



مسدد کانال پتاسیم با کاربردی متفاوت

دکتر لیلا صفاییان، سحر احمدی

گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

■ مقدمه

۴ - آمینوپیریدین یا دالفامپیریدین ترکیبی آلی با ساختار شیمیایی ساده $C_5H_4N-NH_2$ و با خاصیت بلوک کننده کانال‌های پتاسیمی است. اگرچه مسددهای کانال پتاسیم عمدتاً به عنوان داروهای ضدآریتمی در کلاس III داروهای ضدآریتمی قلبی قرار می‌گیرند، دالفامپیریدین با کاربردی متفاوت جهت درمان بیماری مولتیپل اسکلروزیس (MS) در ۲۲ ژوئن ۲۰۱۰ توسط FDA مورد تایید قرار گرفت (۱). البته، ذکر این مطلب مهم است که نتایج تحقیقات گسترده نشانگر نقش حیاتی کانال‌های پتاسیمی در فرآیندهای پیام‌رسانی سلولی در انواع سلول‌های تحریک‌پذیر و غیرتحریک‌پذیر می‌باشد. تغییر در عملکرد کانال‌های پتاسیمی

با اختلال‌هایی نظیر هیپرتروفی و نارسایی قلبی، آپوتوز و سرطان‌زایی و انواع بیماری‌های تحلیل‌برنده اعصاب (نورودژنراتیو) و بیماری‌های عصبی - عضلانی ارتباط دارد (۲). MS یک بیماری التهابی دستگاه عصبی مرکزی است و حدود ۲ میلیون نفر در جهان به این بیماری مبتلا هستند. در این بیماری، پوشش میلین محافظ اعصاب که در انتقال سریع پیام‌های الکتریکی نقش دارد، تخریب می‌شود و بلوک هدایت آکسونی موجب کاهش یا از دست رفتن کارایی اندام‌های حرکتی و ناتوانی در اندام‌های مختلف بدن می‌شود. هرچند در حال حاضر درمان قطعی برای MS وجود ندارد، اما درمان‌های فعلی که شامل داروهایی نظیر کورتیکواستروئیدها، اینترفرون‌ها، گلاتیرامر

بالینی گردید و در سال ۲۰۱۰ مورد تایید قرار گرفت. این دارو در اروپا نیز با نام Fampyra تولید می‌شود. دالفامپیریدین به شکل قرص‌های آهسته رهش وارد بازار شده و در سندرم لامبرت - ایتون (یک اختلال خودایمنی همراه با ضعف عضلانی در دست‌ها و پاها) و MS کاربرد بالینی دارد و موجب بهبود سرعت راه رفتن و قدرت پاها در افراد مبتلا به MS می‌شود(۱).

■ مکانیسم اثر

مطالعات الکتروفیزیولوژیک بر روی آکسون‌های دمیلینه نشانگر این مطلب است که افزایش جریان‌های پتاسیم موجب افزایش غلظت خارج سلولی یون پتاسیم و در نتیجه، کاهش مدت و شدت پتانسیل عمل و نهایتاً نقصان هدایت می‌شود. دالفامپیریدین زیر گروه خاصی از کانال‌های پتاسیمی را در آکسون‌های دمیلینه مهار می‌کند و از این طریق پتانسیل عمل را طولانی کرده و به انتقال پیام عصبی و افزایش سرعت انتقال پیام در اعصاب آسیب‌دیده کمک می‌کند. نتایج مطالعه‌ای جدید نشان می‌دهد که دالفامپیریدین فعال‌کننده قوی کانال‌های کلسمی نیز هست و می‌تواند عملکرد عصبی - عضلانی را بهبود ببخشد و با افزایش آزادسازی میانجی‌های عصبی در فضای سیناپسی سبب بهبود عملکرد سیناپس‌های عصب - عضله خواهد شد(۴).

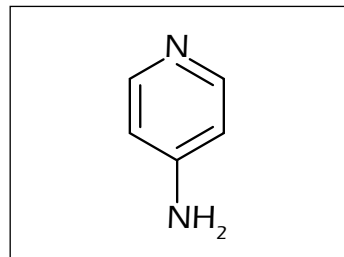
■ اثرات بالینی

دالفامپیریدین موجب بهبود عملکرد بینایی مهارت‌های حرکتی، رفع خستگی و نیز افزایش

(Glatiramer)، میتوکسانترون (Mitoxantrone) ناتالیزوماب (Natalizumab) و فینگولیمود (Fingolimod) هستند، با هدف کاهش تعداد حملات و یا تعداد ضایعات عصبی، تلاش برای آهسته کردن سیر پیشرفت بیماری و تسکین علامتی موجب بهبود کیفیت زندگی مبتلایان می‌شوند(۳).

■ دالفامپیریدین (Dalfampridine)

۴ - آمینوپیریدین یا دالفامپیریدین از طریق دکربونیل‌اسیون پیریدین - ۴ - کربوکسامید به دست می‌آید. ساختار شیمیایی آن در شکل نشان داده شده است. این ماده پیش‌ساز داروی پیناسیدیل می‌باشد که یک داروی موثر بر کانال‌های پتاسیمی است. ۴ - آمینوپیریدین مسدد نسبتاً اختصاصی کانال‌های پتاسیمی وابسته به ولتاژ است و در تحقیقات نیز به عنوان ابزار فارماکولوژیک در مطالعه انواع جریان‌ات پتاسیمی در فیزیولوژی و بیوفیزیکی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو در آمریکا با اسامی Neurelan و Ampyra توسط کمپانی Acorda Therapeutics تولید می‌شود. دالفامپیریدین از سال ۲۰۰۸ وارد فاز III کارآزمایی



شکل ۱ - ساختار شیمیایی دالفامپیریدین

سرعت راه رفتن در بیماران مبتلا به MS می‌شود. میزان پاسخ‌دهی به درمان از ۲۹/۵ تا ۸۰ درصد متغیر است. بر اساس نتایج یک مطالعه طولانی‌مدت (۳۲ ماهه) ۸۰ تا ۹۰ درصد بیماران که پاسخ اولیه به درمان نشان داده بودند، از آثار مفید طولانی‌مدت نیز نفع بردند. بیماران با ضایعات نخاعی هم بهبودی در علایم حسی - حرکتی عملکرد ریه همراه با کاهش اسپاسم و درد در درمان با دالفامپیریدین را نشان داده‌اند. این دارو در افرادی که دچار بیماری MS مزمن پیشرونده هستند، همچنین کسانی که به دما حساس می‌باشند و افرادی که بیش از سه سال است که MS دارند، موثرتر است. اگرچه دالفامپیریدین سبب بهبود علایم می‌گردد، متأسفانه از پیشرفت MS جلوگیری نمی‌کند (۱).

تنها یک دوز استاندارد برای دالفامپیریدین وجود دارد که وابسته به سن یا وزن هم نیست. براساس مطالعات دوز استاندارد برای بهبود سرعت راه رفتن ۱۰ میلی‌گرم دو بار در روز (هر ۱۲ ساعت) که به خوبی تحمل می‌شود. به‌طور میانگین یک افزایش ۲۵ درصدی در سرعت راه رفتن در بیش از یک سوم بیماران مشاهده شده است. مطالعات نشان می‌دهد که مقادیر بیشتر اثربخشی بهتری ایجاد نمی‌کند ولی منجر به بروز عوارض جانبی بیشتری می‌گردد. به‌دنبال مصرف خوراکی، دارو به سرعت جذب شده و حداکثر غلظت پلاسمایی آن در عرض ۱/۳ ساعت حاصل می‌شود. تقریباً ۹۵ درصد دارو و متابولیت‌های ناچیز آن (۳) - هیدروکسی - ۴ - آمینوپیریدین و ۳ - هیدروکسی - ۴ - آمینوپیریدین سولفات) از طریق کلیه‌ها دفع می‌شوند. دالفامپیریدین مهارکننده

یا القاکننده آنزیم‌های سیتوکروم P450 کبدی نبوده و به همین دلیل تصور می‌شود تداخل‌های دارویی قابل ملاحظه‌ای نداشته باشد. با این حال، توصیه می‌گردد پیش از تجویز، شرح حال بیمار از نظر استفاده از داروهای OTC، غیر OTC و مکمل‌های گیاهی بررسی شود، زیرا هرچند که تاکنون تداخل قابل ملاحظه‌ای از دالفامپیریدین با داروی خاصی دیده نشده ولی این مهم را باید در نظر داشت که مطالعات کافی نیز در این زمینه انجام نگرفته است. بهتر است با سایر فرآورده‌هایی که در آن‌ها ۴ - آمینوپیریدین موجود است، نیز مصرف نشود زیرا احتمال وقوع تشنج وجود دارد. دالفامپیریدین خطر وقوع تشنج را بالا می‌برد، به‌علاوه، چون به‌طور عمده از راه کلیه دفع می‌گردد، بهتر است افرادی که به شکل جدی نارسایی کلیوی دارند، از آن استفاده نکنند، زیرا همان‌طور که گفته شد با افزایش غلظت دارو در خون خطر ایجاد تشنج هم بالا می‌رود. در دوران بارداری از داروهای رده C محسوب می‌شود، بنابراین بهتر است در بارداری استفاده نگردد. مشخص نشده که این دارو وارد شیر می‌شود یا نه (۵).

■ عوارض

از عوارض شایع دالفامپیریدین می‌توان به بی‌خوابی، سردرد، سرگیجه، تهوع، ضعف و احتمال عفونت مجاری ادراری اشاره کرد. البته، عوارض گفته شده تا حدود زیادی برای بیماران قابل تحمل بوده و تنها در برخی از بیماران مشاهده گردیده‌اند و پس از مدتی به‌خوبی نسبت به آن‌ها تحمل ایجاد شده است. سایر عوارض آن مثل درد پشت

دالفامپیریدین موجب بهبود کیفیت زندگی بیماران و افزایش فعالیت اجتماعی و طبیعی آنان می‌شود و از اختلال‌های روانی ناشی از بیماری می‌کاهد. عارضه جدی و تداخل قابل ملاحظه‌ای نیز در دوزهای معمول درمانی از آن گزارش نشده است و به خوبی از سوی بیماران تحمل می‌گردد.

این دارو در حال حاضر در فهرست داروهای ژنریک ایران نبوده و در بازار دارویی ما موجود نیست. با توجه به نقاط قوتی که از آن دیده شده شایسته است مورد توجه مسوولان امور درمان و داروی کشور واقع شود. گفتنی است که زمان pat-ent این دارو در ژوئن سال ۲۰۱۷ به اتمام خواهد رسید و با توجه به ساختار شیمیایی ساده‌ای که دارد می‌تواند در تولیدات داخلی وارد شود تا با هزینه کمتر و راحت‌تر در اختیار جامعه درمانی و بیماران قرار گیرد.

منابع

1. 4-Aminopyridine: <http://en.wikipedia.org/wiki/Ampyra>
2. Shieh C, Coghlan M, Sullivan JP, Gopalakrishnan M. Potassium channels: Molecular defects, diseases, and therapeutic opportunities. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 557-593.
3. شفیعی هنجنی ل. خوشنویس انصاری ش. بیماری مولتپل اسکروزیس. ماهنامه دارویی رازی ۱۳۹۰؛ ۲۲ (۵): ۲۴-۱۷.
4. Dunn J, Blight A. Dalfampridine: A brief review of its mechanism of action and efficacy as a treatment to improve walking in patients with multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1415-1423.
5. McDonald S, Clements JN. Dalfampridine: A new agent for symptomatic management of multiple sclerosis. *Am J Health Syst Pharm* 2011; 68: 2335-2340.
6. Dalfampridine facts and comparisons at Drugs.com: www.drug.com/cdi/dalfampridine.html

مشکلات تعادلی، یبوست، عود بیماری، سوزش سر دل، تحریک گلو و بینی، گلودرد و احساس کرختی یا سوزن سوزن شدن تنها در تعداد اندکی از بیماران مشاهده شده است. در بیشتر مطالعات میزان بروز عوارض جانبی کمتر از ۵ درصد بوده است. از مهم‌ترین عوارض مسمومیت با آن پارستزی، تشنج و فیبریلاسیون دهلیزی است که در مصرف دوزهای بالای دارو رخ می‌دهد و برای درمان می‌توان از داروی دیازپام استفاده نمود(۶).

■ چند نکته برای توصیه به بیمار

- ۱- این دارو به شکل آهسته رهش است و حتماً باید به شکل کامل بلعیده شود و در حین استفاده نباید جویده یا شکسته شود.
- ۲- دالفامپیریدین می‌تواند همراه غذا یا به تنهایی استفاده شود. اگر در فردی منجر به ناراحتی‌های گوارشی شود، بهتر است همراه غذا مصرف گردد.
- ۳- برای ایجاد غلظت درمانی موثر بهتر است هر ۱۲ ساعت مصرف شود.
- ۴- این دارو برای افراد مبتلا به تشنج یا مبتلا به نارسایی کلیوی متوسط تا شدید مناسب نمی‌باشد(۶).

■ نتیجه گیری

دالفامپیریدین دارویی جدید و تازه تایید از سوی FDA می‌باشد که می‌تواند سبب افزایش سرعت راه رفتن در بیماران مبتلا به MS شود، همچنین سبب بهبود مهارت‌های حرکتی در افراد با آسیب نخاعی می‌گردد. براساس نتایج به دست آمده