

## پروپاستامول «فرمولاسیون داخل وریدی پاراستامول»

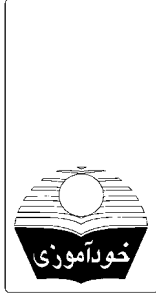
دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### ■ مقدمه

تحمل نمی‌کنند ۶- ارجحیت در بچه‌های مبتلا به عفونت‌های ویروسی ۷- دارای اثر Opioid sparing بوده و در تسکین دردهای بعد از جراحی موثر می‌باشد. با توجه به این که پاراستامول در آب خیلی کم محلول است و مصرف آن از راه داخل وریدی برای ایجاد اثر ضددردی سریع و قابل اطمینان در بیماران جراحی شده (Surgical Patients) لزوم وجود فرم تزریقی آن را می‌طلبد امروزه پروپاستامول که پیش داروی پاراستامول است ساخته شده است. پیش داروها پیش‌سازهای غیرفعال هستند که در بدن متابولیزه شده و متابولیت فعال ایجاد می‌کنند. امروزه پیش داروها به منظوره‌های مختلف برای

پاراستامول یا استامینوفن از پرمصرف‌ترین داروهای ضد درد و تب‌بر غیر اویوییدی است که فعالیت ضدالتهابی و ضدپلاکتی ضعیفی دارد. مزایای آن نسبت به آسپیرین شامل ۱- تحت تاثیر قرار ندادن غلظت اسید اوریک خون و قابل مصرف بودن همراه پروبنسید در بیماران نقرسی ۲- تاثیر کم بر فانکشن پلاکت‌ها در مقایسه با آسپیرین ۳- قابل مصرف بودن در بیماران دچار به عدم تحمل به آسپیرین ۴- ارجحیت در بیماران مبتلا به هموفیلی و زخم‌های گوارشی ۵- ارجحیت در بیماران مبتلا به برونکواسپاسم که آسپیرین را

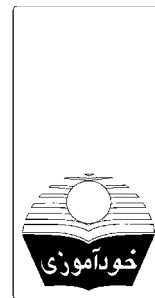


تحمل می‌شود. پروپاستامول تحت نام تجارتي (Prodafalgan) عرضه شده است.

#### ■ پروپاستامول و دردهای پس از جراحی

رژیم های آنالژژیک توام (Combined analgesic regimens) برای کنترل بهتر درد و کاهش اثرات جانبی پس از جراحی پیشنهاد شده است. پاراستامول داروی ضد درد خوبی برای درد پس از جراحی (Postoperative period) است. وقتی این دارو از راه خوراکی یا رکتال به صورت رژیم درمانی منظم تجویز می‌شود نیاز به داروی ضد درد اوپیویدی ۲۰ تا ۳۰ درصد کاهش می‌یابد. یک گرم پروپاستامول در بدن ۰/۵ گرم پاراستامول ایجاد کرده و در جراحی اورتوپدیک نیاز به اوپیوید (Postoperative opioid requirment) را حدود ۴۶ درصد کاهش داده است به این معنی که پروپاستامول در تسکین دردهای پس از جراحی اثر Opioid-sparing بسیار خوب دارد. حداکثر اثر آن پس از مصرف داخل وریدی با غلظت پلاسمایی ۱۵ میلی‌گرم در لیتر، ایجاد می‌شود. این غلظت با دوز داخل وریدی ۵mg/kg پاراستامول (۱۰mg/kg پروپاستامول) ایجاد می‌گردد. پروپاستامول با کتوپروفن و NSAIDs دیگر اثر ادیتیو (additive) داشته و شدت درد پس از جراحی اورتوپدیک را کاهش داده و نیاز به داروهای اوپیویدی (مورفین) را کاهش می‌دهد. ایجاد بی‌دردی پس از جراحی‌ها

غلبه بر خاصیت نامطلوب داروها ساخته می‌شوند. پیش دارو پس از پشت سر گذاشتن مرحله‌ای که برای آن عیب به حساب می‌آید متحمل متابولیسم شده و داروی فعال تولید می‌کند. اهداف مختلف برای ساختن پیش داروها وجود دارد که مهم‌ترین آن‌ها شامل افزایش دادن حلالیت در آب دارو برای قابل تزریق وریدی کردن آن و برای افزایش دادن بهره‌دهی بیولوژیک، برای کاهش دادن سمیت دارو، برای پوشاندن طعم بد دارو، برای قابل دسترس کردن دارو به محل اثرش، برای افزایش دادن طول اثر دارو، برای افزایش دادن پایداری دارو در معده و غیره می‌باشند. پروپاستامول (پیش داروی پاراستامول) با نخستین هدف ذکر شده ساخته شده است. این پیش دارو، استر N و N-دی‌اتیل گلایسین پاراستامول است که به صورت ملح هیدروکلراید در آب به خوبی محلول بوده و می‌تواند پس از تزریق وریدی توسط استراژهای غیراختصاصی پلاسمای فوراً به پاراستامول هیدرولیز شود. یک گرم پروپاستامول پس از هیدرولیز ۰/۵ گرم پاراستامول تولید می‌کند. در یک مطالعه نشان داده شده که سطح زیر منحنی غلظت در برابر زمان راه تزریقی به طور قابل توجهی بیشتر از راه خوراکی است (بهره‌دهی بیولوژیک پاراستامول خوراکی ۸۲ درصد است). همچنین نشان داده شده که انفوزیون پروپاستامول در عرض ۱۵ دقیقه (Short iv infusion) بهتر از تزریق بولوس در عرض ۲ دقیقه (2-min bolus injection)

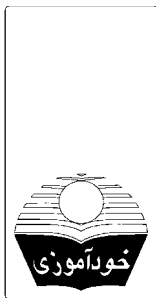


مودال برای کنترل درد پس از سزارین موثرتر از مصرف تنهای این داروها است. مطالعات متعدد پس از انواع مختلف جراحی، امروزه نشان داده که پروپاستامول یک داروی جانشین سودمند برای داروهای NSAID به عنوان مکمل اویپوئیدها در کنترل درد با شدت متوسط تا شدید پس از جراحی می باشد. در بچه ها نیز به دنبال جراحی استفاده از انفوزیون پروپاستامول (30mg/kg)، اثر ضددردی قابل توجهی ایجاد کرده است. در یک مطالعه clinical trial، اثر ضددردی پروپاستامول در جراحی های دندان پزشکی با مورفین مقایسه شده و نتیجه گیری شده که پروپاستامول داخل وریدی (۲ گرم و به دنبال آن ۱ گرم) اثر ضددردی قابل توجه داشته که متفاوت از اثر مورفین عضلانی (۱۰ میلی گرم و سپس ۵ میلی گرم) بوده و قابلیت تحمل آن نیز بهتر بوده است.

#### ■ پروپاستامول به عنوان داروی تب بر

تب یکی از علائم عادی در بیماران با وضعیت بحرانی است که می تواند به یک عفونت یا یک پاسخ التهابی سیستمیک مربوط باشد. معمولاً وقتی دمای بدن به بالاتر از ۳۸/۵ درجه سانتی گراد برسد سعی می شود که با استفاده از یک روش، دمای بدن را پایین آورد. عقیده بر این است که از بین بردن تب باعث کم شدن نیاز متابولیکی بیمار و در نتیجه کم شدن مصرف اکسیژن به وسیله میوکارد و مغز

با مصرف توام داروهای ضد درد برای ایجاد اثر ضددردی سینرژستیک با حداقل اثر جانبی مورد مطالعه قرار گرفته و نشان داده شده که مصرف توام داروهای NSAID با مورفین می تواند نیاز مورفین را ۲۵ تا ۷۵ درصد کاهش دهد. در یک مطالعه نشان داده شده که در جراحی دیسک (disk surgery) در بیمارانی که مورفین و پروپاستامول دریافت کرده اند، استفاده از کتوپروفن همراه پروپاستامول ۶۰ درصد اثر morphine sparing داشته و کیفیت آنالژزیا پس از جراحی در بیمارانی که پروپاستامول دریافت کرده اند بهتر بوده است به این جهت پیشنهاد شده که برای تسکین درد پس از جراحی موضوع balanced postoperative analgesia مورد توجه قرار گیرد. اثرات جانبی اویپوئیدها به ویژه ایجاد تضعیف تنفس از موانع اصلی رسیدن به دوز کافی آن ها برای ایجاد آنالژزیای مناسب است و مصرف داروهای ضد درد غیر اویپوئیدی همراه مورفین، با ایجاد اثر opioid sparing باعث اصلاح آنالژزیای می شود. درمان درد با چند دارو پس از سزارین (postcesarean) برای کنترل درد مورد حمایت بوده و مستلزم استفاده از ترکیبی از داروها با مکانیسم اثرهای متفاوت می باشد که هدف آن دسترسی به آنالژزیای مطلوب از طریق اثر جمع شونده یا سینرژستیک با دوزهای کوچک اویپوئیدها و کاهش اثرات جانبی آن ها می باشد. دیکلوفناک و پروپاستامول محل اثر متفاوت دارند و مصرف توام آن ها به عنوان قسمتی از روش مولتی -

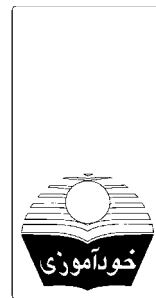


شده و باعث بهتر شدن وضع بیمار می‌شود به‌ویژه اگر بنا به دلایلی مثل یک بیماری قلبی یا وجود یک عفونت، عملکرد میوکارد نرمال نباشد یا در مرحله حاد آسیب مغزی، اثر زیان‌آور همودینامیکی و متابولیکی تب، به‌طور ویژه‌ای نامطلوب باشد. اثر تب‌بری پاراستامول از طریق مرکزی واسطه‌گری شده در یک مطالعه پس از تزریق وریدی ۲ گرم پروپاستامول، غلظت پاراستامول در CSF سه تا چهار ساعت بعد از تزریق به حداکثر رسیده است. در یک مطالعه که در سال ۲۰۰۴ در بخش‌های ICU بیمارستان‌های سوئیس انجام گرفته دو داروی دی‌پیرون و پروپاستامول را به‌عنوان روش‌های فارماکولوژیک و سرد کردن انتهای بدن (external cooling) را به‌عنوان روش فیزیکی برای از بین بردن تب از جنبه‌های مختلف یعنی تأثیرات متابولیکی و دینامیکی با هم مقایسه کرده‌اند و تفاوت‌های مشاهده شده بین این سه روش به شرح زیر بوده است: متامی‌زول (دی‌پیرون) (۱۶mg/kg) اثرات نامطلوب همودینامیکی دارد به طوری که انفوزیون این دارو، فشار خون متوسط شریانی را حدود ۱۰ میلی‌لیتر جیوه کاهش داده که می‌تواند مربوط به گشاد شدن عروق محیطی یا مربوط به خاصیت اینوتروپ منفی متامی‌زول باشد. برون‌ده ادرار نیز با مصرف این دارو کم می‌شود که می‌تواند مربوط به کاهش پرفوزیون کلیوی یا مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها باشد زیرا مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها باعث احتباس آب

و سدیم شده و فیلتراسیون گلومرولی را کاهش می‌دهد. در مقایسه با متامی‌زول، پروپاستامول (۳۰mg/kg) و سرد کردن انتهای بدن توسط sponging سطح بدن توسط ice-cooledwater اثرات همودینامیکی ناشی از دی‌پیرون را ایجاد نکرده است. دی‌پیرون و پروپاستامول به‌ازاء هر درجه سانتی‌گراد، کاهشی که در دمای بدن ایجاد کرده‌اند مصرف انرژی و مصرف اکسیژن را ۵ تا ۷ درصد کاهش داده‌اند ولی سرد کردن انتهای بدن ضمن کاهش دمای بدن، باعث افزایش مصرف انرژی شده است. نتیجه‌گیری از این مطالعه این بوده که اثرات جانبی همودینامیک و اگرانولوسیتوز (نادر ولی تهدید کننده زندگی) ناشی از دی‌پیرون قابل تامل بوده و از آن به‌عنوان داروی آنتی‌پیرتیک (تب‌بر) استاندارد به‌ویژه در بیماران ناپایدار از لحاظ همودینامیکی نباید استفاده شود. دو روش دیگر آنتی‌پیرتیک تراپی یعنی استفاده از پروپاستامول و سرد کردن انتهای بدن، کارایی برابر داشته ولی در مورد بیمارانی که افزایش نیاز متابولیک در آن‌ها می‌تواند مشکل‌ساز باشد باید از external cooling (که همراه با افزایش مصرف انرژی بوده است) اجتناب شود و بنابراین در این مورد، تنها روش قابل استفاده پروپاستامول خواهد بود.

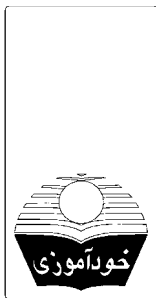
#### □ عوارض جانبی پروپاستامول و پاراستامول

ایزوفرم‌های مختلف سائیکلو‌اکسیژناز (COX-1، COX-2، COX-3) شناسایی شده‌اند



به غلظت‌های درمانی پاراستامول (۱۵mg/lit)، این غلظت در حد سالم بوده و غالباً سمیت کبدی اعمال نمی‌کند. به هر حال مسمومیت کشنده با دوز زیاد پاراستامول گزارش شده و پیشنهاد شده که همه بیماران با غلظت پلاسمایی بالای ۱۵۰mg/lit باید با استیل سیستئین درمان شوند. در بیمارانی که ریسک فاکتورهای شناخته شده‌ای دارند باید ۱۰۰mg/lit را آستانه در نظر گرفته و با استیل سیستئین درمان شوند. این اثر سمی موقعی اتفاق می‌افتد که آنزیم‌های کبدی کاتالیز کننده واکنش‌های کونژوگاسیون با اسید گلوکوکورونیک و سلفات اشباع شده و باعث شود که دارو توسط اکسیدازهای Mixed function متابولیزه شده و متابولیت سمی حاصله یعنی NAPBQI (N-استیل - p - بنزوکینون ایمین) با گلوکوتایون غیر فعال شده و گلوکوتایون سلول‌های کبدی تخلیه شده و تجمع متابولیت سمی با اجزاء نوکلئوفیلیک سلول‌های کبدی ترکیب شده و باعث نکروز سلول‌های کبدی شود. آسیب کبدی در بیمارانی که سیستم سیتوکروم P450 آن‌ها تحریک شده باشد شدید خواهد بود. متابولیت سمی پاراستامول (NAPBQI) به روش‌های مختلف مثل به هم زدن تعادل بین اکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها (اکسیداتیواسترس)، ایجاد لیپید پراکسیداسیون (با رادیکال هیدروکسیل) و اکسیده کردن عوامل -SH،  $Ca^{++}$ -ATP<sub>ase</sub>، باعث افزایش مداوم کلسیم درون سلولی و تحریک آنزیم دژنراتیو توسط کلسیم، باعث آسیب و مرگ

که به عقیده بعضی‌ها پاراستامول مهار کننده انتخابی CoX-3 می‌باشد. CoX-1 فرم سرشتی (constitutive) با عملکردهای فیزیولوژیک در هومئوستاز نرمال است در حالی که CoX-2 فرم القاپذیر (inducible) بوده و در موقع التهاب تولید آن تحریک و زیاد شده و ایجاد مقادیر زیادی پروستاگلاندین می‌کند در حالی که در این شرایط تولید CoX-1 تقریباً تغییری نمی‌کند. داروهای با اثر مهار کنندگی ویژه روی CoX-2 در مقایسه با CoX-1، اثرات جانبی کمتری ایجاد می‌کنند. اگر قدرت مهار دارو روی این آنزیم‌ها را به صورت رشیو نشان دهیم، هر چه این نسبت کوچک‌تر باشد نشان‌دهنده اثر مهارتی بیشتر علیه CoX-2 خواهد بود و اثرات جانبی آن کمتر خواهد بود. برای پاراستامول  $IC_{50}$  برای CoX-1 و CoX-2 به ترتیب ۱۳۳ و ۱۷/۹ میکرومول در لیتر است که رشیو برابر ۷/۴ را نشان می‌دهد در حالی که  $IC_{50}$  برای CoX-2 و CoX-1 برای ایندومتاسین ۱/۶۸ و ۰/۰۲۸ (رشیو برابر ۶۰) و برای آسپیرین ۲۷۸ و ۱/۶۷ (رشیو برابر ۱۶۶) می‌باشد که نشان‌دهنده این واقعیت است که عوارض جانبی پاراستامول کمتر از NSAIDs می‌باشد. مهم‌ترین عارضه جانبی پاراستامول سمیت کبدی آن است که در بزرگسالان پس از خوردن تک دوز ۱۵۰-۲۵۰mg/kg ایجاد می‌شود. آسیب شدید کبدی در ۹۰ درصد بیماران با غلظت پلاسمایی بزرگ‌تر از ۳۰۰mg/lit، چهار ساعت پس از خوردن دارو ایجاد می‌شود. بنابراین با توجه



باید Patch test با داروهایی که با آن‌ها در تماس می‌باشند انجام گیرد. مواردی از درماتیت تماسی اولین بار توسط Barbaud از فرانسه و سپس از بلژیک گزارش شده‌اند و نشان داده شده که قسمت N و N-دی‌اتیل گلايسيدیل ملکول پروپاستامول، فعال‌ترین قسمت است و لذا درماتیت آلرژیک تماسی از پروپاستامول مربوط به حساس بودن افراد به پاراستامول نبوده، بلکه مربوط به قسمت N و N-دی‌اتیل گلايسين می‌باشد و بیماران حساس به پروپاستامول به استامینوفن (پاراستامول) حساسیت نشان نمی‌دهند. تماس با دارو معمولاً به علت بی‌دقتی و اهمال یا به صورت تصادفی رخ می‌دهد. امروزه با مصرف محتاطانه دارو توسط پرسنل پزشکی و انجام Patch test حاوی پروپاستامول می‌توان کنترل مناسب و اقدامات پیشگیرانه سودمندی انجام داد.

سلول‌های کبدی می‌شود. علائم اولیه مسمومیت با پاراستامول تهوع و استفراغ هستند. بروز سمیت کبدی تاخیری است و ۲۴ تا ۴۸ ساعت بعد ظاهر می‌شود و اگر بیمار زودتر درمان شود می‌توان از آسیب کبدی جلوگیری کرد. پروپاستامول می‌تواند ایجاد درماتیت تماسی کند که این عارضه توسط خود پاراستامول ایجاد نمی‌شود. درماتیت در ارتباط با حرفه به ویژه درماتیت پوست دست از شایع‌ترین نوع بیماری‌های مربوط به شغل می‌باشد. درماتیت تماسی عادی‌ترین نوع درماتیت حرفه‌ای است که به صورت irritant contact dermatitis ایجاد می‌شود. درماتیت آلرژیک تماسی مربوط به حرف پزشکی می‌تواند از تماس نرس، داروساز و پزشک با دارو ایجاد شود. این واکنش می‌تواند در پرسنل کمپانی‌های داروسازی و شیمیایی که در تولید دارو فعالیت می‌کنند و یا در پرسنلی که دارو را مصرف می‌کنند رخ بدهد. در این افراد

#### منابع

1. Dahl D et al. Non-opioid postoperative analgesia, Acta Anaesthesiol Scand, 2000; 44: 1191-1203.
2. Aubrun F et al. Randomised, placebo-controlled study of the postoperative analgesic effects of ketoprofen after spinal fusion surgery, Acta Anaesthesiol Scand, 2000; 44: 934-939.
3. Gozzoli V et al, Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, Propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response, Intensive care Med. 2004; 30: 401-407.
4. Gielen K et al. Occupational allergic contact dermatitis from drugs in health care workers, contact Dermatitis, 2001; 45(5): 273-279.