



فارماکوکنیتیک و اهمیت آن در درمان

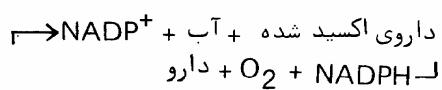
قسمت پنجم : کلیات متابولیزم

در مقایسه با سایر داروها نستا " طولانی است (تبیه عمر دیگوکسین در حدود ۴۵ ساعت است). پس نتیجه می‌گیریم جهت دفع سریعتر داروها از بدن، دارواول باید در بدن متابولیزه گردد. متابولیزم داروهای دارگانها و بافت‌های مختلف بدن از جمله کبد، کلیه‌ها، ششها، عضلات و حتی ناحدودی در پوست نیز صورت می‌گیرد، ولی بدون شک مهترین ارگان جهت انجام این امر کبد می‌باشد. در اثر متابولیزم، مولکولهای دارویی تحت تأثیر واکنش‌های آنزیماتیک عمدتاً به متابولیتهایی محلول در آب و قادر اثرات فارماکولوژیک تبدیل شوند که البته در این‌مورد استثناهایی نیز وجود دارد که بعداً "به این موارد اشاره خواهد شد.

واکنش‌های آنزیماتیک متابولیکی را به‌طور کلی به دو گروه واکنش‌های فاز I (REACTIONS I) و فاز II (REACTIONS II) تقسیم نموده‌اند. داروهای II تقسیم بندی نموده‌اند. داروهای مختلف تحت تأثیر یکی یا هر دو فاز فرار گرفته و متابولیزه می‌شوند. تفاوت عمدی میان واکنش‌های این دو فاز در اینست که در فاز I

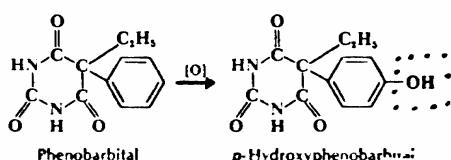
داروها بعد از اعمال اثرات خود باید به نحوی از بدن خارج شوند. در نوشтар قبل گفته شد که دفع داروها از بدن عمدتاً " به دو طریق صورت می‌پذیرد که این امر مستگی به ساختمان شیمیایی دارودارد. داروهایی که از درجه ۱ پیو-فیلیسیته، پایینی برخوردارند معمولاً " بدون تغییر و تحول و به همان صورت اولیه از طریق کلیوی به همراه ادرار از بدن خارج می‌شوند، در حالی که داروهایی که از درجه ۲ لیووفیلیسیته نسبتاً بالایی برخوردارند، جهت دفع از بدن باید اول متابولیزه و تبدیل به مولکولهای محلول در آب شوند تا امکان دفع آنها از بدن فراهم گردد. البته در این‌مورد استثناهایی نیز وجود دارد، مثل دیگوکسین که داروییست محلول در چربی و لی دفع آن از بدن عمدتاً " به همان صورت اولیه و به همراه ادرار صورت می‌پذیرد. با مطالعه این‌گونه داروهادرمی‌یابیم که دفع آنها از بدن به کندی صورت پذیرفته و لذا نیمه عمر ($T_{1/2}$) و مدت اثر آن در بدن

*گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی



طیف وسیعی از داروها تحت تأثیر واکنشهای اکسیداتیو مختلف متابولیزه می‌شوند و اینکه دقیقاً "چه تغییری در مولکول دارو ایجاد می‌شود بستگی به ساختمان شیمیائی دارو دارد. لذا براساس تغییرات ایجاد شده، واکنشهای مختلف اکسیداتیو را به انواع زیر تقسیم بندهند:

۱- هیدروکسیلاسیون حلقه آروماتیک (وارفا-رین، پروپرانولول، فنوباربیتال)

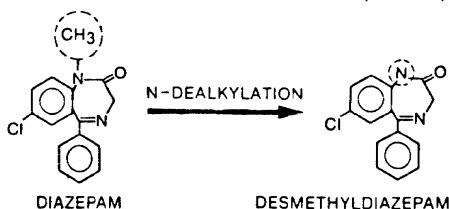


۲- هیدروکسیلاسیون زنجیره جانبی (فنیل-بوتازون، ایبوپروفن، کلرپروپامید) ۳- دآلکیلاسیون که خود شامل انواع گوناگون می‌باشد، مثل O-DEALKYLATION که در اینجا گروه آلکیل موجود در موقعیت اکسیژن (O) در اثر واکنش اکسیداتیو برداشته می‌شود

(S - DEALKYLLATION) (کدعین)،

(N - DEALKYLLATION) (تیوپورین)

(دیازپام) و غیره



واکنشهای اکسیداتیو متفرقه: از قبیل N - OXIDATION (استامینوفن)، S - OXIDATION (کلرپرومazine) و غیره.

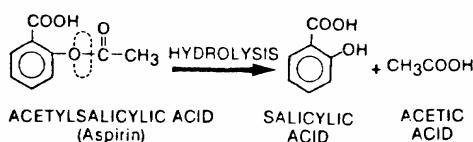
ساختمان شیمیائی دارو دچار تغییر و تحول می‌شود. مثلاً ممکن است هیدروکسیله شود یا یک گروه به آن اضافه یا از آن کسر گردد و یا اینکه شکسته شود. در حالی که در فاز ۱

• متابولیزم داروها در ارگانها و بافت‌های بدن از جمله کبد، کلیه‌ها، ششها، عضلات و حتی تا حدودی پوست نیز صورت می‌گیرد، ولی مهمترین ارگان جهت این امر کبد می‌باشد.

یک مادهٔ طبیعی موجود در بدن مثل اسید گلوكورونیک یا یکی از اسیدهای آمینه موجود در بدن به مولکول دارویی متصل و آنرا به یک ترکیب محلول در آب تبدیل می‌کند. به طور کلی واکنشهای فاز ۱ را به سه دسته واکنشهای اکسیداسیون، احیاء و هیدرولیز تقسیم بندهند.

۱- واکنشهای اکسیداتیو: این واکنشها تحت تأثیر یک سیستم آنزیماتیک موسوم به MFO (MIXED FUNCTION OXIDASE) در بخش شبکه آندوپلاسمیک صاف سلولهای کبدی قرار دارد صورت می‌پذیرد. سیستم آنزیماتیک MFO از آنزیمهای گوناگونی تشکیل یافته است که یک دسته از آن آنزیمهای سیتوکروم CYTOCHROME P 450 (CYP450) می‌باشد و آن آنزیمهای میکروزومال (microsomal enzymes) می‌باشند. این آنزیمهای نقش بسیار مهمی در متابولیزم بسیاری از داروها در بدن دارند. واکنشهای اکسیداتیو میکروزومال را می‌توان به صورت کلی زیر نمایش داد:

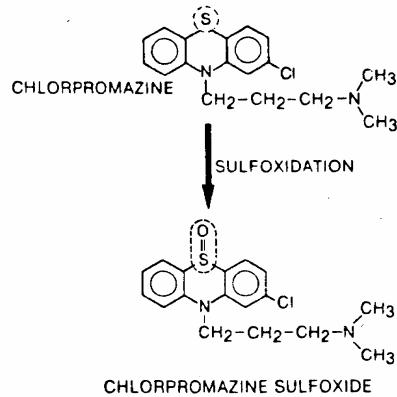
مولکولهای داروهایی که دارای گروه استری یا آمیدی هستند صورت پذیرفته و منجر به تجزیه آنان میگردد. از داروهایی که بر اثر هیدرولیز متabolیزه میشوند میتوانیم از پروکائین، ایندومتاسین، کلوفیبرت و آسبیرین نام ببریم.



و اکنشهای فاز II : در این نوع واکنشها که کونژوگاسیون نیز نامیده میشوند یک ماده طبیعی موجود در بدن به مولکول دارویی متصل شده و باعث میشود که این مولکول دارویی به یک مولکول محلول در آب فاقد اثرات فارماکولوزیک تبدیل گردد. جهت انجام این امر وجود یکی از عوامل مختلف (مثل عامل هیدروکسیل، کربوکسیل، آمین و غیره) روی مولکول دارویی ضروری میباشد. این عوامل یا به صورت طبیعی در مولکول دارویی موجود میباشد و یا تحت تأثیر واکنشهای فاز اولی مولکول دارویی افزوده میشوند. بسته به اینکه چه عاملی روی مولکول دارویی وجود داشته

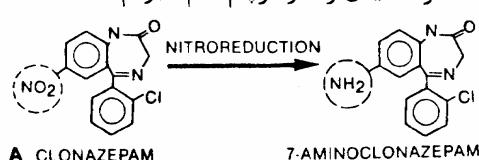
• مصرف کلرامفینیکل در نوزادان ممکن است موجب تجمع دارو و بروز سسمومیت (سندروم گری) گردد.

باشد واکنشی که روی آن صورت میگیرد متفاوت خواهد بود. از مواد طبیعی که به طور عمده در واکنشهای کونژوگاسیون شرکت دارند میتوانیم از اسیدگلوكورونیک، فسفوآدنوزیل



برخلاف واکنشهای اکسیداپتو فوق الذکر که تحت تأثیر آنزیمهای MFO صورت میگیرند واکنشهای دیگری نیز وجود دارند که وابسته به MFO نبوده و تحت تأثیر آنزیمهای مختلف دیگری (غیر میکروزومال) واکنش اکسیداسیون صورت میپذیرد. از این گروه میتوان از آنزیمهای چون الکل دهیدروژناز، مونوآ-اکسیداز و زانتین اکسیداز نام برد، که اولی مسئول متabolیزم الكلها، دومی مسئول اکسید-اسیون بسیاری از آمینها از جمله آمینهای طبیعی بدن (نوراپینفرین، سروتونین و هیستامین) و زانتین اکسیداز آنزیمی است که در متabolیزم بازهای آلی و بعضی داروها (مرکاپتوپورین) نقش دارد.

-۲- احیاء: این سری واکنشها معمولاً "روی گروه کوچکتری از داروها تأثیر میگدارد. از داروهایی که بر اثر احیاء متabolیزه میشوند میتوانیم از وارفارین، کورتیزون، متادون، کلرامفینیکل و کلونازepam نام ببریم.



-۳- هیدرولیز: این سری واکنشها معمولاً "روی

به عنوان مثال مصرف کلرامفنیکل در نوزادان ممکن است به علت تجمع دارو موجب بروز مسمومیت (سندروم گری) گردد. البته در صورت نیاز مرم به استفاده از این دارو، توصیه شده

• بک دارو ممکن است از طریق بک یا چند نوع واکنش متفاوت در بدن متابولیزه شده و تبدیل به متابولیتهاي مختلف گردد.

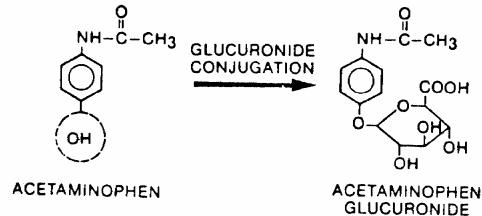
است که دوز دارو بر حسب نیاز تقلیل یابد. اختلال دیگری که مربوط به گلوکورونیداسیون می باشد فقدان آنزیم گلوکورونیل ترانسفراز در بعضی از فراداست (سندروم کریگلر-نجار)، که در این بیماران مصرف مزمن بسیاری از داروها از جمله سالیسیلاتها بسیار خطرناک می باشد.

لیست واکنشهای فاز ۱۱ با ذکر مثالهای داروهای در جدول شماره ۱ درج گردیده است.

آنژیمهایی که واکنشهای فوق را کاتالیز می نمایند معروف به ترانسفرازها می باشند (گلوکورونیل ترانسفراز، سولفوترانسفراز، استیل ترانسفراز و غیره).

از شرح مختصری که در مورد واکنشهای متابولیکی مختلف داده شده رمی یابیم که یک دارو ممکن است از طریق یک یا چند نوع واکنش متفاوت در بدن متابولیزه شده و تبدیل به متابولیتهاي مختلف گردد. این واکنشها می توانند از واکنشهای فاز ۱ یا فاز ۱۱ و یا مجموعه ای از هر دو فاز باشد. بدین صورت که مثلاً "بخشی

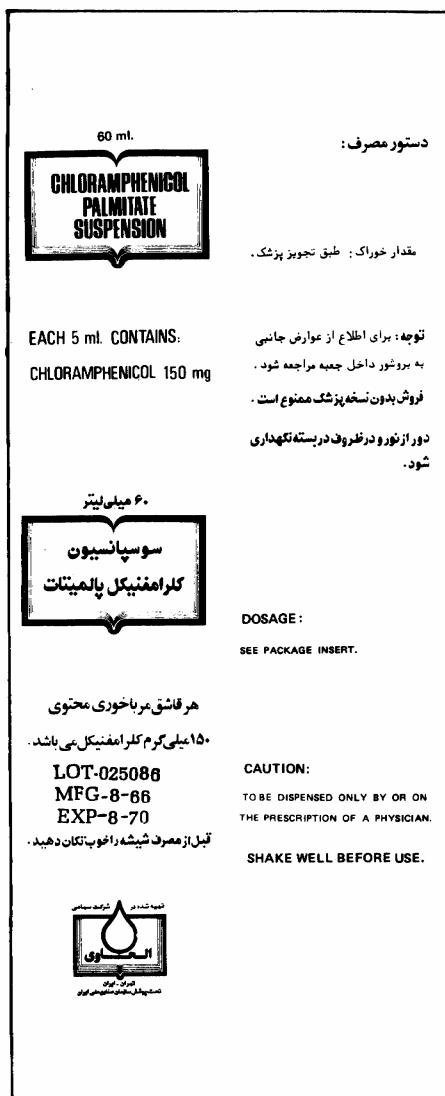
فسفسولفات، استیل کوآنزیم A، گلوتاتیون، گلیسین و آدنوزیل متیونین نام ببریم. اسید گلوکورونیک در هپاتوسیت ها تحت تأثیر آنزیم گلوکورونیل ترانسفراز به مولکولهای دارویی که دارای عامل فنلی، الکلی، کربوکسیل و ... می باشند متصل گردیده که در نتیجه این واکنش، دارو تبدیل به متابولیت بشدت محلول در آب درآمده و از طریق ادرار یا صفرا از بدن دفع می شود. گلوکورونیداسیون یکی از راههای عمده متابولیسم داروها در بدن می باشد که در اینجا می توانیم به عنوان مثال از کلرامفنیکل، دیارپام، مرفين، استرو-ئیدهای جنسی، استامینوفن و بسیاری داروهای دیگر نام ببریم. یکی از مسائل قابل توجه



در مورد این نوع روش متابولیکی در بدن اینست که مقداری از متابولیت حاصله جهت دفع از طریق صفرا وارد دوازده می شود و در اینجا به علت وجود آنزیم گلوکورونیداز (آنژیمی که پیوند گلوکورونیدی را می شکند) دارو ممکن است مجدداً به حالت اولیه برگشته و لذا مجدداً "جذب" و به جریان خون باز گردد (سیکل انتروهپاتیک). در بعد بالینی مصرف داروهایی که عمدتاً "از طریق گلوکورو-نیداسیون متابولیزه می شوند" در نوزادان باید با توجه خاصی صورت پذیرد. در نوزادان بخصوص نوزادان نارس میزان آنزیم گلوکورونیل ترانسفراز در بدن پائین بوده و لذا امکان بروز عوارض سمی داروهای باشد محتمل می باشد.

که برخلاف انتظار در اثر متابولیزم، بعضی از داروها ممکن است تبدیل به متابولیتهاي سمی گردد و یا اينکه بر عکس يك داروي غير فعال (PRODRUG) در بدن تبدیل به يك تركيب فعال گردد. براساس اين اختلافات

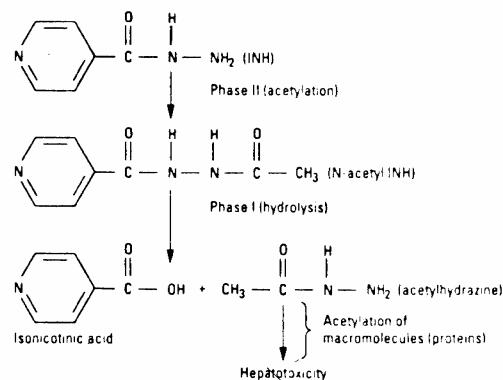
از دارو اكسیده در حالیکه بخشی دیگر ممکن است با سولفات کونژوگه شود، یا اينکه دارو ابتدا در مسیر واکنشهای فاز ا قرار گیرد و سپس متابولیتهاي حاصله تحت تأثیر واکنشهای



اثر متابولیزم بر فعالیت داروها را به چهار گروه زیر تقسیم بندی می نمایند:

• عوامل متعددی از جمله سن، وزاد، تغذیه، بارداری، مصرف همزمان داروها و... می توانند روی سرعت متابولیزم داروها تأثیر گذارند.

فاز II مجددا " متابولیزه شوند . البته موارد نادری هم وجود دارد که دارو ابتدا کونژوگه و سپس تحت تأثیر واکنشهای فاز ا قرار می گیرد، که در اینجا به عنوان مثال می توان از متابولیزم ایزونیازید نام برد که ابتدا استیله و سپس هیدرولیز می گردد !



یکی از متابولیتهاي حاصله از اين واکنش استیله هیدرازین است که می تواند ایجاد هپاتوتوكسیتی نماید. با شرح اين مطلب پی می بريم

- متابولیت‌هایی می‌شوند که همان اثرات داروی اولیه را دارا می‌باشد. بعنوان مثال دیازپام در کبد دالکیله شده و تبدیل به دز متبل (دیازپام میگردد) (شماره ۱). این متابولیت علاوه بر آنکه اثرات فارماکولوژیک دیازپام
- ۱- غیرفعال شدن دارو: اکثر داروها بر اثر متابولیزم تبدیل به متابولیت‌های غیرفعال می‌شوند (تولبوتامید، کلرامفینیکل، باربیتو-راتها، پروکائین و ...)
- ۲- تبدیل به متابولیت‌های فعال: بعضی از

مثال	انواع سوبسترا	نوع کونزوگاسیون
استامینوفن ، مرفين ، کلرامفینیکل ، سالی‌سیلاتها سولفات‌یازول	فنلها ، الکلها ، اسیدهای - کربوکسیلیک ، هیدروکسیل - آمینها و سولفونامیدها	گلوكورونیدا سیون
دوپامین ، ابی‌نفرین ، پیریدین ، هیستامین	کاتکل‌آمینها ، فنلها و آمینها	متیلاسیون
سولفونامیدها ، ایزوپیارید ، کلونازپام	آمینها	استیلاسیون
سالی‌سیلیک اسید ، نیکوتینیک اسید	مشتق‌های اسیدهای - کربوکسیلیک	کونزوگاسیون با گلیسین
اتاکرینیک اسید	اپواکسیدها ، هیدروکسیل - آمینها و گروه‌های نیترو	کونزوگاسیون با گلوتاکیون
استامینوفن، هیدروکسی‌کومارین، متیل‌دوپا	فنلها ، الکلها و آمینهای آرماتیک	کونزوگاسیون با سولفات

جدول شماره ۱: انواع واکنش‌های فاز ۱

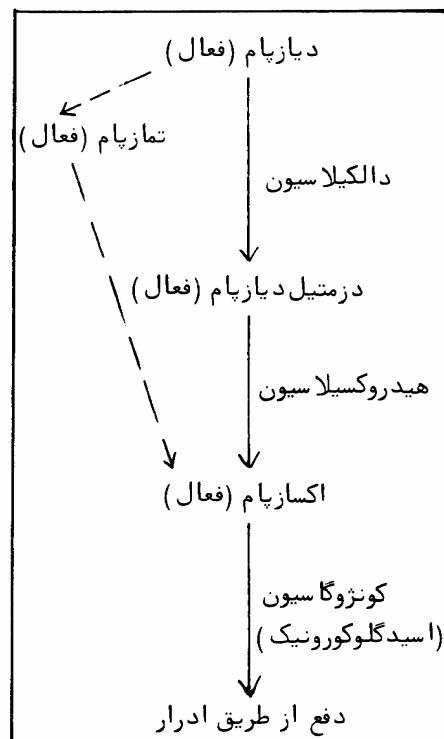
(خواب‌آور - ضد اضطراب ، ضد تشنج و شلکندگی عضلانی) را حفظ می‌نماید ، دارای نیمه عمری طولانی تری از خود دیازپام است ، ولذا طولانی‌بودن مدت اثر دیازپام را به تشكیل این متابولیت نسبت می‌دهند . البته داروها بر اثر متابولیزم تبدیل به متابولیت یا متابولیت‌هایی می‌شوند که دارای همان اثرات فارماکولوژیک داروی اولیه می‌باشد (بعضی از بنزودیازپین‌ها، فنیل‌بوتازون، آسپرین و ...) بعضی از بنزودیازپین‌ها در بدن تبدیل به

۳- فعال شدن دارو: بعضی از داروها (PRODRUGS) فقط در اثر متابولیزم در بدن است که فعال می‌شوند، یعنی مولکولهای

مسئله قابل توجه در اینجاست که درمتیل-دیازپام خود سپس مجدداً "متابولیزه و به اکسازپام تبدیل میگردد که باز مجدداً "متابولیتی فعال است که امروزه به صورت یک فرآورده‌دارویی مورد استفاده قرار می‌گیرد. اکسازپام از طریق کونژوگاسیون متابولیزه و در ادرار دفع میگردد. همچنین درصدی از دیازپام به تمازیام تبدیل میگردد که این نیز متابولیتی فعال است. علاوه بر دیازپام، بنزو دیازپینهای دیگری چون کلرازپات، کلردیازپیکساید و فلورازپام نیز در بدن تبدیل به متابولیتهای فعال می‌شوند.

• دیازپام در بدن به متابولیتهای چون درمتیل دیازپام، تمازپام و اکسازپام تبدیل میشود که همگی فعال می‌باشند.

اولیه دارویی فاقد اثرات فارماکولوژیک بوده و در اثر تغییر و تحولاتی که روی آن صورت می‌پذیرد تبدیل به مولکولهای فعال می‌شوند. (سیکلوفسفامید، کلرازپات، کلرالهیدرات، کورتیزون، پردنیزون و ...) این گروه از داروها فقط پس از جذب و متابولیزم اولیه در بدن بصورت فعال درمی‌آیند. مثلاً "در ساختمان استروئیدی گلوكورتيکويدهای چون کورتیزون و پردنیزون کربن شماره ۱۱ یک گروه ستونی می‌باشد و برای اعمال اثرات گلوكورتيکويدی، وجود گروه هیدروکسیل در موقعیت ۱۱ ضروری می‌باشد. لذا در بدن گروه ستونی احیاء و تبدیل به گروه هیدروکسیل می‌گردد، یعنی کورتیزون تبدیل به کورتیزول و پردنیزون تبدیل به پردنیزولون می‌شود. به همین دلیل است که این دو دارو برخلاف سایر گلوكورتيکويدهای صورت فرآورده‌های موضعی (مثل پماد) مورداستفاده قرار نمی‌گیرند. ۴- تبدیل به متابولیتهای سمی: بعضی از داروها در اثر متابولیزم ممکن است تبدیل به یک یا چند متابولیت سمی شوند (استامینوفن، متانول، سیکلوفسفامید و ...) استامینوفن عمدها (حدود ۹۵ درصد) از طریق کونژو-

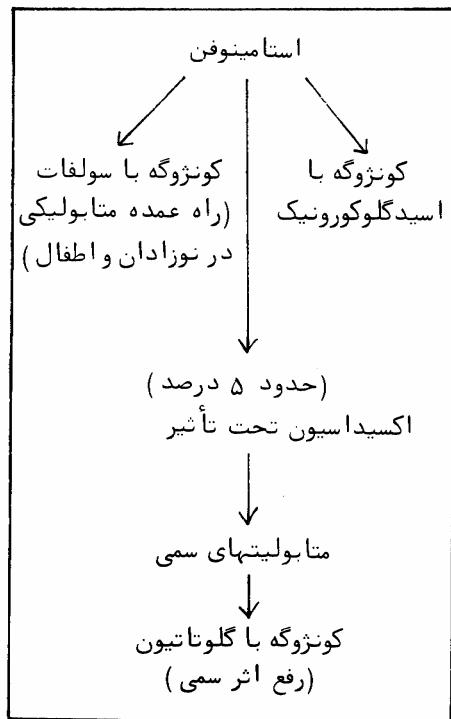


شای شماره ۱: متابولیزم دیازپام دیازپام از جمله داروهایی است که در بدن تبدیل به متابولیتهای فعال می‌شود.

متانول در بدن تحت تأثیر آنزیم آلدئید دهیدروژناز تبدیل به فرم آلدئید و سپس اسیدفرمیک می‌شود. به نظر میرسد که عوارض ناشی از مصرف متانول مربوط به تشکیل اسید-فرمیک باشد که با علائمی چون اسیدوز، سر-گیجه، کوری، تشنج، و حتی مرگ نمایان

گاسیون با سولفات و اسید‌گلوکورونیک متابولیزه و بی اثر شده و درصد جزئی (حدود ۵ درصد) از دارو نیز تحت تأثیر آنزیمهای میکروزومال

• یکی از روش‌های مسمومیت -
زدائی در مسمومیت با متانول، استفاده از مقادیر زیاد اتانول می‌باشد، زیرا اتانول تمایل بیشتری نسبت به متانول برای آنزیم آلدئید دهیدروژناز دارد.



شمای شماره ۲ : متابولیسم استامینوفن

استامینوفن از جمله داروهایی است که در بدن تبدیل به یک (یا چند) متابولیت سمی می‌گردد.

خواهد شد. در بیماران مسموم با متانول، یکی از روش‌های مسمومیت‌زدائی و نجات بیمار استفاده از مقادیر زیاد اتانول می‌باشد. دلیل این امر این است که اتانول تمایل بیشتری

کبدی اکسیده و تبدیل به متابولیتهای بسیار رآکتیو می‌گردد (شما ۲).
متابولیتهای حاصله که میل ترکیبی شدیدی با اجزاء سلولی هپاتوسیت‌ها دارند می‌توانند به این سلولها (خصوصاً در قسمت مرکزی کبد) آسیب وارد نموده و نهایتاً "باعث نکروز کبدی گردید. تحت شرایط طبیعی در بدن گلوکوتاتیون بلا فاصله پس از تشکیل این متابولیتهای سمی با آنان کوتزوجه شده و مانع از بروز اثرات آنان بر کبد می‌شود، ولی زمانی که دارو با مقادیر زیاد و یا برای مدت طولانی مورد استفاده قرار گیرد گلوکوتاتیون احیاء شده به انسداده کافی جهت مهار فعالیت این متابولیتها وجود نخواهد داشت، و در صورت عدم اقدام مؤثر جهت رفع مسمومیت، بیمار دچار هپاتوتوكسیسیته خواهد شد. در صورت بروز مسمومیت با استامینوفن یکی از راههای جلوگیری از صدمه دیدن کبد مصرف استیل-سیستین (N-ACETYL CYSTEINE) می‌باشد.

صرف همزمان داروها و یا مصرف مزمن بعضی از داروها را نام برد . تأثیر عوامل متعدد بر متابولیزم داروهاتا حدی است که یک تغییر ع برابر در بین افراد مختلف را امری طبیعی بحساب می آورند ، زیرا سرعت متابولیزم در بعضی از افراد تحت شرایط خاصی حتی ممکن است تا ۳۰ برابر تغییر یابد . این مسئله بخوبی روشن کننده این حقیقت است که مصرف یک دوز واحد از دارویی خاص در حالیکه در بعضی از افراد حتی منجر به بروز اثرات درمانی نمی شود ، در بعضی دیگر همین مقدار دارو ممکن است باعث بروز مسمومیت دارویی گردد.

ماخذ :

- 1—Bowman, W. C., and Rand, M. J.: Text book of pharmacology. 2 nd. ed. Blackwell Scientific Publications. 40.35-40.45, 1982.
- 2—Clark, W. G., Brater, D. C., Johnson, A. R.: Goth's medical pharmacology. 12th. ed. The C. V. mosby Company, 28-38 & 374, 1988.
- 3—Correia, M. A. and Castagnoli, N.: Drug biotransformation. In: Katzung, B. G. Basic and clinical pharmacology 4th. ed. Appleton & Lange, 41-50, 1989.
- 4—Greenblatt, D. J. and Shader, R. I.: Pharmacokinetics in clinical practice. Saunders. 21-32, 1985.
- 5—Wilkinson, G. R. and Rawlins, D. M.: Drug metabolism and disposition. MTP Press Limited. 63-91, 1989,

برای آنزیم آلدئید دهیدروژناز داشته ولذا با مقادیر مناسب این آنزیم را کاملا " اشباع و مشغول می نماید و متابول موجود در بدن دیگر اجازه متابولیزه شدن را پیدا نخواهد کرد و بتدریج از بدن دفع خواهد شد . این اقدام تا زمانی که متابول کاملا " از بدن دفع شود باید ادامه یابد .

سیکلوفسفامید دارویی که در درمان بسیاری از انواع سرطانها مورد استفاده قرار می گیرد در بدن ابتدا تحت تأثیر آنزیمهای میکروزو مال سیتوکروم P450 کبدی به ۴-هیدروکسی سیکلوفسفامید که متابولیتی است فعال تبدیل میگردد و سپس این متابولیت سیتوکوسیک به متابولیتها دیگر تبدیل می شود . آکرولئین یکی از متابولیتها سیکلوفسفامید در بدن است که بشدت سمی بوده و در بیماران ممکن است موجب بروز التهاب توأم با خونریزی مثانه گردد .

با بررسی مطالب ذکر شده در این نوشتار می بینیم که در درجه اول متابولیزم داروها نقش بسیار مهمی در دفع دارواز بدن داشته و اکثر داروهای حبک خروج از بدن باید تا حدودی تغییر ساختمان پیدا نموده و نهایتاً تبدیل به مولکولهای محلول در آب گردد . از طرف دیگر باز در مورد اکثر داروهای متابولیتی حاصله فاقد اثرات درمانی بوده ولذا سرعت متابولیزم دارو در بدن در تعیین مدت اثر آن نقشی بسیار عمده دارد . حال در اینجا باید ذکر شود که عوامل متعددی می توانند تأثیر قابل توجهی روی سرعت متابولیزم داروهای در بدن و در نتیجه مدت اثر دارو و همینطور شدت اثر دارو بگذارند . از جمله این عوامل می توان سن ، جنس ، نژاد ، تغذیه ، اختلالات کبدی ، کلیوی و گوارشی ، بارداری ،