

آشنایی با داروی ممانتنین

دکترویدا بهزاد

مرکز اطلاعات دارویی و ثبت عوارض جانبی داروها، بیمارستان قائم (عج)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

با بلوک رسپتورهای NMDA اثرات مهاری اعمال می‌کند. به این ترتیب نورون از ورود بیش از حد یون کلسیم محافظت می‌شود که به نظر می‌رسد یکی از مکانیسم‌های مسئول در مرگ نورونی باشد.

■ فارماکوکینتیک

ممانتنین پس از مصرف خوراکی به سرعت و به طور کامل از دستگاه گوارش جذب می‌شود. غذا بر جذب دارو اثری ندارد. در طی ۷-۳ ساعت به حد اکثر غلظت سرمی خود می‌رسد. حدود ۴۵ درصد به پروتئین‌های پلاسمای اتصال می‌یابد. حجم توزیع دارو 0.52 L/Kg است. غلظت بالایی از دارو در مغز به خصوص لوب تمپورال، هیپوتالاموس و پوتنز وارد می‌شود. غلظت دارو در مایع مغزی-نخاعی در ارتباط با سطح سرمی دارو است و یک نسبت $0.52 = \text{CSF/Serum}$ گزارش شده است. به هر حال نمی‌توان ارتباط دقیقی را تعیین کرد زیرا راه مصرف، مدت مصرف و میزان دوز مصرفی بین افراد مختلف روی این نسبت تاثیر می‌گذارد. این دارو در حد کمی در کبد متabolized می‌شود. قسمت عمده‌ای از یک دوز تجویز شده (۵۷ تا ۸۲ درصد) بدون تغییر از راه ادرار دفع می‌شود. نیمه عمر نهایی دارو ۶۰ تا ۸۰ ساعت است.

■ ساختمان شیمیایی

این دارو مشتق از آماتانتین است. نام شیمیایی دارو adamantanamine hydrochloride دارو DMAA-3,5-Dimethyl می‌باشد.

■ مکانیسم اثر

ممانتنین یک آنتاگونیست غیررقابتی با میل ترکیبی کم بر گیرنده‌های N-متیل- D -آسپاراتات (NMDA) است. میل ترکیبی دارو به گیرنده‌های گابا، بنزو دیازپین، دوپامین، آدرنرژیک، هیستامین، گلایسین، کانال‌های وابسته به ولتاژ کلسیم، سدیم یا پتاسیم کم یا ناچیز است. این دارو با قدرتی مشابه روی گیرنده‌های سروتونین ۵-HT3 اثر می‌کند و نیز گیرنده نیکوتینی استیل کولین را با قدرت کمتری مسدود می‌نماید.

به نظر می‌رسد دارو مکانیسم دوگانه دارد. در سطح رسپتور این دارو با اتصال به گیرنده گلوتامات سبب تغییر فعالیت سیستم می‌شود و در شرایط کمبود آزاد شدن گلوتامات، سبب بهبود عملکرد سیستم شده و فعالیت نورونی را افزایش می‌دهد. به هر حال در شرایط پاتولوژیک که با افزایش آزادسازی پیش‌سیناپسی گلوتامات همراه است، ممانتنین

■ کاربرد بالینی

این دارو برای درمان فراموشی از نوع آلزایمر در حد متوسط تا شدید به کار می‌رود. از این دارو در درمان بیماری پارکینسون، مولتیپل اسکلروزیس، دماسن، صدمات مغزی یا شرایط کما نیز استفاده شده است. تنها مصرف دارو در درمان بیماری آلزایمر، مورد تایید سازمان نظارت بر غذا و داروی آمریکا (FDA) قرار گرفته است.

پیش‌بینی اثربخشی این دارو در بیماران با مشکل آلزایمر تا حدودی دشوار است، چون افراد مختلف پاسخ‌های متفاوتی از خود نشان می‌دهند. بررسی‌های انجام شده نشان داده که مماننتین داروی موثری است، اما نه به طور همگانی، ولی تعدادی از بیماران با گذشت زمان از آن بهره می‌گیرند. در مصرف خوراکی پاسخ اولیه به دارو ۱۴ روز طول می‌کشد. در مجموع باید در نظر داشته باشیم که این دارو سبب به تأخیر انداختن پیشرفت بیماری می‌شود و بیماری پیشرفت‌ه را درمان نمی‌کند.

■ نحوه مصرف دارو

این دارو باید با مقدار کم شروع شود و بر حسب پاسخ بیمار و تحمل نسبت به دارو، دوز مصرفی افزایش یابد.

هفته اول: ۵ میلی‌گرم یک بار در روز

هفته دوم: روزانه ۱۰ میلی‌گرم (۵ میلی‌گرم صبح و ۵ میلی‌گرم ظهر)

هفته سوم: روزانه ۱۵ میلی‌گرم (۱۰ میلی‌گرم صبح و ۵ میلی‌گرم ظهر)

هفته چهارم: روزانه ۲۰ میلی‌گرم (۱۰ میلی‌گرم

صبح و ۱۰ میلی‌گرم ظهر)

حداکثر دوز مصرفی دارو ۳۰ میلی‌گرم در روز است. توصیه می‌شود بین افزایش دوز مصرفی حتی هفته فاصله باشد. دارو با صبحانه و ناهار مصرف شود و پس از ساعت ۲ عصر مصرف نشود.
دوز تزریقی دارو با ۱۰ میلی‌گرم در روز شروع می‌شود و به تدریج افزایش می‌یابد تا به حد ۲۰ الی ۳۰ میلی‌گرم در روز برسد.
دوز نگهدارنده خوراکی یا تزریقی در کودکان ۴ الی ۱۴ سال، 5mg/kg/day است.
در رابطه با مصرف دارو در کودکان و زنان شیرده، اطلاعات کافی در دست نیست.

■ ملاحظات فارماکوکینتیک

از آنجا که قسمت عمده‌ای از داروی مماننتین بدون تغییر از راه کلیه دفع می‌شود، لذا در بیماران با نارسایی کلیه، کاهش دوز مصرفی توصیه شده است. دوز دارو باید بر حسب پاسخ بالینی و عملکرد کلیوی تنظیم شود. در بیماران با نارسایی شدید کلیوی، مصرف دارو توصیه نمی‌شود.

داروی مماننتین به میزان کمی در کبد متabolیزه می‌شود. لذا در بیماران با نارسایی کبدی، نیازی به کاهش دوز مصرفی نیست.

■ توجهات

□ کنتراندیکاسیون

- ۱- حساسیت نسبت به مماننتین یا آماتادین
- ۲- در بیماران مبتلا به نارسایی شدید کلیه
- ۳- مصرف در دوران شیردهی

■ تداخلات دارويي

چون ممانтин به ميزان كمی در بدن متاپوليزه می شود و بخش زیادی از دارو بدون تغيير وارد ادرار می گردد، لذا احتمال تداخل با داروهایی که توسط آنزیم های سیتوکروم P450 متاپوليزه می شوند، وجود ندارد.

داروهای قلیابی کننده ادرار نظیر مهارکننده کربونیک ایندراز و بی کربنات سدیم، ۸۰ درصد دفع ممانтин را کاهش می دهدند و به علت بالا رفتن غلظت دارو در پلاسمما، ممکن است عوارض ناشی از آن بیشتر رخ دهد. به علاوه داروهایی که از طریق تراوش لوله ای از کلیه ها دفع می شونند، مانند هیدروکلرتیازید، تریامترن، سایمتیدین، رانیتیدین، کینیدین و نیکوتین ممکن است در دفع داروی ممانтин تداخل به وجود آورند و باعث افزایش غلظت پلاسمایی دارو شوند.

■ اسامي تجارتی

مانتين که نام ژنريک دارو است، با نام های تجارتی مختلف ساخته شده است که در آمریکا به نام NAMENDA و در اروپا به نام های AXURA و EBIXA عرضه شده است.

■ احتیاطات

- ۱- در نارسایی خفیف کلیه (کاهش دوز مصرفی)
- ۲- در بیماران با سابقه تشنج
- ۳- در بیماران با سابقه شدید گیجی
- ۴- در مصرف هم زمان با سایر داروهای سیستم اعصاب مرکزی
- ۵- در بیماران با سابقه بیماری قلبی

■ عوارض جانبی

از عوارض قلبی - عروقی دارو می توان به افزایش فشار خون (۴ درصد) و تاکیکاردي اشاره کرد. عمدہ عارضه دارو مربوط به سیستم اعصاب مرکزی است که از آن جمله می توان به بیقراری، هیجان، لرزش، افسردگی، بی خوابی، افزایش یا کاهش فعالیت حرکتی، گیجی و سردرد اشاره کرد. به نظر می رسد که این عوارض به دوز مصرفی بستگی دارد. در طی مطالعات بالینی مواردی به صورت سایکوز، هالوسیناسیون و کاهش آستانه تشنج گزارش شده است.

تهوع، استفراغ، اسهال، یبوست، بی اشتہایی، خشکی دهان، تاری دید، افزایش یا کاهش وزن، افزایش ترشح بزاق و تعریق در بیماران مصرف کننده دیده شده است.

سرفه (۴ درصد)، تنگی نفس (۲ درصد)، بروننشیت، عفونت های مجرای فوکانی تنفسی، تکرر ادرار، عفونت مجرای ادراری، درد پشت (۳ درصد) و دردهای استخوانی از دیگر عوارض گزارش شده به دنبال مصرف داروی ممانتين است.

منابع

1. Product information: NamendaTM, memantine hydrochloride. Forest Phramaceuticals, Inc. St. Louis, MO (PI revised 10/2003) reviewed 11/2003.

2. Reisberg B. Doody R. Stoffler A. Memantine in moderate to severe Alzheimer disease. NEnglJ Med. 2003; 348(14): 1333-1341.