

آشنایی با داروهای جدید سال ۲۰۰۱

« قسمت دوم »

دکتر فرشاد روشن ضمیر

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

در طول سال ۲۰۰۱، FDA داروهای جدید و بدیعی را مورد تأیید قرار داد و این داروهای تازه برای درمان یا کنترل، فشار خون ریوی، آلزایمر، جبران نارسایی احتقانی قلب و آرتیریت روماتوئید مورد تأیید قرار گرفت که بخش اول بررسی این داروها در شماره قبل درج شد.

در مقاله حاضر مروری بر راهنمای مصرف، عوارض جانبی، موارد منع مصرف و کاربردهای تأیید شده FDA در مورد باقیمانده داروها از نظر همکاران محترم خواهد گذشت.

داروهایی که مورد بررسی قرار خواهند گرفت، ملکولهای جدیدی خواهند بود که

اهداف

بعد از اتمام مطالعه این مقاله داروسازان باید بتوانند:

- ۱ - درباره کاربردهای بالینی این داروهای جدید بحث و گفتگو نمایند
- ۲ - مکانیسم عمل این داروها را توصیف کنند
- ۳ - تداخلهای دارویی عمده (از نظر بالینی) آنها را تشخیص دهند
- ۴ - عوارض جانبی شایع این داروهای جدید را بشناسند
- ۵ - راهنمای دوز مصرفی تأیید شده داروهای مذکور را شرح دهند



جدول ۱- داروهای جدید تأیید شده توسط FDA در سال ۲۰۰۱ (دنباله)

شکل دارویی	نام ژنریک دارو	نام تجاری	شرکت سازنده	کاربرد مورد تأیید FDA
قرص	Frovatriptan	Frova	Elan	درمان میگرن حاد
	Galantamine	Reminyl	Janssen	درمان آلزایمر خفیف تا متوسط
کپسول	Imatinib	Gleevec	نووارتیس	درمان لوسمی میلوئید مزمن (CML)
آمپول	Nestritide	Natreacor	Scios	درمان نارسایی احتقانی قلب
قرص	Tenofovir	Viread	Gilead	درمان عفونت با HIV-1
محلول چشمی	Travoprost	Travatan	Alcon	درمان گلوکوم و هیپرتانسیون چشمی
قرص	Valdecoxib	Bextra	Searle	درمان اوستئوآرتریت، آرتریت روماتوئید و دیسمنوره
کپسول	Zipresidone	Geodon	فایزر	درمان شیزوفرنی
آمپول	Zoledronic acid	Zometa	نووارتیس	هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی

مقدماتی عود کرد، دومین قرص را می‌توان مصرف کرد مشروط بر آن که حداقل دو ساعت میان مصرف دو قرص فاصله باشد. حداکثر مصرف قرص در یک روز نباید از سه تا تجاوز کند. فورواتریپتان بخوبی تحمل شده شایع‌ترین عارضه دیده شده با آن در جریان کارآزمایی‌های بالینی عبارت بود از: گیجی، سردرد، گرگرفتگی و پارسستی.

مصرف این دارو در بیماران گرفتار مشکل ایسکمی قلب، نشانگان عروق مغزی، بیماری‌های عروق محیطی، پرفشاری خون کنترل نشده و میگرن همی‌پلژیک یا basilar منع گردیده است.

Galantamine Hcl (Reminyl)

گالانتامین یک مهارکننده برگشت‌پذیر استیل

آشنایی با آن‌ها برای داروسازان ضروری به نظر می‌رسد. در جدول شماره (۱) به‌طور فشرده ملکول‌های جدید مورد تأیید FDA را ملاحظه خواهید فرمود.

Forvatriptan (Forva)

یک آگونیست غیراختصاصی گیرنده سروتونین که گفته می‌شود روی شریان‌های درون جمجمه‌ای و بیرون جمجمه‌ای اثر می‌کند و مانع اتساع اضافی عروق در جریان حمله میگرن می‌شود. موارد مصرف این دارو درمان میگرن حاد با یا بدون اورا در بالغین است.

دوز توصیه شده برای «فورواتریپتان» ۲/۵ میلی‌گرم است که با یک لیوان آب یا نوشیدنی‌ها دیگر بلعیده می‌شود. اگر سردرد پس از تسکین



کولین استراز است که از عصاره پیاز Narcissus Pseudonarcissus به دست آمده (Daffodil).

گالانتامین برای درمان فراموشی خفیف تا متوسط نوع آلزایمر مصرف می شود. اولین دوز توصیه شده ۴ میلی گرم روزی ۲ بار است (۸ میلی گرم در روز). حداقل بعد از چهار هفته تجویز اگر دوز دارو به خوبی تحمل شود می توان اقدام به افزایش آن تا ۸ میلی گرم ۲ بار در روز (جمعاً ۱۶ میلی گرم در روز) نمود. افزایش بعدی دوز (۲×۱۲ میلی گرم در روز) چهار هفته پس از افزایش مرحله دوم انجام می گیرد.

برای بیمارانی که دچار آسیب کلیوی متوسط هستند نبایستی دوز روزانه از ۱۶ میلی گرم تجاوز نماید. اگر درمان به مدت چندین روز قطع شود، بیمار بایستی مجدداً با دوزهای اولیه درمان را آغاز نماید.

دوزی از گالانتامین که موثر بوده ۱۶ تا ۳۲ میلی گرم است که به صورت ۲ دوز منقسم روزانه مصرف می شود. از آن جا که دوز ۳۲ میلی گرم در روزانه را بیمار به خوبی تحمل نمی کند محدوده دوز توصیه شده ۱۶ تا ۲۴ میلی گرم در روز است. البته در مطالعات بالینی دوز ۲۴ میلی گرم در روز به نحو معنی داری سودمندی بیشتری نسبت به دوز ۱۶ میلی گرم از خود نشان نداده است. احتمال دارد که دوز روزانه ۲۴ میلی گرم برای بعضی از بیماران سودمندی اضافی داشته باشد.

گالانتامین می تواند - بالقوه - با فعالیت

داروهای آنتی کلینرژیک تداخل ایجاد نماید. ایزوآنزیم هایی که در متابولیسم این دارو نقش عمده دارند عبارتند از:

CYP3A4 و CYP2D6، بنابراین عوامل بازدارنده یا القاءکننده این ایزوآنزیم ها دارای توانایی تأثیرگذاری بر سطح خونی گالانتامین هستند. اهمیت بالینی این تداخلات هنوز مورد ارزشیابی قرار نگرفته است.

عوارض جانبی شایعی که با این دارو گزارش شده عبارتند از: تهوع، استفراغ، اسهال، بی اشتها و کاهش وزن.

به علت اثر فارماکولوژیک، بازدارنده های کولینرژیک دارای آثار واگوتونیک روی گره های SA و AV قلب بوده موجب برادیکاردی و بلوک AV می شوند. این آثار در مبتلایان به اختلالات هدایتی فوق بطنی یا بیمارانی که به طور هم زمان داروهای دریافت می کنند که ضربانات قلب را آهسته می کنند، می تواند واجد اهمیت باشد. داروهای کولینومیما تیک، ممکن است از طریق اثر اولیه شان، موجب افزایش ترشح اسید (به علت افزایش فعالیت کولینرژیک) بشوند، بنابراین بایستی بیماران را از نزدیک تحت نظر قرار داد تا نشانه های زخم گوارشی فعال یا وجود خون نهفته در مدفوع (که در اثر خون ریزی GI خصوصاً در بیمارانی که بیشتر در معرض خطر زخم های گوارشی قرار دارند) از نظر دور نماند. به علت فعالیت کولینومیما تیک گالانتامین، تجویز آن برای بیمارانی با سابقه آسم و COPD بایستی با احتیاط کامل صورت بگیرد. گالانتامین در



قرار دارند. دوز توصیه شده بایستی خوراکی تجویز شود (یک بار در روز همراه غذا و یک لیوان بزرگ آب). درمان بایستی تا زمانی که برای بیمار سودمند است ادامه پیدا کند. تنظیم و تعدیل دوز برای اجتناب از سمیت کبدی، احتباس شدید مایعات و عوارض جانبی هماتولوژیک توصیه می‌شود.

CYP3A4 آنزیم اصلی مسئول متابولیسم ایماستی‌نیب است البته آنزیم‌های دیگری مثل CYP1A2، CYP2D6، CYP2C9، CYP2C19 نیز نقش اندکی در متابولیسم آن دارند. رعایت احتیاط هنگام تجویز هم‌زمان این دارو با مهارکننده‌های CYP3A4 (کتوکونازول، ایتراکونازول، اریترومايسين و کلاریترومايسين) توصیه می‌شود زیرا داروهای اخیر موجب افزایش غلظت پلاسمایی ایماستی‌نیب می‌شوند. برعکس داروهای القاءکننده آنزیم CYP3A4 (فنی‌توبین، کاربامازپین، ریفامپین، فنوباریتال و St John's wort) ممکن است با افزایش متابولیسم ایماستی‌نیب، سبب کاهش غلظت پلاسمایی آن شوند. سرانجام ایماستی‌نیب ممکن است موجب افزایش سطح سوبسترای CYP3A4 سیم‌واستاتین بشود که احتمالاً ناشی از مهار آنزیم CYP3A4 توسط ایماستی‌نیب است. مهار آنزیمی اخیر برای داروهایی که پنجره درمانی (حریم درمانی) باریکی دارند (سیکلو‌سپورین یا پیموزاید) باید موجب افزایش رعایت احتیاط بشود. از آن جا که متابولیسم وارفارین توسط

بسته‌های ۶۰ عددی حاوی قرص‌های ۴، ۸ و ۱۲ میلی‌گرمی و نیز به صورت محلول خوراکی حاوی ۴mg/ml در شیشه‌های یکصد سی‌سی به بازار عرضه شده است.

Imatinib Mesylate (Gleevec)

این محصول شرکت نووارتیس برای درمان مبتلایان به لوسمی مزمن میلوئیدی (CML) در حملات انفجاری و شدید blast، مرحله شتاب‌یافته، یا مرحله مزمن پس از شکست در به‌کارگیری و درمان با اینترفرون آلفا (INT- α) به‌کار می‌رود. کارآیی «ایماستی‌نیب» مبتنی بر مجموع میزان پاسخ هماتولوژیک و سایتوژنتیک است هیچ کارآزمایی کنترل شده‌ای که بیانگر سودمندی بالینی دارو مثل بهبود در نشانه‌های مرتبط با بیماری یا افزایش بقای بیماران باشد هنوز در دست نیست.

«ایماستی‌نیب» یک مهارکننده آنزیم پروتئین تیروزین کیناز است تیروزین کیناز ساختمانی غیرطبیعی (constitutive) به‌وسیله کروموزوم غیرطبیعی فیلادلفیا در CML تولید می‌شود. Imatinib موجب مهار تکثیر (پرولیفراسیون) و القاء فرآیند آپوپتوز در سلول‌های قدیمی مبتلا و نیز سلول‌های جدید لوسمیک CML حاوی کروموزوم فیلادلفیا^۱ می‌شود.

دوز توصیه شده این دارو روزانه ۴۰۰ میلی‌گرم برای بیماران فاز مزمن CML و روزانه ۶۰۰ میلی‌گرم برای بیماران است که در مرحله شتاب یافته یا بحران (حمله) بیماری



CYP2C9 صورت می‌گیرد، بیمارانی که نیاز به داروهای ضدانعقادی دارند بایستی از هپارین با وزن ملکولی اندک (LMWH) و با هپارین معمولی به جای وارفارین استفاده نمایند.

مصرف Imatinib اغلب همراه با بروز ایم و گهگاهی احتباس جدی مایعات است بنابراین توزین منظم بیماران و پایش دقیق آن‌ها برای آگاهی از علائم و نشانه‌های احتباس مایعات ضروری است. مصرف ایماتی‌نیب گاهی با تحریک GI همراه است توصیه به مصرف آن همراه با غذا برای کاهش این عوارض تحریکی در دستگاه گوارش است.

به خانم‌هایی که احتمال حامله شدن آن‌ها وجود دارد بایستی توصیه شود که تا زمان مصرف این دارو از بارداری اجتناب نمایند زیرا دارو در تجربیات حیوانی (در موش‌های صحرایی) خاصیت ناهنجاری‌زایی از خود نشان داده است. درمان با ایماتی‌نیب اغلب همراه است با نوتروپنی یا ترومبوسیتوپنی، از این رو انجام CBC به صورت هفتگی در اولین ماه آغاز درمان صورت می‌گیرد، در ماه دوم درمان این کار ۲ هفته در میان و پس از آن به صورت موردی و بر حسب نیاز بالینی انجام می‌شود. بروز سیتوپنی بستگی به مرحله بیماری دارد و بیشتر در بیماران مرحله شتاب یافته CML و یا بحران بلاست بروز می‌کند. هرازگاهی سمیت کبیدی شدید ممکن است در بیماران تحت درمان با این دارو رخ بدهد بنابراین زیر نظر گرفتن عملکرد کبیدی (از طریق آزمون‌های ویژه آن)

بایستی به صورت منظم، صورت گیرد. ایماتی‌نیب در بسته‌های ۱۲۰ عددی حاوی کپسول‌های ۱۰۰ میلی‌گرمی به بازار عرضه شده است.

Nesiritide Citrate (Natreacor)

از این دارو برای درمان مبتلایان به نارسایی احتقانی قلب که دچار دیسپنه در حال استراحت یا با حداقل فعالیت هستند، به صورت وریدی استفاده می‌شود. در این گروه از بیماران مصرف «نسی‌ریتاید» موجب کاهش فشار گوه‌ای مویرگ‌های ریوی^۲ (PCWP) و بهبود دیسپنه می‌شود.

Nesiritide یک شکل بازترکیب (Recombinant) از پپتایدناتری اورتیک نوع B انسانی می‌باشد (Human BNP). این داروی بازترکیب به گیرنده مرتبط با گوانیلات سیکلاز عضلات صاف عروق و سلول‌های اندوتلیال متصل شده منجر به افزایش میزان cGMP و شل شدن عضلات صاف عروق می‌شود.

در بررسی‌های بالینی «نسی‌ریتاید» به صورت وابسته به دوز موجب کاهش PCWP و فشار شریان‌های سیستمیک در مبتلایان به نارسایی قلب می‌شود.

دوز توصیه شده «نسی‌ریتاید» به صورت یکباره وریدی (bolus) به میزان ۲ mg/kg تزریق می‌شود و به دنبال آن اینفوزیون مستمر دارو به میزان ۰.۱ mg/kg در دقیقه تجویز می‌گردد.

تجربیات انجام شده با این دارو برای مدت بیش از ۴۸ ساعت محدود است. در



«داشتن یا مبتلایان شناخته شده به» فشار
پرکنندگی اندک قلب بایستی اجتناب نمود.
دارو به صورت پودر لیوفیلیزه ۱/۵ میلی گرمی
در ویال‌های تک دوز عرضه گردیده است.

Tenofovir Disoproxil Fumarate (Viread)

Tenofovir را به صورت درمان ترکیبی با
سایر عوامل antiretroviral برای درمان
عفونت‌های HIV به کار می‌برند.

این دارو دی‌استرآسیکلیک نوکلئوزاید
فسفونات، آنالوگ آدنوزین مونوفسفات است.

تنوفویر - دیزوپروکسیل - فومارات بایستی
ابتدا هیدرولیز شده تبدیل به تنوفویر شود
سپس فسفوریلاسیون‌های بعدی با آنزیم‌های
سلولی به تشکیل تنوفویر دی‌فسفونات
می‌انجامد.

تنوفویر با مهار فعالیت ریورس ترانس
کریپتاز (کپی‌بردار معکوس) HIV از طریق
رقابت با سوبسترای طبیعی دزوکسی‌آدنوزین
۵-تری فسفات و پس از جاگیری در داخل DNA
به وسیله خاتمه دهنده زنجیره DNA، آثار
ضد ویروسی خود را اعمال می‌کند.

دوز تنوفویر ۳۰۰ میلی گرم، یکبار در روز
است که به صورت خوراکی همراه با غذا مصرف
می‌شود هنگام تجویز با Didanosine، تنوفویر
بایستی ۲ ساعت قبل و یا یک ساعت بعد از تجویز
دیدانوزین خورده شود.

■ عوارض جانبی عمده‌ای که با مصرف این دارو
بروز کرده‌اند عبارتند از:

هنگام تجویز این دارو بایستی فشار خون
بیمار را به دقت تحت نظر قرار داد.

در صورت افت فشار خون، دوز داروی
تجویزی را بایستی کاهش داد یا در صورت لزوم
قطع کرد و سایر امکانات برای حمایت از فشار
خون را به کار گرفت، هنگامی که وضعیت بیمار
تثبیت شد، می‌توان تجویز مجدد «نسی‌ریتاید» را
با دوزی که ۳۰ درصد کمتر از دوز قبلی تجویزی
است از سرگرفت. این دارو از نظر فیزیکی و یا
شیمیایی با فرآورده‌های تزریقی زیر ناسازگار
است: هپارین، انسولین، Ethacrynate Na،
Bumetanide، آنالاپریلات، هیدرالازین و
فورسماید. این داروها بایستی از طریق
یک کاتتر وریدی هم‌زمان با «نسی‌ریتاید»
مصرف شوند، هر چند تجویز هم‌زمان انفوزیون
هپارین از طریق یک کاتتر جداگانه قابل قبول
است. با توجه به اتصال Nesiritide به هپارین،
باید دقت کرد که تجویز آن از طریق کاتترهایی
که سطح داخلی آن‌ها به هپارین آغشته شده،
صورت نگیرد.

■ عوارض جانبی گزارش شده با این دارو
عبارتند از:

هیپوتانسیون، تاکیکاردی بطنی، سردرد،
درد شکمی، درد پشت و تهوع

Nesiritide را بایستی به عنوان درمان
اولیه برای بیمارانی با شوک کارسینوژنیک
یا در بیمارانی با فشار خون سیستولی کمتر
از ۹۰ mm جیوه، به کار برد. همچنین از
تجویز این دارو در بیماران مشکوک به



اختلالات خفیف تا متوسط گوارشی (تهوع، اسهال، استفراغ و نفخ). اسیدوز لاکتیک و هپاتومگالی شدید همراه با استئاتوزیس منجمله مواردی از مرگ و میر با مصرف آنالوگ‌های نوکلئوزید تنها یا همراه با سایر داروهای ضد ترو-ویرال گزارش گردیده است.

این موارد در خانم‌های بیمار گزارش شده است. چاقی و مصرف طولانی مدت نوکلئوزید ممکن است عوامل خطر به شمار آیند به همین دلیل توصیه‌های ویژه بایستی هنگام تجویز آنالوگ‌های نوکلئوزید به هر یک از بیماران دارای عوامل خطر شناخته شده برای بیماری کبد، صورت بگیرد هر چند گزارش‌هایی در مورد بیمارانی که فاقد عامل خطر برای کبد بوده‌اند وجود دارد.

درمان با تنوفوویر در صورت بروز هر گونه قرینه‌ای (اعم از بالینی یا آزمایشگاهی) دال بر بروز اسیدوز لاکتیک یا بروز هپاتوتوکسیسیته بایستی متوقف گردد.

این دارو در بسته‌های ۳۰ عددی حاوی قرص‌های ۳۰۰ mg در دسترس قرار دارد.

Travoprost (Travatan)

تراوپروست یک آنالوگ صنعتی پروستاگلندین $(PGF_{2\alpha})F_{2\alpha}$ است که برای کاهش فشار افزایش یافته داخل چشم در مبتلایان به گلوکومای با زوایه باز یا هیپرتانسیون چشمی که به سایر داروهای پایین آورنده فشار داخل چشم پاسخ بالینی مناسب نمی‌دهند یا قادر به

تحمل چنان داروهایی نیستند، تجویز می‌شود. دوز توصیه شده چکانیدن یک قطره در چشم مبتلا می‌باشد. این کار فقط شبی یکبار انجام می‌گیرد. دوز دارو را نباید از یکبار در ۲۴ ساعت بیشتر کرد زیرا نشان داده شده که تجویز مکرر دارو موجب کاهش اثر پایین آورنده فشار داخل چشمی می‌شود.

Travoprost ممکن است با سایر قطره‌های چشمی برای کاهش فشار داخل چشم به کار رود. در صورت ضرورت به کارگیری داروی دیگر، بایستی حداقل ۵ دقیقه بین تجویز دو دارو فاصله قائل شد.

■ شایع‌ترین عارضه جانبی دارو عبارتند از:

رشد مژه‌ها، هیپرمی ملتحمه (hyperemia) و خارش چشم. سایر عوارض گزارش شده، خشکی چشم، اختلال بینایی، سوزش چشم، درد چشم، بلفاریت و تحریک چشم می‌باشند. گزارش شده که تراوپروست موجب تغییر بافت‌های رنگدانه‌دار می‌شود. این گزارش‌ها مشتملند بر افزایش پیگمانتاسیون و رشد مژه‌ها و افزایش پیگمانتاسیون عنبیه و پلک. این تغییرات ممکن است ماندگار و غیرقابل برگشت باشند.

این دارو به صورت قطره چشمی استریل ۰/۰۰۴ درصد در محفظه‌های ۲/۵ و ۳/۵ میلی‌لیتری عرضه شده است.

Valdecoxib (Bextra)

محصولی از کمپانی داروسازی Searle یک مهارکننده انتخابی COX-2، از نسل جدید NSAID's.



والدیکوکسیب را بایستی در بیماران گرفتار احتباس مایعات، پرفشاری خون و نارسایی قلب با احتیاط تجویز کرد. در کسانی که عملکرد کلیه آنان آسیب دیده است نیز از دارو باید با احتیاط کامل بهره گرفت اما تجویز دارو در کسانی که بیماری کلیوی پیشرفته دارند توصیه نمی‌شود. والدیکوکسیب در بیمارانی که سابقه آسم، کهیر و واکنش‌های آلرژیک گونه پس از مصرف آسپرین با سایر NSAID's دارند نیز منع مصرف دارد. در جدول (۲) مقایسه فرمول و کارایی بالینی این دارو با دو Coxib دیگر یعنی Celecoxib و Rofecoxib را ملاحظه خواهید فرمود.

والدیکوکسیب به صورت قرص‌های ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرمی به بازار عرضه شده است.

Ziprasidone Hcl (Geodon)

محصولی از فایزر. یک داروی ضدسایکوز که از نظر ساختمان شیمیایی ارتباطی به ضدسایکوزهای فنوتیازینی یا بوتیروفنونی ندارد.

Ziprasidone برای درمان شیزوفرنی مورد مصرف قرار می‌گیرد. تصور می‌شود که مکانیسم عمل دارو از طریق انسداد گیرنده‌های دوپامینی (D₂) و سروتونینی (5-HT₂) صورت می‌گیرد. انسداد گیرنده‌های دیگر (علاوه بر دو گیرنده یادشده) با تمایلی مشابه بیانگر سایر آثار درمانی و عوارض جانبی دارو می‌باشد. مثلاً تقابل زیپراسیدون با گیرنده‌های هیستامینی H₁

والدیکوکسیب برای درمان علائم و نشانه‌های اوستئوآرتریت، آرتريت روماتوئید بالغان، دردهای قاعدگی و کرامپ مورد مصرف دارد.

دوز توصیه شده والدیکوکسیب، ۱۰ mg روزانه یکبار است که برای تسکین علائم و نشانه‌های اوستئوآرتریت و آرتريت روماتوئید به کار می‌رود در حالی که برای تسکین قاعدگی درناک اولیه به ۲۰ mg روزانه ۲ بار از دارو نیاز خواهد بود.

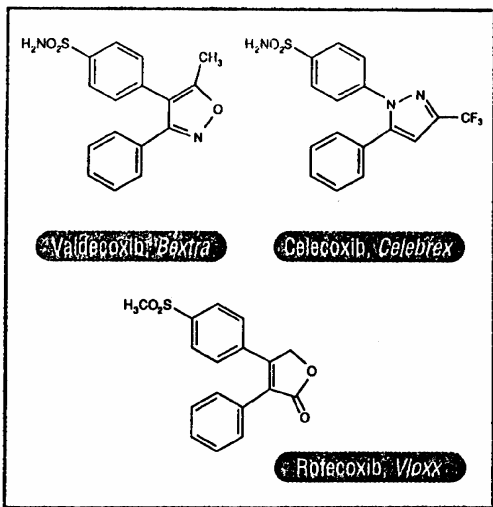
Valdecoxib را می‌توان با یا بدون غذا مصرف کرد.

■ شایع‌ترین عوارض جانبی دارو که در کارآزمایی‌های بالینی خود را نشان داده عبارتند از:

دیس‌پسپی، سردرد، درد شکمی، گیجی، عفونت بخش فوقانی دستگاه گوارش، تهوع، ایم محیطی و اسهال.

مطالعات برون تنی (in vitro) نشان داد که والدیکوکسیب یک مهارکننده با اثر معنی‌دار روی آنزیم‌های 2D6 و 3A4 و CYP1A2 نیست. این دارو صرفاً یک مهارکننده ضعیف CYP2C9 و 2C19 به شمار می‌آید. مسؤول اصلی متابولیسم دارو CYP2C9 و 3A4 می‌باشد. والدیکوکسیب موجب افزایش اندک اما معنی‌دار مشتقات استروئیدی وارفارین یعنی انواع S و R می‌شوند.

هنگام تجویز هم‌زمان این دو دارو (وارفارین و والدیکوکسیب) باید احتیاط کامل را رعایت کرد.



Cc1nc(C2=CC=CC=C2)c(C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)N)O1 C(F)(F)Fc1nc(C2=CC=CC=C2)n(C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)N)c1
Valdecoxib, Bextra **Celecoxib, Celebrex**

COC(=O)c1ccc(cc1C2=CC=CC=C2)C3=CC=CC=C3C4=CC(=O)OC4=O
Rofecoxib, Vioxx

Table 1 Approved Indications of COX-2 Selective NSAIDs					
NSAID	OA	Adult RA	Primary Dysmenorrhea	Acute Pain	Colorectal Polyps
Valdecoxib	✓	✓	✓		
Celecoxib	✓	✓	✓	✓	✓
Rofecoxib	✓		✓	✓	

جدول ۲ - مقایسه فرمول و نیز موارد کاربرد تأیید شده سه داروی Coxib و منجمله OA Valdecoxib: اوستئوآرتریت، RA: روماتوئید آرتریت

شرایط، بایستی توجه نمود که Ziprasidone دارای توانایی زیادی در طولانی نمودن فواصل QT/QTc در مقایسه با سایر داروهای آنتی سایکوتیک می باشد. به دلیل همین مسأله طولانی کردن فاصله QT، این دارو در بیمارانی که دارای سابقه طولانی شدن QT هستند (منجمله در سندرم مادرزادی QT طولانی)، یا

عامل دخیل در خواب آلودگی مشاهده شده در جریان مصرف این دارو است. مسدود کردن گیرنده گیرنده های α_1 نیز دلیل بروز هیپوتانسیون وضعیتی مشاهده شده در بیماران تحت درمان با زیراسیدون می باشد. هنگام تصمیم گیری برای انتخاب درمان مناسب از میان درمان های در دسترس برای این



یعنی زمانی که دوز قبلی به حالت پایدار (Steady state) خود رسیده است (ظرف ۱ تا ۳ روز دارو به حالت پایدار خود می‌رسد). برای اطمینان از این که کمترین میزان دوز مؤثر را به کار می‌بریم، بیمار باید به صورت معمول به مدت چندین هفته قبل از افزودن مقدار دارو تحت نظر قرار بگیرد تا از میزان بهبود به دست آمده اطمینان حاصل گردد. کارآیی دارو در درمان شیذوفرنی با دوزهایی در محدوده ۲۰ تا ۸۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز دیده شده است. به هر حال مصرف دوزهای بیش از ۸۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز به طور معمول توصیه نمی‌شود.

سلامت دوزهای روزانه بالاتر از ۲×۱۰۰ mg در کارآزمایی‌های بالینی مورد ارزیابی قرار نگرفته است. به تنظیم و تعدیل دوز بر اساس سن، جنس، نژاد یا آسیب‌های کبدی و کلیوی برای این دارو نیاز نیست اما به علت آن که طولانی شدن فاصله QT و آریتمی‌های مهلک مرتبط با آن ماهیتی وابسته به دوز داشته یا هم‌زمان دیگر داروهای طولانی‌کننده این فاصله رخ می‌دهد توصیه اکید آن است که از مصرف زیپراسیدون همراه با این گونه داروها مثل کینیدین، Dofetilide، Pimozide، Sotalol، تیوریدازین، Sparfloxacin و Moxifloxacin (دو داروی اخیر از فلوروکینولون‌های جدید به شمار می‌آیند) بایستی اجتناب شود و نیز به علت این که اثر اصلی Ziprasidone روی سیستم عصبی مرکزی است بایستی هنگام مصرف هم‌زمان

و وقوع سکته قلبی در روزهای منتهی به مصرف این دارو یا نارسایی قلبی غیرپیچیده داشته‌اند، منع شده است.

طولانی شدن فواصل QTc با مصرف داروهای دیگری نیز گزارش شده است، توانایی داروهای اخیر در ایجاد آریتمی از نوع torsades de pointes تاکیکاردی بطنی مهلک و مرگ ناگهانی در بسیاری از موارد احتمال بروز این عارضه، منجر به این نتیجه‌گیری شده که سایر داروهای ضدسایکوز قبل از به‌کارگیری زیپراسیدون بایستی به کار گرفته شوند. این که Ziprasidone تا چه حد موجب بروز عارضه torsades de pointes یا افزایش میزان مرگ ناگهانی خواهد شد هنوز به درستی دانسته نیست. شرایط خاص می‌تواند موجب افزایش خطر وقوع torsades de pointes و یا مرگ ناگهانی شوند (در صورتی که مقارن با مصرف داروهایی باشند که موجب طولانی کردن فاصله QTc می‌شوند) منجمله برادیکاری، هیپوکالمی، هیپومنیزیمی و یا مصرف هم‌زمان سایر داروهای طولانی‌کننده فاصله QTc و حضور عارضه مادرزادی طولانی بودن فواصل QT.

دوز توصیه شده Ziprasidone برای آغاز درمان شیذوفرنی بایستی ۲۰ gm، دو بار در روز باشد که همراه غذا مصرف می‌شود. در بعضی از بیماران دوز روزانه ممکن است تدریجاً و بر اساس وضعیت بالینی بیمار تا ۸۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز افزایش پیدا کند افزایش دوز دارو نبایستی در فواصل کمتر از ۲ روز صورت بگیرد



آن با داروهای تأثیرگذار بر CNS نیز رعایت احتیاط را نمود.

Ziprasidone دارای توانایی القاء هیپوتانسیون است لذا می‌تواند موجب تشدید آثار داروهای ضد فشار خون بشود. و سرانجام این دارو قادر به تقابل با آثار لو-دوپام آگونیست‌های دوپامینی می‌باشد.

چون این دارو یک سوبسترای متابولیکی برای آنزیم CYP3A4، است بنابراین داروهای القاءکننده آنزیم اخیر (مثل کاربامازپین) می‌توانند موجب کاهش غلظت پلاسمايي Ziprasidone بشود. برعکس، داروهایی که مهارکننده آنزیم CYP3A4 هستند (مثل کتوکونازول) می‌توانند موجب افزایش غلظت پلاسمايي زیپراسیدون شوند. اطلاعات اضافی مرتبط با داروهای مهارکننده یا القاءگر این آنزیم که به صورت مزمن به کار می‌روند مورد نیاز است تا همه جنبه‌های مرتبط با این تداخل روشن شود.

■ سایر عوارض جانبی بالقوه معنی‌دار با مصرف زیپراسیدون عبارتند از:

سندرم بدخیم نورولپتیک (NMS)^۳ و دیسکینزی تأخیری (TD) هرچند این گرفتاری‌ها با بسیاری از داروهای آنتی‌سایکوتیک دیگر نیز همراه است.

■ عوارض جانبی گزارش شده در طول انجام کارآزمایی‌های بالینی با این دارو عبارتند از:

دانه‌های جلدی، هیپوتانسیون وضعیتی، تشنج، افزایش برولاکتین خون، دیسفاژی و خودکشی. احتمال دست زدن به خودکشی، ذاتی

بیماران سایکوتیک است و نظارت دقیق بر وضعیت بیماران در معرض این خطر در جریان دارو درمانی توصیه شده است. در نوشتن نسخه بایستی دارو (زیپراسیدون) را با مقادیر کمتر نوشت و به خوبی با بیمار ارتباط برقرار کرد تا خطر خودکشی به حداقل ممکن برسد. Ziprasidone به صورت کپسول‌های ۲۰، ۴۰، ۶۰ و ۸۰ میلی‌گرمی در بسته‌های ۶۰ عددی به بازار عرضه شده است.

Zoledronic acid (Zometa)

یک بیس فسفونیک اسید، ساخت کارخانه نوارتیس.

این دارو برای درمان هیپرکلسمی در بدخیمی‌ها به کار می‌رود.

اثر اصلی فارماکولوژیک Zoledronic acid مهار تحلیل استخوان است این دارو از فعالیت سلول‌های استئوکلاست جلوگیری و موجب القاء فرآیند آپوپتوز در این سلول‌ها می‌شود ضمناً تحلیل اوستئوکلاستی استخوان مینرالیزه و غضروف را از طریق اتصال آن به استخوان مهار می‌نماید زوله‌درونیک اسید موجب مهار فعالیت اوستئوکلاست و آزادسازی کلسیم از اسکلت بدن می‌شود که توسط بسیاری از عوامل محرک آزاد شده از تومور صورت می‌گیرد. باید توجه داشت که متاستاز به استخوان در ۵۰ درصد بیماران که سرطان آن‌ها متاستاز داده، و با تواتر بیشتری در سرطان‌های مثل سرطان پستان دیده می‌شود. در چنین وضعیتی فعالیت



به شمار می‌آید بایستی فوراً آغاز و تلاش شود که بازده ادرار بیمار در جریان درمان به ۲ لیتر در روز برسد. هیپرکلسمی خفیف یا فاقد نشانه را باید با معیارهای محافظه کارانه درمان نمود. مجدداً تأکید می‌شود که در طول درمان بایستی بیمار را هیدراته نگهداشت اما دقت کرد که از هیدراته کردن بیش از حد بیمار خصوصاً آن‌هایی که دچار نارسایی قلبی هستند، جداً احتراز شود.

به درمان مجدد با Zoledronic acid (۴ میلی‌گرم) هنگامی نیاز خواهد بود که کلسیم سرم به محدوده نرمال بازنگردد. توصیه می‌شود که حداقل ۷ روز فاصله قبل از درمان مجدد، در نظر گرفته شود تا فرصت کافی برای یک پاسخ کامل دوز اولیه ایجاد شود. عملکرد کلیه بایستی دقیقاً زیر نظر قرار داشته باشد تا با بروز اولین نشانه‌های آسیب دیدن عملکرد کلیه از تجویز مجدد دارو خودداری شود.

هنگامی که داروهای بی‌فسفونیت را هم‌زمان با آمینوگلیکوزیدها به‌کار می‌بریم بایستی احتیاط کامل رعایت شود زیرا این عوامل ممکن است اثر اضافی (جمعی) برای کاهش کلسیم سرم در دوره‌های طولانی درمان نشان دهند. هنگام تجویز مدرهای لوپ با این داروها نیز بایستی مواظب بود زیرا امکان افزایش خطر هیپوکلسمی وجود دارد.

عوارض جانبی Zoledronic acid معمولاً خفیف و گذرا می‌باشند و شبیه آن‌هایی است که با سایر داروهای بیس‌فسفونیت گزارش شده است.

اوستئوکلاست‌ها زیاد شده تحلیل استخوان شتاب می‌گیرد و منجر به درد استخوان، شکستگی، فشار بر طناب نخاعی و هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی^۴ (HCM) می‌شود که شایع‌ترین علائم و نشانه‌های آن عبارتند از: تهوع، استفراغ، بی‌اشتهایی، یبوست، خستگی، لتارژی، درد استخوان، پرنوشی، پرادراری و کاهش حجم درون عروقی.

عارضه HCM در میان تا ۲۰ درصد مبتلایان به سرطان دیده می‌شود و به خودی خود یک عارضه مهلک به شمار می‌آید. هیدراته کردن بیمار یک گام مهم در اداره هیپرکلسمی محسوب می‌شود زیرا حجم درون عروقی را افزایش داده با افزایش کلیرانس کلیوی کلسیم تا حدودی به تثبیت وضع بیمار کمک می‌کند اما کار اصلی به عهده بیس‌فسفونیت‌ها مثل Pamidronate (Aredia) است که به صورت وریدی به‌کار می‌رود. در سال ۲۰۰۱ میلادی به این دارو Zoledronic acid اضافه شده است که به نسل سوم بی‌فسفونیت‌ها تعلق دارد. حداکثر دوز توصیه شده از این داروی جدید ۴ میلی‌گرم است که بایستی به صورت یک دوز وریدی در طول یک محدوده زمانی ۱۵ دقیقه‌ای اینفوزیون گردد. به علت امکان خطر آسیب دیدن کلیه (که از نظر بالینی معنی‌دار است و می‌تواند در جهت نارسا شدن کلیه هم پیش برود)، دوز دارو نباید از ۴ میلی‌گرم تجاوز کند و طول مدت اینفوزیون آن نیز نباید از ۱۵ دقیقه کمتر شود تجویز نرمال سالی که یک بخش اصلی از درمان هیپرکلسمی



کاربردهای جدید و شکل‌های دارویی جدید که در سال ۲۰۰۱ مورد تأیید FDA قرار گرفت: علاوه بر ملکول‌های جدید که در سال ۲۰۰۱ مورد تأیید FDA قرار گرفت، تعدادی از داروهای تأیید شده قبلی نیز برای کاربردهای جدید (New Indications) و یا برای عرضه در شکل‌های دارویی جدید (New Dosage Forms) مورد تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا قرار گرفتند که به صورت فشرده در جدول (۳) عرض شده‌اند. در جدول شماره ۲، بعضی از کاربردهای جدید و نیز شکل‌های جدید دارو که مورد تأیید FDA قرار گرفته است را ملاحظه می‌فرمایید.

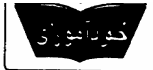


تزریق وریدی این دارو، معمولاً با تب همراه است (در ۴۴ درصد بیماران). گاهیگاهی بیماران یک سندرم شبه آنفلوآنزا را با علائم تب، لرز، استخوان درد، و یا آرترالژی و میالژی، تجربه می‌کنند. واکنش‌های دستگاه گوارش از قبیل تهوع و استفراغ متعاقب تزریق وریدی دارو گزارش شده است. واکنش‌های موضعی در محل تزریق (قرمزی و ورم) به صورت گهگاه و موارد نادری از راش، خارش و درد قفسه سینه متعاقب درمان با این دارو گزارش گردیده است.

Zoledronic acid در ویال‌های حاوی ۴/۲۶۴ میلی‌گرم داروی مونوهیدرات که معادل ۴mg داروی غیرهیدراته است، به بازار مصرف عرضه گردیده است.

علاوه بر آنچه در مورد Zoledronic acid گفته شد، اطلاعات اولیه پیشنهاد می‌کند که این دارو ممکن است دارای فعالیت ضدتوموری باشد و در فرآیند متاستاز مداخله نماید. کمپانی نوارتیس بر مبنای این یافته‌ها اقدام به تکمیل یک فرم مکمل (Supplemental New Drug Application) نموده تا کارآیی دارو در درمان متاستاز استخوانی و همچنین در جلوگیری از بروز متاستاز استخوان از سرطان اولیه پستان یا پروستات و نیز پیشگیری از بیماری متابولیک استخوان (مثل: اوستئوپروز و بیماری Paget) مورد ارزیابی مجدد قرار بگیرد و در حال حاضر چنین کاربردهایی در دست بررسی قرار دارند.

* * *



جدول شماره ۳- کاربرد نوین بعضی از داروها و نیز شکل‌های دارویی جدید

نام ژنریک دارو	نام تجاری دارو	شرکت سازنده	کاربرد جدید	شکل دارویی جدید
Alteplase	Activase	Genentech	اعاده عملکرد عروق مرکزی	
Aspirin	Extra-Strength Aspirin	بایر	تسکین دردهای میگرنی	
Basiliximab	Simulect	نووارتیس	برای استفاده همراه درمان با سه داروی فرونتشان ایمنی (سیکلوسپورین / کورتیکوسترئوئید و یا آزاتیوپرین یا مایکوفنولات) در بیماران دریافت‌کننده کلیه پیوندی	
Botulinum toxin type-A	Botox	Allergan	Cervical dystonia	
Budezonide	Entocort EC	Astra Zeneca	بیماری فعال، خفیف تا متوسط کرون	کپسول
Butenafine	Mentax	Bertek	درمان موضعی tinea versicolor	
Capecitabine	Xeloda	Roche	درمان خط اول سرطان متاستاتیک کولو-رکتال همراه با Docetaxel، یا سرطان سینه متاستاز داده پس از ناکامی در استفاده از آنتراسیکلین	
Carvedilol	Coreg	GSK	نارسایی شدید قلبی	
Celecoxib	Celebrex	فارماسیا - فایزر	تسکین درد حاد در بالغین و دیسمتوره	
Esomeperazole (ایزومر S امپرازول)	Nexium	Astra Zeneca	القیام و نگهداری زخم‌خورنده مری درمان علامتی GERD، زخم دوازده ریشه‌کنی H.pylori همراه با آموکسیسیلین و کلاریترومایسین	

...ادامه جدول شماره ۳

نام ژنریک دارو	نام تجاری دارو	شرکت سازنده	کاربرد جدید	شکل دارویی جدید
Fenofibrate	Tricor	Abbott	افزایش HDL در مبتلایان به هیپرکلسترولمی و دیس لیپیدی می مخلوط	
Fluoxetine	Prozac weekly	Lilly	درمان یکبار در هفته افسردگی متعاقب استفاده از شکل دارویی Immediate-release فلوکستین	
Fomepizole	Antizol	Orphan Medical	مسمومیت با متانول	
Granisetron	Kytril	Roche	محلول خوراکی	
Infliximab	Remicade	Centocor	همراه با MTX برای مهار پیشرفت آسیب‌های ساختاری در مبتلایان به آرتریت روماتوئید متوسط تا شدید که به MTX تنها جواب کافی نداده‌اند	
Itraenonazole	Sporanox	Janssen	درمان تجربی بیماران دچار نوتروپنی مشکوک به عفونت‌های قارچی	
Iron Sucrose	Venofor	American Regent	درمان وریدی کمبود آهن در بیماران تحت همودیالیز مزمن وریدی که درمان با اریتروپوئنتین مکمل را انجام می‌دهند	وریدی
Lansoprazol	Prevacid	TAP	درمان و پیشگیری از زخم‌های کوارشی ناشی از NSAID's	
Letrozole	Femara	نوارتیس	درمان خط اول خانم‌های یائسه مبتلا به سرطان پستان پیشرفته یا متاستاز داده از نوع رسپتور (+) یا ناشناس	

...ادامه جدول شماره ۳

شکل دارویی جدید	کاربرد جدید	شرکت سازنده	نام تجاری دارو	نام ژنریک دارو
یک وسیله / داروی ضدباروری داخل رحمی		Barlex	Mirena	Levonorgestrel
	درمان علامتی نارسایی قلب	Astra Zeneca	Toprol-XL	Metoprolol
پودر خشک microsphere	درمان کمکی در جراحی‌های ریشه دندان در بالغین	Orapharma	Arestin	Minocycline
قرص متلاشی شونده در دهان		Organon	Remeron Sol Tab	Mitrazapine
	عفونت‌های پوستی غیر پیچیده	بایر	Avelox	Moxifloxacin
سوسپانسیون خوراکی		Roche	Tamiflu	Oseltamivir
سوسپانسیون خوراکی		نوارتیس	Trileptal	Oxcarbazepine
	حفظ التیام ازوفاژیت زخم شونده و کنترل علائم و نشانه‌های GERD در طول شب و روز	Wyeth-Ayerst	Pretonix	Pantoprazole
اخیراً به شکل وریدی این دارو هم اجازه مصرف داده شده	اختلال اضطرابی فراگیر (GAD)	GSK	Paxil	Paroxetine
	درمان کمکی با آسپرین برای کاهش امکان بروز ترمبوز تحت حاد ناشی از Stent در بیماران که به نحو موفقیت آمیزی در کرونر آن‌ها Stent کار گذاشته شده است	Roche	Ticlid	Ticlopidine
	درمان کمکی برای تشنج همراه با سندرم Lennox	Ortho	Topamax	Topiramate



...ادامه جدول شماره ۳

شکل دارویی جدید	کاربرد جدید	شرکت سازنده	نام تجاری دارو	نام ژنریک دارو
قرص	رتینیت ناشی از سایتومگالوویروس در مبتلایان به AIDS	Roche	Valcyte	Valgancyclovir (پیش‌داروی گان‌سیکلوویر)
	پیشگیری از عود افسردگی	Wyeth-Ayerst	Effexor Effexor-XR	Venlafaxine
قرص قابل حل در محوطه دهان		Astra Zeneca	Zomig-ZMT	Zolmitriptan

زیرنویس

1. Philadelphia chromosome Positive CML.
2. Pulmonary capillary wedge pressure.
3. Neuroleptic Malignant syndrome.
4. Hypercalcemia of Malignancy.

منابع

1. Hussar DA. New Drugs of 2001 J Am Phar Asso 42(2) March / April 2002, 227-263.
2. Mancano MA. New Drugs of 2001 Pharmacy Times March 2002, 82-96.
3. Savage DG & Antman KH Imatinib - A new oral targeted therapy. N Engl J Med. 346(9), Feb. 28 2002, 683 - 691.

