



## فارماکوکینتیک و اهمیت آن در درمان

### قسمت ششم عوامل مؤثر بر متابولیزم داروها

#### تغییر میزان اتصال دارو به پروتئینهای پلاسمائی:

در مورد تأثیر اتصال پروتئینی قبلان "شرح داده شده است که متصل شدن دارو به یکی از پروتئینهای پلاسمایی باعث می‌شود که دارو دیگر به عنوان یک سوبستر از دسترس آنزیم‌های متابولیکی قرار نگیرد، و تا زمانی که دارو به صورت کمپلکس دارو – پروتئین وجود داشته باشد متابولیزه نخواهد شد. در مورد هر دارو، فقط درصد غیر متصلها است که جهت متابولیزه شدن در دسترس می‌باشد. یکی از موارد بروز تداخلات دارویی در چند دارو درمانی، در این زمینه می‌باشد. مصرف همزمان دو دارو که در محدودهٔ غلظت درمانی، درصد نسبتاً بالایی از پروتئینهای اشغال می‌نمایند می‌تواند منجر به بروز رقابت بین این دو

#### پیشگفتار:

در نوشтар قبلی اصول متابولیزم داروها و واکنشهای متعددی که در این زمینه صورت می‌بذرید مورد بررسی قرار گرفت. در این نوشтар عوامل متعددی که می‌توانند این واکنشها را تحت تأثیر قرار داده و باعث تغییراتی در سرعت متابولیزم و در نتیجه شدت و مدت اثر داروها گردند مورد بررسی قرار خواهد گرفت. مهمترین این عوامل، تغییر میزان اتصال دارو به پروتئینهای پلاسمایی، مهار متابولیزم، القاء متابولیزم، سن بیمار، اختلالات ژنتیک و تأثیر بیماری بر متابولیسم کبدی داروها می‌باشد.

\*گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

بعضی از این آنزمیهای توسطداروی مصرف شده وجود دارد. بطورکلی مهار آنزمی خاص در بدن، یکی از استراتژیهای طراحی مولکولهای دارویی جدید می‌باشد. درحال حاضر نیز تعداد وسیعی از داروهای مصرفی در طب اثرات لیزم سریعتر آن و در نتیجه کاهش مدت اثر

دارو جهت اتصال به پروتئینها و نتیجتاً "کاهش اتصال یکی از دو دارو گردد، و این امر باعث افزایش درصد آزاد این دارو و طبیعتاً" تشدید اثرات آن به طور موقت، متابو- لیزم سریعتر آن و در نتیجه کاهش مدت اثر

● آلوپورینول از طریق مهار آنزمی زانتین اکسیداز موجب کاهش تبدیل بازهای پورینی به انسید اوریک می‌شود، ولی از آنجاییکه این آنزمی داروهای دیگری چون مرکاپتوپورین و آزاتیوپرین را نیز متابولیزه می‌نماید، لذا مصرف همزمان آن با یکی از این دو باعث وقفه متابولیزم، افزایش غلظت پلاسمائی و عوارض بسیار ناگواری در بیمار خواهد شد.

فارماکولوژیک - درمانی خود را از طریق مهار آنزمی خاص در بدن اعمال می‌نمایند. عنوان مثال می‌توان به موارد زیر اشاره نمود: گلوكورتيكoidها (فسفولیپاز)، داروهای شبه آسپرینی (سیکلواکسیژناز)، بعضی ضد افسردگیها (مونوآمین اکسیداز)، آلوپورینول (زانتین اکسیداز) و... از طرف دیگر سال‌هاست که کاروکوشش جهت تهیه داروهایی که بتوانند از طریق مهار اختصاصی بعضی از آنزمیهای باعث بروز اثرات درمانی مطلوبی در انسان گردند ادامه دارد. در این زمینه می‌توان از مهار- کننده‌های اختصاصی آنزمی آرماتزجهت استفاده در درمان سرطان پستان، ۵-آلfa- ردوكنتر جهت استفاده در سرطان پروستات، کاباترانس آمیناز جهت استفاده در صرع، انکافلیناز جهت استفاده به عنوان ضد دردگای مخدراها و همینطور جهت ترک اعتیاد در معتادان، مهار اختصاصی آنزمیهایی که در بیوسنتز ایکوزانوئیدها (پروستاکلاندینها، لوکوترائینها

آن در بدن گردد. (مراجعة شود به قسمت سوم این سری مقالات در رازی شماره ۳). در مورد تأثیر تمايل تجمع دارو در بافتها نیز لازم به توضیح نیست که این امر باعث افت غلظت پلاسمائی دارو و طبیعتاً" کاهش عرضه دارو به ارگانهای دفعی مثل کبد و کلیه، و در نتیجه کاهش کلیرانس کبدی و کلیوی اینگونه داروها می‌گردد. داروهاییکه در ارگان "یا بافت بخصوصی تجمع می‌یابند معمولاً" DISTRIBUTION دارای حجم ظاهری توزیع ( APPARENT VOLUME OF نسبتاً "پائینی هستند.

مهار متابولیسم دارو: یکی از مشکلات عده‌هه چند دارو درمانی در بیماران مسئله بروز مهار متابولیسم دارویی توسطداروی دیگر می‌باشد. همانطوریکه ذکر شد بسیاری از داروهای جهت دفع از بدن باید تحت تأثیر آنزمیهای متابو- لیکی متابولیزه شوند و در اینجا احتمال وقفه

بالا بودن اسید اوریک در بیماران سرطانی مصرف آن بهمراه یکی از دو داروی ذکر شده مخصوصاً "مرکاپتوپورین" بسیار متحمل است.



تجربه بالینی نشان میدهد که در اینجا می‌توان دوز مرکاپتوپورین را حتی تا  $\frac{1}{3}$  دوز نرمال کاهش داد و از این طریق مانع از بروز عوارض به شدت سمی این داروی سیتو توکسیک گردید. موارد متعدد دیگری در زمینه مهار متابولیزم دارویی توسط داروی دیگر وجود دارد که اسامی بعضی از این داروها در جدول شماره ۱ ارائه شده است.

با بررسی این جدول می‌بینیم که بعضی از داروهای ذکر شده مثل سایمتیدین مکانیزم اثرشان وابسته به وقفه آنزیمی خاصی در بدن نیست، بلکه این یک اثر اضافی نامطلوب داروست. سایمتیدین یکی از پرمصرفترین داروهای است ولذا امکان مصرف آن در بیماران بهمراه یکی از داروهای ذکر شده در جدول مثل دیازپام یا ارفارین بسیار متحمل می‌باشد. بطورکلی جهت اجتناب از بروز اینگونه تداخلات دارویی بهتر است که یکی از دو دارو توسط داروی مناسب دیگری جایگزین گردد و در

وتروموکسانها) نقش دارند و نمونه‌های بسیار دیگر. اما مسئله قابل توجه در این است که این داروها باید اثرشان اختصاصی باشد و شامل وقفه آنزیمهای دیگر در بدن نگردد که در مورد داروهای موجود در حال حاضر این مسئله کمتر صدق می‌کند. به عنوان مثال داروهای مهارکننده آنزیم مونوآمین اکسیداز که در درمان افسردگی مورد استفاده قرار می‌گیرند باعث وقفه متابولیزم آمینهای آندوزن مثل سروتونین، نوراپی‌نفرین و دوبامین و همینطور وقفه متابولیزم تعدادی از داروها از جمله میردین (پتیدین) می‌شوند که درنتیجه این امر، مدت اثر داروئیکه متابولیزم مهار گردیده طولانی‌تر از حد نرمال خواهد بود از طرفی اگر این امر به صورت مزمن انجام پذیرد دارو در بدن تجمع یافته و منجر به بروز مسمومیت دارویی خواهد شد. آلوپورینول از طریق مهار آنزیم زانتین اکسیداز موجب کاهش تبدیل بازهای پورینی به اسید اوریک می‌شود ولی از آنجائیکه این آنزیم داروهای دیگری چون مرکاپتوپورین و آزانیوپورین رانیز متابولیزه می‌نماید، لذا مصرف همزمان آن بایکی

• مصرف تؤام سایمتیدین با کلرداز پوکسايد یا دیازپام باعث می‌شود که متابولیزم دچار وقفه شده و درنتیجه دو داروی فوق اثرشان افزایش یابد.

از این دو دارو باعث وقفه متابولیزم، افزایش غلظت پلاسمایی و عوارض بسیار ناگواری در بیمار خواهد شد. قابل توجه است که به لحاظ

موافقی که این امر میسر نیست بهتر است دور دارویی که دچار وقفه متابولیزمی گردیده است تقلیل یابد که البته اگر امکان اندازه‌گیری غلظت پلاسمایی دارو فراهم باشد می‌توان درجهٔ اول ( FIRST ORDER KINETICS ) حفظگردد . اما درمورد بعضی داروهای دیگر مثل سالی‌سیلیک اسید و فنی‌توئین افزایش غلظت پلاسمایی منجر به اشباع آنزیمه‌ای

دارویی‌که متابولیزم آن دچار وقفه می‌گردد	داروی مهارکنندهٔ آنزیمی
سوکسینیل‌کولین ، پروکائین داروهای ضد افسردگی سه‌حلقه‌ای فنی‌توئین ، تولبوتامید مرکاپتوپورین ، آزاتیوپرین پتیدین  وارفارین ، فنی‌توئین ، اتانول وارفارین ، کلدیازپوكساید ، دیازپام سیکلوسپرین	آنتی‌کولین استرازها (مثل اکوتیوفات) گلوكوكورتيکويدها كلرامفنیکل آلوپورینول مهارکننده‌های MAO (مثل ترانانیل سیپرومین) دی‌سولفیرام سایمتیدین کتوکونازول

جدول شماره (۱) : اسمی بعضی از داروهایی که موجب مهار متابولیزم می‌شوند.

بر این اساس دور نیاز بیمار را براحتی تعیین و تجویز نمود .  
 متابولیکی و ایجاد رابطهٔ کینتیک درجهٔ صفر ( ZERO ORDER KINETICS ) خواهد گردید که در اینجا دیگر بجای درصد معینی از دارو، مقدار معینی از دارو در زمان واحد متابولیزه خواهد شد و درمورد هر دو داروی فوق الذکر نیمه عمر افزایش خواهد یافت .  
 مثلاً "سالی‌سیلیک اسید" (متابولیت اولیه‌وفعال آسپیرین) دارای نیمه عمری در حدود ۳-۶ ساعت می‌باشد اما زمانی که آسپیرین با مقادیر بیشتر از ۲/۵ گرم در روز (در درمان آرتربیت) مورد استفاده قرار گیرد نیمه عمر سالی‌سیلیک - اسید ممکن است به ۱۵ تا حتی ۳۰ ساعت هم برسد که علت این امر اشباع آنزیمه‌ای

یکی دیگر از مسائل مطروحه در این زمینه مسئله تحت تأثیر قرار گرفتن متابولیزم دارویی توسط خودداروست . درمورد اکثر داروهای سرعت متابولیزم رابطهٔ مستقیمی با غلظت پلاسمای دارو دارد ، یعنی درصد معینی از دارو در واحد زمان تحت تأثیر قرار گرفته و متابولیزه می‌گردد ، و از آنجاییکه توانایی کبد جهت انجام این امر در حد بالایی می‌باشد لذا درمورد اکثر داروهای حتی افزایش غلظت‌های بالاتر از محدودهٔ درمانی ممکن است از نظر متابولیکی اشکالی ایجاد ننماید و همان رابطهٔ کینتیک

این دارو در انسان باعث می‌شود که میزان بعضی سیستمهای آنزیمی، مخصوصاً "سیستم میکروزومال کبدی افزایش یابد. در نتیجه، این امر متابولیزم داروهای که توسط این سیستم متابولیزه می‌شوند با سرعت بیشتری صورت خواهد پذیرفت ولذا مدت اثر دارو در بدن کاهش خواهد یافت. یعنوان مثال بیماری که از فنوباربیتال استفاده می‌نماید قادر است که داروهایی چون فنیلبوتازون، کورتیزول، کلرامفینیکل، فنی‌توئین، کلرپرومازین، و ارفارین و تعدادی داروهای دیگر را سریع‌تر از حد نرمال متابولیزه و دفع نماید. لذا لازم است جهت حفظ اثرات فارماکولوژیک - درمانی، یا دوز دارو را افزایش و یا فاصلهٔ بین مصرف دو دور را کاهش دهیم. یکی از مهمترین تداخلات دارویی شایان ذکر در اینجا مصرف توأم فنوباربیتال و ارفارین (یادیکومارول) می‌باشد مصرف ارفارین در بیماری که تحت درمان با فنوباربیتال است موجب افزایش سرعت متابولیزم و ارفارین گردیده و لذا مدت اثر

کلورونیل ترانسفراز و گلیسین ترانسفراز (آنزیمهای کونژوگه‌کننده، سالی‌سیلیک‌اسید) می‌باشد.

• در بیماران صرعی، میزان فعال ویتامین D کمتر از حد طبیعی می‌باشد که این مسئله ممکن است یکی از دلایل بروز استئومالاسی در این بیماران باشد.

القاء متابولیزم: از نظر تداخلات کینتیکی داروها شاید مهمترین مورد القاء متابولیزم باشد. در اینجا مصرف مزمن بعضی از داروها باعث تحریک سیستمهای متابولیکی کبد و افزایش توانایی آن در جهت متابولیزم داروها می‌گردد. تا حال بیش از ۲۰۰ ترکیب شامل داروها، مواد غذایی، سیوم و عوامل محیطی که توانایی انجام این امر را دارا

۱۰۰ میلی‌گرم

## آلپورنیول

۱۰۰ قرص

فروش بدون نسخه برنشک متنوع است

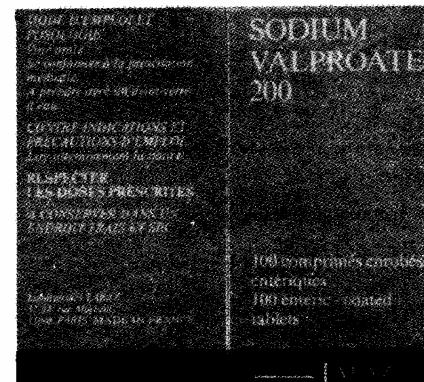
داروسازی مهردارو  
تهران - ایران

این داروی ضد انعقادی در بدن کاهش خواهد یافت که در صورت عدم اصلاح این امر (کاهش فاصلهٔ تجویز) بیمار ممکن است دچار ترومبوز و عواقب ناشی از آن گردد. حال اگر مصرف

می‌باشد مورد شناسایی قرار گرفته‌اند. اما بدون شک مهمترین دارویی که در رابطه با القاء متابولیزم تا بحال شناسایی گردیده داروی فنوباربیتال می‌باشد. مصرف چند دوز متواتی

در کلیه ها متابولیزه شده و تبدیل به متابولیت های فعال (مثل کالسی تریپول ۱، ۲۵- دی هیدرو کسی ویتامین D<sub>3</sub>) میگردد که این متابولیت ها نیز مجدداً متابولیزه و بی اثر می شوند. گفته می شود، که القاء آنژیمی ناشی از مصرف فنوباربیتال، موجب تسريع متابولیزم ثانویه (غیرفعال شدن) ویتامین D گردیده و لذا در بیماران صرعی میزان فعال ویتامین D کمتر از حد طبیعی می باشد که این مسئله ممکن است یکی از دلایل بروز استئومالاسی در این بیماران باشد.

فنobarbital علاوه بر القاء سیستم آنژیماتیک سیتوکروم (P<sub>450</sub>) موجب افزایش آنژیم گلو-کورونیل ترانسفراز نیز می شود، و از این پدیده جهت افزایش دفع بیلی روبین در نوزادان مبتلا به یرقان مادرزادی استفاده میگردد.



داروهای القاء کننده در جدول شماره ۶ ارائه گردیده است.

علاوه بر داروهای ذکر شده، بعضی ترکیبات دیگر نیز می توانند موجب القاء آنژیمی کبد

فنobarbital قطع گردد ولی درمان با وارفارین ادامه یابد لازم است که زمان پروترومبین (PT) مرتب در بیمار اندازه گیری شود، زیرا اثر القاء آنژیمی فنوباربیتال بتدریج از بین مبرود

### • فنوباربیتال موجب افزایش آنژیم گلو-کورونیل ترانسفراز نیز می شود، و از این پدیده جهت افزایش دفع بیلی روبین در نوزادان مبتلا به یرقان مادرزادی استفاده میگردد.

ولذا در این زمان نیاز به کاهش دوز یا افزایش فاصله، تجویز وارفارین می باشد، که در غیر اینصورت غلظت پلاسمای وارفارین بتدریج افزایش یافته و در نتیجه PT کاهش خواهد یافت و این امر می تواند موجب بروز خونریزی در بیمار گردد. مسئله قابل توجه دیگر اینجاست که این دارو باعث تسريع متابولیزم خود نیز میگردد ولذا جهت حفظ اثرات فارما-کولوژیک (خواب آور- ضد تشنج) لازم است که اصلاح فوق درمورد خود فنوباربیتال نیز صورت پذیرد. در همین راستا آنژاییک آنژیمهای کبدی، مسئولیت متابولیزم بعضی از هormoneها و استروئید های جنسی و بعضی از دیگر مواد طبیعی بدن مثل بیلی روبین را نیز بعهده دارند لذا متابولیزم اینگونه ترکیبات نیز در بدن تسريع خواهد شد. در این زمینه می توان به القاء متابولیزم ویتامین D در بیماران صرعی استفاده کننده از فنوباربیتال اشاره نمود. ویتامین D جهت اعمال اثرات خود در بدن (تنظیم کلسیم و فسفات) اول در کبد و سپس

زنگنه و بیماریها از اهمیت بیشتری برخوردارند. سن: مدت‌ها است که پزشکان متوجه این امر گردیده‌اند که سالم‌دان اغلب در اثر دریافت داروهایی که دارای ایندکس درمانی (INDEX THERAPEUTIC) باریکی هستند دچار مسمومیت با این داروها می‌شوند، و از طرف دیگر بعضی واکنش‌های دارویی خطرناک

گردند که در اینجا می‌توان به ئیدروکربونهای چند حلقه‌ای (آروماتیک) موجود در دودتباکو اشاره نمود. به وضوح مشخص گردیده که در افراد سیگاری نیز بعضی از آنزیمهای کبدی افزایش یافته و در نتیجه متاپولیزم بعضی از داروها (مثل تئوفیلین) در این افراد سریعتر صورت می‌پذیرد. تأثیر القاء و مهار متاپولیزم

داروی القاء‌کننده	دارویی که متاپولیزم آن القاء می‌گردد.
فنوباربیتال	باربیتورات‌ها، کلرامفینیکل، کلرپرومازین، وارفارین، دیکومارول، کورتیزول، فنیل بوتاژون، فنی‌توئین، دیژیتوکسین، تستوسترون، استرادیول، .....
فنی‌توئین	تئوفیلین، دیژیتوکسین، کورتیزول، .....
ریفامپین	قرصهای ضد بارداری، پروپرانالول، متادون، ضد انعقادیهای کومارینی، دیژیتوکسین، پردنیزون، .....
فنیل بوتاژون	دیژیتوکسین و کورتیزول
گریز عوفولوین	وارفارین
کاربا‌مازپین	فنی‌توئین، پرمیدون، کلونازپام

جدول شماره (۲): اسامی بعضی از داروهای که موجب القاء متاپولیزم می‌شوند.  
بر اثر داروها در بدن بطور کلی در شماره (۱) ارائه شده است.

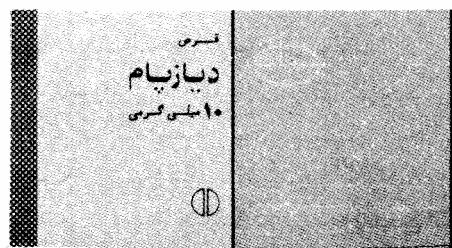
گروه دوم از عواملی که می‌توانند بر روند متاپولیزم داروها در بدن تأثیرگذارند مربوط می‌شوند به خصوصیات بیمار که در این راستا عواملی چون سن، جنس، بارداری، عوامل

در بالغین عمدتاً " از طریق گلوكورنیدا سیون متابولیزه میگردد ، در نوزادان یا اطفال عمدتاً " از طریق کوئزوگا سیون با سولفات متابولیزه می شود ، زیرا این راه متابولیکی

- نیمه عمر دیازپام در بیماران ۸۰ ساله حدوداً ۴ برابر نیمه عمر آن در افراد ۲۰ ساله می باشد و به همین دلیل دوز مصرفی دیازپام در سالمندان باید به طور قابل توجهی کاهش یابد.

بسرعت در نوزادان تکامل می یابد. در انسان از حدود یک سالگی تا حوالی ۱۵ سالگی ارگانهای دفعی و مخصوصاً کبد از بالاترین کارآئی برخوردار می باشد . از طرف دیگر بعد از بلوغ باگذشت سن، فونکسیون کبدی، کلیوی و قلبی بتدریج کاهش می یابد و کاهش کارآئی هریک از این ارگانها خود تأثیری مستقیم بر سرعت دفع داروها از بدن داشته ولذا سرعت دفع داروها از بدن با افزایش سن کاهش می یابد . به عنوان مثال نیمه عمر دیازپام در بیماران ۸۰ ساله حدوداً ۴ برابر نیمه عمر آن در افراد ۲۰ ساله می باشد و به همین دلیل دوز مصرفی دیازپام در سالمندان باید به طور قابل توجهی کاهش یابد . البته در اینمورد خاص، افزایش حجم ظاهری توزیع دلیل عده کاهش سرعت دفع آن از بدن می باشد . به طور کلی با افزایش سن، وزن کبد و همینطور تعداد سلولهای فونکسونال آن نیز کاهش می یابد و این امر ممکن است باعث کاهش توانایی کبد در جهت متابولیزم بعضی

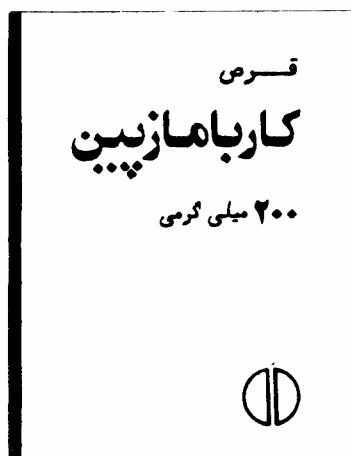
چون حجم ظاهری توزیع ( DISTRIBUTION APPARENT VOLUME OF )، کلیرانس کلیوی و حساسیت نسوج نسبت به بعضی داروهایانز در این دو گروه سنی و مخصوصاً " در سالمندان ممکن است متفاوت باشد . تأثیر این متغیرها بر کینتیک داروها حتی است مفصل که نیاز به یک بررسی جداگانه دارد، اما در این راستا تغییرات متابولیکی نیز نقشی اساسی دارند . در نوزادان و مخصوصاً " نوزادان نارس، سیستم اکسیداتیومیکروزومال و آنزیمهای گلو-کورونیل ترانسفراز، استیل ترانسفراز و استراز-های پلاسمایی به صورتی ناقص وجود دارند و به طور کلی حدود ۸ هفته زمان لازم است تا تکاملی نسبی یابند ، که البته تکامل کامل این سیستمهای آنزیمی حدوداً یک سال طول خواهد کشید . درنتیجه، این امر متابولیزم بعضی از داروهای در نوزادان به نحو طبیعی صورت نخواهد پذیرفت ولذا نیمه عمر این داروهای در بدن افزایش یافته و مصرف مزمن دارو منجر به تجمع و بروز مسمومیت میگردد . از جمله این داروهایی توان دیازپام، تئوفیلین، مرفین و کلرامفنیکل را نام برد . مسمومیت با هریک از داروهای ذکر شده می تواند به طور جدی نوزاد را در معرض خطر مرگ قرار دهد .



البته شایان ذکر است که در مورد بعضی داروهای دیگر، راه عده که متابولیکی ممکن است تغییر نماید ، بدین صورت که مثلاً " استامینوفن که

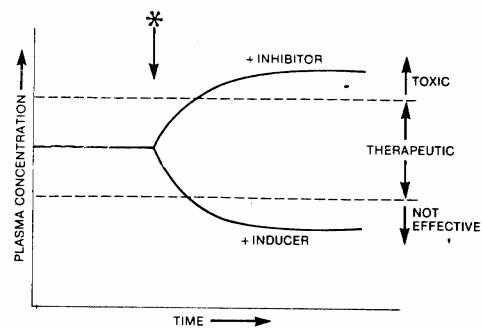
جنس: با اینکه در حیوانات آزمایشگاهی تفاوت قابل توجهی در متابولیزم داروهای بین

از داروها گردد. به عنوان مثال کلیرانس کبدی بسیاری از داروها از جمله باربیتوراتها،



دو جنس نر و ماده مشاهده گردیده است (به عنوان مثال موش نر جوان نسبت به موش ماده با سرعت بیشتری داروهارا متابولیزه می‌نماید) اما وجود اینگونه تفاوت تاکنون در انسان شناسائی نشده، و در این قسمت فقط می‌توان به تفاوت موجود در خانمها در حین بارداری اشاره نمود. به طور کلی سرعت دفع بسیاری از داروها در خانمای باردار افزایش یافته و منجر به کاهش اثر این داروهای در آنان می‌شود. این امر دو علت می‌تواند داشته باشد: اول افزایش جریان خون کلیوی که در او اخیر بارداری حتی ممکن است به چند برابر حد طبیعی برسد، ولذا دفع بعضی از داروها که عمدتاً "کلیرانس آمپی سیلین در هفته‌های آخر بارداری ممکن است نا دو برابر افزایش یابد. مثلاً "کلیرانس آمپی سیلین در هفته‌های آخر بارداری ممکن است نا دو برابر افزایش یابد که در اینجا در صورتی که دارو جهت ایجاد اثر آنتی باکتریال سیستمیک مصرف شده باشد (ونه حبک مقابله با عفونت‌های مجرای ادراری تناسلی) لازم است دوز دارو به دو برابر افزایش

بنزودیازپینها، فنیل بوتاژون، پروپرانالول، تئوفیلین، تولبیوتامید و بعضی داروهای دیگر در سالمندان کاهش می‌یابد که باز در مردم هریک از این داروها علت افزایش نیمه عمر دارو علاوه بر کاهش توانایی کبد ممکن است کاهش جریان خون کبدی و یا افزایش حجم ظاهری توزیع دارو در بدن نیز باشد.



شای شماره (۱): اثر داروهای مهارکننده و القاءکننده آنزیمی بر روی غلظت پلاسمایی و اثر درمانی داروهای ائیکه دارای ضریب درمانی باریکی هستند.

آلبومن، قدرت متابولیکی جفت، تغییر حجم ظاهری توزیع داروها و غیره نیز بر متابولیزم و بهطورکلی دفع داروها در بیماران باردار ناشر می‌گذارند که در اینجا نیز بررسی مفصل

● بیماریهای حاد کبد همچون هپاتیت، سیروز کبدی و سرطان می‌توانند تغییر عمدہ‌ای را در سرعت متابولیزم داروها در بدن داشته باشند.

این مطلب نیاز به بحثی جداگانه خواهد داشت.

اختلافات ژنتیک: از طریق مطالعه متابولیزم داروها در دوقلوها اطلاعات زیادی در مورد اثر اختلافات ژنتیکی بر متابولیزم داروها و اهمیت آن در درمان بدست آمده و مشخص گردیده که اختلافات مشاهده شده در نیمه عمر بسیاری از داروها در بین افراد می‌تواند منشاء ژنتیکی داشته باشد. در این رابطه در بعضی موارد خاص، جمعیت‌ها را به دو گروه مجزا تقسیم‌بندی می‌نمایند. یکی از مهمترین این موارد اختلاف در سرعت استیلاسیون ایزونیازید در بین افراد جامعه می‌باشد. دفع ایزونیازید از بدن عمدتاً "از طریق کونزو-گاسیون با استیل کوآنزیم A تحت ناشر آنژیم استیل ترانسفراز صورت می‌پذیرد. مصرف یک دوز خوراکی دارو در حدوداً "نیمی از جمعیت آمریکا) منجر به غلظت پلاسمایی  $1.5 \mu\text{mol/l}$  و در نیمی دیگر  $2-5 \mu\text{mol/l}$  می‌گردد. براین اساس بترتیب جمعیت را به دو گروه "استیلاتور و کننده‌های سریع (FAST ACETYLATORS و استیلاتور کننده‌های کند" (SLOW ACETYLATORS)

یابد. علت دوم اینکه سیستم آنژیمی میکروزمال کبدی تحت تأثیر مقادیر زیاد پروژسترون دچار القاء آنژیمی گردیده ولذا متابولیزم داروهای ایکه عمدتاً تحت تأثیر این سیستم آنژیمی متابولیزه می‌شوند به نحو قابل توجهی افزایش خواهد یافت، که در اینجا به عنوان مثال می‌توان به افزایش سرعت متابولیزم داروهایی چون فنوباربیتال، فنی‌تئین، کاربامازپین، سدیم والپروات و بعضی داروهای دیگر اشاره نمود که در مورد داروهای ذکر شده این مسئله اهمیت خاصی دارد، زیرا این داروهادر کنترل ببیماران صریع مورد استفاده قرار می‌گیرند و افزایش سرعت متابولیزم منجر به کاهش اثر آنان در بدن خواهد گردید، که این امر قطعاً "موجب بروز تشنج در این بیماران خواهد شد. بروز تشنج در مادران باردار می‌تواند اثرات بسیار ناگواری روی جنبین داشته باشد و بسیاری از متخصصین امر معتقدند که اثرات تراوتوزنیک این تشنج‌ها ممکن است از اثرات تراوتوزنیک مستقیم این داروها بیشتر باشد. لذا در اینجا نیز شدیداً "توصیه می‌نمایند که مقدار مصرف



این داروها بر حسب نیاز ببیمار (ترجیحاً) از طریق ارزیابی غلظت پلاسمایی (در طی بارداری افزایش یابد. البته علاوه بر عوامل ذکر شده، پارامترهای دیگری نیز همچون غلظت پلاسمایی

SLOW ) تقسیم‌بندی می‌نمایند. دلیل این امر را مربوط به عملکرد یک ژن خاص کمدرابطه با آنزیم کبدی استیل ترانسفراز می‌باشد عنوان نموده‌اند. مصرف مزمن این دارو در بیماران طبیعی متاپولیزه و بی‌اثر نماید، ولذا مدت

• به‌طور کلی سرعت دفع بسیاری از داروها مثل فنوباریستال، فنی‌تؤین، کاربامازپین، آمپی‌سیلین و سدیم والپروات در خانمهای باردار افزایش یافته و منجر به کاهش اثر این داروها در آنان می‌شود، که باایستی دوز آنها طوری تنظیم گردد که موجب اثرات جبران‌ناپذیری در خانمهای باردار نشود.

• اثر دارو در بدن این بیماران طولانی گردیده و حتی ممکن است منجر به بروز وقفه تنفسی و مرگ بیمار گردد. علت این مسئله وجود یک فرم غیرطبیعی از آنزیم کولین استراز دبر بدن این بیماران می‌باشد و این امر نیز ریشه‌ژنتیکی دارد. اینگونه افراد را از طریق تست دیبیوکائین شناسایی می‌نمایند. تعداد داروهاییکه اینگونه اختلافات ژنتیکی پایی-مرفیک‌برمتاپولیزم آنها در بدن تأثیر می‌گذارد رو به افزایش است، که در اینجا علاوه بر داروهای فوق الذکر می‌توان از فنی‌تؤین، تولبوتامید، مرکاپتوپورین و دبریزوفکین نام برد. در اثر مصرف دبریزوفکین به عنوان یک داروی پائین آورنده، فشار خون، مشخص شد که در بعضی از افراد این دارو بخوبی متاپولیزه نگردیده و این امر موجب تشديد اثر دارو و سقوط فشار خون در آنان می‌شود. مطالعه این مسئله بعداً نشان داد که این افراد نمی‌توانند دبریزوفکین را بخوبی هیدروکسیله نمایند و علت این امر نقصی است که در سیستم اکسیدانتیو سیتوکروم P<sub>450</sub> (P<sub>450</sub>) آنها وجود دارد. بهمین

مسلسل می‌تواند منجر به بروز یکی از دو عارضه سمی این دارو در بیمار گردد. یکی از این عارضه که مستقیماً توسط خود دارو ایجاد می‌شود نروپاتی محیطی است که طبق انتظار، نسبت بروز آن در افراد استیلاتورکننده کند بیشتر می‌باشد. عارضه دیگر، مسمومیت کبدی است که توسط یکی از متاپولیت‌های آن (استیل - هیدرازین) ایجاد می‌شود و نسبت بروز آن در استیلاتورکننده‌های سریع بیشتر می‌باشد. این مسئله اختلاف سرعت استیلاتوسیون در مورد بعضی داروهای دیگر که عمدتاً از طریق استیلاتوسیون متاپولیزه می‌شوند نیز صدق می‌کند، که در این راستا داروهایی چون هیدرازالزین، پروکائین آمید، فنلزین و سولفانامید‌ها را می‌توان نام برد. در حالیکه این مسئله در مورد پارآمینوسالی‌سیلیک اسید صدق نمی‌کند. مثال دیگر در زمینه تأثیر اختلاف ژنتیک بر متاپولیزم، مربوط به سوکسینیل کولین می‌شود. این داروی مسد د عصبی - عضلانی که از آن در هوشی‌جهت ایجاد شلی عضلانی استفاده می‌شود دارای مدت اثری نسبتاً کوتاه است،

این سالولها گردیده و از تخریب آنان جلوگیری می‌نماید. لذا در افراد G-6-PD DEFICIENT داروهای اکسیدانت



موجب تخریب غشاء گویچه‌های سرخ و درنتیجه بروز همولیز و آسمی شدید خواهد شد. از جمله این داروهایی می‌توان از آسپرین، سولفاجامیدها، پرماتاکین، کینیدین، پروبنسید، کلرامفینیکل، فورازولیدون، نیتروفورانتوئین و بسیاری داروهای دیگر نام برد.

بیماری: بیماری‌های مختلف مخصوصاً "اختلالات گوارشی، کلیوی، قلبی، آندوکربن و کبدی می‌توانند اثر عده‌ای بر کینتیک داروها در بدن داشته باشند، که این مسئله نیز خود بحثی است مفصل که نیاز به بررسی جداگانه دارد، ولذا در اینجا فقط مختصراً "به تأثیر بعضی بیماری‌های کبدی بر متابولیزم داروها اشاره خواهد شد. بیماری‌های حاد یا مزمن که اثر قابل توجهی بر روی فونکسیون کبدی می‌گذارند می‌توانند تغییر عده‌ای را در سرعت متابولیزم داروهای باعث شوند. از جمله این بیماری‌ها می‌توان از انواع هپاتیت‌ها، سیروز کبدی و سرطان کبد نام برد. بستگی به شدت بیماری این اختلالات می‌توانند تغییراتی را در سیستمهای آنزیماتیک کبدی مخصوصاً "سیستم اکسیدانتیو میکروزومال ایجاد نموده و از این طریق متابولیزم و دفع دارو از بدن را تحت تأثیر قرار دهنند. رایج‌ترین

دلیل اینگونه افراد نمی‌توانند بعضی داروهای دیگر چون پروپرالول، تیمولول، متیپرولول، نورتیپتیلن، آمی‌تریپتیلن و دکسترومتروفان را نیز به صورت طبیعی متابولیزه و دفع نمایند. لذا مصرف هریک از این داروها ممکن است منجر به تجمع و بروز عوارض سمی داروداران افراد گردد. باز در همین زمینه نقصان ژنتیکی، می‌توان به کمبود آنزیم گلوكز-6-فسفات-دھیدروژناز (GLUCOSE-6-PHO) در بعضی افراد اشاره نمود. این اختلال نیز منشاء ژنتیکی دارد و دهها میلیون نفر در دنیا مبتلاه به آن می‌باشند. در اینجا مسئله‌ای که در رابطه با مصرف داروها وجود دارد بدین صورت است که بعضی از داروهای یا متابولیت‌های حاصله از آنها بسرعت پروتئینهای غشایی گویچه‌های سرخ را اکسیده می‌نمایند. در افراد طبیعی آنزیم G-6-PD باعث تولید NADPH و NADPH آنزیم G-6-PD می‌گردد.

## ● داروهای اکسیدانت مثل آسپرین، سولفانامیدها، پرماتاکین، پروبنسید، کلرامفینیکل، فورازولیدون و نیتروفورانتوئین موجب تخریب غشاء گویچه‌های سرخ و درنتیجه بروز همولیز افراد فاقد آنزیم G-6-PD می‌گردد.

به عنوان یک کوفاکتور در تولید گلوتاتیون احیاء شده شرکت می‌نماید و گلوتاتیون احیاء شده موجب حفظ پروتئینهای غشایی

اثر و مدت اثر داروهادر بدن نیز تغییر خواهد نمود. در مرور داروهای که دارای آیندکس درمانی بزرگی می‌باشند این تغییرات ممکن است اشکال عمده‌ای را در درمان ایجاد ننماید +ما قطعاً مصرف داروهای که دارای آیندکس درمانی کوچک یا باریکی هستند می‌تواند بسیار مسئله‌زا باشد، خصوصاً "اینکه اگر اینگونه داروها به صورت مژمن مورد استفاده قرار گیرند. از طرفی بعضی عوامل (مثل مهار متابولیزم) ممکن است موجب تجمع و بروز عوارض سمی دارو در بدن گرددند، و از طرفی دیگر بعضی عوامل (مثل القاء متابولیزم) ممکن است باعث تشید متابولیزم ، افت غلظت پلاسمایی دارو و در نتیجه بی شر شدن دارو درمانی گردد.

#### ماخذ:

- 1—Clark, W. G.; Brater, D. C.; Johnson, A. R.; : Goth's medical pharmacology. 12th. ed. Mosby, 28-62, 1988.
- 2—Greenblatt, D. J.; Shuder, R. I.: Pharmacokinetics in clinical Practice. Saunders, 105-121, 1985.
- 3—Koup, J. R.: Disease states and drug pharmacokinetics. J. Clin. Pharmacol. 29: 674-679, 1989.
- 4—Ladu, B. N.; Mandel, H. G.; Way, E. L.: Fundamentals of drug metabolism and drug disposition. 2nd. ed. Drieger, 187-245, 1981.
- 5—Rang, H. P.; Dale. M.M.: Pharmacology, Churchill-Livingstone, 90-98, 1987.

اختلال کبدی در غرب سیروزی است که معتادین به الكل دچار آن می‌شوند . مصرف مژمن الكل در مراحل اولیه موجب القاء بعضی آنزیمهای کبدی می‌شود، اما این بیماری(الکلیسم) سپس بتدريج موجب بروز سیروز کبدی میگردد که در طی اين روند، هیاتوسیت‌ها نیز بتدريج توانابی خود را جهت انجام امور متابولیکی از جمله متابولیزم داروها ازدست می‌دهند . در نتیجه کلیرانس کبدی داروها کاهش یافته و این امر موجب افزایش غلظت پلاسمایی داروها و بروز عوارض سمی آنان در این بیماران خواهد شد. در اینجا به عنوان مثال می‌توان به افزایش نیمه عمر دیازیپام در بیماران مبتلا به سیروز کبدی یا هپاتیت اشاره نمود . از طرف دیگر علاوه بر بیماریهای کبدی بعضی اختلالات در بدن که به نحوی باعث کاهش جریان خون کبدی می‌شوند (مثل CHF) نیز می‌توانند بر سرعت متابولیزم داروها تأثیر گذارند. کاهش جریان خون کبدی موجب کاهش سرعت دسترسی کبد به این داروها می‌شود که این امر در مرور بعضی از داروها مثل پروپرالالول، لیدوکائین، و راپامیل وا میپر امین اهمیت بیشتری دارد . متابولیزم و در نتیجه دفع این داروهادر بیماران مبتلا به CHF کاهش یافته و در صورت عدم کاهش دوز یا افزایش فاصله بین دوزها، این بیماران ممکن است دچار مسمومیت با داروهای فوق الذکر گردد.

#### نتیجه:

پس از بررسی عوامل مؤثر بر متابولیزم داروها در پایان این نوشتار می‌توانیم نتیجه‌گیری کنیم که سرعت متابولیزم داروها در افراد مختلف می‌تواند تحت تأثیر عوامل مختلف، بسیار متغیر باشد که در نتیجه، این امر شدت