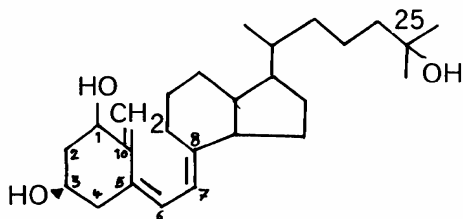




كلسي تريول



پودري بلوري، بي رنگ، نامحلول در آب و محلول در حلالهاي آلي و چربي مي باشد. رابطه بين كلسي تريول و ويتامين D (شكل 1): وقتي پوست در معرض اشعه ماوراء بنفش نور خورشيد قرار گيرد، از مواد پيشتاز در انسان ويتامين D₃ (كوله كلسيفرول) و در گياهان ويتامين D₂ (ارگو كلسيفرول) ايجاد مي شود. مراحل متابوليك D₂ و D₃ يكسان بوده و از نظر فيزيولوژيك نيز مشابه هم عمل مي كنند. در مرحله بعد آنزيمهاي ميكروزومي و ميتو- كندريههاي كبدي به كمك NADPH و اكسيژن مولكولي، ويتامين D را در ناحيه كربن 25 هيدروكسيه مي كنند. 25- هيدروكسي- D₃ حاصله از كبدي وارد جريان خون شده، به گلوبولين مربوط به ويتامين D (Globulin Vitamin-D-Binding) متصل مي گردد. جهت فعال شدن نهايي، 25- هيدروكسي-

مقدمه:

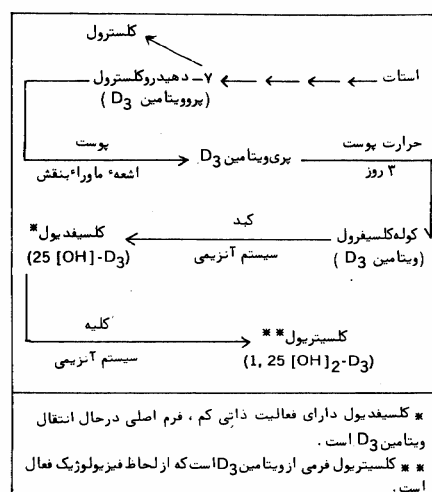
كلسي تريول (Calcitriol *) يا 25، 1 دي هيدروكسي ويتامين D₃ از مشتقات ويتامين D₃ مي باشد. ويتامين D₃ و مشتقات آن تركيبات محلول در چربي هستند كه در تنظيم غلظت كلسيم (هومئوستاز كلسيم) و فسفر نقش اساسي دارند. كلسي تريول (25، 1 دي هيدرو- كسي ويتامين D₃) فعالترين متابوليت ويتامين D است كه در درمان هيپوكالسمي و بيماريهاي استخوان نزد بيماران مبتلا به نارسايي مزمن كلويي بكار مي رود.

شيمي:

كلسي تريول با نام شيميايي
9, 10 - Secocholesta - 5, 7, 10 (19) -
triene - 1, 3, 25 - triol,
(1 alpha, 3 beta, 5 Z, 7 E) -
، فرمول مولكولي C₂₇H₄₄O₃ و وزن
مولكولي 416/64 ،

* كلسي تريول در بازار داروئي ايران با نام تجارتي "روكاترول" موجود است.
* دانشگده داروسازي دانشگاه تهران

D₃ در کلیه‌ها (در جفت هنگام حاملگی) در کربن ۱ هیدروکسیله می‌شود. ۱- هیدرو-کسیلاسیون در میتوکندری، به کمک یک سیستم اکسیدازی مختلط که نیاز به اکسیژن مولکولی و NADPH به عنوان کوفاکتور دارد، صورت می‌گیرد. سیتوکروم P 450 و فرودوکسین نیز اجزاء کمپلکس آنزیمی هستند.



شکل (۱)

در افراد سالم (در صورت وجود ویتامین D در بدن) مراحل متابولیک تا کلستریول به خوبی انجام می‌شود و کلستریول اثرات فیزیولوژیکی لازم را اعمال می‌کند. در بیمارانی که دچار نارسایی کلیوی هستند و یا نیاز به ویتامین D در آنها بسیار بالا است، باید از کلستریول آماده استفاده شود.

مکانیسم اثر:

ویتامین D جهت تسهیل جذب و مصرف کلسیم و فسفات ضروری است. از نظر مکانیسم اثر، ویتامین D بیشتر نقش یک هورمون را ایفاء

می‌کند. ویتامین D غلظت سرمی کلسیم و فسفات را تنظیم و تثبیت می‌نماید. راههای اصلی جهت این اعمال شامل تسهیل جذب از روده، کوچک (قسمت وسطی ژژنوم)، افزایش سرعت اضافه شدن و دوباره برداشته شدن مواد معدنی از استخوان و کاهش دفع کلسیم و فسفات از کلیه می‌باشد. دستیابی به غلظتهای سرمی نرمال کلسیم و فسفات سبب برقراری فعالیت عصبی - عضلانی، مینرالیزاسیون و کلسیفیکاسیون طبیعی استخوانها و تنظیم سایر فونکسیونهای وابسته به کلسیم و فسفات می‌شود. ویتامین D در متابولیسم منیزیم نیز دخالت دارد و سبب تسهیل جذب آن می‌شود.

این واکنش‌ها چگونه صورت می‌گیرد؟

پس از تولید کلستریول در کلیه (در جفت هنگام حاملگی) به گلوبولین مربوط به حمل ویتامین D متصل شده و به روده کوچک حمل و در آنجا، کلستریول به صورت فرم آزاد به گیرنده خاص در سیتوپلاسم سلولهای مخاطی روده متصل و سپس به هسته انتقال می‌یابد. این تداخل سبب فسفریلاسیون کمپلکس گیرنده - کلستریول شده و به دنبال آن تداخلهای بعدی با کروماتین، رونوشت - برداری از ژنهایی که محصول نهایی آنها، پروتئینهای انتقال دهنده کلسیم و فسفات از روده، کوچک به جریان خون است انجام می‌شود. برای کلستریول گیرنده‌های سیتوپلاسمی در استخوان و سلولهای توبولار کلیوی، و به مقدار کمتر در پوست، سینه، غده هیپوفیز، سلولهای بتای جزایر پانکراس، گنادها، مغز، عضلات، منوسیت‌های گردش خون، و در لنفوسیت‌های فعال B و T وجود دارند که احتمالاً " غلظت یون کلسیم مایع داخل و خارج سلولی را تنظیم می‌کنند.

در بعضی از سلولهای توموری همچون کارسینومای سینه، ملانوما ها و پرومیلوبلاستها، گیرنده‌هایی برای کلسیتریول ایجاد می‌شود. به هر حال، درباره نقش کلسیتریول در عضوهای غیر هدف احتیاج به مطالعات بیشتری است. به طور مثال

آندوکربین نیز صورت می‌گیرد. پاراتورمون، پرولاکتین، استروژن‌ها و هورمون رشد نیز سبب تحریک فعالیت آنزیمهای هیدروکسیلاز (خصوصاً "۱-هیدروکسیلاز") می‌شوند.

در صورت مصرف زیاد مشتقات ویتامین D از فعالیت آنزیمها کاسته می‌شود. کلسیتریول نیز یک کنترل فیدبک منفی بر روی فعالیت آنزیمها اعمال می‌کند. غلظت سرمی ۱، ۲۵ تا دی‌هیدروکسی ویتامین D₃ در محدوده ۲۵ تا ۷۵ پیکوگرم در میلی‌لیتر می‌باشد.

موارد مصرف:

- ۱- در درمان اوستئودیسτροφی کلیوی (Renal osteodystrophy) و در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی بویژه بیمارانی که تحت درمان همودیالیز هستند، مصرف می‌شود. قابل توجه است که در بعضی از بیماران مبتلا به اوستئودیسτροφی که همراه با هیپرپاراتیروئیدیسیم است، کلسیتریول سبب کاهش غلظت پاراتورمون می‌شود.
- ۲- هیپوپاراتیروئیدیسیم بعد از جراحی و ایدیوپاتیک.
- ۳- پسودوهیپوپاراتیروئیدیسیم.
- ۴- نرمی استخوان وابسته به ویتامین D و مقاوم به ویتامین D.
- ۵- هیپوکلسمی (مخصوصاً "هیپوکلسمی ناشی از دیالیز) و هیپوفسفاتی مزمن.
- ۶- کلسیتریول در پیشگیری و درمان تتانی (حالت کزاز) هیپوکلسمی در نوزادان نارس بهتر از سایر آنالوگها اثر می‌کند (در تتانی ایدیوپاتیک و تتانی بعد از جراحی معمولاً از دی‌هیدروتاکی سترول استفاده می‌شود).



در مورد اثر آن در سلولهای توموری، مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که با تجویز کلسیتریول از سرعت پرولیفراسیون کاسته شده و تمایز سلولی افزایش می‌یابد. کلسیتریول در مغز استخوان نیز سبب تحریک مرحله تمایز از سلولهای اولیه استخوان به استئوکلاستها می‌شود. بعلاوه، کلسیتریول و نیز پاراتورمون انتقال یون کلسیم را از استخوان به مایع خارج سلولی تنظیم می‌کند و در نتیجه این عمل هومئوستاز کلسیم را در مایع خارج سلولی باعث می‌شوند.

غلظت سرمی کلسیتریول چگونه تنظیم می‌شود؟ در صورت کمبود ویتامین D، کلسیم و یوسفات در رژیم غذایی فرد، فعالیت آنزیمهای هیدروکسیلاز افزایش می‌یابد. تنظیم مقادیر این آنزیمها علاوه بر تغذیه فرد، توسط سیستم

موارد عدم مصرف:

در تمام بیماریهای همراه با هیپیرکلسمی نباید کلسیتریول را تجویز نمود. هیپرویتامینوز D، احتمال سمیت با ویتامین D و حساسیت خاص به اثرات ویتامین D از دیگر موارد عدم مصرف کلسیتریول می‌باشند.

در صورت مصرف کلسیتریول با فرآورده‌های حاوی مقادیر زیاد کلسیم و یا فسفات، دیور-تیک‌های تیازیدی، کلسیرامین، کلستیپول، روغن‌های معدنی، داروهای ضد تشنج، سو-کرافیت، گلیکوزیدهای دیژیتالی و وراپامیل بایستی وضعیت بیمار دقیقاً مورد بررسی قرار گیرد.

● ویتامین D جهت تسهیل جذب و مصرف کلسیم و فسفات ضروری بوده و در متابولیسم منیزیم نیز دخالت دارد.

فارماکوکینتیک:

کلسیتریول بعد از مصرف خوراکی به خوبی از روده^۶ کوچک جذب می‌شود. ۲ تا ۶ ساعت بعد از مصرف اثر آن شروع می‌گردد. حدود ۴ تا ۸ ساعت بعد از مصرف غلظت سرمی به حداکثر می‌رسد و تداوم اثر آن حدود ۱ تا ۲ روز است. صفرا برای جذب مناسب آن ضروری است. جذب آن در بیماریهای کبدی، صفراوی و سندرم سوء جذب روده‌ای دچار اختلال می‌شود. دفع آن صفراوی و کلیوی است.

تداخل دارویی:

آنتی‌اسیدهای حاوی آلومینیوم هیدروکساید به علت رسوب دادن اسیدهای صفراوی در روده^۶ کوچک، سبب کاهش جذب ویتامین‌های محلول در چربی می‌شوند. مصرف آنتی‌اسیدهای حاوی منیزیم همراه با کلسیتریول بویژه در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی سبب Hypermagnesemia می‌شود.

نکات قابل توجه:

- ۱- در بیماران هیپراسانسیتوبیوئید در نوزادان باید با احتیاط عمل شود.
- ۲- مصرف مقدار کافی کلسیم و فسفر در رژیم بیمار لازم بوده ولی مقدار آن باید دقیقاً تنظیم گردد.
- ۳- دوز مصرفی کلسیتریول بایستی با توجه به نیاز هر بیمار دقیقاً تنظیم گردد تا احتمال سمیت دارویی کاهش یابد.
- ۴- غلظت‌های سرمی کلسیم، فسفر، منیزیم و آلکالین فسفاتاز و میزان کلسیم و فسفر ۲۴

● جذب کلسیتریول در بیماریهای کبدی، صفراوی و سندروم سوء جذب روده‌ای دچار اختلال شده و دفع آن صفراوی و کلیوی است.

ساعته ادرار باید هر ۲ هفته یکبار اندازه‌گیری شود. حاصل ضرب غلظت سرمی کلسیم در فسفات (Ca x P) نباید از ۶۰ بیشتر شود، زیرا سبب رسوب فسفات کلسیم در کلیه می‌گردد. هیپیرکلسمی مزمن نیز سبب کلسیفیکاسیون ژنرالیزه عروقی، نفروکلستینوزیس (ایجاد سنگ

نابجا، کوتاهی قد در اطفال، التهاب پانکراس و رینورآ، از عوارض دیررس دارو هستند. در صورت بروز عوارض سمی، بایستی دارو

● آنتی اسیدهای حاوی آلومینیوم هیدروکساید به علت رسوب دادن اسیدهای صفراوی در روده کوچک، سبب کاهش جذب ویتامین های محلول در چربی میشوند.

رافورا" قطع نموده، میزان کلسیم رژیم غذایی را کاهش داده و مصرف مایعات را زیاد نمود. اسیدی کردن ادرار هم برای تسریع رفع اثرات سمی ویتامین D مناسب است. معمولاً، ۲ تا ۷ روز بعد از آخرین دوز کلسیتریول، عوارض سمی آن برطرف می شود. برای درمان کریزهای هیپرکلسمی، نیاز به مراحل درمانی کاملتری از جمله هیدراسیون شدید بیمار با انفوزیون وریدی سرم فیزیولوژی و استفاده از یک دیورتیک لوپ (فوروسماید) برای افزایش ترشح کلسیم می باشد. در صورت لزوم، تجویز سیتراتها، سولفاتها، فسفاتها، کورتیکو استروئیدها، EDTA و پلیکامیسین نیز صورت می گیرد.

مصرف در حاملگی و کودکان:

کلسیتریول موتاژن شناخته نشده است. در حیوانات مقدار بیش از حد ویتامین D سبب غیرطبیعی شدن جنین می شود. هیپرکلسمی در دوره حاملگی در انسان باعث حساسیت بیشتر به ویتامین D، کاهش عملکرد پارا-

تورمون، کند ذهنی و تنگی مادرزادی آشورت در نوزاد می گردد. مطالعات بر روی حیوانات نشان داده است که اگر کلسیتریول ۴ تا ۱۵ برابر دوز عادی مصرف شود، تراتوژنیک می باشد. کودکان گاهی نسبت به دوزهای کم آن نیز حساس هستند. در صورت تجویز دراز مدت، این دارو ممکن است سبب وقفه رشد شود.

مقادیر مصرف:

ابتدا ۰/۲۵ میکروگرم در روز مصرف میشود. در صورت نیاز به مقدار بیشتر هر ۲ تا ۴ هفته می توان ۰/۲۵ میکروگرم به دوز اولیه اضافه نمود تا به مقدار مناسب دست یافت. در هیپوکلسمی ناشی از همودیالیز مداوم، ۰/۵ تا ۳ میکروگرم در روز (گاهی بیشتر) و در کودکان ۰/۲۵ تا ۲ میکروگرم در روز مصرف میگردد.

در هیپوپاراتیروئیدیسم، ۰/۲۵ تا ۰/۷ میکروگرم در روز و در کودکان ۰/۰۴ تا ۰/۰۸ میکروگرم برای هر کیلوگرم وزن در روز مصرف میشود.

● در بیماران مستعد سنگهای کلیوی، در صورت نیاز به کلسیتریول باید در نهایت احتیاط و مراقبتهای بعدی این دارو تجویز گردد.

در استئودیسτροφی کلیوی، ۰/۲۵ میکروگرم یک روز در میان تا ۳ میکروگرم در روز و در کودکان ۰/۰۱۴ تا ۰/۰۴۱ میکروگرم برای

در کلیه) و کلسیفیکاسیون در بافتهای نرم می شود. رادیوگرافی می تواند در تشخیص به موقع این عوارض کمک نماید. افت در غلظت سرمی آکالین فسفاتوز نیز معمولا "نشانه شروع

شود، عوارضی بدنبال ندارد ولی اگر مقدار مصرفی زیاده تر از حد لازم گردد، عوارض ناخواسته زودرس و دیررس از هیپرویتامینوز D و هیپرکلسمی روی می دهد.

● کلسیتریول فعالترین متابولیت ویتامین D است که در درمان هیپوکلسمی و بیماریهای استخوان نزد بیماران مبتلا به نارسائی مزمن کلیوی بکار می رود.

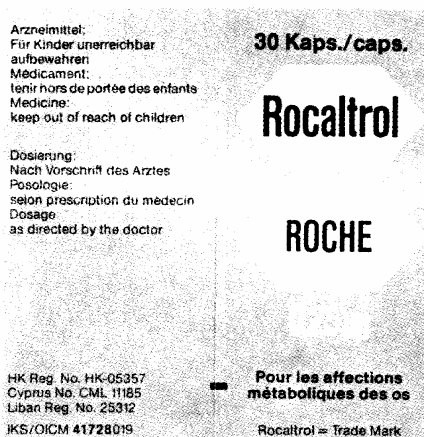
هیپرکلسمی است. اگر هیپرکلسمی روی دهد، باید فوراً مصرف دارو را قطع کرده و بعداً در صورت عادی شدن غلظت سرمی کلسیم، مصرف دارو را با دوز کمتر شروع نمود. هیپر-فسفاتمی هم بویژه در بیماران مبتلا به استئو-دیستروفی کلیوی سبب کلسیفیکاسیون متلاستاتیک می شود که بایستی با محدود کردن فسفات رژیم غذایی بیمار و تجویز ژل آلومینیوم هیدروکساید از آن جلوگیری نمود. ۵- در بیماران مستعد سنگهای کلیوی، در صورت نیاز به دارو باید در نهایت احتیاط و مراقبت های بعدی کلسیتریول تجویز گردد.

عوارض زودرس:

ضعف، سردرد، بی خوابی، تهوع، دهان خشک، بیبوست، درد عضلات و استخوانها، احساس طعم فلزی، احساس خستگی و ضعف، بی اشتهاپی و عطش خصوصا "در اطفال، از عوارض زودرس این دارو می باشد.

عوارض دیررس:

تکرر ادرار خصوصا " در شب، بی اشتهاپی، تهوع، استفراغ، از دست دادن وزن، درد استخوانها و عضلات، افزایش فشار خون، افزایش حساسیت به نور و التهاب چشم و ملتحمه (حالت ترس از نور)، ضربان غیر طبیعی



عوارض جانبی:

در شرایط عادی بهتر است بیمار ویتامین D مورد نیاز خود را از رژیم غذایی (زرده تخم مرغ، فرآورده های دریایی، خصوصا " جگر ماهی و...) بدست آورد، ولی در شرایط خاص که برای بیمار مشتقات ویتامین D تجویز می شود در صورتیکه مقدار آن دقیقا " تنظیم


قلب، آریتمی قلبی، خارش پوست، تغییرات رفتار و افکار (به ندرت منجر به سایکوز شده است)، تشنج، پروتئینوری، هیپرکلسترولمی، افزایش SGPT و SGPT، کلسیفیکاسیون های

فرآورده را بایستی در حرارت ۱۵ تا ۳۰ درجه سانتیگراد، در ظرف سر بسته و دور از نور نگهداری نمود.

مآخذ:

- 1- Bernie, R.O.: Vitamins.: In: Drug facts and comparisons. St. Louis: J.B. Lippincott Co., pp 4b - 4d 1990.
- 2- Bikle, D.D.: Agents that affect bone mineral homeostasis. In: B.C.Katzung Basic and Clinical Pharmacology. 3rd ed.; connecticut: Appelton, pp 498-99, 1987.
- 3- Braunwald, E. Harrison's Principles of Internal medicine. 11th ed. Mc . Graw Hill. Auckland, pp 1861-65.1987
- 4- Ewart, A.: Sedatives and hyponotics. In: Remington's Pharmaceutical Sciences. 17th ed. Pennsylvania: Mack Publishing Co., pp 1007- 12, 1985.
- 5- Haynes, R.C.; Murod, F.: Agents affecting calcification. In: Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics. 7th ed. New York: Macmillan Publishing Co., pp. 1531-37, 1985,
- 6- Reynolds, E. F.: Vitamins. In: MARTINDALE The Extra Pharmacopoeia 28th ed. London: Pharmaceutical Press, pp 1601, 1982.

هر کیلوگرم وزن در روز مصرف دارد در هیپوفسفاتی، ۲ میکروگرم در روز مصرف میشود. در نرمی استخوان وابسته به ویتامین D در کودکان، ۱ میکروگرم در روز و در بعضی از بیماران هیپوکلسمیک از فرم تزریقی کلسیتریول

Vitamin D₃
pro injectione
10 ampoules of 1 ml
Ordered by I.P.I for the Islamic Republic of Iran
سفارش شرکت سهامی داروئی کشور
قیمت مصرف کننده ۳۴۴ ریال
MERCK
Vitamin D₃ 

به عنوان داروی آنتی هیپوکلسمی استفاده می شود.

دوز شروع کننده تزریق وریدی آن (سریع تزریق شود) ۰/۵ میکروگرم (۰/۰۱ میکروگرم برای هر کیلوگرم وزن بدن) سه بار در هفته می باشد. ۰/۲۵ تا ۰/۵ میکروگرم هر ۲ تا ۴ هفته می توان به دوز اضافه نمود.

دوز نگهدارنده دارو ۰/۳ تا ۰/۵ میکروگرم (۰/۰۱ تا ۰/۰۵ میکروگرم برای هر کیلوگرم وزن بدن) سه بار در هفته می باشد.

اشکال دارویی:

کلسیتریول به صورت کپسولهای ۰/۲۵ و ۰/۵ میکروگرمی و آمپولهای ۲۰۱ میکروگرم در هر میلی لیتر می باشد.