



فیلگراستیم و سارگراموستیم

فاکتورهای تحریک کننده Colony

دکتر نیما فائق: فارماکولوژیست

استخوان را تنظیم می‌کند و تکثیر پیش‌روهای نوتروفیل، تمایز و فعال شدن عمل کرد سلول‌های نهایی از جمله توانایی فاگوسیتیک و افزایش تجلی بعضی از فانکشن‌های مربوط به آنتی-زن‌های سطح سلولی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. G-CSF ویژه نوعی نیست و نشان داده شده که اثرات مستقیم حداقلی روی تولید انواع دیگر سلول‌های خون ساز غیر از نسل نوتروفیل دارد. فیلگراستیم یک فاکتور تحریک کننده کولونی گرانولوسیت انسان است که در اینجا به شرح

فاکتورهای محرک کولونی (CSFs) گلیکوپروتئین‌هایی هستند که از طریق اتصال به گیرنده‌های ویژه‌ای در سطح سلول‌های خون‌ساز عمل کرده و باعث تحریک تکثیر، تمایز و فعال شدن عمل کرد سلول نهایی می‌شوند. CSFs به عنوان سایتوکین‌ها طبقه‌بندی می‌شوند. G-CSF درون زایک فاکتور تحریک کننده کولونی است که توسط منوفسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های آندوتیال تولید می‌شود. G-CSF تولید نوتروفیل‌ها در مغز

در سیستم yeast expression ساخته شده و با داشتن لوسین به جای آرژینین در موقعیت ۲۲ از GM-CSF طبیعی تفاوت دارد.

فارماکولوژی این فاکتور می‌پردازیم.

فیلگراستیم عبارت از r-met HuG-CSF یا recombinant methionyl human granulocyt colony stimulating factor است که یک پروتئین شامل ۱۷۵ اسید آمینه است که تحت نام Neupogen به روش تکنولوژی DNA بازسازی شده توسط اشریشیاکولی که به درون آن ۳۳ عامل تحریک کننده کولونی گرانولوسیت وارد شده است تولید می‌شود. وزن ملکولی آن ۱۸۸۰۰ دالتون بوده و توالی اسیدهای آمینه در آن با توالی اسیدهای آمینه نوع انسانی یکسان بوده ولی یک متیونین N-ترمینال اضافی دارد که برای تجلی در اشریشیاکولی ضروری است. از آنجایی که این محصول توسط اشریشیاکولی تولید می‌شود یک محصول غیرکلیکوزیله شده است و لذا از G-CSF جدا شده از سلول انسان فرق دارد. این فراورده به صورت ویال‌های یک بار مصرف عاری از پرہزرواتیو حاوی ۳۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر فیلگراستیم ساخته شده که در بافر ۱۰ میلی‌مولار استات سدیم در pH=۴ تهیه شده و حاوی سوربیتول ۵ درصد و Tween80 ۰/۰۰۴ درصد می‌باشد. این فراورده مطالعات متعدد فاز ۱ و ۲ و ۳ را با موفقیت پشت سر گذاشته و نشان داده شده که باعث افزایش تعداد نوتروفیل‌ها می‌شود. وقتی با دوز ۴ تا ۸ میکروگرم برای هر کیلوگرم در روز از راه زیرجلدی تا ۱۴ روز متوالی و به دنبال هر دوره شیمی درمانی تزریق می‌شود به خوبی تحمل شده است. سارگراموستیم نیز یک فاکتور محرك کولونی گرانولوسیت ماکروفاژ (GM-CSF) است که گلیکوپروتئین حاوی ۱۲۷ اسید آمینه است که با روش DNA بازسازی شده

موارد مصرف فیلگراستیم

۱- بیماران مبتلا به سرطان که شیمی درمانی ضعیف کننده مغز استخوان دریافت می‌کنند این دارو برای کم کردن احتمال وقوع عفونت در بیماران مبتلا به بدحیمی nonmyeloid که تحت درمان با داروهای ضدسرطان که موجب تضعیف مغز استخوان می‌شوند و مصرف آن‌ها باعث ایجاد نوتروفی شدید همراه با تجویز می‌شود. قبل از شیمی درمانی باید شمارش کامل سلول‌های خونی (CBC) شمارش پلاکتی انجام شود و در ضمن درمان با فیلگراستیم نیز باید این شمارش دو بار در هفته انجام گیرد تا از بروز لوكوسیتوز اجتناب شده و تعداد نوتروفیل‌ها زیر نظر باشد.

۲- بیماران مبتلا به لوسومی حاد میلوئید (AML) که شیمی درمانی induction یا consolidation دریافت می‌کنند

این دارو برای کم کردن زمان لازم برای ریکاوری نوتروفیل و طول زمان تپ به دنبال شیمی درمانی consolidation یا induction در بزرگسالان مبتلا به AML به کار می‌رود.

۳- بیماران مبتلا به سرطان که پیوند مغز استخوان می‌شوند

این دارو برای کم کردن مدت نوتروفی و نتایج بالینی مربوط به نوتروفی (febrile neutropenia) در بیماران مبتلا به بیماری‌های بدحیم غیرمیلوئید که شیمی درمانی کاهنده فعالیت مغز استخوان دریافت کرده باشند

در بیماران بزرگسال مبتلا به کم خونی آپلاستیک ۸۰۰ تا ۱۲۰۰ میکروگرم برای هر مترمربع سطح بدن در روز از راه زیرجلدی یا داخل وریدی تزریق می‌شود.

در بیماران بزرگسال مبتلا به HCL (hairy cell leukemia) یا میلودیس پلازیا با دوز ۱۵ تا ۵۰۰ میکروگرم برای هر مترمربع سطح بدن در روز از راه زیرجلدی یا داخل وریدی تزریق می‌شود. در بقیه موارد دوز آن در بزرگسالان در آغاز درمان ۵ میکروگرم برای هر کیلوگرم از راه زیرجلدی یا داخل وریدی به صورت دوز واحد روزانه بوده و می‌توان در هر دوره شیمی درمانی دوز آن را ۵ میکروگرم برای هر کیلوگرم با توجه به مدت و شدت نوتروپنی افزایش داد. نباید زودتر از ۲۴ ساعت قبل و پس از شیمی درمانی مصرف شود. فیلگراستیم باید روزانه به مدت ۲ هفته مصرف شود و مدت درمان بستگی به میزان سرکوب شدن مغز استخوان توسط شیمی درمانی دارد. فیلگراستیم در بیماران با مغز استخوان طبیعی در عرض ۲ تا ۳ روز باعث افزایش سریع در تعداد WBC می‌شود و در بیماران مبتلا به ساپرشن مغز استخوان در عرض ۷ تا ۱۴ روز باعث افزایش در تعداد WBC می‌شود. در بیماران مبتلا به سرطان که فیلگراستیم را به عنوان درمان همراه با شیمی درمانی میلوساپرسیو دریافت می‌کنند توصیه شده که از لوکوسیتوز زیاد جلوگیری شود و اگر ANC¹ از ۱۰,۰۰۰ در میلی متر مکعب تجاوز کند درمان باید قطع شود. دوزهایی از دارو که باعث افزایش ANC به بیشتر از ۱۰,۰۰۰ mm³ شود اثر سودمند بالینی اضافی ایجاد نمی‌کند.

به دنبال پیوند مغز استخوان مورد مصرف دارد.

۴- بیماران تحت جمع‌آوری سلول‌های پیش‌رو خون محیطی

این دارو برای به حرکت در آوردن سلول‌های پیش‌رو خون‌ساز به داخل خون محیطی به منظور جمع‌آوری به روش leukapheresis باهکار می‌رود. تحرک این سلول‌ها امکان جمع‌آوری تعداد زیادی از سلول‌های پیش‌رو را که قادر به پیوند (engraftment) می‌باشند زیاد می‌کند. در مواردی که اقدام به جمع‌آوری سلول توسط leukapheresis بدون انجام به حرکت در آوردن می‌شود تعداد سلول‌های پیش‌رو قادر به پیوند کمتر است. پس از شیمی درمانی کاهنده فعالیت مغز استخوان، انتقال تعداد زیاد سلول‌های پیش‌رو می‌تواند منجر به engraftment سریع تر شود که در این صورت نیاز به موارد احتیاط و حمایتی کم می‌شود.

۵- بیماران مبتلا به نوتروپنی مزمن شدید این دارو برای کم کردن وقوع و طول مدت نتایج نوتروپنی مثل تب، عفونت و زخم‌های دهانی مری در بیماران مبتلا به انواع نوتروپنی مثل مادرزادی، متناوب یا ایدیوپاتیک به کار می‌رود.

۶- در بیماران مبتلا به آگرانولوسیتون، پانسیتوپنی ناشی از دوز زیاد کولشی سین، لوسومی حاد، سیندرم میلودیس پلاستیک و تغییرات خونی ناشی از زیدوودین در بیماران مبتلا به ایدز نیز مورد مصرف دارد.

دوز و روش مصرف فیلگراستیم

در بیماران بزرگسال مبتلا به ایدز ۰/۳ تا ۰/۶ میکروگرم برای هر کیلوگرم در روز از راه زیرجلدی یا داخل وریدی تزریق می‌شود.

فارماکوکینتیکس فیلگراستیم

پس از تزریق دوز بولوس آن از راه زیرجلدی بر عرض ۲ تا ۸ ساعت حداقل غلظت پلاسمایی ایجاد می‌شود. درباره توزیع و متابولیسم دارو در بدن اطلاعات دقیقی در دست نیست. نیمه عمر حذف دارو حدود ۳/۵ ساعت است.

موارد منع مصرف تداخل دارویی

در بیمارانی که حساسیت زیاد در پاسخ به پروتئین‌های مشتق از اشریشیاکولی یا خود دارو و یا اجزاء سازنده موجود در قیال‌های آن می‌شود ولی در مواردی که شدید باشد نیاز به مصرف ضددردهای اوپیوئیدی دارد. گزارش شده که درد استخوان بیشتر در بیمارانی دیده می‌شود که دوزهای بزرگتر (۲۰ تا ۱۰۰ میکروگرم / کیلوگرم / روز) از راه داخل وریدی مصرف شوند ولی در بیمارانی که با دوزهای کوچک (۲ تا ۱۰ میکروگرم / کیلوگرم / روز) از راه زیرجلدی درمان می‌شود خیلی کمتر دیده می‌شود.

نکات قابل توجه درباره فیلگراستیم

این دارو باید در یخچال نگهداری شود ولی از منجمد شدن آن اجتناب شود. از تکان دادن آن باید اجتناب شود. قبل از تزریق به دمای اطاق بررسد (حداکثر تا ۲۴ ساعت) پس از ۲۴ ساعت دور ریخته شود. در بیماران مبتلا به عفونت ARDS^(۲) ممکن است اتفاق افتد (به علت ورود نوتروفیل‌های در محل التهاب).

هیچ گونه مشکل وابسته به سن با این دارو گزارش نشده است و لذا وضعیت خاصی برای افراد سالخورده و بچه‌ها گزارش نشده است. هنوز مشخص نشده که دارو از شیر مادر شیرده دفع می‌شود یا نه.

عوارض جانبی فیلگراستیم

در بیمارانی که فیلگراستیم دریافت می‌کنند ممکن است عوارض CNS (سردرد، ضعف و خستگی)، عوارض قلبی عروقی (سکته قلبی، آریتمی، درد سینه و افت زودگذر فشار خون)، عوارض گوارشی (تهوع، استفراغ، اسهال، موكوزیت، التهاب مخاط معده و یبوست)، عوارض خونی (تروموبیوسیتوپنی، لوکوسیتوز، افزایش زودگذر تعداد نوتروفیل‌ها)، عوارض کبدی (بالارفتن غلظت آنزیم‌های کبدی)، عوارض متابولیک (بالارفتن اسید اوریک) و عوارض اسکلتی عضلانی (درد اسکلتی)،

ساقراموستیم (GM-CSF)

بر عکس GM-CSF که عمدهاً توسط مونوцит‌ها، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های آندوتیال تولید می‌شود، توسط انواع زیادی از سلول‌ها تولید شده و تکامل حداقل پنج نوع از هشت نوع سلول خونی (اریتروسیت‌ها، پلاکت‌ها، مونوцит‌ها، نوتروفیل‌ها، اوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها، B لنفوسیت‌ها و T لنفوسیت‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهد. GM-CSF تکامل پیش‌روهای نوتروفیل‌ها، متوسیت‌ها، اوزینوفیل‌ها و در بعضی شرایط، مگاکاربوسیت‌ها و اریتروسیت‌ها را تحريك می‌کند و همچنین فعالیت عملکردی و طول عمر سلول‌های تکامل یافته را افزایش می‌دهد. GM-CSF می‌تواند تولید سایر سایتوکین‌ها را افزایش دهد.

ساقراموستیم نیز از راه زیرجلدی یا اینقورزیون داخل مصرف وریدی می‌شود با مصرف آن تب و بثورات پوستی، درد عضلانی و

لتاری ایجاد می‌شود. در ناحیه تزریق نیز ممکن است ایجاد درد و قرمزی بکند. با تزریق وریدی، سیندرم برافروختگی، هیپوتانسیون، تاکیکاردی، تهوع و استفراغ و کم شدن اکسیژن و شریانی ایجاد می‌شود که با مصرف اکسیژن و مایعات داخل وریدی اصلاح می‌گردد. GM-CSF در موارد مشابهی مورد مصرف دارد.

زیرنویس‌ها

1. ANC = absolute neutrophil count
2. ARDS = adult respiratory distress syndrome

منابع

1. Cowl, ct. Filgrastim in physician's Drug handbook, 2001, 433-434.
2. Duhrsen, et al. Effects of recombinant human granulocyte - stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in cancer patients, Blood 1988; 72: 2074-2081.
3. <http://www.rxlist.com/cgi/generic/filgrastim.htm>.

