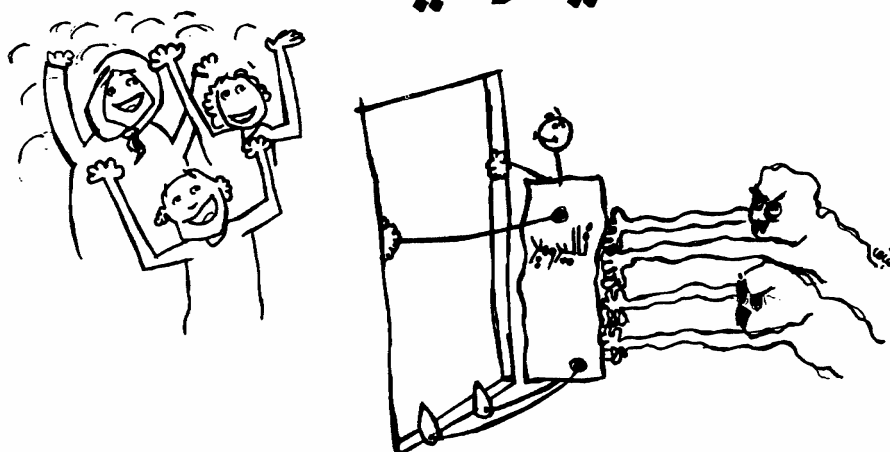


بازگشت تالیدومید



نیره رئیس دانا

عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان

آزاده رئیس دانا

دانشجوی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اهواز

داروی مسکن، ضد التهاب و همچنین جهت جلوگیری از بیماری صبحگاهی دوران بارداری مورد استفاده قرار گرفت (۱۹) تا این که با مشاهده اثرات تراژژنیک آن و بدنیا آمدن ۵۰۰۰ کودک معلول در بریتانیا و ۱۲۰۰۰ معلول در کل جهان به یکی از بزرگترین کابوس‌های پزشکی مدرن تبدیل شد. عده‌ای ظهور تالیدومید را نوعی تراژدی ناشی از تکنولوژی مدرن دانسته و آن را به ساخت کشتی تایتانیک تشبیه می‌کنند. در هر حال تالیدومید در سال ۱۹۶۱ از رونق

تالیدومید یا تالومید با فرمول شیمیایی $\text{Alpha - N - Phtalimido glutarimide}$ از اسید گلوتامیک تهیه می‌شود و اولین بار در سال ۱۹۵۳ در آلمان غربی تولید و به عنوان داروی آرام بخش و خواب آور غیرباربیتوراتی جدید و به صورت داروی بدون نیاز به نسخه (OTC) روانه بازارهای بریتانیای کبیر و برخی از دیگر کشورها گردید. مصرف این دارو به دلیل نداشتن اثرات سوء بر هماهنگی حرکات بدنی و عمل تنفس، بسیار سریع عمومی گردید و حدود ۸ سال به عنوان

۳۸ / دزی، سال دوازدهم، شماره ۳، فروردین ۸۰

افتاد و از داروخانه‌ها جمع آوری شد و تا همین اواخر، استفاده از آن تنها برای انجام آزمایشات محدود تحقیقی و تحت اعمال محدودیت‌های شدید، امکان‌پذیر بود. این دارو از همان ابتدا توسط FDA تایید نشد و هرگز به بازارهای ایالات متحده راه نیافت.

به دنبال تحقیقات متعددی که در خصوص اثرات این دارو صورت گرفته است در جولای ۱۹۹۸ پروانه استفاده برای درمان ENL (نوعی وضعیتی التهابی حاد و شدید در جذام نوع لپروماتو) که در ۵۰٪ بیماران مبتلا به جذام روی می‌دهد و با تب، بی‌حالی و نوریت همراه بوده و باعث بروز ناتوانی و تغییر شکل‌های بدنی می‌شود را دریافت کرده است.

در واقع با اعلام اجازه FDA برای درمان ENL، تولیدومید بار دیگر وارد میدان شده است و این بازگشت را مدیون اثرات وسیع فارماکولوژیک و ایمنولوژیک خود می‌باشد.

این دارو همچنین اجازه استفاده لازم برای موارد انتخابی از جمله بیماری دفع پیوند علیه میزبان (GVHD) پس از پیوند مغزاستخوان، تحلیل بدنی مرتبط با توپرکلوز و HIV را دریافت کرده است و هم اکنون در ایالات متحده به صورت دارویی که تحت بررسی بیشتر است در دسترس قرار گرفته است ولی متأسفانه اطلاعات موجود در مورد استفاده از آن در موارد مذکور برای اطفال ناکافی است.

با وجودی که تحقیقات انجام شده نشان داده‌اند که فواید این دارو از خطرات آن بیشتر است اما هم FDA و هم کارخانه‌های سازنده، انجام مشاوره‌های لازم، به کار بستن روش‌های پیشگیری از بارداری و انجام سونوگرافی برای رد

بارداری در افراد نیازمند به درمان را ضروری دانسته و انجام دقیق آنها را کنترل می‌کنند، چرا که درس تایتانیک و تالیدومید به آنها آموخته است که مرضی قمرانیز در دستمراالعملها به تنهایی نمی‌توانند ضامن امنیت کافی باشند. در واقع به دلیل تراتوژن بودن این دارو، استفاده از آن تنها تحت محدودیت‌های خاص برنامه توزیع موسوم به سیستم آموزش تالیدومید و توصیه اصول ایمنی (S.T.E.P.S) مورد تایید FDA قرار گرفته است.

مکانیسم اثر

هر چند هنوز مکانیسم دقیق اثر تالیدومید مشخص نشده است اما به نظر می‌رسد اعمال بیولوژیک مختلفی از جمله مهار فاکتور نکروز تومور-آلفا (TNF- α) که توسط بدن تولید می‌شود را بر عهده داشته باشد. وجود TNF برای دفاع در برابر عفونت ضروری است، اما می‌توان آن را به شمشیر دو لبه‌ای تشبیه کرد که در صورت عملکرد صحیح باعث حفظ سلامت می‌گردد و چنانچه از کنترل خارج شود باعث ایجاد اثرات ویرانگری می‌گردد. بالاتر بودن مقدار TNF از حد طبیعی در آسیب شناسی و بروز نشانه‌های بیماری‌های مختلفی از جمله ایدز، سرطان، بیماری دفع پیوند علیه میزبان، سل، مالاریا، نکروز سمی پوست (TEN)، جذام، آرتریت روماتوئید و مولتیپل اسکلروز در ارتباط می‌باشد.

مشخص شده است که در محیط خارج از بدن تالیدومید به‌طور انتخابی از طریق فعال کردن مونوسیت‌ها از تولید TNF- α جلوگیری می‌کند، همچنین از طریق کاهش سرعت RNA پیامبر برای کدگذاری پروتئین‌ها باعث کاهش تولید TNF

می‌شود. لذا این احتمال وجود دارد که در هر اختلالی که به دلیل افزایش TNF ایجاد می‌شود موثر باشد و اثر بخشی بالینی دارو به همین امر نسبت داده می‌شود.

تالیدومید به طور انتخابی با اثر بر تولید سیتوکین‌ها، تولید اینترلوکین (IL-6) را در زمان نسخه برداری مهار می‌کند و همچنین از آنژیوژنز (تشکیل عروق خونی) که برای رشد تومور حیاتی است ممانعت به عمل می‌آورد.

دو دسته آنالوگ‌های جدید تالیدومید یعنی مهارکننده‌های فسفودی استراز که از تولید فاکتور نکروز تومور ممانعت می‌کنند، اما اثر کمی بر فعال سازی سلول‌های T دارند و دسته دیگر که از فعالیت فسفودی استراز ممانعت ننموده اما در عوض به طور قابل ملاحظه‌ای سلول‌های T و ترشح اینترفرون و اینترلوکین ۲ را تحریک می‌کنند، شناخته شده‌اند.

مصارف بالینی

تالیدومید هم دارای اثر تعدیل‌کنندگی قوی پاسخ سیستم ایمنی و هم دارای اثر ضد التهابی بوده و در طیف وسیعی از اختلالات بالینی ارزشمند می‌باشد و هم اکنون داروی انتخابی جهت درمان تظاهرات پوستی حاد و پیش‌گیری و سرکوب عود تظاهرات پوستی ENL در اشکال متوسط تا شدید جذام نوع لپروماتومی‌باشد. اما در صورت وجود نوریت، نباید به عنوان درمان تک عاملی ENL بکار رود (۱۰).

مشاهده شده است که زخم‌های موجود در این بیماران ۴۸ - ۲۴ ساعت پس از آغاز درمان شروع به تحلیل رفتن نموده و ۸۰ - ۷۰ درصد آنها، علائم بهبودی را نشان می‌دهند و به وضوح نشان داده

شده است که مصرف این دارو حتی به میزان ۱۰۰ میلی گرم در روز در درمان بیماری‌های پوستی - مخاطی موثر بوده و با قطع این دارو امکان عود مجدد وجود دارد.

مولتیپل میلوما یکی از بیماری‌هایی است که مسئول ۲ درصد از مرگ و میر ناشی از سرطان می‌باشد. در این بیماری واسکولاریزاسیون قابل ملاحظه‌ای ایجاد می‌شد که بطور مثبت با میزان بالای پلاسماسل‌ها در ارتباط است. در این بیماران مقادیر پلاسمایی سیتوکین‌های آنژیوژنیک متعددی نظیر عامل اساسی رشد فیبروبلاست‌ها و عامل رشد آندوتلیال عروق بالا می‌رود.

به دنبال تجربه اسلن و همکارانش در ۱۹۶۵ در مورد آهسته شدن سیر بیماری با مصرف تالیدومید، نتایج مصرف ۳ ماهه آن در ۸۴ بیمار مبتلا به مراحل نهایی مولتیپل میلوما که با انجام ۲ نوبت شیمی درمانی، نتایج موفقیت‌آمیزی حاصل نشده بود، مرحله دوم بررسی تالیدومید آغاز گردید و در این بررسی مشخص شده است که تالیدومید در بیماران دچار مولتیپل میلوما پیشرفته فعالیت ضد توموری دارد، به طوری که ۸۰ درصد بیماران دچار سکوت کامل یا نزدیک به کامل شده و در ۳۲ درصد آنها میزان پاراپروتئین‌های ادرار حداقل تا ۲۵ درصد کاهش یافته است و در اکثر بیماران افول مقادیر پاراپروتئین‌ها با کاهش درصد پلاسماسل‌ها در مغز استخوان، افزایش هموگلوبین و کاهش دردهای استخوانی همراه بوده است.

مکانیسم عمل تالیدومید در سرکوب مغز استخوان شناخته نشده است. این دارو ممکن است به طور غیرمستقیم از رشد و بقای سلول‌های میلوم، سلول‌های استورمال مغز استخوان یا هر دو ممانعت به عمل آورده و همچنین رادیکال‌های

آزاد با صدمه اکسیداتیو به DNA احتمالاً در تراژون بودن آن نقش داشته باشند. مکانیسم احتمالی دوم، چسبندگی سلول‌های میلوم به سلول‌های استورمال مغزاستخوان است که با این کار ترشح سیتوکین‌هایی که رشد و بقای سلول‌های میلوم را افزایش می‌دهند، بازداشته و باعث القای مقاومت دارویی در آنها می‌گردد. تولیدومید با تعدیل طرح اتصال مولکول‌ها، رشد و بقای سلول‌های تومورال را تحت تاثیر قرار می‌دهد سینکال و همکارانش نتیجه‌گیری کرده‌اند که تولیدومید در برابر مولتیپل میلوما فعال بوده و حتی در بیمارانی که بعد از چند نوبت شیمی درمانی با مقادیر بالا دچار عود می‌شوند، موثر می‌باشد و هم اکنون در حال ارزیابی تولیدومید در ترکیب با شیمی‌درمانی برای موارد تازه تشخیص داده شده مولتیپل میلوما می‌باشند.

تالیومید آلترناتیو خوبی برای درمان لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) بوده و محققان بیمارستان سنت توماس لندن ادعا می‌کنند که ۵۰ درصد بیماران دچار این بیماری که تا قبل از این قابل معالجه نبوده‌اند، به این دارو پاسخ مناسب نشان داده‌اند.

یکی دیگر از موارد مصرف این دارو در درمان زخم‌های دهانی و تناسلی و ضایعات فولیکولر سندرم بهجت است. در واقع تالیومید در بیماران دچار سندرم بهجت که به سایر اشکال درمان با سرکوب‌کننده‌های سیستم ایمنی پاسخ نداده و یا دچار عوارض جانبی نامطلوب شده‌اند، موثر است به طوری که یکی از بیماران که مبتلا به این بیماری بوده و به مدت ۲۰ سال تحت درمان با داروهای مختلف قرار داشته و هم اینک اولین تجربه مصرف تالیومید روی او انجام شده،

می‌گوید: «این دارو برای من حکم معجزه را داشته و توانسته است بیماری مرا بطور کامل به مرحله سکوت فرو ببرد».

یکی دیگر از مصارف تالیومید در عفونت‌های مرتبط با HIV است. این دارو در التیام زخم‌های آفتی مری در بیماران آلوده با ویروس ایدز موثر بوده و مشکلات غذا خوردن و اودینوفازی ناشی از ایجاد آفت با مصرف تالیومید بطور قابل ملاحظه‌ای بهتر می‌شود. مطالعات انجام شده روی افراد دچار ایدز نشان داده است که در ۵۰ تا ۵۵ درصد موارد، درمان، زخم‌های بیماران به‌طور کامل التیام یافته و در ۹۰ درصد موارد باعث تسکین درد و بهبود توانایی بلع شده و همچنین با توقف روند کاهش وزن، باعث افزایش قابل توجه وزن در آنها می‌گردد.

تحقیقات مرکز پزشکی کوئین در ناتینگهام نیز نشان داده است که ۸۰ درصد بیمارانی که به هر علتی از زخم‌های پایدار دهانی و تناسلی رنج می‌برند، طی ۱ ماه پس از شروع درمان، وارد مرحله سکوت بیماری می‌شوند.

تحقیقات دیگر مطرح می‌کنند که تالیومید به‌دلیل مهار آنژیوژنز می‌تواند در درمان سرطان بکار رود. در واقع نشان داده شده است که تالیومید در محیط زنده و غیر زنده فعالیت آنتی‌آنژیوژنیک داشته و احتمال دارد در صورتی که به‌طور داخل صفاقی تجویز شود، توانایی درمان آسیب‌شناسی وابسته به آنژیوژنز انسان از جمله تومورهای سخت را داشته و یکی از داروهای امیدبخش برای درمان این تومورها محسوب گردد. در حال حاضر تحقیقاتی پیرامون مصرف آن در تومورهای مغز، سارکوم کاپوزی، سرطان پستان و پروستات در حال انجام است و خوشبختانه

براساس مطالعات پیش بالینی، استفاده از تانیدرمد وارد مرحله دوم کارآزمایی بالینی برای درمان سرطان پروستات، مغز، پستان و سارکوم کاپوزی شده و امید می‌رود در آینده بتوان در چنین مواردی از این دارو استفاده نمود. اما اثر آن بر سرطان مری هنوز ثابت نشده است.

تحقیقات دیگری نشان داده‌اند که در حیوانات آزمایشگاهی، مرگ و میر ناشی از شوک سپتیک با مصرف تالیدومید کاهش می‌یابد. داروی دیگری که بر شوک سپتیک موثر است، پنتوکسی فیلین است که بازدارنده تجمع پلاکتی بوده و باعث افزایش انعطاف پذیری غشای اریتروسیت‌ها می‌شود و فعالیت فیبرینولیتیک دارد. مشخص شده است که در مصرف توام این ۲ دارو، پنتوکسی فیلین باعث افزایش اثرات مفید تالیدومید و کاهش مرگ و میر و محدود شدن تغییرات پاتولوژیک ناشی از شوک سپتیک می‌گردد.

یکی دیگر از موارد استفاده این دارو در سارکوئیدوز است. مطابق آنچه اظهار شده، استفاده از تالیدومید به همراه متوترکسات، و پنتوکسی فیلین به نحو موثری التهاب سارکوئید را سرکوب می‌کند.

در گزارشات آمده است که در هیپرپلازی خوش خیم پوستی که نوعی پسودولنفوم لنفوسیت‌های B با منشأ ناشناخته است و بیش از همه صورت را گرفتار می‌کند، پس از ۲ ماه از مصرف تالیدومید، قهقرای کامل و پایدار ایجاد شده است.

در بررسی‌های انجام شده بر روی یک زن ۷۳ ساله، تالیدومید در درمان اریتم اگزوداتیو مولتی فورم راجعه مرتبط با هرپس سیمپلکس با درگیری وسیع کل پوست و مخاط بینی موثر واقع

شده و اثر بخشی آن از نظر التیام و پیش‌گیری از عود بسیار خوب بوده است.

گزارش شده است که درمان ترکیبی آنتی‌بیوتیک و تالیدومید از مرگ خرگوش‌های آزمایشگاهی دچار مننژیت توبرکلوزی پیش‌گیری می‌نماید. علت بقای این خرگوش‌ها، با ممانعت از تولید فاکتور آلفای نکرورز تومور مرتبط بوده است. از طرف دیگر اثر ضد آنژیوژنز تالیدومید توجه جدیدی را برای درمان مدل‌های قریه‌ای دچار نئوواسکولاریزاسیون به خود جلب نموده است. سایر مصارف درمانی تالیدومید شامل آرتروز روماتوئید، بیماری دفع پیوند علیه میزبان، کولیت، واسکولیت ناشی از کمپلکس ایمنی، فتودرماتوز، استوماتیت همراه با آفت، لوپوس اریتماتوی دیسکوئید، خارش شدید ناشی از مواد شیمیایی، خارش شدید همراه ندول، خارش همراه اورمی، هیستوسیتوز سلول‌های لانگرهانس می‌باشد و همچنین ممکن است در بهبود دژنراسیون ماکولر که منجر به کوری افراد سالمند و دیابتی می‌شود موثر واقع گردد. طبق اعتقاد پروفیسور دالگلیش از بیمارستان سنت جورج در درمان اسهال مزمن نیز موثر است.

نکرورز سمی پوست یکی از بیماری‌های پوستی - مخاطی است که با ۳۰ درصد مرگ و میر همراه است و اظهار شده که افزایش TNF در پاتوژنز آن نقش دارد. در تحقیقات انجام شده توسط ولکنشتاین و همکارانش در خصوص اثر بخشی این دارو که به روش دوسوکور انجام شد، قرار بود بیماران در یک دوره ۵ روزه ۴۰۰ میلی گرم تالیدومید و یا دارونما دریافت کنند. هدف از این تحقیق بررسی پیشرفت میزان جداسدگی پوست و میزان مرگ و میر پس از گذشت ۷ روز از شروع

آزمایش بود. اما این مطالعه در ابتدای کار متوقف شد چرا که ۱۰ نفر از ۱۲ نفری که تالیدومید مصرف کرده بودند، در مقایسه با ۳ نفر از ۱۰ نفری که دارونمادریافت کرده بودند، جان خود را از دست دادند. نتایج آزمایشات نشان داد که در روز دوم بررسی غلظت پلاسمایی TNF در گروه دریافت کننده تالیدومید بیشتر از گروه دیگر بود. اگر چه این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار نبود اما به نظر می رسد که تالیدومید با تولید متناقص TNF در این بیماری باعث بروز خسارت می شود.

فارماکوکینتیک دارو

این دارو به کندی از دستگاه گوارش جذب و پس از ۶-۳ ساعت غلظت آن به حداکثر می رسد، متوسط نیمه عمر آن ۷-۵ ساعت است که با مقدار دارو یا دفعات مصرف آن تغییر نکرده و توزیع آن در بدن به عواملی نظیر تغییر در جذب و اتصال آن با پروتئین ها بستگی دارد و به نظر می رسد تحت هیدرولیز غیر آنزیمی در پلاسما به متابولیت های مختلف تبدیل می شود (۱۰). راه دفع این دارو به طور عمده غیر کلیوی بوده (۲۷) و کمتر از ۱ درصد مقدار دارو به صورت تغییر نیافته در ادرار مشاهده می گردد (۲۷).

مقدار و نحوه مصرف

تالیدومید تنها به شکل کپسول های خوراکی ۵۰ میلی گرمی وجود دارد و مقدار مصرف پیشنهادی آن برای درمان ENL متوسط تا شدید، در بالغین ۳۰۰-۱۰۰ میلی گرم یکبار در روز به هنگام خواب است که باید همراه یک لیوان آب و حداقل یک ساعت پس از غذا مصرف گردد. در افرادی که وزن آن ها کمتر از ۵۰ کیلو گرم است،

باید از کمترین مقدار مجاز استفاده شود. در واکنش ENL شدید یا در کسانی که قبل از این برای کنترل واکنش ENL، نیاز به مقادیر بیشتر از ۳۰۰ میلی گرم داشته اند، از ۴۰۰ میلی گرم از دارو، در یک نوبت یا در دوزهای منقسم به همراه یک لیوان آب و حداقل یک ساعت بعد از آخرین وعده غذایی استفاده می شود. درمان باید تا برطرف شدن علائم و نشانه های واکنش فعال، (حداقل ۲ هفته طول می کشد) ادامه یابد. برای قطع تدریجی دارو باید هر ۲ تا ۴ هفته یکبار ۵۰ میلی گرم از مقدار دارو کاسته شود. مقدار مناسب دارو در درمان حالات همراه با بیماری ایدز ۴۰۰-۱۰۰ میلی گرم است.

اثرات تراتوژنیک

مصرف تالیدومید در دوران بارداری در گروه X قرار گرفته و مصرف آن در زنان حامله و نیز زنان دارای قدرت باروری (یعنی زنانی که از لحاظ جنسی بالغ شده و تحت هیستریکتومی قرار نگرفته و یا حداقل ۲۴ ماه متوالی از یائسگی آنها نگذشته باشد) ممنوع است چرا که در افراد حامله، حتی بدنبال مصرف یک نوبت از دارو احتمال بروز نقایص مادرزادی وجود دارد به هر حال در صورتی که درمان دیگری برای این افراد وجود نداشته باشد، باید اقدامات احتیاطی مناسب اتخاذ گردد. اگر چه مکانیسم ایجاد این نقایص بدرستی مشخص نشده است اما مهار آنژیوژنز می تواند علت احتمالی آن باشد چرا که اخیراً ثابت شده که این دارو در آزمایشگاه از آنژیوژنز جلوگیری می کند. آنژیوژنز در امبریوژنز، التیام زخم ها، رتینوپاتی دیابتی و پیشرفت رشد تومور اهمیت دارد.

نقایص ایجاد شده بطورکلی شامل بروز ناهنجاری در اندام‌ها و نقایص گوش، چشم و اندام‌های داخلی و بیماری‌های مادرزادی قلبی می‌باشد. عدم تشکیل اعضا (آملیا)، کوتاهی اندام‌ها (فوکولیا) و اعضای شبیه باله، فقدان استخوان‌ها، کوچکی یا عدم تشکیل گوشها، فلج صورت، کوچک و غیرطبیعی بودن کره چشم یا عدم تشکیل آن بطور کامل، نقایص قلبی مادرزادی، وجود آئومالی در دستگاه گوارش و ادراری از این نقایص می‌باشند. همچنین نشان داده شده است که در فرآیند مورفوژنز و تراژونز اندام‌ها، سیستم عصبی حسی نیز درگیر می‌شود. نرخ مرگ و میر نوزادان در ابتدای تولد تا ۴۰ درصد گزارش شده است.

قبل از شروع درمان، بیماران باید موافقت نمایند که باردار نشده و یا به بارداری کنونی ادامه ندهند. همچنین پیش از شروع درمان، انجام تست حاملگی با حساسیت حداقل ۵۰ mIU/ml در طی ۲۴ ساعت قبل از آغاز درمان ضروری بوده و سپس در ماه اول درمان و در زنانی که سیکل‌های قاعدگی منظم دارند، هر ۴ هفته و در زنانی که سیکل‌های قاعدگی نامنظم دارند، هر دو هفته یک بار تکرار شود. در صورتی که تست مذکور ۲۴ ساعت قبل از شروع درمان منفی باشد، توصیه می‌گردد که افرادی که در سنین باروری هستند، از تماس جنسی بطورکلی اجتناب نموده و یا ۴ هفته قبل از مصرف دارو بطور همزمان از ۲ روش موثر جلوگیری از بارداری (IUD، جلوگیری کننده‌های هورمونی، بستن لوله‌ها یا وازکتومی همسرانشان) و یک روش موثر اضافی دیگر از قبیل کاندوم‌های لاتکس، دیافراگم و یا Cervical Cap استفاده نمایند و این کار را در طول

درمان و تا ۴ هفته بعد از قطع دارو ادامه دهند. بانوان تحت درمان باید بطور دقیق از لحاظ بروز صدمه عصبی که پس از اثرات تراژونیک تنها عارضه مهم دارو است، موردپایش قرار گیرند. اگر چه نمی‌دانیم که آیا تالیدومید در اسپرم یا مایع منی ظاهر می‌شود یا نه و آیا در صورت وجود، می‌تواند باعث تاثیرگذاری بر رشد تخم لقاح یافته شود یا خیر، اما بیماران مذکوری که این دارو را دریافت می‌کنند (حتی در صورت وازکتومی موفق) باید در مورد خطرات احتمالی و استفاده از کاندوم آموزش ببینند.

در صورت وقوع حاملگی در طی درمان با این دارو، بایستی فوراً دارو را قطع نموده و هرگونه تماس مشکوک جنین با تالیدومید باید از طریق FDA-۱۰۸۸ (Med watch number at ۸۰۰) به اطلاع کارخانه تولیدکننده دارو برسد. اگر چه از ترشح آن در شیر اطلاعی در دست نیست اما در صورت نیاز به مصرف آن در بانوان شیرده، باید در مورد قطع شیردهی و یا قطع دارو تصمیم گرفت.

یکی از مباحث بحث برانگیز در رابطه با تالیدومید، احتمال ایجاد نقایص بدنی در نسل دوم یعنی نوادگان افرادی است که این دارو را مصرف می‌نمایند. در پاسخ باید گفت که این امر یک مسئله نامحتمل و بدون پایه و اساس علمی است و تا این لحظه نقایص گزارش شده در این نسل، از عوارض موتاژنیک و تراژونیک تیپیک تالیدومید نبوده و بنظر می‌رسد بیش از آن که مربوط به تالیدومید باشد، با تداخل در آنژیوژنز مربوط باشد. بنابراین تا زمانی که شواهد کافی از منابع موثق در اختیار قرار نگیرد، در پاسخ به این سوال که آیا تالیدومید می‌تواند باعث ایجاد نقایص جنینی در نسل دوم

مصرف کنندگان تالییدومید گردد، باید به صراحت پاسخ منفی داد.

سایر اثرات جانبی

شایع ترین اثر جانبی غیر تراژونیک این دارو، خواب آلودگی است که با مصرف دارو هنگام خواب می توان آن را به حداقل رسانید ولی در هرحال باید انتظار بروز پدیده تحمل نسبت به اثرات خواب آوری آن را داشته باشیم. در مطالعات مقدماتی مشخص شده است که تالییدومید در مقایسه با دارونما، هم خواب REM و هم مرحله ۲ تا ۴ خواب را در بزرگسالان افزایش می دهد. به عبارت دیگر زمان گذرانده شده در مرحله ۱ خواب را بطور قابل ملاحظه ای کاهش داده ولی بر مرحله ۲ خواب تاثیری ندارد. در واقع اثر تالییدومید بر خواب REM و مرحله ۳-۴ آن در مقایسه با سایر داروهای هیپنوتیک منحصر به فرد است. با انجام تحقیقات بیشتر می توان به طریقه این اثر پی برد. در هر صورت این بیماران باید از رانندگی و کار بالائی که نیاز به هوشیاری کامل دارد، خودداری نموده و همینطور به دلیل احتمال اثر آنتی دپرسانتی شدید، نباید با الکل یا سایر داروهای ضعیف کننده سیستم عصبی مرکزی مصرف شود. یکی دیگر از عوارض جانبی عمده آن، نوروپاتی محیطی است که می تواند شدید و غیر قابل برگشت باشد. بروز این عارضه در ۲۵ درصد مبتلایان به جذام نوع غیر لپروماتو مشاهده شده است و گزارشاتی نیز در مورد نوروپاتی وابسته به دوز دارو در بیماران دچار ENL تحت درمان با تالییدومید وجود دارد. اما از آنجا که بیماری جذام خود با نوروپاتی همراه است، تخمین اثر تالییدومید در این خصوص با اشکال مواجه می شود. این

عارضه اغلب با کرختی در پاها و انگشتان آغاز و پس از آن حس سطحی قسمت های انتهایی اندام ها از دست می رود و بعد از آن، کرامپ عضلانی و پارستزی دردناک دست ها و پاها با وجود طبیعی بودن نتیجه الکترومیوگرافی، ظاهر می شود.

اگر دارو با ظهور اولین نشانه ها قطع گردد، نوروپاتی قابل برگشت خواهد بود. اما تصور در قطع آن می تواند منجر به پارستزی دائمی و پیشرفت آن به پاها و قسمت های ابتدایی دست ها شود. لذا این دارو در بیمارانی که به دلیل ابتلا به ایدز یا هر علت دیگر، از قبل دچار نوروپاتی یا آنسفالوپاتی هستند، نباید مورد استفاده قرار گیرد و توصیه می شود که کلیه بیمارانی که این دارو را دریافت می کنند، در ۳ ماه اول درمان ماهی یکبار و سپس بطور دوره ای از لحاظ بروز نوروپاتی کنترل گردند.

اولیگوری زودرس، یبوست و میگرن از عوارض نادر منتسب به این دارو می باشند. همچنین اطلاعات موجود نشان می دهند که در افرادی که سرم آنها از لحاظ ویروس ایدز مثبت بوده است، مقادیر پلاسماوی HIV - RNA افزایش نشان داده و یک افزایش مختصر بار ویروسی در بیمارانی که آن را برای تحلیل بردن ویروس ایدز مصرف می کنند، گزارش شده است. به همین خاطر در طی ۳ ماه اول درمان باید هر هفته تست تشخیصی بیماری ایدز در این افراد صورت گیرد. ظهور نوتروپنی در ۱ درصد تمام بیماران و ۲۰-۲ درصد بیماران دچار عفونت HIV گزارش شده است. لذا در صورتی که مقدار شمارش مطلق نوتروفیل ها کمتر از ۷۵۰ عدد در میلی متر مکعب باشد، نباید اقدام به شروع درمان نمود و در صورت آغاز درمان نیز باید در ۳ ماه اول مصرف

آن هر هفته شمارش WBC و رده های مختلف آنها کنترل شود. ائوزینوفیلی و پانکراتیت دو مورد از عوارض گزارش نشده در ارتباط با مصرف تالیدومید می باشند.

این دارو همچنین ممکن است باعث سرگیجه و افت فشار خون وضعیتی، بروز راش و سردرد شود. اگرچه یبوست، خشکی دهان و بروز راش های ماکولر قرمز رنگ دارای خارش شایع نیست اما در صورت بروز راش باید مبادرت به قطع دارو نمود. لازم به ذکر است که تقریباً تمام اثرات جانبی دارو با کاهش مقدار آن برطرف می شود و غالباً نیازی به قطع دارو نیست.

موارد احتیاط

مطالعه تداخل دارویی بین تالیدومید و سایر داروها به روش سیستماتیک صورت نگرفته است. مطالعاتی که انجام گرفته اند، هیچ تداخلی را بین تالیدومید و داروهای ضد بارداری خوراکی نشان نداده اند. بطوری که در تحقیق انجام شده توسط تراپنل و همکارانش که به روش Cross - Over به منظور بررسی اثر تالیدومید بر فارماکوکینتیک اتینیل استرادیول و نوراتیندرون بر روی ۱۰ خانمی که تحت عمل جراحی عقیم سازی قرار گرفته بودند، انجام شد. فارماکوکینتیک دوز منفرد ۰.۷ میلی گرمی اتینیل استرادیول و ۲ میلی گرمی نوراتیندرون در اول و پس از ۳ هفته از شروع مصرف هم زمان ۲۰۰ میلی گرم تالیدومید مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که هیچ تغییری در فارماکوکینتیک این دو دارو صورت نگرفت و ۲۱ روز پس از شروع درمان هیچگونه تجمعی از تالیدومید مشاهده نگردید. بنابراین بین این دو دارو و تالیدومید تداخلی صورت نمی گیرد.

اما بیماران مؤنثی که پس از شروع مصرف تالیدومید داروهای نظیر ریفامپین، ریفاپوتین، باربیتورات ها، گلوکوکورتیکوئیدها، مهارکننده های پروتئازی و ویروس ایدز، فنی توتین یا کاربامازپین و یا گریزئوفلووین و ریفاپنتین مصرف می کنند، نباید به اثر داروهای ضد بارداری خوراکی اعتماد نمایند چرا که این داروها اثر داروهای ضد بارداری خوراکی را کاهش می دهند. بنابراین زنانی که این داروها را به همراه تالیدومید دریافت می کنند، باید علاوه بر روش های قبلی جلوگیری از بارداری از ۲ روش موثر دیگر نیز استفاده نموده و یا اصلاً تماس جنسی نداشته باشند.

تالیدومید اثر خواب آوری باربیتورات ها، الکل، کلرپرومازین و رزپین را افزایش می دهد. همچنین این دارو باید در صورتی که بیمار داروهایی که باعث نوروپاتی می شوند، (ایزونیازید، دی دانوزین و یا زال سیتابین) دریافت می کند، با احتیاط مصرف گردد.

علاوه بر موارد فوق باید به این بیماران آموزش داده شود که این افراد مجاز به اهدای خون و افراد مذکر مجاز به اهدای اسپرم نمی باشند. از آنجایی که از ترشح تالیدومید در شیر انسان اطلاعی در دست نمی باشد، در صورت لزوم باید تصمیم به قطع دارو و یا قطع شیردهی نمود. همانطوری که پیشتر اشاره شد، سازندگان این دارو برای اجتناب از برخورد کشنده با این عامل تراژدن، برنامه جامعی را برای کنترل نسخه نویسی، نسخه پیچی و استفاده از دارو موسوم به برنامه S.T.E.P.S شروع کرده اند. برای رسیدن به هدف مورد نظر یعنی کاهش تراژدنیسیته این دارو، برنامه مذکور شامل ۳ مرحله زیر است:

پیشگام استفاده از تالیدومید در درمان سندرم بهجت بوده، معتقد است که با مشاوره و مانیتورینگ دقیق، این دارو به بی‌خطری سایر داروها است. دارویی که اگر به درستی از آن استفاده نشود، خطرناک خواهد بود اما در غیر این صورت بسیار بی‌خطرتر از سایر داروهایی است که از آنها غول نساخته‌ایم.

زیرنویس:

1. Cutaneous benign lymphoid hyperplasia
2. Pseudo lymphoma of B cells
3. Erythema Nodosum Leprosum
4. Graft Versus Host Disease
5. System for Thalidomide Education and Prescribing Safety
6. Basic fibroblast growth factor
7. Vascular endothelial growth factor

منابع:

1. Bower, H. The new face of thalidomide; *Topsante*; Dec 1998; 70; PP: 24.
2. Figg, W. Pharmacokinetics of thalidomide in an elderly prostate cancer population; *J. Pharm. Sci*; 1998; 81 (1); PP: 121 - 125.
3. Hussar, D.L. New drugs of 1998; *Japha*; 1998; vol/39; No/2; PP: 151 - 206.
4. Rage, Noopur. and Anderson, K; Thalidomide. A review story; *The New England Journal of Medicine*; 1999 Nov; 341 (21); PP: 1606 - 1609.
5. Striling, D. Thalidomide and its impact in dermatology; *Semin. Cutan. Med. Srg.* 1998; 17 (4); PP: 231 - 242.
6. Tseng, S. et al; Teratogenic sedative now an approved immunomodulator; *AJN*; 1998; 98 (12); PP: 16.



۱- کنترل دسترسی به دارو
۲- آموزش تجویزکنندگان، داروسازان و بیماران
۳- پایش همکاری نامبردگان با برنامه متخصصان بالینی که قصد تجویز آن را داشته باشند، باید گواهینامه مخصوص تجویز دارو از S.T.E.P.S را داشته و موافق با معیارهای انتخاب بیمار و معیارهای نظارتی باشند. داروسازان نیز باید مدرک مذکور را داشته و موافق با اجرای معیارهای پایش شناسایی بیمار باشند. سرانجام به بیماران یک وسیله آموزشی بصری نظیر فیلم ویدیویی یا مطالب نوشتاری داده شده و یا در مورد فواید و خطرات درمان با تالیدومید، اهمیت باردار نشدن در طول درمان و انواع روش‌های پیشگیری از بارداری موردنیاز (از جمله پیشگیری اضطراری) و کارایی آنها تحت مشاوره شفاهی قرار می‌گیرند. خانمی که در سنین باروری قرار دارد باید با انجام آزمون بارداری در قبل و در طی درمان موافق باشد، تمام بیماران باید موافقت خود را در مورد روش‌های پیشگیری، تست شدن و دارو درمانی اعلام نمایند. سازندگان نیز باید برای به عمل آوردن اصلاحات در برنامه مذکور به بررسی نتایج و برآیندهای درمان بپردازند. باید توجه داشت که مطابق دستورالعمل‌های برنامه مذکور، داروسازان نبایستی داروی بیش از یک ماه را در اختیار بیمار بگذارند و تحویل دارو تنها در قبال ارائه نسخه جدید و معتبری که تا ۱۴ روز قبل نوشته شده و پس از امضا نمودن برگه رضایت مخصوص برای تجویز دارو و همکاری با این برنامه مجازمی‌باشد.

و سخن آخر

دکتر دمنان مشاور روماتولوژی در لندن که