نیز دلیلی برای خطر تراتوژنیک وجود نداشته است. مطالعات کافی و خوب کنترل شده روی خانم‌های حامله با اس‌اومپرازول نیز وجود ندارد ولی گزارشات به‌ندرت موردی درباره وقوع ناهنجاری‌های مادرزادی در بچه‌هایی که مادرشان در طول حاملگی از اس‌اومپرازول استفاده کرده، دریافت شده است.