

## اپلرنون (Eplerenone)

**دسته دارویی:** ضد فشار خون - دیورتیک نگهدارنده پتاسیم

**برند داروسازی امین:** Eplerin<sup>®</sup>

**شکل دارویی:** قرص ۲۵ و ۵۰ میلی گرمی با روکش فیلم (FC)

### نحوه عملکرد

اپلرنون یک مهار کننده انتخابی هورمون آلدوسترون می باشد. این دارو به رسپتورهای مینرالوکورتیکوئیدی متصل شده و باند شدن به آلدوسترون را بلاک می کند. آلدوسترون جزئی از سیستم رنین - آنژیوتانسین II آلدوسترون (RAAS) است. سنتز آلدوسترون در غده آدرنال (فوق کلیوی) اتفاق می افتد که با چند فاکتور شامل آنژیوتانسین II و مدیاتورهای non-RAAS مانند آدرنوکورتیکوتروپیک هورمون (ACTH) و پتاسیم، تنظیم می شود.

آلدوسترون به رسپتورهای مینرالوکورتیکوئیدی در بافت های اپی تلیال (مثل کلیه) و نیز در بافت های غیر اپی تلیال (مانند قلب، رگهای خونی و مغز) متصل می شود و با القاء باز جذب سدیم و احتمالاً مکانیسم های دیگری، سبب افزایش فشار خون می شود.

اپلرنون در متصل شدن به رسپتورهای مینرالوکورتیکوئیدی در مقایسه با متصل شدن به رسپتورهای گلوکوکورتیکوئیدی، پروژسترون و رسپتورهای آندروژنی نسبتاً انتخابی عمل می کند. در واقع این دارو برای گیرنده های آلدسترون انتخابی تر از گیرنده های آندروژنی و پروژسترون است بنابراین نسبت به اسپیرونولاکتون، ژنیکوماستی و حساسیت کمتری در پستان ایجاد می کند.

### مشخصات فارماکوکینتیکی

فراهمی زیستی مطلق دارو، بعد از تجویز یک قرص ۱۰۰ میلی گرمی، ۶۹٪ می باشد.  $C_{max}$  و AUC در دوزهای بین ۲۵ تا ۱۰۰ میلی گرم متناسب با افزایش دوز دارو، افزایش می یابد ولی در دوزهای بالاتر از ۱۰۰ میلی گرم، این تناسب وجود نداشته و اثر دارو بیشتر نمی شود. فارماکوکینتیک دارو در بین زنان و مردان تفاوت معناداری ندارد.

حداکثر غلظت پلاسمایی آن طی ۲-۱/۵ ساعت پس از مصرف خوراکی ایجاد می شود. حجم توزیع دارو ۴۳ تا ۹۰ لیتر است. حدود ۵۰٪ دارو به صورت اولیه به آلفا-۱-گلیکوپروتئین ها باند می شود و ترجیحاً اتصالی به گلبولهای قرمز ندارد.

نیمه عمر دارو حدود ۴ تا ۶ ساعت می باشد، مصرف آن همراه با غذا غلظت خونی آن را تحت تاثیر قرار نمی دهد. اپلرنون در عرض ۴ هفته بیشترین اثر ضد فشار خونی خود را نشان می دهد.

این دارو بطور وسیعی در کبد متابولیزه می شود که در درجه اول با واسطه CYP3A4 می باشد ، هیچ متابولیت فعالی در انسان شناسایی نشده است. مهارکننده های CYP<sub>3A4</sub> (مانند کتوکونازول و ساکوئیناویر) غلظت خونی آن را افزایش می دهند.

۵٪ داروی خورده شده بدون تغییر از طریق ادرار و مدفوع دفع می شود. ۶۷٪ دارو از طریق ادرار و ۳۲٪ آن توسط مدفوع دفع می شود.

### موارد مصرف

- اپلرون در درمان پرفشاری خون استفاده می شود. این دارو ممکن است به تنهایی یا در ترکیب با سایر داروهای ضد فشار خون مصرف شود.
- نارسایی احتقانی قلبی پس از سکته قلبی

### مقدار و روش مصرف دارو در بزرگسالان

- ضد فشار خون: در درمان افزایش فشار خون ابتدا دوز ۵۰ میلی گرم یکبار در روز به صورت خوراکی تجویز می گردد، در صورتی که با دوز اولیه فشار خون بیمار کنترل نگردد، دوز آن باید تا ۵۰ میلی گرم ۲ بار در روز افزایش یابد. این دارو می تواند به تنهایی یا همراه با سایر داروهای ضد فشار خون تجویز گردد . اثرات مناسب درمانی دارو در عرض ۴ هفته ظاهر می گردد. لازم به ذکر است که دوزهای بالاتر از ۱۰۰ mg در روز توصیه نمی شود، زیرا اثر بیشتری در کاهش فشار خون ندارد و نیز احتمال خطر بروز هایپرکالمی را افزایش می دهد.
- \* در بیماران مصرف کننده داروهای مهار کننده CYP<sub>3A4</sub> مانند اریترومایسین ، Saquinavir ، وراپامیل و فلوکونازول ، درمان با دوز پایین تر یعنی ۲۵ میلی گرم یک بار در روز آغاز می شود.
- \* دوز معمول در کودکان : بی خطری و اثر بخشی دارو در کودکان به اثبات نرسیده است.
- نارسایی احتقانی قلب پس از سکته قلبی : ابتدا دوز ۲۵ میلی گرم یکبار در روز تجویز می شود و سپس این دوز به تدریج افزایش می یابد تا به دوز ۵۰ میلی گرم در روز برسد.

### موارد منع مصرف دارو

- دیابت ملیتوس تیپ II با میکروآلبومینوری (افزایش متوسط سطح آلبومین ادرار ) به جهت افزایش ریسک هایپرکالمی مژمن.
- بالا بودن میزان پتاسیم سرم : در بیماران با سطح پتاسیم سرمی بالاتر از  $5/5 \text{ mEq/L}$  ، زیرا ممکن است گاهی سبب آریتمی های قلبی کشنده گردد.
- نارسایی های کلیوی : در بیماران با کلیرانس کراتینین پائین تر از  $50 \text{ mL/min}$  و یا کراتینین سرم بالاتر از  $2 \text{ mg/dL}$  در مردان و  $1/8 \text{ mg/dL}$  در زنان

- مصرف همزمان با داروهای مهارکننده قوی CYP 450 3A4 مانند کتوکونازول، ایتراکونازول، نفازودون، Troleandomycin، کلاریترومایسین، ریتوناویر و نلفیناویر
- مصرف همزمان با مکمل های حاوی پتاسیم یا دیورتیک های نگهدارنده پتاسیم مانند آمیلوراید، اسپرونولاکتون یا تریامترن

\* در موارد زیر با احتیاط و طبق دستور پزشک متخصص مصرف شود:

- نارسایی خفیف تا متوسط کبدی ( به جهت احتمال افزایش Cmax و AUC )
- نارسایی شدید کبدی ( اثر بخشی و بی خطری اپلرون در این مورد اثبات نشده است ).
- حساسیت شدید به اپلرون یا اسپرونولاکتون

### عوارض جانبی

\* عوارض جانبی که نیازمند مراقبت های پزشکی می باشد:

- عوارض با شیوع کمتر
- آلبومینوری، هایپرکلسترولمی، هایپرتری گلیسریدمی

\* عوارض با شیوع ناشناخته

- آنژین صدری (با علائمی مانند احساس درد در بازو، پشت، فک و یا ناراحتی و احساس سنگینی در قفسه سینه، ضربان سریع یا نامنظم قلب، کوتاهی تنفس، تعریق، تهوع)، سرگیجه، سردرد، هایپرکالمی (با علائمی مانند درد شکم، گیجی، ضربان قلب نامنظم، تهوع یا استفراغ، عصبانیت، بی حسی یا سوزش در دست، پا یا لب، کوتاهی و سختی تنفس ضعف و یا سنگینی پاها) و انفارکتوس قلبی (سکته قلبی)

\*رایج ترین دلیل برای قطع درمان با اپلرون ایجاد سردرد ژ، سرگیجه، آنژین صدری و سکته قلبی می باشد.

\* عوارض جانبی که در صورت تداوم و یا نگران کننده شدن وضع بیمار نیاز به مراقبت های پزشکی دارند:

عوارض با بروز کمتر

- درد شکمی، خونریزی غیر طبیعی واژینال، اسهال، سرفه، خستگی یا ضعف غیر معمول، ژنیکوماستی (تورم، سختی و یا دردناک شدن پستان ها در آقایان و خانم ها)، علائم شبه آنفولانزا ( لرز، سرفه، اسهال، تب، احساس ضعف و بیمار، سردرد، درد مفاصل، کاهش اشتها، درد و تیر کشیدن عضلات)، درد پستان

## تداخل اثر

- مصرف همزمان اپلرنون با هر یک از داروهای آلپورینول، پروبنسید، کلشی سین، سولفی پیرازون، وابسته به دوز آنها ممکن است سبب افزایش غلظت اسید اوریک خون شوند بنابراین تعدیل دوز داروهای ضد نقرس برای کنترل افزایش اوره خون و بیماری نقرس ممکن است نیاز شود.
- مصرف همزمان اپلرنون با مهار کننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEIs) و نیز آنتاگونیست های رسپتور آنژیوتانسین II ممکن است سبب افزایش ریسک هایپرکالمی شود بنابراین کنترل میزان پتاسیم خون ضروری می باشد.
- مصرف همزمان این دارو با مهارکننده های CYP<sub>3A4</sub> با قدرت کم مانند اریترومایسین، فلوکونازول، ساکوئیناویر و وراپامیل که ممکن است سبب لزوم تعدیل دوز اپلرنون گردد.
- مهار کننده های CYP<sub>3A4</sub> با قدرت بالا مانند ایتراکونازول و تکونازول، این داروها نباید همزمان با اپلرنون مصرف شوند.
- آب گریپ فروت
- داروهای کاهنده فشار خون: ممکن است در مصرف همزمان با اپلرنون اثر کاهندگی فشار خون و یا اثر دیورتیک داروها تقویت شود که سبب لزوم تعدیل دوز دارو خواهد شد.
- لیتیوم: مصرف همزمان لیتیوم با این دارو، سایر دیورتیک ها و یا مهارکننده های آنزیم مبدل ACE ممکن است سبب افزایش غلظت خونی لیتیوم و مسمومیت گردد بنابراین باید میزان غلظت سرمی لیتیوم کنترل شود.
- ضد التهاب های غیر استروئیدی (NSAIDs)
- مصرف همزمان داروهای ضد فشارخون نگهدارنده پتاسیم با داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی ممکن است سبب کاهش اثر ضد فشار خون این داروها و نیز سبب افزایش ریسک هایپرکالمی در بیماران با نارسایی عملکرد کلیوی شود. بنابراین کنترل دقیق فشار خون و میزان پتاسیم خون ضروری می باشد.
- دیورتیک های نگهدارنده پتاسیم شامل آمیلوراید، اسپیرونولاکتون، تریامترن. این داروها نباید همزمان با اپلرنون مصرف شوند.
- مکمل ها یا نمک های حاوی پتاسیم: این داروها نباید همزمان با اپلرنون مصرف شوند.
- سمپاتومیمتیک ها (داروهای مقلدسمپاتیک): مصرف همزمان این داروها با اپلرنون ممکن است سبب کاهش اثر ضد فشار خون اپلرنون شود و در این افراد فشار خون بیمار باید به دقت کنترل گردد.

## مصرف دارو در دوران حاملگی و شیر دهی

اپلرنون در FDA pregnancy category در گروه B قرار دارد. مطالعات انسانی کافی و کنترل شده ای وجود ندارد و فقط باید در صورت قابل توجه بودن سودمندی دارو در برابر خطرات آن برای جنین، مصرف شود.

نحوه انتشار دارو در شیر مادر ناشناخته است ولی داده های پره کلینیکال نشاندهنده حضور اپلرنون و یا متابولیت های آن در شیر رت می باشد. تصمیم گیری جهت قطع شیردهی یا قطع درمان با توجه به اهمیت و ضرورت مصرف دارو در مادر انجام می شود.

## نکات آموزشی درباره این دارو

- اپلرنون ممکن است سبب سرگیجه شود، مصرف همزمان این دارو با الکل سبب تشدید این عارضه خواهد شد.
- رسیدن به اثر کامل درمانی (کاهش فشار خون) این دارو ، ممکن است ۴ هفته به طول بیانجامد ، بدون مشورت با پزشک خود از قطع مصرف دارو خودداری نمائید.
- از افزایش دوز تجویز شده دارو خودداری نمائید؛ این کار سبب تسریع در روند بهبودی شما نخواهد شد و تنها سبب افزایش عوارض جانبی اپلرنون می شود.
- از مصرف نمک ها و مکمل های حاوی پتاسیم بدون مشورت با پزشک خودداری نمائید.
- پزشک یا دندانپزشک خود را از مصرف این دارو مطلع نمائید.
- در بیمارانی که جهت کنترل فشار خون، این دارو را مصرف می کنند ممکن است تا چند هفته پس از شروع درمان احساس خستگی غیر معمول ایجاد شود. از قطع دارو به سبب به این عارضه خودداری نمائید . در صورت مشاهده عوارض جدید به پزشک خود اطلاع دهید.
- انجام تست های آزمایشگاهی مانند اندازه گیری میزان پتاسیم خون، عملکرد کلیوی و نیز اندازه گیری فشار خون در حین مصرف اپلرنون به صورت منظم توصیه می شود.
- در بیماران مسن به دلیل بروز بیماری های وابسته به افزایش سن نظیر نارسایی های عملکرد کلیوی و کبدی مصرف این دارو باید با احتیاط بیشتری صورت گیرد و نیز بیمار از جهت عوارض دارو بویژه افزایش میزان پتاسیم خون به دقت کنترل شود.
- بی خطری و اثر بخشی دارو در کودکان به اثبات نرسیده است.
- اگر قصد بارداری دارید ، با پزشک خود مشورت نمائید . حضور دارو در شیر ناشناخته است.
- شیر دهی همزمان با مصرف این دارو توصیه نمی شود.
- قبل از مصرف آمپلوراید، اسپرونولاکتون، تریامترن، کتوکونازول و ایتراکونازول با پزشک خود مشورت نمائید.

- این دارو ممکن است سبب سرگیجه شود، هنگام مصرف این دارو از رانندگی و کار با وسایلی که نیاز به هوشیاری کامل دارد خودداری نمائید.
- توجه به علائم عوارض جانبی به خصوص آلبرومینوری، آنژین صدری، سرگیجه، سردرد، هایپرکالمی، هایپرکلسترولمی، هایپرتری گلیسریدمی و انفارکتوس میوکارد، بسیار مهم می باشد.

### **مصرف دوز بیش از حد دارو و درمان آن**

در صورت مصرف دوز بیش از حد دارو، بیمار را به مرکز کنترل مسمومیت ها منتقل نمائید. علائم و اثرات بالینی مصرف دوز بیش از اندازه دارو شامل کاهش فشار خون، افزایش میزان پتاسیم خون ضعف کردن یا غش، ضربان نامنظم قلب، سرگیجه مزمن، سبکی سر می باشد. درمان: اپلرنون به صورت گسترده ای به شارکول متصل شده و جذب آن کاهش می یابد. این دارو توسط همودیالیز از خون خارج نمی شود. همچنین بیمار باید از نظر فشار خون، وزن، الکتروکاردیوگرام و همچنین وضعیت مایعات بدن و الکتروولیت های سرم، به ویژه میزان سدیم و پتاسیم کنترل شود.

### **شرایط نگهداری دارو**

دارو دور از نور و در دمای کمتر از ۳۰ درجه سانتیگراد نگهداری شود.

### **نوع بسته بندی دارو**

جعبه حاوی بلیسترهای ۱۰ عددی