



آشنایی بازنریک

پنی سیلامین

میگردد. در سال ۱۹۵۷ از این خاصیت دارو (تسهیل دفع مس از بدن) برای درمان بیماری ویلسون (Wilson) استفاده گردید. در حال حاضر نیز بخشی از درمان تشییت شده این اختلال موروثی به شمار می‌آید. گذشته از مورد ذکر شده، از آن در درمان (Cystinuria)، آرتربیت روماتوئید (RA) و مسمومیت حاصل از فلزاتی مثل آهن، جبوه، سرب و آرسنیک استفاده می‌شود.

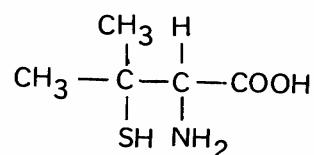
فارماکوکینتیک

دارو بخوبی از ناحیه GI و متعاقب مصرف خوارکی آن جذب می‌شود (۴۰-۷۰%). حداقل غلظت پلاسمائی، ۱-۳ ساعت پس از مصرف بدست می‌آید. نزدیک به (۸۰%) دارو به پروتئین‌های پلاسمام عمدتاً "آلیومین" وصل می‌شود. نیمی از پنی سیلامین سریعاً از طریق ادرار و نیم دیگر از طریق مدفع دفع می‌گردد.

آثار دارو

الف - بیماری ویلسون: یک اختلال نادر است

مقدمه.
پنی سیلامین یا دی‌متیل‌سیستئین برای اولین بار در سال ۱۹۴۳ یعنوان ما حصل هیدرولیز- اسیدی پنی‌سیلین جدا گردید. این دارو را که نام آورترین محصول تخریب‌آنتی‌بیوتیک‌های گروه پنی‌سیلین است در سال ۱۹۴۹ از طریق صناعی نیز توانستند تهیه کنند.



پنی سیلامین فاقد اثر ضد میکروبی بوده، بدليل داشتن کربن نامتقارن از نظر نوری به دوفرم D و L وجود دارد که فرم راستگرد (D) آن در کلینیک بکار می‌رود. این دارو تووانایی ایجاد ترکیبات چنگالی (Chelate) با یونهای Cu⁺, Zn²⁺, Pb²⁺ و Hg²⁺ را دارد. کپلکس حاصل از طریق ادرار به سهولت دفع

* گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

اما مس نام سرم بصورت مس غیر سرولوپلاسمینی بالا می‌رود.

دلیل احتمالی بیماری ویلسون را فقدان مکانیسمهای نرمال برای ترشح مس داخل صفرا میدانند که این مس از سرولوپلاسمین به نحوی کاتابولیک جدا شده است. در درمان بیماری دو هدف عمدۀ مدنتظر قرار دارد:

- ۱- به حداقل رسانیدن برداشت و جذب مس از دستگاه گوارش.
- ۲- تسريع در حذف مس ذخیره شده در بافت‌های بدن.

د- پنی سیلامین را بمنظور تحقیق هدف دومی تجویز می‌کنیم، زیرا دارو با مس موجود در بافت‌ها تشکیل کمپلکس داده دفع ادراری آنرا بالا می‌برد. در طول شش ماهه اول درمان با هردوز پنی سیلامین، 40 mg (Potash Sulfurated) هم تجویز می‌شود. داروی اخیر که مخلوطی از پلی‌سولفاید پتاسیم و تیوسولفات پتاسیم است، جذب مس موجود در مواد غذائی را به حداقل میرساند.

بنابر مطالعات انجام گرفته یک اتم مس به دو ملکول پنی سیلامین وصل می‌شود. بنظر میرسد که بایستی متعاقب مصرف یک گرم پنی سیلامین، حدود 200 مس از بدن دفع شود اما میزان واقعی مس دفع شده یک درصد مقدار فوق است و بهبودی قابل توجه قبل از ۳-۱ ماه پس از آغاز درمان بدست نمی‌آید. درمان را معمولاً "با دوز یک گرم در روز آغاز می‌کنند و تدریجاً آنرا تا دو گرم در روز بالا میرند که این امر بستگی به میزان مس دفع شده از ادرار دارد.

ب- سیستینوری (Cystinuria) : یک اختلال ارثی است که با دفع ادراری مقادیر

که بصورت صفت غالب به ارت میرسد و منجر به بروز ناهنجاری در متابولیسم مس می‌گردد. در نتیجه تجمع مس^۱ در بسیاری از باختهای بدن بوجود می‌آید و موجب تغییرات دیتراتیو

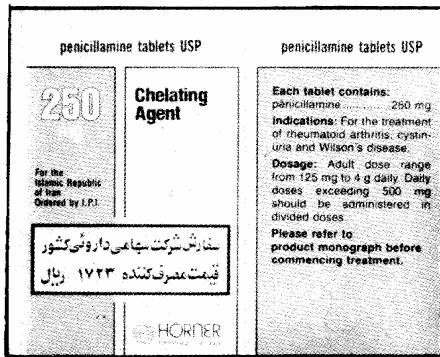
● در سال ۱۹۷۵ از خاصیت تسهیل دفع مس پنی سیلامین برای درمان بیماری ویلسون استفاده گردید.

در مغز (اختلال در کانگلیونهای قاعده مغز)، کبد (سیروز کبدی، هپاتیت حاد)، کلیه (کاهش عملکرد کلیه) و بیگمانانتاسیون قبه‌ای مایل به سبز قرینه می‌شود. تجمع مس در گلبولهای قرمز منجر به آنمی همولیتیک می‌شود. زیادی مس باعث لرزش (بخصوص هنگام انجام حرکات ارادی) و سختی عضلانی (شبیه پارکینسون) می‌گردد. بیماری سیری پیشرونده دارد و با دوره‌های عود و بهبود همراه است. در بیماری ویلسون غلظت سرومی

۱- در بدن افراد بالغ کلا" 100 mg مس وجود دارد. بیشترین غلظت این فلز در بافت‌های مثل کبد، مغز، کلیه و قلب وجود دارد. فراً ورده‌های حاوی گوشت، آجیل، کشمش، سبزیجات و غلات مهمترین منابع تامین‌گننده مس بدن هستند.

۲- مس در ساختمان سرولوپلاسمین شرکت دارد و بخش جدائی ناپذیری از آنست. این گلیکوپروتئین گه در کبد سنتز می‌شود تا ۹۵% مس تام پلاسما را با خود همراه دارد و از ترکیبات ضروری برای جذب آهن از دستگاه گوارش است.

نوع T انجام میدهد .
علاوه پنی سیلامین با جلوگیری از آزاد شدن آنزیمهای لیزوژومی و رادیکالهای اکسیژن بعنوان یک عامل ضد التهابی عمل مینماید و لیمفوسیتها را در برابر آثار زیان بخش

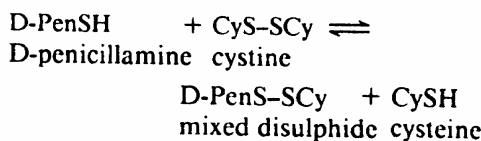


هیدروژن پراکساید تشکیل شده در نقاط التهابی محافظت مینماید .

استفاده از - پنی سیلامین در این موارد باید به گونه‌ای باشد که عوارض جانبی آنرا به حداقل ممکن برساند . بیش از نیمی از بیماران مبتلا به (RA) به ایندارو پاسخ میدهد ، اما شروع اثر درمانی نیاز به هفته‌ها درمان دارد و حصول پاسخهای عمدۀ ماهمه‌ای درازا میکشد . التهاب مفاصل تدریجاً "فروکش میکند و تخریب پیشرونده ؛ استخوان و سطوح مفصلی احتمالاً" کند میشود . غلظت پلاسمائی (RF) در بیشتر بیماران سقوط میکند و سرعت (Rate) ته نشینی اریتروسیتها را (ESR) که بالا رفته بود کاهش میدهد .

البته باید توجه داشت که ایندارو را بدليل دارا بودن عوارض جانبی شدید تهادر مواردی تجویز میکند که بیمار به سایر روش‌های درمانی کم عارض‌تر پاسخ نداده باشد ، ضمن آنکه معیارهای جانبی دیگری مثل استراحت ، فیزیوتراپی ، سالیسیلاتها و کورتیکوستروئیدها

قابل توجهی از اسیدهای آمینه (سیستین ، لیزین ، ارنیتین و آرژیتین) مشخص میشود . در حالیکه افراد نرمال روزانه ۴۰-۸۰ mg سیستین دفع میکنند ، در مبتلایان به این اختلال میزان دفع تاروزانه یک‌گرم بالا میرود . چنانچه دفع روزانه سیستین از مرز ۲۰۰ mg فراتر برود موجب تشکیل سنگهای ادراری از جنس سیستین میشود . پنی سیلامین با ایجاد اتصالات دی‌سولفایدی حلالت این اسید آمینه را بالا بردۀ از این مشکل جلوگیری میکند . خلاصه این اثر چنین است :



دی‌سولفاید مخلوط حلالت بیشتر در آب دارد افزایش حجم ادرار و قلیائی کردن ادرار و محدود کردن متیونین مصرفی برای جلوگیری از تشکیل مجدد سنگ کفایت نمیکند ، از این‌رو تجویز ۵۰۰-۱۰۰۰ mg د-پنی سیلامین در هر ۶ ساعت ضروری خواهد بود ، البته دوز از دارو باستی برای هر بیمار به گونه‌ای در نظر گرفته شود که دفع روزانه سیستین در حد ۱۰۰ mg باقی بماند .

ج - آرتیت روماتوئید (RA) : مکانیسم اثر پنی سیلامین در این بیماری بدرستی مشخص نشده است . پنی سیلامین به نحو چشمگیری فاکتور رماتوئید M وارا کاهش میدهد (RF) اما اثر چشمگیری بر کاهش ایمونوگلوبولین‌های سرومی ندارد ، بلکه موجب قطع شدن (جدائی) اتصالات دی‌سولفایدی ماکروگلوبولین‌ها (فاکتور روماتوئید) میشود . ایندارو احتمالاً سبب کاهش پاسخهای ایمنی میشود که اینکار را با کاهش انتخابی عملکرد لیمفوسیتها

توصیه‌های ضروری:
ایندارو باستی با شکم خالی مصرف شود تا از احتمال تشکیل کمپلکس میان آن و فلزات دو ظرفیتی موجود در غذا کاسته شود. حداقل ۲ ساعت فاصله میان مصرف ایندارو و فرآورده‌های حاوی فلزات مذکور باید رعایت شود. مصرف پنی سیلامین نیازیدن به ویتامین B6 (پیریدو-کسین) را افزایش میدهد و تجویز روزانه ۲۵ mg از این ویتامین برای بیمار ضروری است. از مصرف فرآورده‌هایی که ممکنست حاوی مس باشد در بیماران مبتلا به بیماری ویلسون باستی اجتناب شود.

مأخذ:

- 1—Kastrup, K.K., Facts and Comparisons. Published by Schwach, G. H. St. Lovis, Missouri, 714 - 717 Feb. 1988.
- 2—Klaassen, C. D. Heavy Metals and Heavy Metal Antagonists In: Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 7th ed. Macmillan publishing Company., New York, 1623-1624, 1985.
- 3—Norris, D. B. and Rising, T. J. D—Penicillamin. In: Textbook of Immunopharmacology, 2th ed Blackwell Scientific Publication, Oxford. 360-365. 1989.
- 4—Rang, H. P. and Dale, M. M. Drugs used to suppress Inflammatory and Immune Reactions, In: Pharmacology. Churchill Livingstone, New York, 214-215, 1987.

رانیزد رصورت لزوم برای بیمار در نظر میگیریم. پیشنهاد شده که دوز مقدماتی دارو روزانه ۲۵۰ mg باشد سپس در فواصل ۱-۳ ماه مقدار آنرا روزانه ۱۲۵-۲۵۰ mg افزایش میدهد، مشروط بر آنکه بیمار مقدار مصرفی را تحمل نماید. در صورت حصول پاسخ درمانی این دوز را ادامه میدهد. اما در صورت عدم بروز نشانه‌های بهبودی مجدد "همین مقدار به داروی مصرفی میافزایند تا یا نشانه‌های بهبودی ظاهر شود و یا علائم مسمومیت مشخص گردد. در هر حال سقف دوز تجویزی نباید از ۱۵۰۰ mg در روز تجاوز نماید. با وجود اینکه طول درمان مناسبی برای دارو تعیین نشده، اما بهبود شش ماهه و متعاقباً "کاهش تدریجی دوز دارو در سه فاصله ماهیانه و هر بار ۲۵۰ mg مناسب به نظر میرسد

عوارض جانبی:
بروز آثار جانبی ناشی از ایندارو در مصارف دراز مدت زیاد است (بیش از ۵۰٪)، هر چند مصرف آن بعنوان عامل چنگالی در مسمومیتها نسبتاً "بدون عارضه" است.
دانه‌های جلدی، کهیر، سندروم‌های شبه لوپوسی، واکنش‌های شبه پمیکوئیدی از عوارض قابل ذکر می‌باشد. از بی اشتہائی، درد معدی، تهوع و استفراغ، اسهال و باقدرتی تأخیر تغییر احساس چشائی نیز نامیرده شده است. در این میان تضعیف مغز استخوان، لکپنی، ترومبوسیتوپنی و آنمی آپلاستیک از عوارض جدی و خطرناک دارو محسوب می‌شوند.

موارد منع مصرف:
بارداری، ساقه‌اگر انولوسیتوزی آنمی آپلاستیک ناشی از پنی سیلامین و وجود نارسائی کلیه.