

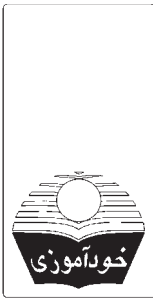
ملکول‌های دارویی تایید شده توسط FDA در سال ۲۰۰۵

دکتر فرشاد روشن ضمیر
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

✓ اهداف آموزشی

با مطالعه این مقاله می‌توانید:

- ۱- نام داروهای جدید را فهرست نموده کاربرد عمده آنها را ذکر نمایید.
- ۲- ویژگی‌های فارماکولوژیکی و مکانیسم اثر هر یک از این داروها را شرح دهید.
- ۳- تداخل‌های عمده دارویی ناشی از مصرف سایر داروها با داروهای جدید را توضیح دهید.
- ۴- عوارض جانبی شایع یا مهم دارو را نام ببرید.
- ۵- راه‌های تجویز و دوزهای مناسب آنها را ذکر کنید.
- ۶- هشدارهای لازم برای بیماران را ذکر و توصیه لازم به آنها را اریه نمایید.



در شماره‌های گذشته (۲۰۳ و ۲۰۴) بخش‌های اول و دوم این مقاله را ملاحظه فرمودید در این شماره به منظور عرضه مطلب در قالب یک مقاله خودآموزی، فشرده‌ای از مطالب بخش‌های نخستین و در ادامه بخش سوم و آخر مقاله حضورتان تقدیم شده است.

سال ۲۰۰۵، FDA ۲۰ ملکول داروی جدید را مورد تأیید قرار داد. نکات عمده داروهای معرفی شده که در بخش اول و دوم آمد به قرار زیر است:

– Deferasirox. یک چلاتور خوراکی آهن برای گرفتاران به سربار آهن است که در بیماران تالاسمیک امری اجتناب ناپذیر است. قبل از این داروی Deferiprone اولین چلاتور خوراکی آهن بود که به علت عوارض جانبی مورد تأیید FDA قرار نگرفت (نوتروپنی شدید) هر چند در اروپا تجویز می‌شود.

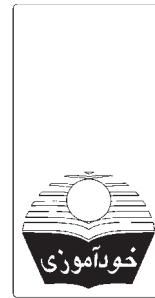
در بیماران دریافت کننده «دفرایروس» انجام آزمون‌های عملکرد کبدی و نیز اندازه‌گیری کراتینین بیمار توصیه شده است. دارو به صورت قرص‌های ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرمی به بازار عرضه شده که باید یکبار در روز و ۳۰ دقیقه قبل از غذا مصرف شود.

– Entecavir یک داروی ضدویروس که برای درمان هیپاتیت مزمن کبدی (HBV) در بالغین تأیید شده است. این دارو برای بیماران ۱۶ سال به بالا با دوز نیم میلی‌گرم، یکبار در روز تجویز می‌شود. «انتکاویر» تا حدودی ALT، آمیلاز، لیپاز، بیلیروبین و قندخون ناشتا را بالا می‌برد. نیمه عمر حذفی این دارو چندین برابر داروهای Adefovir و Lamivudin است.

– Exenatide اولین عضو یک گروه دارویی (مقلد Incretin) است. اینکرتین‌ها پپتاید شبه گلوکاگنی (GLP-1) هستند که موجب بهبود کنترل قندخون می‌شوند. «اکسناتاید» برای بهبود کنترل قندخون در مبتلایان به دیابت قندی نوع II به عنوان یک درمان تکمیلی محسوب می‌شود. این دارو یک آگونیست طولانی اثر برای گیرنده GLP-1 محسوب می‌شود و به نحو معنی داری هموگلوبین گلیکوزیله را (HbA1C) پایین می‌آورد. این دارو به صورت زیرجلدی تجویز می‌شود.

– Hyaluronidase یک دارو کمک کننده به جذب و توزیع سایر داروهای تزریقی است. هیالورونیداز فرآورده خالص شده از بیضه گاو است. این دارو باعث تغییر نفوذپذیری بافت همبند از طریق هیدرولیز اسید هیالورونیک می‌گردد. باید دقت شود این دارو به داخل یا اطراف ناحیه عفونی یا ملتهب تزریق نشود.

– Detemir Insulin این دارو یک انسولین طولانی اثر برای درمان مبتلایان به دیابت نوع I یا نوع II نیازمند به انسولین است. که همانند انسولین گلارژین (تأیید شده در سال ۲۰۰۰ توسط FDA) طول اثر آن بیش از ۲۴ ساعت است و جذبی آهسته‌تر و طولانی‌تر از انسولین NPH دارد. برای مصرف یکبار در روز بایستی همراه شام یا هنگام



خواب شبانه مصرف شود. این انسولین را نمی‌توان در پمپ‌های انفوزیون انسولین مورد استفاده قرار داد.

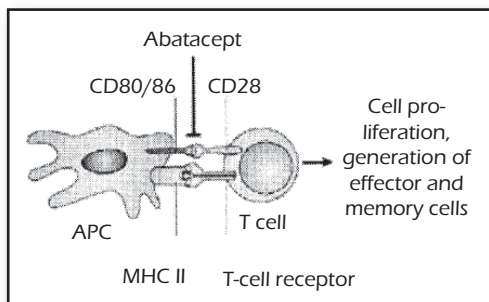
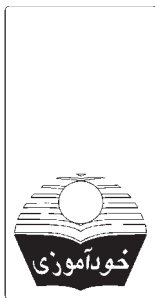
– **Mecasermin** یک داروی نوترکیب فاکتور رشد (rh-IGF-1) است که با دستکاری ژنتیکی استحصال شده و همانند IGF-1 اندوژن انسانی عمل می‌کند. برای درمان طولانی مدت نارسایی رشد در کودکانی با کمبود اولیه شدید فاکتور رشد شبه انسولین (ILGF-1) یا فقدان ژن هورمون رشد به کار می‌رود. نیمی از توالی اسیدهای آمینه آن با انسولین، همولوگ بوده هیپوگلیسمی از عوارض احتمالی آن است. مصرف آن با داروهای محرک مغز (متیل فنیدیت، آمفتامین، دکستروآمفتامین و مت آمفتامین) باید با احتیاط انجام شود.

– **Micafungin** یک داروی ضدقارچ است که به صورت وریدی برای درمان مبتلایان به کاندیدیازیس مری به کار می‌رود. میکافونژین عضو یک دسته جدید از داروهای ضدقارچ با نام Echinocandins است که مانع ساخته شدن دیواره سلولی قارچ می‌شود. Caspofungin عضو دیگر این گروه دارویی است. انجام آزمون‌های عملکرد کبدی (LFTs) در دریافت کنندگان میکافونژین توصیه شده ضمناً امکان بالا رفتن BUN و کراتینین نیز گزارش شده است. آنمی همولیتیک و همولیز نیز در حین درمان با این دارو اعلام شده است.

– **Nelarabine** یک آنالوگ پورین است که به عنوان آنتی متابولیت برای درمان مبتلایان به لوسمی لیمفوبلاستیک حاد (ALL) و لیمفومای لیمفوبلاستیک TCell عود کرده یا مقاوم به کار می‌رود. نلارابین پیش دارو بوده در بدن به شکل فعال تبدیل می‌شود. سمیت عصبی محدود کننده دوز است و بیماران را باید از این نظر مورد توجه جدی قرار داد. نوتروپنی همراه با تب نیز در درمان با این دارو گزارش شده است. هیدراته کردن بیماران تحت درمان با این دارو توصیه شده است. دوز مناسب دارو را به صورت رقیق نشده ظرف یک تا دو ساعت به بیمار تزریق می‌شود.

– **Tipranavir** همراه با ریتوناویر برای درمان آنتی رترو ویرال در افراد بزرگسال مبتلا به HIV به کار می‌رود. این دارو اولین عضو یک گروه جدید مهارکننده پروتئاز است که به دلیل ساختار غیرپپتیدی بر HIVهای مقاوم به مهارکننده‌های پروتئاز موثر است. در بیماران دریافت کننده ایجاد هیپوگلیسمی می‌کند. سمیت کبدی آن نیز وابسته به دوز است. این دارو یک مهارکننده آنزیم CYP3A4 است و مصرف همزمان آن با داروهای استاتینی خطر میوپاتی و رابدومیولیز را همراه دارد.

– **Nepafenac** یک سوسپانسیون چشمی NSAIDs است که به طور موضعی عمل می‌کند. از این دارو برای مبتلایان به درد و التهاب چشم در اثر جراحی کاتاراکت استفاده می‌شود. دارو نفوذ سریعی در قرنیه دارد و تجمع آن در سطح چشم به حداقل می‌رسد. با نفوذ در قرنیه این پیش دارو هیدرولیز شده تبدیل به Amfenac می‌گردد که یک NSAID فعال است.



شکل ۱ - محل اثر Abatacept

■ Abatacept با نام تجاری Orenia

آباتاسپت یک عامل بیولوژیک، اولین دارو از یک دسته جدید مدولاتورهای انتخابی است که با مهار عمل T-Cells در بیمارانی که دچار آرتریت روماتوئید حاد هستند به کار می‌رود. تی - سل‌های فعال شده نقشی مرکزی در آبشار التهابی ایفا نموده منجر به التهاب و تخریب مفصلی می‌شوند که از خصوصیات آرتریت روماتوئید (RA) است.

سایتوکین‌های ترشح شده به واسطه T-Cells فعال، تصور می‌شود که در آغاز پیشرفت التهاب‌های مرتبط با RA، نقش آغازین و پیشرونده با مبنای ایمنونوزیکی داشته باشد.

□ موارد مصرف

Abatacept برای مبتلایان به آرتریت روماتوئید که پاسخ مناسب به یک یا چند داروی تعدیل کننده آرتریت روماتوئید (DMARDs*) از قبیل متوترکسات (MTX) یا آنتاگونیست‌های TNF، نداده باشند، به کار می‌رود.

□ فارماکولوژی

آباتاسپت یک تعدیل کننده (مدولاتور) انتخابی است که به CD80 و CD86 متصل شده موجب انسداد تداخل آن‌ها با CD28 می‌شود که برای فعال شدن تی - سل‌ها مورد نیاز است. تی سل‌های فعال در مایع مفصلی مبتلایان به RA پیدا می‌شوند و در پاتوژنز بیماری نقش دارند.

□ موارد مصرف

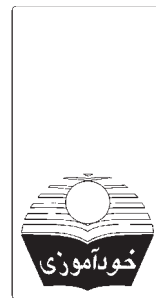
- کاهش علائم و نشانه‌های RA

- القاء پاسخ‌های بالینی عمده برای ۶ ماه
- آهسته کردن پیشرفت آسیب‌های مخرب
- بهبود عملکرد فیزیکی در بزرگسالان مبتلا به آرتریت روماتوئید متوسط تا شدید فعال که پاسخ مناسب به DMARDs یا مسددهای TNF از قبیل Remicade نداده‌اند.

این دارو را می‌توان به تنهایی یا همراه با داروهای غیربیولوژیک DMARD استفاده کرد. از مصرف همزمان آن با مسددهای TNF (مثل: Enbrel، Remicade و Hymira) باید خودداری نمود.

در کارآزمایی‌های بالینی فاز III، بیماران دریافت کننده Abatacept و یک داروی مسدود کننده TNF به طور همزمان، عفونت‌های بیشتری داشتند (که در مواردی عفونت جدی بود) این یافته در مقایسه با بیماران مصرف کننده مسددهای TNF به تنهایی، به دست آمد.

از حدود دو میلیون بیمار مبتلا به RA، ۲۵۰ هزار نفر از آنان تحت درمان با داروهای ضد TNF قرار



بر کلیرانس این دارو در جریان کارآزمایی‌های بالینی نشان نداده است.

مصرف هم‌زمان آباتاسپت و Anakinra توصیه نمی‌شود زیرا سلامت و کارایی این مصرف هنوز به حد کفایت مطالعه نشده است. سازنده دارو توصیه می‌کند که این دارو نباید با Etanercept، Adalimumab و یا Infliximab مصرف شود زیرا بیماران دریافت کننده آباتاسپت و آنتاگونیست‌های TNF عفونت‌های بیشتر (۳۶ درصد) و شدیدتری را (۴/۴ درصد) در مقایسه با بیماران درمان شده توسط آنتاگونیست‌های TNF تنها (۳۴ درصد و ۰/۸ درصد به ترتیب) تجربه می‌کنند.

سازنده دارو توصیه می‌کند که نشانه‌های عفونت در حین انتقال از درمان با آنتاگونیست‌های TNF به درمان یا آباتاسپت مورد توجه قرار گیرد به علاوه بیماران تحت درمان با این دارو و تا سه ماه بعد از قطع این درمان نباید از واکسن زنده استفاده نمایند.

□ عوارض جانبی

شایع‌ترین عارضه مشاهده شده در ۱۰ درصد بیماران تحت درمان با این دارو عبارتند از: سردرد، عفونت قسمت‌های خونی، دستگاه تنفس، التهاب بینی و حنجره، تهوع، واکنش‌های ناشی از انفوزیون در ۹ درصد بیماران رخ می‌دهد و شیوع گیجی، سردرد و هایپرتانسیون بین یک تا دو درصد است.

دارند که ۱۵ تا ۲۵ درصد این بیماران پاسخ درمانی کافی نشان نمی‌دهند.

آباتاسپت همانند یک آنتی بادی عمل می‌کند و به پروتئینی که در سطح لنفوسیت‌های T قرار دارد متصل می‌گردد. با اتصال به پروتئین فوق، جلو فعال شدن تی - سل‌ها گرفته شده از تولید تی - سل‌های جدید و تولید مواد شیمیایی مخرب بافت‌ها ممانعت به عمل می‌آید.

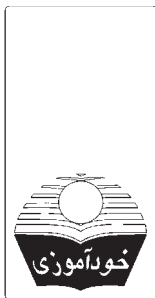
□ هشدارها

مصرف آباتاسپت با افزایش خطر گسترش عفونت‌ها به خصوص عفونت‌های بخش فوقانی دستگاه تنفس همراه است. اگر در فردی، عفونت جدی بروز نماید، Cepsis، نشانه‌های بیماری خونی (از قبیل اگرانولوسیتوز یا تب ماندگار، خونریزی، رنگ پریدگی یا Bruising) یا اگر ناهنجاری‌های خونی چشمگیر در حین درمان با آباتاسپت رخ دهد، تجویز دارو را بایستی قطع کرد. از آنجا که بدخیمی یک خطر محتمل درمان با ایمونوساپرسیوهاست، پزشکان بایستی در تجویز این دارو برای بیمارانی با سابقه بدخیمی احتیاط کنند.

آباتاسپت در صورتی در هنگام حاملگی تجویز می‌شود که نیاز به آن ضروری باشد. مادران شیرده بایستی این دارو را مصرف نمایند.

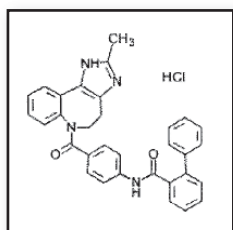
□ تداخل‌های دارویی

مصرف هم‌زمان متوترکسات و NSAIDs، کورتیکواستروئیدها و عوامل مسدود کننده TNF تأثیری



۷1a و ۷2 به صورت برون تنی (In vitro) به عنوان آنتاگونیست عمل می کند. آرژینین وازوپرسین (AVP) اثرش را با واسطه گیرنده ۷2 که به صورت فانکشنال با کانال های مایی (Aqua Porins) در غشاء آپیکال لوله های جمع آوری کننده کلیه اعمال می کند. این گیرنده ها به حفظ اسمولاریتی پلاسما در محدوده نرمال کمک می کند. گنی واپتان به نحو گسترده ای به پروتئین های پلاسما متصل می شود. (۹۹ درصد اتصال برای غلظت هایی در محدوده ۱۰ تا ۱۰۰۰ ng/ml).

CYP3A4 به عنوان تنها ایزوزیم سیتوکروم P450 مسئول متابولیسم گنی واپتان است، تاکنون ۴ متابولیسم از این دارو شناسایی شده است. پس از تزریق وریدی (10mg) یا مصرف خوراکی (20mg) از گنی واپتان در یک مطالعه تقریباً ۸۳ درصد دوز تجویزی از طریق مدفوع و ۱۲ درصد از طریق ادرار طی چند روز از بدن خارج شد. متعاقب تجویز خوراکی دارو سطح زیر منحنی



شکل ۲ - ملکول
(Vaprisol) Conivaptan

□ نحوه و مقدار مصرف

Abatacept طی یک دوره ۳۰ دقیقه ای به صورت وریدی انفوزیون می شود. دوز ثابت براساس وزن تعیین می شود (10mg/kg). در روز آغاز (صفر) و پس از آن در هفته های دوم و چهارم تزریق تکرار می شود و ادامه آن به صورت هر چهار هفته یکبار خواهد بود.

□ هشدارها

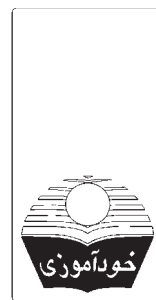
بیماران توجه نمایند که دارو برای انفوزیون وریدی است. این دارو باید در بیمارستان و مطب های مجهز به امکانات ضروری، توسط متخصصان صاحب نظر تجویز شود.

■ Conivaptan با نام تجاری Vaprisol

Conivaptan یک فرآورده غیرپیتایدی تزریقی است که برای درمان بیمارانی که گرفتار هیپوناترمی بوده و در عین حال Euvolemic هستند به کار می رود. این دارو آنتاگونیستی دوگانه برای اثر روی گیرنده های ۷1a و ۷2 آرژینین وازوپرسینی (AVP) است که برای درمان هیپوناترمی در شرایط Euvolemic از قبیل سندرم ترشح نامناسب هورمون ضدادراری - ADH - یا در یک مجموعه هیپوتیروئیدی، نارسایی آدرنال، دیسترس ریوی و غیره در بیماران بستری است.

□ فارماکولوژی - فارماکوکینتیک

گنی واپتان با غلظت نانومولار برای گیرنده های



(Loading) چهار میلی‌لیتر (20mg) کنی واپتان برداشته شده به کیسه انفوزیون حاوی ۱۰۰ میلی‌لیتر دکستروز تزریقی ۵ درصد اضافه می‌گردد. محتوای این کیسه وریدی بایستی ظرف ۳۰ دقیقه تجویز شود.

به‌عنوان انفوزیون مستمر محلولی حاوی 20mg «کنی واپتان» با کشیدن ۴ سی‌سی (20mg) از یک آمپول منفرد «کنی واپتان» و رقیق کردن آن با یک کیسه تزریقی وریدی حاوی ۲۵۰ میلی‌لیتر دکستروز تزریقی ۵ درصد انجام می‌شود. محتوای این کیسه بایستی ظرف ۲۴ ساعت تزریق گردد.

□ توصیه به بیمار

یک فرد مسلط و حرفه‌ای در حوزه پزشکی بایستی نسبت به تجویز این دارو اقدام کند. از بیمار سابقه دارویی کامل گرفته شود زیرا «کنی واپتان» دارای چندین تداخل دارویی از نظر بالینی بااهمیت است.

این دارو در دسته داروهای Orphan (داروهای با تیراژ مصرف محدود ولی به هر حال برای مبتلایان ضروری) قرار می‌گیرد.

■ Galsufase با نام تجاری Naglazyme

Galsufase یک عامل بیولوژیک است که با انفوزیون وریدی هفته‌ای یکبار برای تسکین بعضی از سیمپتوم‌های موکوپلی ساکاریدوزیس از قبیل بهبود فیزیکی Stamina به کار می‌رود.

(AUC) تا ۸۰ درصد در بیماران با کلیه آسیب دیده (کلیرانس کراتینین - CrCl - کمتر از ۶۰ ml/min) در مقایسه با کسانی که عملکرد کلیه آن‌ها نرمال است، بالاتر است.

□ هشدارها

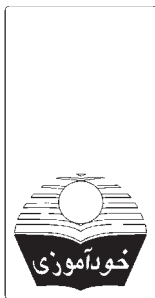
«کنی واپتان» در بیمارانی که هیپوناتومی هیپووولمی دارند منع مصرف دارد. مصرف این دارو در بیمارانی با مشکل کبدی، آسیب کلیوی و در خانم‌های باردار و شیرده باید با احتیاط - و در صورت ضرورت - صورت گیرد.

□ تداخل‌های دارویی

چون «کنی واپتان» برای CYP3A4 سوبسترا تلقی می‌شود تجویز همزمان آن با مهارکننده‌های آنزیم اخیر خصوصاً اگر قدرتمند باشند (مثل کتوکونازول، ایتراکونازول، کلاریترومایسن، ریتوناویر و ایندیناویر) منع شده زیرا که در صورت تجویز همزمان غلظت «کنی واپتان» افزایش شدیدی پیدا می‌کند. ضمناً کنی واپتان مهارکننده قدرتمند CYP3A4 است. در کارآزمایی‌های بالینی «کنی واپتان» خوراکی ۲ مورد رابدومیولیز در بیماران در حال دریافت داروهای استاتینی (که توسط CYP3A4 متابولیزه می‌شدند)، رخ داد.

□ عوارض جانبی

حتی با رقیق سازی مناسب و سرعت انفوزیون مطلوب «کنی واپتان» ممکن است موجب واکنش‌های چشمگیر در محل تزریق بشود. دوز دارو و شکل عرضه آن: به عنوان دوز بارگیری



□ کاربردها

آریل سولفاتاز مشکل بیماران دچار MPS-VI را برطرف می‌کند. ساخت دارو با استفاده فن‌آوری بازترکیبی Recombinant صورت گرفته است، قرار دادن ژن‌های سازنده آنزیم در داخل سلول‌های مناسب، به تولید قابل توجه این آنزیم منجر می‌گردد. «گالسوفاز» به تجزیه کربوهیدرات‌های GAGs کمک کرده از تراکم آنها در سلول‌ها جلوگیری می‌کند. حاصل آن که بیماران درمان شده با این دارو مسافت طولانی‌تری را می‌توانند قدم بزنند.

در جریان کارآزمایی‌های بالینی، بیماران تحت درمان با این دارو پس از ۲۴ هفته درمان مسافتی را که طی ۱۲ دقیقه توانستند طی کنند در مقایسه با بیماران دریافت کننده دارو بیشتر و طولانی‌تر بود.

□ هشدارها

«گالسوفاز» بایستی با احتیاط در بیماران دچار حساسیت زیاد به پروتئین Hamster به کار رود. توصیه شده که قبل از تجویز دارو، به بیماران آنتی‌هیستامین داده شود (برای کاهش واکنش‌های آلرژیک) ضمن آن که ممکن است نیاز به تجویز داروی ضدتب هم وجود داشته باشد. بروز حساسیت در مواردی به اجزاء به کار رفته در محصول ممکن است مربوط باشد.

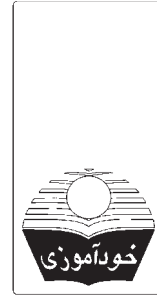
□ عوارض جانبی

واکنش‌های مرتبط با انفوزیون در ۵۵ درصد بیماران دریافت کننده «گالسوفاز» در جریان کارآزمایی بالینی گزارش شده است. سیمپتوم‌های مرتبط با انفوزیون شامل آنژیوادم (ادم صورت

«گالسوفاز» اولین درمان آنزیم جایگزین (Enzyme Replacement) تأیید شده توسط FDA است که برای درمان مبتلایان به موکوپلی ساکاریدوز نوع VI (MPS-VI) به کار می‌رود. این بیماری در اثر فقدان آنزیم آریل سولفاتاز β (arylsulfatase β) ایجاد می‌شود. این آنزیم به طور طبیعی موجب تجزیه کربوهیدرات‌هایی می‌گردد که به عنوان گلیکوزآمینو گلیکان * (GAGs) شناخته می‌شوند. در غیاب آنزیم، GAGs تجزیه نشده و در داخل سلول جمع می‌گردد نتیجه این عمل ظاهر شدن نشانه‌های بیماری است که به صورت کوچکی جثه، بزرگی سر و دشواری حرکت نمود پیدا می‌کند. بیماری معمولاً در کودکان ۱ تا ۵ ساله تشخیص داده می‌شود که البته بیماری نادری به شمار می‌آید لذا داروی «گالسوفاز» یک داروی Orphan به شمار می‌آید.

□ فارماکولوژی

اختلالات MPS در اثر فقدان آنزیم لیزوزومال ضروری برای تجزیه گلیکوزآمینوگلیکان به وجود می‌آید. تجمع داخل سلولی GAGs منجر به اختلال عملکرد سلول، در بافت‌ها و ارگان‌های مبتلایان می‌شود. تجویز این دارو که یک آنزیم بیرونی و جایگزین آنزیم ناموجود تلقی می‌شود به داخل لیزوزوم راه یافته تجزیه GAGs را انجام می‌دهد. درمان با آنزیم جایگزین با ERT که توسط Galsufase انجام می‌شود همانند آنزیم انسانی



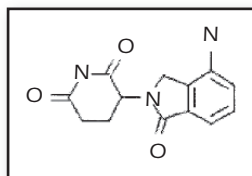
که از نظر شیمیایی شبیه تالیدومید می‌باشد.

□ موارد مصرف

«لنالیدومید» برای درمان مجموعه‌ای از بیماران با نشانگان (سندرم) میلودیس پلاستیک مورد تایید قرار گرفته است. این دارو از نظر ساختار شیمیایی (و نه سایر خصوصیات) شبیه تالیدومید است. «لنالیدومید» برای بیمارانی با آنمی وابسته به ترانسفوزیون به علت خطر سندرم میلودیس پلاستیک خفیف یا متوسط همراه با حذف وضعیت غیرطبیعی 5q سایتوژنتیک یا بدون آب نرمالیتی‌های سایتوژنتیک به کار می‌رود. این دارو دست کم در ۱۷ کارآزمایی اخیر برای کاربردهای دیگر تحت بررسی قرار گرفته است.

□ فارماکولوژی و فارماکوکینتیک

اگرچه مکانیسم عمل «لنالیدومید» هنوز به درستی روشن نشده است اما داشتن ویژگی‌های تعدیل سیستم ایمنی (ایمونو مدولاتوری) و مقابله با رگساز (آنتی آنژیوژنیک) «لنالیدومید» سریعاً و به دنبال مصرف خوراکی جذب می‌شود. Lenalidomide به صورت In vitro حدود ۳۰



شکل ۳ - Lenalidomide

۱۱ درصد)، اُفت فشارخون، دیس پنه (۱۲ درصد)، اسپاسم برونش، زجر تنفسی، آپنه و کهیر می‌شوند.

□ مقدار دارو و چگونگی عرضه آن

برای درمان MPS-VI در بالغین، نوجوانان و کودکان ۵ ساله یا بزرگتر، یک میلی‌گرم به ازاء هر کیلو وزن بدن به صورت وریدی انفوزیون می‌شود. طول زمان انفوزیون نباید کمتر از ۴ ساعت باشد. تکرار تزریق هر هفته یکبار است. در ساعت اول انفوزیون دارو به میزان ۶ میلی‌لیتر در ساعت تجویز می‌شود. اگر واکنش‌های مرتبط با انفوزیون رخ داد، زمان انفوزیون می‌تواند تا ۲۰ ساعت طولانی شود.

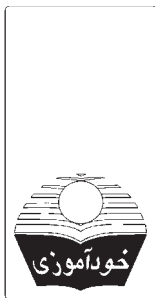
□ توصیه به بیمار

از بیمار سؤال شود که آیا از آپنه حین خواب رنج می‌برد یا این که دچار تب یا عفونت هست یا خیر. بیماران بایستی مراقبان بهداشتی خود را در صورت بروز هرگونه واکنش غیرمعمول به پروتئین‌های انسانی یا خوکچه (Hamster) در گذشته آگاه نمایند.

«گالسوفاز» برای تزریق وریدی به صورت انفوزیون است انجام تزریق باید توسط یکی از اعضاء تیم مراقبت‌های بهداشتی در بیمارستان یا کلینیک‌های مجهز صورت بگیرد.

■ Lenalidomide با نام تجاری Revlimid

Lenalidomide یک داروی ضدسرطان است



درصد) است. سایر عوارض شایع عبارتند از: اسهال، خارش، دانه‌های جلدی، خستگی، بی‌خوابی، تهوع، التهاب بینی و حنجره، آرتراژی، تب، درد پشت، اِدِم محیطی، سرفه، سرگیجه، سردرد، گرفتگی عضلات، دیس پنه و فارنژیت.

□ مقدار و چگونگی عرضه دارو

دوز آغازین توصیه شده برای «لنالیدومید» روزانه ۱۰ میلی‌گرم است. تنظیم دوز باید براساس یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی باشد. FDA پایش هفتگی CBC را برای هشت هفته اول و پس از آن به صورت ماهیانه توصیه می‌کند.

بعضی از بیماران ممکن است نیاز به فرآورده‌های خونی مکمل یا فاکتورهای رشد داشته باشند. «لنالیدومید» به صورت کپسول‌های ۵ و ۱۰ میلی‌گرمی در دسترس است.

□ توصیه به بیمار

با هر نسخه یک راهنمای دارویی باید به بیمار داده شود و داروساز بایستی فرصت توضیح خطرهای بالقوه را هنگام عرضه «لنالیدومید» داشته باشد. در خانم‌هایی که در سنین باروری هستند استفاده از دو روش موثر جلوگیری از بارداری هنگام مصرف این دارو توصیه می‌شود تا از بارداری ممانعت به عمل آید. همه خانم‌هایی که در سنین باروری قرار دارند بایستی در آغاز استفاده از این دارو و در هر ماه استفاده از آن تست بدهند تا مطمئن بشوند که روش‌های پیشگیری از بارداری به کار رفته، موفقیت‌آمیز بوده است و در نتیجه خطر

درصد پروتئین بایندینگ نشان می‌دهد. حدود دو سوم داروی تجویزی بدون تغییر از طریق ادرار با نیمه عمر حذفی حدود ۳ ساعت دفع می‌شود.

□ هشدارها

در بروشور همراه دارو به چندین هشدار اشاره شده منجمله نکاتی در مورد:

۱ - داشتن پتانسیل برای ایجاد نقص تولد در جنین انسان

۲ - داشتن سمیت خونی (نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی)

۳ - ایجاد ترومبوز وریدهای عمقی (DVT) و آمبولی ریوی (PE)

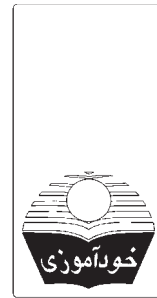
از آن جا که «لنالیدومید» آنالوگ تالیدومید است و تالیدومید به عنوان یک ماده تراتوژن برای انسان موجب موارد عديده‌ای از نقائص مادرزادی خطرناک گردیده لذا مصرف «لنالیدومید» در حین بارداری به علت احتمال ایجاد نقص جنینی و مرگ جنینی منع گردیده است.

□ تداخلات دارویی

«لنالیدومید» نه متابولیزه می‌شود و نه موجب مهار یا القاء آنزیم‌های مسیر سیتوکروم P450 می‌گردد. از این امر می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که احتمال بروز تداخل با این دارو در ارتباط با P450 نباید وجود داشته باشد.

□ عوارض جانبی

شایع‌ترین عارضه جانبی گزارش شده با این دارو ترومبوسیتوپنی (۶۱/۵ درصد) و نوتروپنی (۵۸/۸



گرفتار کمبود شدید و اولیه فاکتور رشد شبه انسولین (IGF-1) یا بیماران فاقد ژن هورمون رشد در اثر گسترش آنتی‌بادی‌های خنثی کننده هورمون رشد به وجود می‌آید، تجویز می‌گردد.

□ فارماکولوژی

Mec.Rin یک کمپلکس دو رشته‌ای (binary) پروتئین انسانی است شامل فاکتور رشد شبه انسولین rh-IGF-1 و پروتئین اتصالی شماره ۳ فاکتور رشد شبه انسولینی انسانی (rh-IGFBP-3)، که به صورت یک محصول بازترکیبی از نظر ساختار شیمیایی شبیه و دارای فعالیت IGF-1 انسانی اندوژن است که به جزء rh-IGFBP-3 متصل است. تحت شرایط نرمال IGF-1 فعالیت فاکتور رشد را به صورت موضعی (به عنوان فاکتور رشد در بافت‌هایی که در آنها تولید می‌شود) و سیستمیک (به عنوان هورمونی که به همه بافت‌های هدف بدن می‌رسد) اعمال می‌کند.

□ هشدارها

درمان با این دارو بایستی مستقیماً توسط پزشک مجرب در تشخیص و مدیریت مبتلایان به اختلال رشد صورت بگیرد. بروز واکنش‌های آلرژیک موضعی و عمومی با دارو به علت ماهیت آن می‌تواند محتمل باشد که در صورت بروز این واکنش‌ها قطع درمان ضروری خواهد بود.

□ تداخل‌های دارویی

مصرف هم‌زمان این دارو با داروهای ضد دیابت باید با احتیاط صورت گیرد زیرا اثر هیپوگلیسمیک

مواجهه جنین با این دارو به صفر برسد. قبل از آغاز مصرف دارو، زنانی که در سنین باروری قرار دارند بایستی موافقت‌نامه‌ای را برای پزشک معالج امضا کنند که نشان دهنده موافقت آنها به اجتناب از حاملگی در زمان مصرف این دارو باشد.

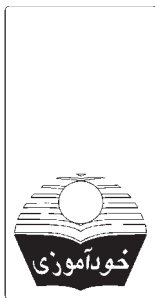
پزشک بایستی قبل از آغاز تجویز «لنالیدومید» دو آزمون منفی حاملگی از بیمار در دست داشته باشد. اولین آزمون بایستی ۱۰ تا ۱۴ روز و دومی ۲۴ ساعت قبل از تجویز «لنالیدومید» انجام می‌گیرد.

■ MecaSermin Rinfabate با نام تجارتي Iplex

«مکاسرمین رین فابیت» (Mec.Rin) همانند چند داروی دیگری که در سال ۲۰۰۵ تایید شد، یک داروی Orphan به شمار می‌آید که به صورت تزریقی برای درمان نارسایی رشد در کودکان تجویز می‌شود. داروی «مکاسرمین» توسط دو شرکت سازنده دارو که روش‌های متفاوتی را برای تولید دارو در پیش گرفته بودند با دو نام وارد بازار مصرف شد. داروی اول با نام تجارتي Icrelex توسط کمپانی Tercica به بازار عرضه شد و داروی دوم با نام تجارتي Iplex توسط شرکت Insmed روانه بازار گردید، طبیعتاً بسیاری از ویژگی‌های دو دارو به یکدیگر شباهت خواهند داشت.

□ مورد مصرف مکاسرمین Rinfabate

این دارو برای درمان نارسایی رشد در کودکان



اجتناب نموده بایستی رژیم غذایی متعادلی برای آنها توصیه کرد.

«مکاسرمین» را نباید در روزهایی که بیمار نمی‌تواند یا تمایلی به صرف غذا ندارد تجویز کرد. جابجایی این دارو به صورت منجمد تا زمان تجویز باید رعایت شود و نگهداری آن در فریزر ۴- درجه است صورت می‌گیرد (حداکثر به مدت ۲ ماه). زمان به کار بردن دارو بعد از خروج آن از حالت انجماد یکساعت است. اگر این فاصله زمانی به ۲ ساعت برسد بایستی دارو را به دور انداخت. دارو به صورت زیرجلدی تزریق می‌شود و تجویز عضلانی و وریدی آن توصیه نشده است.

■ Pramlintide با نام تجاری Symlin

Pramlintide همراه با انسولین به کار می‌رود. درمان با این دارو با کاهش متوسط وزن همراه است.

□ موارد مصرف

«پرام لین تاید» در موارد زیر به کار می‌رود:
الف - به عنوان یک داروی تکمیلی در دیابتی‌های نوع ۱ که انسولین را حین صرف غذا به کار می‌برند اما علی‌رغم استفاده بهینه از انسولین به کنترل مطلوب قندخون نمی‌توانند دست پیدا کنند.
ب - به عنوان داروی تکمیلی در دیابتی‌های نوع ۲ که آنها هم علی‌رغم استفاده از انسولین در حین غذا با دوز بهینه، به کنترل مطلوب و دلخواه قندخون در حضور یا غیاب استفاده از

آن ممکن است در بعضی از بیماران شدید باشد.

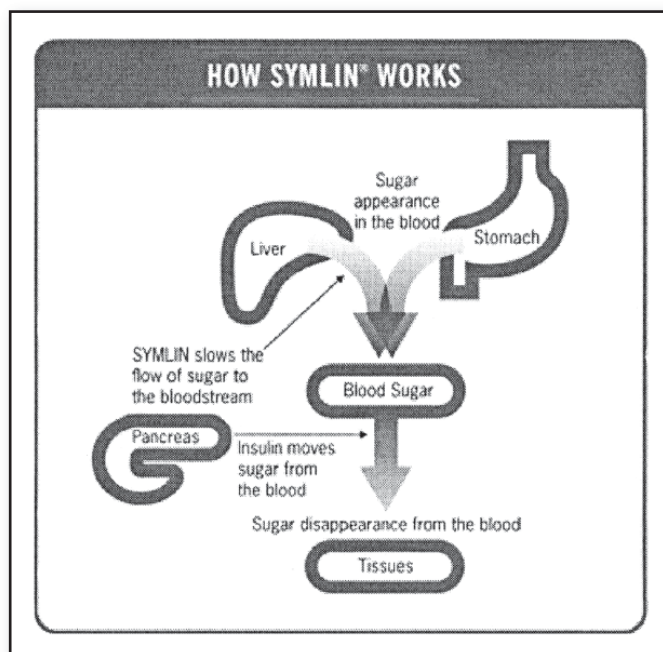
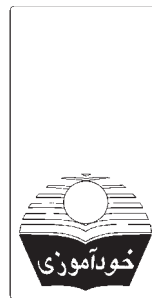
□ عوارض جانبی

تغییرات بارز در ظاهر چهره، ادم صورت، افزایش رشد مو در صورت، ابروها، نوک بینی و پشت لب‌ها رخ می‌دهد. واکنش در محل تزریق مکرراً گزارش شده است که مشتمل است بر: اریتم، لیپودیستروپی، رشد مو در ناحیه تزریق، هیپوگلیسمی (در ۱۱ نفر از ۳۶ نفر تحت بررسی) در کارآزمایی‌های بالینی گزارش شده است. بروز سردرد، هیپرتروفی لوزه، افزایش اندازه کبد، کلیه، طحال هم در مواردی اعلام گردیده است. روش تشخیص، اولترا سونوگرافی شکم بوده است. ۵ درصد بیماران درد استخوانی، درد در نواحی انتهایی، آرترارژی و آتروفی عضلانی را در حین درمان با «مکاسرمین» تجربه می‌کنند.

□ مقدار مصرف و چگونگی عرضه دارو

برای بچه‌های سه ساله یا بیشتر دوز اولیه 0.5mg/kg است که روزانه یکبار از طریق تزریق زیرجلدی و در یک زمان ثابت انجام می‌گیرد. مقدار دارو را براساس غلظت IGF-1 که ۸ تا ۱۸ ساعت بعد از تجویز دارو به دست می‌آید تیتره می‌کنند تا به غلظت درمانی 1-2 mg/kg روزانه برسد و از حد 2mg/kg فراتر نرود.

این دارو همه روزه باید در ساعت معینی تزریق شود زیرا دارای آثار هیپوگلیسمیک شبیه انسولین است. در بیماران بایستی از حذف وعده‌های غذایی



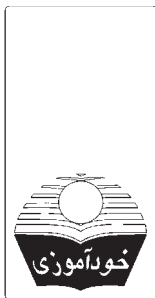
شکل ۴ - چگونگی عملکرد پرام‌لین تایید (Symlin)

تصور بر این است که با جلوگیری از اثر گلوکاگن توسط «پرام لین تایید» بلافاصله بعد از صرف غذا «پرام لین تایید» با تعدیل جذب گلوکز از طریق آهسته کردن ورود گلوکز حاصل از غذا به داخل بدن و نیز کنترل ترشح گلوکاگن از لوزالمعده که به سهم خود موجب تنظیم تولید گلوکز کبدی می‌شود، اثر خود را اعمال می‌کند. این دارو همچنین موجب تضعیف آزادسازی گلوکز کبدی بعد از غذا می‌گردد. در مجموع این فعالیت‌ها منجر به نوسانات کمتر قند خون و در مجموع بهبود کنترل قند خواهد شد.

داروهای سولفونیل اوره یا متفورمین دسترسی پیدا نمی‌کنند.

□ فارماکولوژی

«پرام لین تایید» یک آنالوگ صنایعی آمیلین است که با اعمال تغییراتی در آمیلین با جایگزینی پرولین برای سه اسید آمینه در موقعیت‌های ۲۵، ۲۸ و ۲۹ حاصل شده است. نمی‌توان خود ملکول Amylin را تزریق کرد زیرا به شدت ویسکوز بوده محلول آن ناپایدار است و تمایل به بر هم مجتمع شدن دارد.



□ هشدارها

آن‌ها رخ می‌دهد باید انجام بگیرد زیرا نیکوتین می‌تواند بر حساسیت انسولین تاثیر بگذارد. هنگامی که استامینوفن یکی دو ساعت قبل از «پرام لین تایید» تجویز می‌شود، Tmax به نحو معنی‌داری تغییر نمی‌کند. هنگامی که استامینوفن ظرف ۲ ساعت بعد از تجویز «پرام لین تایید» تجویز شود، Tmax بالا می‌رود. بنابر توصیه سازنده، انسولین و «پرام لین تایید» نباید در یک سرنگ مخلوط و در یک محل تزریق شوند زیرا پارامترهای کینتیکی «پرام لین تایید» توسط انسولین رگولار، ایزوفان (NPH) و فرمولاسیون مختلط این دو (۷۰ + ۳۰) تغییر می‌کند.

دیزوپرامید ممکن است آثار هیپوگلیسمیک «پرام لین تایید» را افزایش دهد.

□ عوارض جانبی

پایین آمدن قند خون فراوان‌ترین عارضه گزارش شده در حین کارآزمایی‌های بالینی با این دارو بوده است. این دارو به خودی خود موجب هیپوگلیسمی نمی‌شود اما هنگامی که همراه با انسولین به کار رود خطر هیپوگلیسمی ناشی از انسولین را افزایش می‌دهد. این خطر برای هر دو دسته مبتلایان به دیابت نوع I و II وجود دارد. هیپوگلیسمی شدید در اثر درمان با «پرام لین تایید» در حین آغاز درمان شایع‌تر است (در چهار هفته اول درمان) و در سه ساعت اول پس از تزریق. سایر عوارض جانبی گزارش شده با فراوانی ۵ درصد یا بیشتر شامل آرتراژی، سرفه،

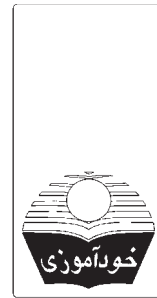
«پرام لین تایید» ناپیستی در بیمارانی که تمکین (compliance) مناسبی نسبت به رژیم جاری انسولین‌شان ندارند یا تمکین آن‌ها در مقابل عوارض خودپایی (self monitoring) قند خون (SMBG) مطلوب نیست یا کنترل کافی روی دیابت قندی خود بر مبنای هموگلوبین گلیکوزیله (Hb_{1Ac}) بیش از ۹ درصد دارند ناپیستی به کار رود.

علاوه بر این‌ها «پرام لین تایید» را در صورت بروز هیپوگلیسمی غیر قابل انتظار که محتاج مراقبت‌های پزشکی باشد، تهوع ماندگار یا عدم پذیرش SMBG، تنظیم دوز انسولین یا پیگیری‌های توصیه شده در حین درمان، بایستی قطع گردد. به علت آن که «پرام لین تایید» موجب کاهش میزان تخلیه معده می‌شود، اگر برای این بیماران Gastroparesis تشخیص داده شده یا اگر آن‌ها نیاز به استفاده از داروهایی داشته باشند که موجب تحریک حرکات معده - روده می‌شود، ناپیستی مورد استفاده قرار گیرد.

هنگام ارایه درمان با «پرام لین تایید» هشدارهای مناسب باید داده شود تا خطر هیپوگلیسمی شدید ناشی از انسولین کاهش پیدا کند. هشدارها شامل افزایش دفعات پایش قند خون و کاهش دوز انسولین هنگام صرف وعده‌های غذایی است.

□ تداخل‌های دارویی

پایش قند خون برای تعدیل دوز در بیماران دیابتی هنگامی که تغییری در مصرف سیگار



نمی‌شود اما ممکن است میزان نیاز به انسولین را کاهش دهد، آگاه نمود.

بیماران و مسئولان مراقبت‌های بهداشتی بایستی بدانند که حتی هنگامی که «پرام لین تایید» با دقت کافی به رژیم درمانی انسولین اضافه شود، قند خون ممکن است تا حد زیادی کاهش پیدا کند. احتمال این امر در بیماران دیابتی نوع I بیشتر است. اگر هیپوگلیسمی شدید رخ دهد معمولاً ظرف سه ساعت پس از تزریق «پرام لین تایید» بروز می‌کند.

به بیماران و مراقبان بهداشتی باید خاطر نشان شود که کاهش شدید قند خون، تمرکز فکری در مورد آن را دشوار می‌کند. بیماران باید از راندن خودرو احتیاطاً دست بکشند. تاکید شود که به هیچ وجه «پرام لین تایید» را با انسولین مخلوط نکنند. همچنین بیماران باید مطلع شوند که مصرف الکل می‌تواند موجب افزایش خطر هیپوگلیسمی گردد.

■ Ramelteon با نام تجاری Rozerem

«رامِل تئون» اولین دارو از یک دسته دارویی جدید است که اگونیست گیرنده‌های ملاتونینی نامیده می‌شوند و به‌عنوان داروی خواب‌آور مورد تایید قرار گرفته است بدون این که در دسته داروهای «تحت کنترل» قرار بگیرد. «رامِل تئون» [شکل ۵] تمایل زیادی برای هر دو گیرنده ملاتونینی MT1 و MT2 و اثری انتخابی بر گیرنده MT3 دارد. اعتقاد بر این است که اثر

گیجی، خستگی، سردرد، صدمات Inflicted و فارنژیت می‌باشند.

□ مقدار مصرف دارو و عرضه آن

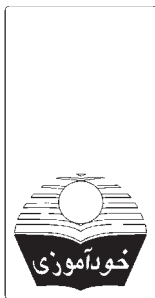
در بیماران دیابتی نوع I، «پرام لین تایید» بایستی در دوزهای 15mcg آغاز شود و تدریجاً به دوزهای ۳۰ الی ۶۰ میکروگرم (mcg) در صورت قابل تحمل بودن برسد.

در مورد بیماران دیابتی نوع II که انسولین به کار می‌برند، «پرام لین تایید» را بایستی با دوزهای 60mcg آغاز و آن را تا دوز 125mcg (در صورت تحمل) افزایش داد. «پرام لین تایید» در ویال‌های تزریقی استریل ۵ میلی‌لیتری حاوی 600mcg/ml به بازار عرضه شده است.

«پرام لین تایید» را بایستی به‌صورت زیر جلدی بلافاصله قبل از هر وعده غذای اصلی (که حاوی معادل یا بیش از ۲۵۰ کیلو کالری باشد) به کار برد. قبل از استفاده ویال‌های «پرام لین تایید» بایستی در یخچال باشد و از نور محافظت گردند. بنابر توصیه سازنده اگر ویالی یخ بزند یا بیش از حد حرارت ببیند، بایستی دور انداخته شود.

□ توصیه به بیمار

بیماران بایستی راهنمای مصرف دارو را قبل از آغاز استفاده از آن مطالعه کنند و در هر بار تجدید نسخه نیز این کار را تکرار نمایند. بیماران را در مورد این که «پرام لین تایید» باید بلافاصله قبل یا در حین وعده‌های اصلی غذا مصرف شود و این که مصرف آن جایگزین نیاز به تجویز روزانه انسولین



منجر به افزایش AUC «رامیل تئون» تا ۱۹۰ برابر و افزایش Cmax تا ۷۰ برابر در مقایسه با مصرف «رامیل تئون» به تنهایی می‌شود. متابولیت اصلی «رامیل تئون» فعال بوده حدود

$\frac{1}{5}$ و $\frac{1}{10}$ تمایل برای اتصال به گیرنده‌های MT1

و MT2 انسان (به ترتیب) نسبت به ملکول اصلی را دارد. اگرچه پوتنسی متابولیت اصلی کمتر از ملکول مادر است اما غلظت بالاتر این متابولیت در جریان خون ۲۰ تا ۱۰۰ بار بزرگتر از ملکول «رامیل تئون» است. سایر متابولیت‌های دارو غیر فعال هستند.

از آنجا که اختلال در به خواب رفتن می‌تواند ناشی از یک اختلال فیزیکی یا روانی باشد، درمان علامتی تنها پس از یک ارزیابی دقیق علت بی‌خوابی مجاز شناخته می‌شود. این دارو نباید در مبتلایان به آسیب شدید کبدی به کار رود. مصرف هم‌زمان آن با Fluvoxamine منع گردیده است.

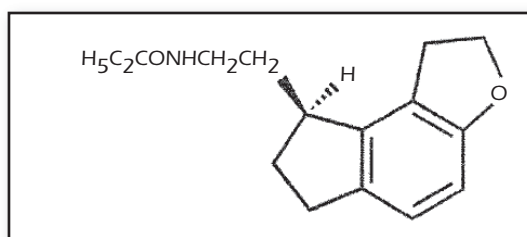
«رامیل تئون» بر گیرنده‌های MT1 و MT2 در خاصیت ایجاد خواب آن مشارکت دارد. همان گونه که این گیرنده‌ها در مقابل ملاتونین اندوژن عمل می‌کنند.

این دارو برای درمان بی‌خوابی ناشی از طولانی شدن «آغاز خواب» مورد تایید قرار گرفته است.

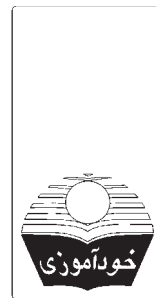
□ فارماکولوژی و فارماکوکینتیک

«رامیل تئون» بر خلاف بنزودیازپین‌ها موجب کاهش خواب REM نمی‌شود. تمایل قابل ملاحظه‌ای نیز برای گیرنده‌های GABA، با گیرنده‌های نوروپپتایدی، سایتوکین‌ها، 5-HT، DA، NE و اویپات‌ها ندارد.

«رامیل تئون» به‌صورت خوراکی تجویز می‌شود و کینتیک آن خطی است. جذب دارو سریع بوده میانه قله غلظت پلاسمایی (Cmax) آن، ۴۵ دقیقه پس از مصرف خوراکی به‌صورت ناشتا است. وعده غذایی چرب موجب تغییر جذب خوراکی آن می‌شود. آنزیم اصلی دخیل در متابولیسم آن CYP1A2 است که قدرتمندانه توسط فلووکسامین مهار می‌شود و



شکل ۵- ملکول Ramelteon



مصرف این دارو در بیمارانی که از مهارکننده‌های CYP2C9 از قبیل: فلوکونازول، Imatinib، میکونازول، Voriconazol و Zafirlukast استفاده می‌کنند نیز باید با احتیاط انجام شود.

□ عوارض جانبی

«رامِلِ تئون» به نظر می‌رسد که با دوز خوراکی ۸ میلی‌گرم روزی یک‌بار به خوبی تحمل شود. در کارآزمایی‌های بالینی (با ۲۶۲۰ داوطلب) شایع‌ترین عارضه جانبی همانند گروه دریافت‌کننده دارونما بود. مصرف «رامِلِ تئون» ممکن است همراه با نارسایی غدد فوق کلیه باشد.

□ مقدار مصرف و چگونگی عرضه

دوز توصیه شده برای بالغین و سالمندان ۸ میلی‌گرم است که ۳۰ دقیقه از رفتن به بستر مصرف می‌شود. دوز موثر و سالم آن برای نوجوانان و کودکان تعیین نشده است. مصرف دارو در حین بارداری و شیردهی نیز مورد بررسی قرار نگرفته است. Remelteon به صورت قرص‌های ۸ میلی‌گرم به بازار عرضه شده است.

□ توصیه به بیماران

این دارو باید نیم ساعت قبل از خواب مصرف شود. در مبتلایان به آسیب شدید کبدی، مصرف نگردد و در اختلالات خفیف یا متوسط کبد هم با احتیاط شدید تجویز شود.

بیماران بایستی از فعالیت‌هایی که هشپاری می‌طلبند (رانندن خودرو) در صورت مصرف این دارو خودداری نمایند.

مصرف «رامِلِ تئون» بر روی هورمون‌های دخیل در باروری بالغین اثر دارد منجمله باعث کاهش سطح سرومی تستوسترون و افزایش سطح پرولاکتین می‌شود. اثرات مصرف مزمن آن بر محور باروری در انسان دانسته نیست.

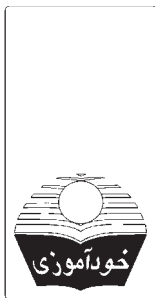
□ هشدارها

Ramelteon نباید با یک وعده غذایی چرب مصرف شود (تغییر جذب دارو) این دارو نباید در کسانی که در حین خواب دچار آپنه شدید هستند یا دچار نوع شدید بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) هستند، مصرف شود. مصرف الکل هم‌زمان مصرف این دارو شدیداً منع شده است.

□ تداخل‌های دارویی

با توجه به متابولیسه شدن دارو توسط CYP-1A2 احتمال بروز تداخل‌های دارویی معنی‌دار وجود دارد، لذا علاوه بر عدم مصرف هم‌زمان آن با فلووکسامین، مصرف توامان آن با داروهایی مثل: سیپروفلوکساسین، نوروفلوکساسین، انوکساسین، Mexiletine، تاکرین و Zyleton باید با احتیاط کامل صورت بگیرد.

کارایی دارو هنگام تجویز آن با القاکننده‌های قدرتمند آنزیم CYP-1A2 از قبیل: ریفامپین یا مهارکننده‌های CYP-1A2 مثل اتینیل استرادیول تغییر پیدا می‌کند. از نظر تئوری تداخلات مشابهی در مصرف هم‌زمان آن با باربیتورات‌ها، کاربامازپین ممکن است رخ بدهد مصرف تنباکو (دخانیت) نیز با القا همین آنزیم می‌تواند کاهش غلظت دارو را موجب شود.



می‌کنند (گیرنده‌هایی مثل VEGFR و PDGFR). پس از تجویز قرص‌های «سورافنیب» فراهمی زیستی آن در مقایسه با محلول خوراکی ۳۸ تا ۴۹ درصد است. نیمه عمر حذفی دارو ۴۸ - ۵۲ ساعت بوده غلظت پایدار (SS) آن بعد از هفت روز به دست می‌آید. ۳ ساعت بعد از مصرف خوراکی، قله غلظت پلاسمایی (در صورت مصرف دارو با یک غذای نسبتاً چرب) حاصل می‌شود. فراهمی زیستی آن با و بدون غذای معمولی همانند است اما مصرف هم‌زمان آن با یک غذای بسیار چرب فراهمی زیستی آن را تا ۲۹ درصد در مقایسه با حالت ناشتا کاهش می‌دهد. لذا توصیه شده که این دارو حداقل یک ساعت قبل یا دو ساعت بعد از غذا مصرف شود. اتصال دارو به پروتئین‌های پلاسما ۹۹/۵ درصد و محل متابولیسم دارو کبد است. دارو بعد از اکسید شدن توسط آنزیم CYP3A4 و گلوکونوئید شدن از بدن خارج می‌شود.

□ هشدارها

پایش هفتگی فشار خون در ۶ هفته اول آغاز درمان توصیه شده است. به علت آن که «سورافنیب» ممکن است موجب خونریزی شود بیماران دریافت کننده وارفارین که «سورافنیب» هم دریافت می‌کنند بایستی منظم‌اً پایش شوند (اندازه‌گیری مرتب Pt) به کارگیری این دارو در بیمارانی که قبلاً تحت شیمی درمانی یا رادیوتراپی بوده‌اند ممکن است با تشدید تضعیف مغز استخوان همراه باشد (گزارش مواردی از بروز نوتروپنی

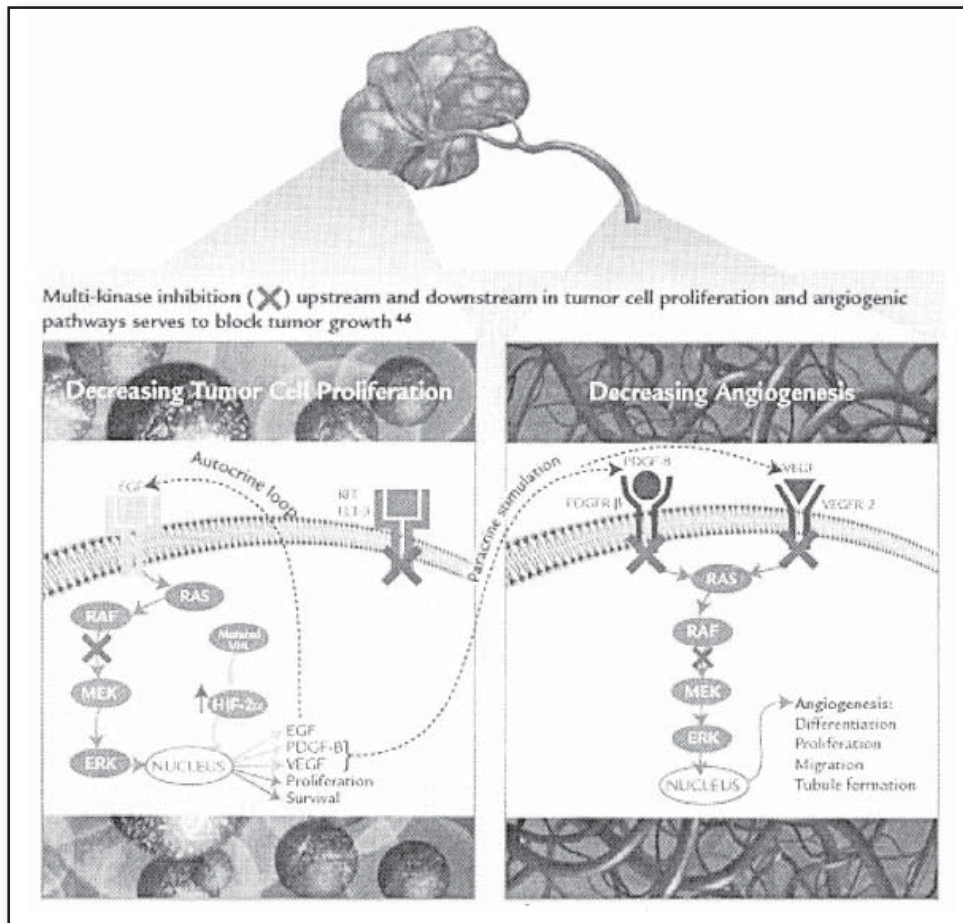
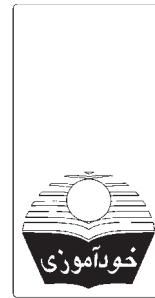
این دارو نباید همراه یا بلافاصله بعد از صرف یک وعده غذای چرب، خورده شود.

■ Sorafenib Tosilate با نام تجاری Nexavar

«سورافنیب» یک داروی جدید ضد سرطان است که برای درمان کارسینومای پیشرفته سلول‌های کلیوی (RCC) بزرگسالان که شایع‌ترین نوع سرطان کلیه است به کار می‌رود.

□ فارماکولوژی

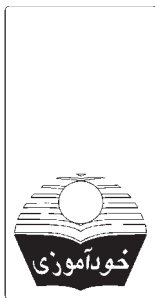
«سورافنیب» یک مهارکننده مولتی کیناز است که سرین / تره‌تونین را هدف قرار می‌دهد علاوه بر این بر گیرنده‌های تیروزین کینازی اثر کرده موجب مهار رشد تومور و نیز رگ‌زایی (آنژیوژنز) می‌شود بررسی‌های پیش بالینی فعالیت دارو را در مقابل RAF کیناز VEGFR-2، VEGFR-3، PDGFR- و B ... نشان داده است کینازها پروتئین‌های اختصاصی هستند که در شبکه ارتباطات درون سلولی (مسیرهای نشانه‌پردازی) عملکرد خود را اعمال می‌کنند در سرطان، بررسی‌های اولیه بیانگر آن است که این مسیرها در تکثیر سلول‌های تومور و نیز تکثیر شبکه عروقی (آنژیوژنز) عهده‌دار وظایفی کلیدی هستند چرا که این فعالیت‌ها منجر به رشد و نیز متاستاز سلول‌های سرطانی می‌شود. بنابراین انسداد این کینازها موجب بلوک مسیرهای نشانه‌پردازی آن‌ها می‌گردد. گیرنده‌های تیروزین کینازی در مسیرهای دخیل در آنژیوژنز ایفای نقش



شکل ۶ - محل‌های مهار موتی‌کینازها (X) توسط Sorafenib و مهار دو فرآیند پرولیفراسیون (سمت چپ) و آنژیوژنز (سمت راست)

عفونت‌های فعال (قارچی، ویروسی و ...) بایستی قبل از آغاز درمان با «سورافنیب» عفونتشان به‌طور کامل درمان شود. بیمارانی که سابقه ابتلا

و ترومبوسیتوپنی موجود است). در بیمارانی با خونریزی فعال منجمله خونریزی دستگاه گوارشی، رعایت احتیاط توصیه شده است. مبتلایان به



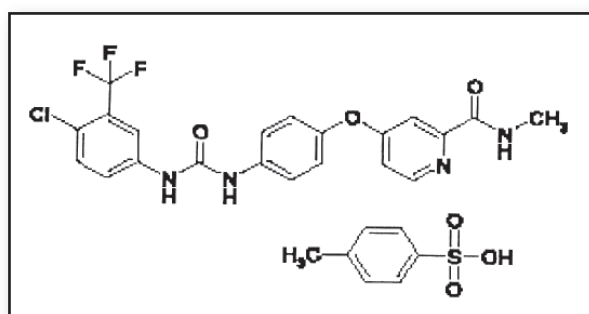
نمی‌شود. ایمن بودن و کارایی داشتن دارو برای کودکان بررسی نشده است. مصرف Sorafenib در بیمارانی که مشکل کبدی، یرقان، یا نارسایی کلیوی دارند ($CrCl < 30 \text{ ml/min}$) باید با احتیاط کامل صورت بگیرد.

□ تداخل‌های دارویی

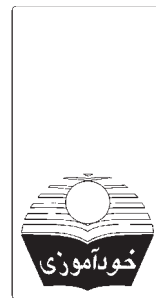
مصرف همزمان «سورافنیب» با دوکسوروبیسین منجر به ۲۱ درصد افزایش در سطح زیر منحنی دوکسوروبیسین می‌شود اگرچه اهمیت بالینی این یافته مشخص نیست اما پایش بالینی بیماران دریافت کننده این دو دارو به صورت همزمان توصیه می‌شود. در مورد مصرف همزمان «سورافنیب» و Irinotecan نیز ۲۶ تا ۴۲ درصد افزایش در سطح زیر منحنی داروی اخیر ایجاد می‌شود که لزوم پایش بالینی را در این مورد نیز ایجاب می‌نماید. کتوکونازول همانند Sorafenib موجب القاء آنزیم CYP3A4 می‌شود و در صورت مصرف

به Varicella Zoster، سایر عفونت‌های هرپسی (منجمله هرپس سیمپلکس) یا دیگر عفونت‌های ویروسی را دارند، در معرض فعال شدن عفونت در صورت شیمی درمانی هستند.

بیماران تحت درمان Sorafenib نایستی تزریقات داخل عضلانی دریافت کنند چرا که مستعد خونریزی، Bruising یا هماتوم در اثر ترومبوسیتوپنی ناشی از این دارو می‌باشند. Sorafenib از نظر مصرف در دوران بارداری در دسته D قرار می‌گیرد. بروز صدمه جنینی بر اساس مطالعات حیوانی محتمل است لذا به بیمارانی که در سنین باروری قرار دارند بایستی توصیه شود که در مقطع درمان با «سورافنیب» از بارداری - با روش‌های مناسب - جلوگیری کنند. در صورت وقوع حاملگی بایستی بیمار را از خطرات احتمالی دارو بر جنین‌اش آگاه نمود. شیردهی در حین درمان با این دارو توصیه



شکل ۷ - ملکول Sorafenibe



توصیه کرده که درمان تا زمانی که موثر است ادامه پیدا کند یا تا زمانی که عوارض دارو غیرقابل تحمل شود. اگر سمیت رخ داد می‌توان با کاهش دوز دارو به ۴۰۰ میلی‌گرم یکبار در روز یا ۴۰۰ میلی‌گرم یک روز در میان درمان را ادامه داد.

□ توصیه به بیماران

بروشور همراه دارو حاوی اطلاعات سودمندی برای بیماران است که باید به دقت مطالعه شود. برای بیماران مرد و زن اهمیت روش‌های جلوگیری از بارداری در حین درمان توضیح داده شود. به بیماران گفته شود که حداقل زمان ایمن برای باردار شدن ۲ هفته بعد از قطع کامل مصرف دارو است.

این دارو باید با معده خالی و یک لیوان آب مصرف شود. در صورت فراموش کردن مصرف یک دوز دارو، از مصرف آن دوز چشم‌پوشی و از مصرف دو برابر دوز بعدی خودداری شود. در صورت ظهور گسترش دانه‌های جلدی بلافاصله پزشک معالج در جریان قرار داده شود.

■ Tigecyclin با نام تجاری Tygacil

«تیگه سیکلین» یک آنتی‌بیوتیک گلیکوسیکلینی وریدی است که از ماینوسیکلین به دست آمده است. این دارو برای عفونت‌های شدید خاصی که به آنتی‌بیوتیک‌های قدیمی مقاوم باشند به کار می‌رود. بنابر گزارش مرکز کنترل بیماری‌ها (CDC) مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها به شدت

همزمان متابولیسم «سورافنیب» افزایش یافته کاهش غلظت و آثار بالینی آن رخ می‌دهد. «سورافنیب» با مهار رقابتی آنزیم CYP2C9 می‌تواند موجب افزایش غلظت داروهایی شود که به وسیله این آنزیم متابولیزه می‌شوند. هنگام تجویز Sorafenib و سایر سوبسترهای آنزیم CYP2C9 که دارای محدوده درمانی (TI) باریکی هستند [از قبیل: Celecoxib، دیکلوفناک، Dronabinol، THC، فنی توئین یا فوس فنی توئین (همچنین CYP3A4)، پیروکسی کام، سرتالین (همچنین CYP3A4)، تولبوتامید، توپیرامات و ...] رعایت احتیاط به منظور اجتناب از بروز عوارض جانبی شدید یا جدی توصیه شده است.

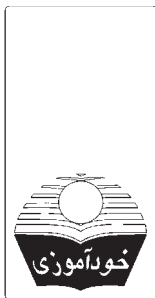
□ عوارض جانبی

بعضی از عوارض جانبی موقت که با «سورافنیب» گزارش شده عبارتند از: راش، اسهال، بالا رفتن فشارخون، قرمزی، تورم دردناک یا تاول در کف دست یا پا.

عارضه جانبی شایع مرتبط با درمان با هر شدتی شامل اسهال، راش، Desquamation، خستگی، واکنش‌های جلدی دست و پا، آلورپیسی، تهوع، خارش، بالا رفتن فشارخون، تهوع و بی‌اشتهایی.

□ دوز دارو و چگونگی عرضه

دوز توصیه «سورافنیب» برای کارسینومای سلول‌های کلیه ۴۰۰ میلی‌گرم به صورت خوراکی، دو بار در روز است که حداقل یک ساعت قبل یا دو ساعت بعد از غذا مصرف می‌شود. سازنده دارو



□ فارماکولوژی و فارماکوکینتیک

این دارو اولین آنتی‌بیوتیک گلیکوسیکلینی است که در آمریکا تایید شده است. گلیکوسیکلین‌ها آنتی‌بیوتیک‌های تتراسیکلینی هستند که جزء Glycyclamido در موقعیت کربن شماره ۹ آن‌ها استقرار یافته است.

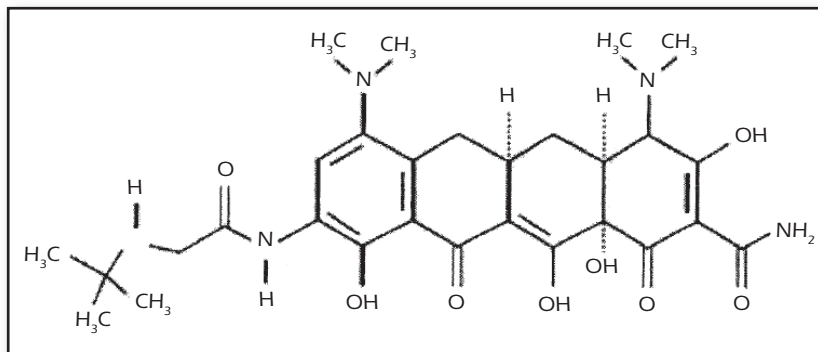
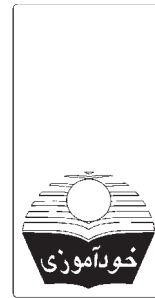
Tygecycline یک آنالوگ مستقیم ماینوسیکلین است که همانند ملکول مادر دارای اثر باکتریو استاتیکی می‌باشد اما به علت ساختار منحصر به فرد آن به وسیله دو مکانیسم اصلی مقاومت به تتراسیکلین‌ها تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد (تغییرات ریپوزومی و اخراج (Efflux) از سلول) بنابراین می‌تواند در برابر پاتوژن‌های بیشتری نسبت به تتراسیکلین کارایی نشان دهد. «تیگه سیکلین» در مقایسه با ماینوسیکلین، ۵ برابر قدرتمندانه‌تر به ریپوزوم متصل می‌شود. طیف فعالیت Tigecycline شامل گرم مثبت‌ها، گرم منفی‌ها و بی‌هوازی‌هاست. «تیگه سیکلین» پوشش وسیع‌الطیفی از خود نشان می‌دهد. بعضی از ارگانیس‌های گرم منفی هوازی که به صورت *In vitro* و نیز بالینی نسبت به «تیگه سیکلین» پاسخ داده‌اند عبارتند از: *E. Coli*؛ *Kelebsiela*، سیتروباکتر فروندی و انتروباکتر کلوآسه‌آ. سایر میکروارگانیس‌ها گرم منفی هوازی که به صورت *In vitro*، «تیگه سیکلین» در مقابل آنها موثر بوده عبارتند از: آسینه‌توباکتر بومانی، ائرومونا هیدروفیلا، سیتروباکتر کوسری، انتروباکتر ائروژن، پاستورلا مولتوسیدا، سراتیا مارسه‌سنز و

گسترش یافته است به گونه‌ای که بسیاری از باکتری‌های بیماری‌زا منجمله استرپتوکوک‌ها، استافیلوکوک‌ها، انتروکوکسی‌ها و بسیاری از باکتری‌های گرم منفی اینک به آنتی‌بیوتیک‌هایی که برای مقابله با آن‌ها به کار می‌رفت مقاوم شده‌اند. از طرفی بیمارانی که گرفتار پاتوژن‌های مقاوم می‌شوند مدت طولانی‌تری در بیمارستان اقامت می‌کنند و نیازمند درمان با چندین آنتی‌بیوتیک می‌شوند تخمین زده می‌شود که هزینه مقاومت ضد میکروبی در سیستم‌های مراقبت بهداشتی سالیانه بالغ بر ۵ - ۴ میلیارد دلار باشد.

تأیید آنتی‌بیوتیک‌های جدید در ۲۰ سال گذشته تا ۵۶ درصد کاهش یافته و تنها معدودی آنتی‌بیوتیک جدید گسترده طیف در سال‌های اخیر عرضه شده است. بنابراین به دسته‌های آنتی‌بیوتیک نوینی نیاز هست تا بتوان با این مقاومت میکروبی فرایند مقابله کرد. «تیگه سیکلین» یک آنتی‌بیوتیک گسترده طیف است که در برابر باکتری‌های مقاوم به دارو (استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین - MRSA) کارایی دارد.

□ موارد مصرف

این آنتی‌بیوتیک برای درمان عفونت‌های پوست و ساختارهای مرتبط با پوست و عفونت‌های پیچیده داخل شکمی ناشی از گونه‌های مستعد میکروارگانیس‌ها در بیماران ۱۸ سال به بالا تجویز می‌شود.



شکل ۸ - Tygacil (tygacycline)

شود ممکن است موجب بروز مخاطراتی برای جنین شود. مصرف Tigecycline در حین رشد دندان‌ها (نیمه دوم حاملگی، شیرخوارگی و تا ۸ سالگی) ممکن است موجب تغییر رنگ ماندگار دندان‌ها شود (زرد، خاکستری، قهوه‌ای) کولیت پسودوممبران با اکثر عوامل ضد میکروبی گزارش شده و ممکن است از انواع خفیف تا تهدید کننده حیات، شدت داشته باشد.

□ تداخل‌های دارویی

این دارو موجب مهار متابولیسم با واسطه آنزیم‌های سیتوکروم P450 نمی‌شود. این دارو اثر معنی‌داری بر روی آثار وارفارین و INR ندارد (در یک بررسی با دوز منفرد). خود وارفارین اثری بر کینتیک «تیگه سیکلین» ندارد.

□ عوارض جانبی

در کارآزمایی‌های بالینی انجام شده با Tigecycline شایع‌ترین عوارض ناشی از درمان عبارت بودند از:

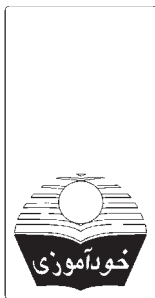
Stenotrophomonas maltophilia پسودومونا آئروژینوزا نسبت به این دارو مقاوم است.

Tigecycline بایستی برای عفونت‌هایی به کار رود که یا ثابت شده یا به شدت محتمل باشد که به این آنتی‌بیوتیک حساس هستند. شکست در انجام این کار می‌تواند منجر به شکست درمان و دامن زدن به مقاومت در برابر «تیگه سیکلین» بشود. هنگامی که در محیط کشت، حساس بودن باکتری تأیید شد نسبت به به‌کارگیری یا تعدیل درمان با آنتی‌بیوتیک باید اقدام نمود.

حدود ۲۲ درصد دوز تجویزی این دارو بدون تغییر از ادرار خارج می‌شود. میانه نیمه عمر دفعی متعاقب یک دوز منفرد ۱۰۰ میلی‌گرم، ۲۷ ساعت است که پس از چند بار تکرار دوز به ۴۲ ساعت می‌رسد.

□ هشدارها

«تیگه سیکلین» اگر در دوران بارداری تجویز



منفرد در ویال‌های شیشه‌ای ۵ سی‌سی حاوی ۵۰ میلی‌گرم پودر لیوفیلیزه است. دوز توصیه شده برای «تیگه سیکلین» به صورت ۱۰۰ میلی‌گرم در آغاز درمان است که با دوزهای ۵۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت دنبال می‌شود. انفوزیون وریدی «تیگه سیکلین» بایستی ظرف ۳۰ تا ۶۰ دقیقه و هر ۱۲ ساعت تجویز شود. دوره درمان توصیه شده با این دارو برای عفونت‌های پیچیده پوست و بافت‌های مرتبط یا برای عفونت‌های پیچیده داخل شکمی ۵ تا ۱۴ روز است. دوره درمان بایستی از طریق شدت و محل عفونت و پیشرفت (بهبود) بالینی بیمار و وضعیت باکتری هدایت شود. در بیمارانی با آسیب کبدی دوز اولیه بایستی ۱۰۰ میلی‌گرم و دوز نگهدارنده ۲۵ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت باشد. بیماران گرفتار آسیب شدید کبدی بایستی با احتیاط درمان شده و تحت نظر باشند.

در بیماران دچار آسیب کلیوی یا بیماران تحت همودیالیز نیازی به تنظیم دوز «تیگه سیکلین» وجود ندارد.

□ توصیه به بیمار

به بیمار تذکر داده شود که تزریق محلول «تیگه سیکلین» بایستی به صورت انفوزیون وریدی باشد که به‌طور معمول در بیمارستان و فقط برای درمان عفونت‌های شدید انجام می‌گیرد.

بیماران بایستی پزشک و داروسازشان را در مورد سابقه بیماری‌های روده‌ای و کبدی (اگر دارند) مطلع گردانند. حاملگی و شیردهی نیز باید

تهوع، استفراغ (که به‌طور معمول در یکی دو روز اول درمان رخ می‌دهد)، اکثر موارد تهوع و استفراغ به‌صورت خفیف تا متوسط بوده است.

در بیماران درمان شده برای عفونت‌های پوست و ساختارهای مرتبط وقوع تهوع ۳۵ درصد برای «تیگه سیکلین» و ۸/۹ درصد برای ونکومايسين و Azteronam شده که در بیماران تحت درمان برای عفونت‌های پیچیده داخل شکمی وقوع تهوع ۲۵/۳ درصد برای «تیگه سیکلین» و ۲۰/۵ درصد برای ای‌بی‌پنم / سیلاستاتین بوده است.

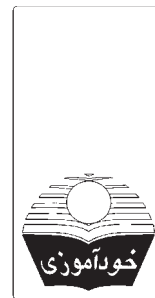
□ عوارض جانبی

در کارآزمایی‌های انجام گرفته بر روی ۱۴۰۰ بیمار تحت درمان با «تیگه سیکلین» دارو به خوبی تحمل شد و عوارض جانبی مشاهده شده همانند تتراسیکلین‌ها بود: تهوع، استفراغ (معمولاً روز اول و دوم درمان)، حساسیت به نور، پانکراتیت و آثار آنتی‌آنابولیکی.

درمان با این دارو همانند سایر آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند موجب رشد ارگانیسم‌های غیر حساس شود و گرفتاری‌هایی مثل کولیت پسودوممبران ایجاد نماید. تغییر رنگ ماندگار دندان‌ها هنگامی رخ می‌دهد که آن را در مقطع رشد دندان (نیمه دوم حاملگی، شیرخوارگی و تا سن ۸ سالگی) مورد استفاده قرار دهیم. تجویز آن در زنان حامله مجاز نیست (دسته D داروها برای مصرف در بارداری).

□ مقدار مصرف و عرضه دارو

Tigecycline برای تزریق به‌صورت دوزهای



اطلاع داده شود. در صورت بروز دشواری تنفس، زرد شدن پوست بلافاصله باید به اطلاع پزشک بی‌نظمی قلب، گیجی، راش، تورم دست و پا یا رسانیده شود.

زیرنویس‌ها

1. Glucagon Like Peptide (GLP)
2. rh-IGF-1: Recombinant Human Insuline Like Growth Factor-1
3. Glycosaminoglycans (GAGs)
4. Insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP)
5. Disease Modifying Arthritis Rheumatoid Drugs (DMARDs)
6. Self Monitoring Blood Glucose (SMBG).
7. Rapid Eye Movement (REM)
8. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGF-R)
9. Platelet Derived Growth Factor Receptor (PDGFR)

منابع

1. Doering PL, Boothby LA. New Drug Update 2005. Drug Topics 43-51 Feb 20 2005.
2. <http://www.cigna.com/health/mecasermin>
3. <http://www.drugs.com/mtm/orencia>. orencia (Abatacept) for Rheumatoid Arthritis.
4. <http://www.drugs.com/pdr/rozerem>. Rozerem (Cramethion) Tablet
5. http://www.drugs.com/pdr/symmlin_injection
6. <http://www.drugstopic.com>. Deruiter J, Holston PL. New Anti-Infective Drugs of 2005. Health system CE online for oct. 2005

