



ملکول‌های تازه دارویی در سال ۲۰۰۶

قسمت اول

دکتر فرشاد روشن ضمیر

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

Echinocandin است که تایید FDA را به دست آورده است. کاسپوفوزنترین (Candidase) و میکافوتزین (Mycamme) دو داروی قبلی ضدقارچ از این دسته هستند که در آمریکا در دسترس قرار دارند.

■ **کاربردهای بالینی**
«آنیدولاфонترین» به عنوان درمان جایگزین آمفوتريسین B و مشتقات تریآزو (Triazoles) در موارد زیر (عفونت‌های کاندیدایی) به کار می‌رود.

- کاندیدیای ازوفاگال
- کاندیدمی
- عفونت‌های کاندیدایی داخل شکمی / صفاقی

تا ۳۱ دسامبر ۲۰۰۶ دارو با عنوان (NDAs) New Drug Applications FDA اعلام شد که در میان این‌ها ۱۸ ملکول جدید New Molecular Entity (NMEs) به وجود داشت. به این دلیل سال ۲۰۰۶ یکی از کم حاصل‌ترین سال‌ها از نظر تایید ملکول‌های جدید دارو توسط FDA محسوب می‌شود.

در پاره نخست این مقاله داروهای ذکر شده در جدول ۱ مورد توضیح قرار خواهد گرفت.

Erazis (با نام تجاری Anidulafungin ■ محصول فایزر)
این دارو سومین داروی ضدقارچ



جدول ۱

نام ژنریک دارو	نام تجاری	کمپانی سازنده	کاربردهای اصلی
Anidulafungin - ۱	Erazis	Pfizer	عفونت‌های جدی کاندیدایی
Biskalcitrate/metronidazole/ tetracycline Hcl - ۲	Pylera	Axan	H.pylori پاکسازی
Ciclesonide - ۳	Omnaris	Altana Pharma	رینیت آرژیک
Darunavir - ۴	Prezista	Tibotec	HIV درمان عفونت
Dasatinib - ۵	Sprycel	BMS	لوکمی میلوییدی مزمن (CML)
Decitabine - ۶	Dacogen	MGI Pharma	سندرم میلودیس پلاستیک
Lubiproston - ۷	Amitiza	Sucampo	بیوست مزمن ایدیوپاتیک
Paliperidone - ۸	Invega	Janssen	اسکیزوفرنی

دارولین روز بعد از دوز بارگذاری (Loading dose) به وضعیت غاظت ثابت (SS) می‌رسد. توزیع دارو سریع و گسترده بوده حدود ۸۴ درصد به آلیومین پلاسمما متصل می‌شود. حجم توزیع دارو ۳۰ تا ۵۰ لیتر و نیمه عمر آن ۴۰ تا ۵۰ ساعت است. این دارو فاقد متابولیسم کبدی بوده اثری در القا یا مهار ایزوژیم‌های سیتوکروم P450 ندارد. بخش کمی از دارو از ادرار و عمده دوز تجویزی همراه مدفوع خارج می‌شود.

□ احتیاط‌ها

اختلال بارز عملکرد کبدی (که برای احتراز از آن باید آنزیم‌های کبدی: ALT، AST، آلکالین فسفاتاز مورد پایش قرار گیرد). بدتر شدن وضعیت کبد

□ فارماکولوژی و فارماکوکینتیک

«آنیدولافونژین» یک مشتق نیمه صناعی اکینوکاندین است که موجب مهار سنتر Beta-(۱,۳)-D-glucan می‌شود که آنزیمی است ضروری برای ساخت دیواره سلولی قارچ‌ها و کیست‌های *Pneumocystis carinii*, فعالیت این دارو به صورت *in vitro* در برابر کاندیدا آلبیکانس مقاوم به فلوكونازول و چند گونه کاندیدایی دیگر نشان داده شده است. این دارو در مقابل اغلب گونه‌های آسپرژیلوس و اشکال تروفیک و سیستیک *P. carinii* نیز موثر است اما در برابر کریپتوکوکوس نئوفورمان، بلاستومیس درماتیدیس، گونه‌های فوزاریوم و ... بی‌تأثیر یا کم‌اثر بوده است.



است که با تجویز روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم به صورت وریدی ادامه پیدا می‌کند. دوره درمان حداقل ۱۴ روز پس از آخرین کشت مثبت باید ادامه پیدا کند در حالی که پاسخ بالینی بیمار نیز باید مورد توجه قرار گیرد.

برای درمان کاندیدیاز مری دوز توصیه شده یک دوز منفرد ۱۰۰ میلی‌گرمی است که به صورت وریدی تزریق شده و با دوز روزانه ۵۰۰mg به صورت ۱/۷ ادامه پیدا کند. حداقل دوره درمان ۱۴ روز و برای دست کم ۷ روز بعد از رفع سیمپтом‌ها خواهد بود. مبتلایان به HIV در معرض عود کاندیدیاز مری قرار دارند لذا درمان بازدارنده ضدقارچی بعد از تکمیل درمان با آنیدولاوفونژین باید مورد توجه قرار گیرد.

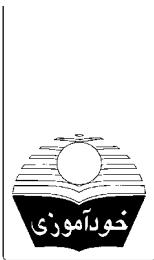
□ توصیه به بیمار
به بیمار باید توضیح داده شود که این دارو برای درمان عفونت‌های قارچی به کار می‌رود. بیمارانی که نسبت به این دارو یا مشابهین آن آлерژی نشان داده‌اند، نباید آن را به کار ببرند. به بیماران خاطرنشان شود که تجویز این دارو باید در بیمارستان یا درمانگاه و توسط یک فرد حرفه‌ای بیمارستانی یا درمانگاه و توسط یک فرد حرفه‌ای مجبوب صورت گیرد. در خانم‌ها در مورد باردار بودن یا بچه شیر دادن باید سؤال شود. از بیماران خواسته شود که در صورت بروز هر یک از نشانه‌های زیر مراتب را به اطلاع پزشک معالج خود برسانند: خارش، کهیر، ورم صورت یا دست‌ها، ورم پا، دهان، حلق، دشواری تنفس، خشکی دهان.

نارسا، هپاتیت یا ناهنجاری‌های کبدی باز از نظر بالینی حین درمان با این دارو رخ داده است.

□ تداخل‌های دارویی
صرف همزمان «آنیدولاوفونژین» و سیکلوسپورین می‌تواند موجب افزایش غلظت پلاسمایی «آنیدولاوفونژین» شود. افزایش سطح زیر منحنی (AUC) داروی اخیر تا ۲۲ درصد گزارش شده اما ضرورتی برای تعديل دوز هیچ یک از دارو وجود ندارد.

□ عوارض جانبی
سمپتوم‌های با واسطه هیستامین که با صرف «آنیدولاوفونژین» گزارش شده عبارتند از: راش، کهیر، گرگرفتگی، خارش، دیسپنه و افت فشار خون. در صورتی که سرعت انفوژیون دارو از ۱/۱ mg/min تجاوز نکند، این پدیده رخ نخواهد داد. در یک بررسی تصادفی و دوسوکور در فاز سوم، کارایی و ایمنی آنیدولاوفونژین با فلوکونازول در مبتلایان به کاندیدیاز مری مقایسه گردید. هیچ عارضه در حد ۲ درصد یا بیشتر در این بیماران مشاهده نشد. در مجموع شایع‌ترین عوارض گزارش شده با این دارو به شرح زیر بوده است: اسهال، تهوع، استفراغ، سردرد، فلیبت، بالا رفتن آنزیمهای کبدی: (Alk. phos. ، AST ، ALT).

□ دوز دارو و تجویز
برای درمان کاندیدمیا و آبسه‌های داخل شکمی و پریتونیت ناشی از کاندیدا دوز توصیه شده یک دوز منفرد ۲۰۰ میلی‌گرمی (به عنوان دوز بارگیری) ۱/۷



آسیب نمی‌بیند بلکه در همان وضعیت خود را به زیر لایه‌های مخاطی معده رسانیده به اپیتلیوم معده حمله می‌کند. آزادسازی سایتوتوکسین‌ها و تضعیف لایه محافظ مخاطی در ایجاد آسیب و التهاب دخالت دارد. این باکتری با تولید آنزیم «اوره‌آز» موجب تولید آمونیا از اوره می‌شود. داروهای کاهنده ترشح اسید زخم‌های گوارشی را درمان می‌کنند اما به علت دخالت H.Pylori احتمال عود زخم بالا است. با علم به این مساله شرکت Axan سه جزء موثر برای ریشه‌کنی این باکتری را در یک فرآورده دارویی گرد هم آورد و برای آن تحت عنوان Pylera از FDA تاییدیه کسب نمود. در هر کپسول پایلرا این اجزا وجود دارد.

بیسموت ساپسیترات پتاسیم:

140mg: (Biskalcitrat)

مترونیدازول: HCl تتراسیکلین 125mg کارگیری این کپسول سه جزیی در کنار H.Pylori برای بارگیری چشمگیری در ریشه کنی خود نشان داده است.

موارد مصرف □

Pylera با یک مهارکننده پمپ پروتون (PPIs) برای درمان خم های گوارشی ناشی از H.Pylori به کار می رود.

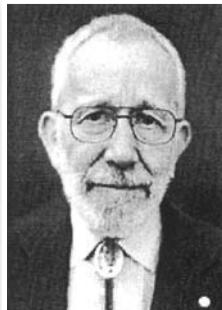
□ فارماکولوژی و فارماکوپیتیک

در یک مطالعه بالینی غذا به نحو معنی داری موجب کاهش فراهمی زیستی هر یک از

Biskalcitrate / Metronidazole / ■ (Pylera) Tetracycline (Axan) حصولی از

اینک می‌دانیم که محیط معده به علت H_P اندک، استریل نیست اما در واقع در اواسط دهه ۸۰ بود که پژوهش استرالیایی Barry Marshal سوسپانسیونی H-Pylory - را سرگشید حاوی هلیکوباتریلوری تا ثابت کند آنچه را که در آزمایشگاه خود یافته بود: یعنی هلیکوباتریلوری عامل زخم‌های دوازدهه و معده به شمار می‌آید. در سال ۲۰۰۵ یعنی ۲ دهه بعد مارشال و همکارش Robin Warren جایزه نوبل پزشکی را به خاطر تلاششان در کشف نقش H-Pylori دریافت داشتند.

در حال حاضر در نزدیک به ۹۰ درصد موارد عامل ایجاد زخم گوارش است. این H.Pylori باکتری گرم منفی تازکدار نه تنها در pH معده



J. Robin Warren



Barry J. Marshall



به بیماران باید توصیه شود که از سایر روش‌های جلوگیری از بارداری نیز استفاده نمایند. توصیه شود که چنانچه خانمی که تحت درمان با پایلرا قرار دارد باردار شد، پزشک معالج خود را آگاه گردداند. زیرا مصرف پایلرا در حین حاملگی منع شده است.

متوکسی فلوران اختلال مسمومیت کلیوی ناشی از تتراسیکلین را زیاد می‌کند. تتراسیکلین می‌تواند حساسیت به نور را موجب شود و نیز می‌تواند اثرات حساسیت به نور فرآورده‌های زیر را افزایش دهد: گریزئوفولوین، فوتیازین‌ها، رتینوییدها، سولفونامیدها، سولفونیل اوردها، مدرهای تیازیدی و عوامل حساس‌کننده به نور که در درمان‌های فتودینامیک به کار می‌روند. پیشگیری از حساسیت به نور عبارتست از حفاظت مناسب در برابر منابع پرتو UV (قرار گرفتن در معرض نور خورشید و حمام‌های برزنده‌کننده)، به کارگیری لباس‌های محافظ و استفاده از فرآورده‌های غربالگر آفتاب (سان اسکرین) روی بوسټ. تتراسیکلین می‌تواند موجب کاهش غلظت پلاسمایی (Atovaquone) تا حدود ۴۰ درصد شود از این رو باید از مصرف تتراسیکلین با این دارو تا حد مقدور خودداری شود. سایمتدین که یک مهارکننده آنزیم‌های اکسیدانتیو میکروزومال کبدی است می‌تواند موجب کاهش متابولیسم کبدی مترونیدازول بشود، در نتیجه غلظت سرمی مترونیدازول ممکن است افزایش پیدا کند. در صورت امکان باید سایمتدین در حین

داروها شد در صورتی که آثار موضعی دارو در معده مورد نیاز باشد، چنین کاهشی سودمند خواهد بود مصرف کپسول‌های پایلرا تا ۹۰ درصد موجب پاکسازی H.Pylori H شده است.

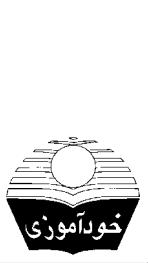
□ احتیاط‌ها

پایلرا در بیماران گرفتار نارسایی کبدی یا کلیوی منع مصرف دارد. درمان با رژیم‌ها چهار درمانی نسبت به رژیم‌های سه درمانی ممکن است با کاهش تمکین (compliance) بیماران همراه باشد. بیمارانی که دارای H.Pylori H ماندگار پس از درمان با پایلرا باشند باید با رژیم درمانی فاقد مترونیدازول مجدداً معالجه شوند. گونه‌های مقاوم به مترونیدازول در ایالات متحده شایع است.

□ تداخل‌های دارویی

مترونیدازول می‌تواند موجب مهار آنزیم الكل دهیدروژناز و سایر آنزیم‌های متابولیزه کننده الكل شود. به همین دلیل الكل یا فرآورده‌های دارویی حاوی الكل نباید هم‌زمان با مترونیدازول مصرف شوند و به طور معمول تا سه روز بعد از خاتمه درمان با مترونیدازول، نباید به کار روند.

بیمارانی که دوز ثبتیت‌شده‌ای از دیگوکسین دریافت می‌کنند باید از نظر مسمومیت بادیگوکسین تحت نظر قرار بگیرند و در صورت لزوم دوز دیگوکسین آن‌ها باید کاهش داده شود. آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی خاص می‌توانند با کارآیی کنتراسپتیوهای خوراکی مقابله کنند. تجویز تتراسیکلین موجب کاهش اثر حفاظتی استروژن موجود در کنتراسپتیوهای خوراکی می‌شود.



Biskalcitrate ۱۲۵ میلیگرم مترونیدازول و ۱۲۵ میلیگرم تتراسیکلین است. دوز توصیه شده سه کپسول، ۴ بار در روز است که همراه با ۲۰ میلیگرم امپرازول ۲ بار در روز مصرف می‌شود. دوره درمان معمولاً ۱۰ روز است.

□ توصیه به بیمار

بیمار مصرف الكل و سیگار خود را (در صورت مصرف) قطع کند.

از آنجا که فرآوردهای نسخه‌ای و یا OTC می‌توانند با پایلرا تداخل ایجاد کنند بیمار باید نام داروهای مصرفی خود اعم از OTC یا مکمل غذایی یا گیاهی را به داروساز اعلام نماید. حامله بودن یا داشتن قصد بارداری و یا شیر دادن به طفل خود را به پزشک اعلام کند.

بیمار یک تا دو ساعت بعد از مصرف Pylera از آنتی‌اسیدها یا شیر و فرآوردهای لبنی استفاده نکند. این فرآوردها مانع عملکرد تتراسیکلین خواهند شد. همچنین فرآوردهای حاوی کلسیم، آهن یا روی می‌توانند مانع عملکرد تتراسیکلین بشوند. از بیماران باید خواسته شود تا این فرآوردها را حداقل دو ساعت پس از آخرین دوز تتراسیکلین یا چهار ساعت قبل از مصرف دوز بعدی آن مصرف کنند.

بیمار باید در صورت بروز تب، اسهال آبکی، درد معده یا استفراغ باید فوراً با پزشک تماس بگیرد. به بیماران باید تذکر داده شود که از قرار گرفتن در معرض نور خورشید اجتناب نموده در غیر این

درمان با مترونیدازول به کار رود. یک H2 بلاکر جایگزین یا فرآورده کاهش‌دهنده ترشح اسید مثل مهارکننده‌های پمپ پروتون را باید مورد توجه قرار داد. مترونیدازول باعث افزایش کرآئینین سرم و غلظت سرمی لیتیوم شده، سمیت لیتیوم را در بیمارانی که با این دارو در شرایط باثباتی قرار دارند، موجب شود.

پایش غلظت سرمی لیتیوم و سطح کرآئینین سرم در روزهای اول مصرف مترونیدازول برای ردیابی هرگونه افزایش قبل از آشکار شدن نشانه‌های بالینی مسمومیت با لیتیوم لازم است. سمیت با فلوئورواوراسیل در تعداد اندکی از بیماران که به طور هم‌زمان مترونیدازول نیز دریافت کرده‌اند، گزارش شده است.

□ عوارض جانبی

شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده با پایلرا، اختلالات مرتبط با دستگاه گوارش است که قابل برگشت است. تهوع، استفراغ، اسهال و درد شکمی. مصرف Pylera با غذا و مقدار کافی مایعات تحریکات GI را کاهش می‌دهد. تغییر رنگ زبان و اختلالاتی دیگر (مثل التهاب زبان، سیاه شدن انتهای زبان و باردار شدن زبان) ممکن است ناشی از تتراسیکلین یا جزء بیسموتی دارو باشد. بیسموت ممکن است تغییر رنگ مدفعه (قهقهه‌ای یا سیاه) یا بیوست را موجب شود.

□ مقدار و نحوه مصرف

هر کپسول پیلرا حاوی ۱۴۰ میلیگرم



**(محصولی از Ciclesonide ■
(Omnaris با نام تجاری Altana Pharma**
سیکلهمزوناید یک گلوکورتیکوئید است که ممکن است در بیمارانی که نسبت به سایر استروئیدهای استنشاقی عدم تحمل داشته باشند، سودمند باشد.

■ موارد مصرف

سیکلهمزوناید برای درمان سیمپтом‌های بینی همراه با رینیت آرژیک فصلی یا ماندگار در بزرگسالان و نوجوانان ۱۲ سال و بالاتر تایید شده است.

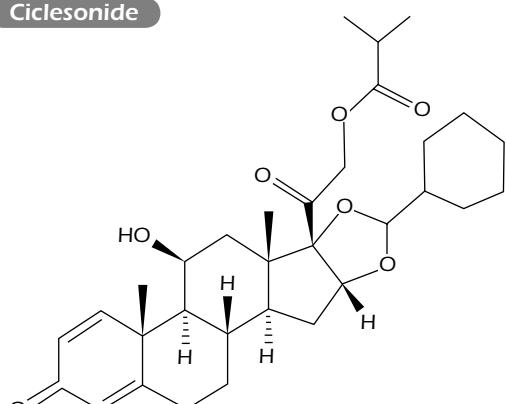
■ فارماکولوژی و فارماکوکینتیک

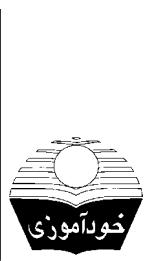
سیکلهمزوناید یک گلوکورتیکوئید غیرهالوژنه بوده در درمان رینیت آرژیک به کار می‌رود. این دارو یک پیش‌داروی استری است که نیاز به فعال شدن

صورت از لباس‌های مناسب محافظت‌کننده از نور خورشید و نیز از فرآوردهای ساناسکرین استفاده نمایند. بیماران باید آگاه شوند که مصرف همزمان این دارو با قرص‌های کتراسپتیو ممکن است موجب تقلیل کارآیی قرص‌های جلوگیری کننده از باروری شوند لذا برای رفع این اشکال محتمل لازم است از روش‌های خذباروری مضاعف استفاده شود.

این دارو موجب می‌شود که در مبتلایان به دیابت یک پاسخ کاذب وجود قند در ادرار مشاهده شود که علت آن می‌تواند ناشی از مصرف Biskalcitrate باشد. از بیماران بخواهید قبل از هر گونه تغییر در رژیم غذایی یا دوز داروهای خددیابت‌شان، با پزشک مشورت نمایند.

Ciclesonide





کورتیکوستروپیدها و اکنش هیپرستنسیتیویتی نشان داده‌اند، ممکن است دچار حساسیت مقاطع نسبت به این دارو شوند. بیماران مبتلا به گلوکوم ممکن است افزایش فشار داخل چشمی را تجربه کنند. بیمارانی که دچار عفونت‌های ویروسی، قارچی، انگلی یا باکتریایی هستند، (هرپس سیمپلکس و سل فعال یا خاموش) ممکن است وضع بیماری یا شرایط آن‌ها بدتر شود. بیمارانی که از داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی استفاده می‌کنند باید از این دارو باحتیاط استفاده کنند.

این دارو التیام زخم را به تاخیر می‌اندازد؛ در صورتی که اخیراً داخل بینی زخم یا در بینی جراحی انجام و بالاخره ضربه‌ای به بینی وارد شده باشد باید از مصرف این دارو اجتناب شود. در موارد نادری عفونت‌های ناشی از کاندیدا آلبیکانس بروز می‌کند از این رو در مصرف دراز مدت آن توصیه نمی‌شود.

□ تداخل‌های دارویی

تجویز همزمان سیکله‌زوناید استنشاقی از راه دهان و کتوکونازول خوارکی که یک مهارکننده قدرتمند Cyp 3A4 است می‌تواند منجر به $\frac{3}{6}$ برابر فراهمی زیستی دز – سیکله‌زوناید (AUC) بشود. این امر در وضعیت SS یا (Steady State) صورت می‌گیرد.

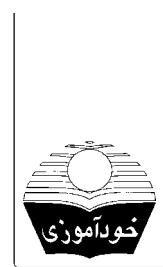
□ عوارض جانبی

در یک درصد بیماران و معمولاً در دریافت‌کنندگان افشاگر دارای بینی سیکله‌زوناید نسبت

در ریه یا سایر بافت‌ها از طریق هیدرولیز استری دارد. این آنزیم (استراز) پیش دارو را به متabolیت فعال تبدیل می‌کند. ملکول فعال تمایلش برای گیرنده‌های گلوکورتیکوپیدی صد برابر ملکول مادر است و دارای آثار ضدالتهابی بالای به صورت موضعی می‌باشد. در بررسی‌های کوتاه مدت، سیکله‌زوناید نشان داده که قابلیت آن برای تضعیف عملکرد آدرنوکورتیکال بسیار اندک است. دارو علاوه بر اثر ضدالتهابی که روی انواع سلول‌های دخیل در التهاب (ماستسل، اوزینوفیل، نوتروفیل و ...) و مدیاتورهای حاصل از آن‌ها (هیستامین، ایکوزانوپیدها، LTs) اعمال می‌کند موجب کاهش نفوذپذیری مویرگ‌های بینی می‌شود. سیکله‌زوناید و متabolیت فعال آن (Des-Ciclesonide) به میزان بسیار بالایی به پروتئین‌های پلاسمما (99 درصد) متصل می‌شوند، در نتیجه حدود یک درصد دارویی که آزاد است در جریان خون قابل ردیابی خواهد بود. دز – سیکله‌زوناید در کبد و به وسیله سیتوکروم P450 3A4 به میزان کمتری توسط ایزوژن Cyp-2D6 به متabolیت‌های دیگر تبدیل می‌گردد. متعاقب استنشاق سیکله‌زوناید، دارو به وسیله استراز موجود در مخاط بینی هیدرولیز شده و به دز – سیکله‌زوناید تبدیل می‌شود. حدود ۲۰ درصد دارو از طریق کلیه و ۶۶ درصد آن از طریق مدفوع از بدن خارج می‌شود.

□ احتیاط‌ها

بیماران در صورتی که قبلًا نسبت به سایر



■ محصولی از Darunavir با نام تجاری Prezista

«داروناوبر» یک داروی دیگر برای درمان HIV که در گروه داروهای مهارکننده پروتئاز (PIs) قرار می‌گیرد. برای بیمارانی مناسب است که نسبت به سایر مهارکننده‌های پروتئاز مقاوم هستند و نیز برای کسانی که ویروس هنگام دریافت داروهای آنتی‌رتروویبرال در حال تکثیر است. داروهای آنتی‌رتروویبرال بر حسب مرحله‌ای که دارو بر چرخه زندگی رتروویروس اثر می‌کند به چندین دسته تقسیم می‌شوند که مهم‌ترین آن‌ها عبارتند از:

Reverse Transcriptase Inhibitors – ۱
(RTIs)

Proteas Inhibitors – ۲

Fusion Inhibitors – ۳

چون داروی «داروناوبر» به گروه مهارکننده‌های پروتئاز (PIs) تعلق دارد اشاره‌ای به این گروه می‌شود. این دسته از داروهای ضدویروس برای درمان یا پیشگیری عفونت ناشی از ویروس به کار می‌رond. این‌ها با جلوگیری از ریلیکاسیون ویروس که از طریق مهار آنزیم پروتئاز آن صورت می‌گیرد اثرات خود را اعمال می‌کنند.

اولین عضو این دسته از داروهای ضدویروس Saquinavir بود که به وسیله کمپانی روش عرضه شد و در سال ۱۹۹۵ مورد تایید FDA قرار گرفت. پس از آن Ritonavir، Nelfinavir، Indinavir و سایرین روانه بازار شدند. آخرین عضو این دسته

به دارونما عارضه جانبی دیده می‌شود (خون‌ریزی از بینی، نازوفارنژیت، گوش‌درد و سردرد).

□ مقدار مصرف و نحوه تجویز

دوز توصیه شده سیکله‌زناید داخل بینی ۲۰۰ میکروگرم در روز است که به صورت ۲ بار پاشیدن در هر کدام از سوراخ‌های بینی یک‌بار در روز انجام می‌شود ($2 \times 50\text{mcg/spray}$). حداقل دوز مصرفی روزانه نباید از ۲ بار پاشیدن در هر سوراخ بینی (200mcg/day) در روز تجاوز کند. کارآیی دارو در بچه‌های کمتر از ۱۲ سال هنوز اثبات نشده است.

□ توصیه به بیمار

دارو باید قبل از مصرف به خوبی تکان داده شود.

در صورت عدم استفاده از دارو برای ۴ روز متوالی، بعد از آن که آن را به خوبی تکان دادید باید مطمئن شوید که از بخش انتهایی افسانه یک قطره ظریف مایع خارج می‌شود.

این عضو جدید کورتیکوستروئیدهای قابل مصرف در بینی احتمالاً قیمت نسبتاً بالایی دارد که دلیل آن می‌تواند فناوری وسیله به کار رفته برای این نوع محصول و انواع مشابه آن باشد. در جدول زیر همتایان این دارو و قیمت‌های آن‌ها با هم مقایسه شده‌اند جدول (۲). این دارو آلتراستاتیو (بدیل) سایر کورتیکوستروئیدهای قابل مصرف در بینی است.



- تکه‌ستهای خون محیطی انسان و مونوسيت - ماکروفازهای انسانی فعالیت نشان می‌دهد. داروناواير عمدتاً به وسیله کبد متابولیزه می‌شود.

با توجه به این که در کارآزمایی‌های بالینی «داروناواير»، ۶۰۰ میلی‌گرم از این دارو همراه با ۱۰۰ میلی‌گرم Ritonavir، دوبار در روز تجویز شده، ویژگی‌های کینتیکی آن نیز در این شرایط اعلام گردیده است. به دنبال تجویز خوراکی، دارو در شرایط پیش گفته ظرف ۴ - ۲/۵ ساعت به T_{max} می‌رسد. فراهمی زیستی دارو به دنبال تجویز یک دوز منفرد ۶۰۰ میلی‌گرمی «داروناواير» ۳۷ درصد و در صورت مصرف همزمان با «ریتوناواير» ۸۲ درصد گزارش شده است.

دارویی «داروناواير» بود که در ژوئن ۲۰۰۶ توسط FDA تایید شد.

▣ موارد کاربرد

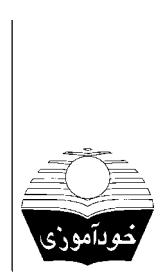
این دارو برای مصرف همراه با «ریتوناواير» و سایر عوامل آنتی‌تروروپرال در بالغین آلوده شده توسط FDA تایید گردید.

▣ فارماکولوژی و فارماکوکینتیک

«داروناواير» یک مهارکننده پروتئاز HIV-1 می‌باشد. دارو به نحوی انتخابی باعث مهار شکافته شدن HIV در سلول‌های آلوده می‌شود. بنابراین از تشکیل ذرات (پارتیکل‌های) ویروس بالغ جلوگیری می‌کند. این دارو در مقابل نمونه‌های آزمایشگاهی و بالینی جدا شده از HIV-1 و گونه‌های آزمایشگاهی HIV-2 در رده T-cell‌های آلوده، سلول‌های

جدول ۲ - مقایسه دوز و هزینه روزانه کورتیکوستروئیدهای Intranazal با اسامی ژنریک و تجاری آنان

Drug Brand - Generic	Dose (S)	\$ Cost/Day
OmnarisTM (ciclesonide)	200 mcg qd: 2sprays / nostril qd (120 actuations per device)	Not yet available
FlonaseTM (fluticasone)	200 mcg qd: 2sprays / nostril daily	\$79
fluticasone generic	200 mcg qd: 2sprays / nostril daily	\$60
NasonexTM (mometasone)	200 mcg qd: 2sprays / nostril daily	\$78
RhinocortTM (budesonide)	64 mcg qd: 1sprays / nostril daily Max adult dose: 256mcg daily	\$83
BeconaseTM (beclomethasone)	336 mcg: 2sprays / nostril bid	\$80
NasarelTM (flunisolide)	232 mcg: 2sprays / nostril bid	\$59
Flunisolide (generic)	232 mcg: 2sprays / nostril bid	\$46
NasacortTM (triamcinolone)	220 mcg: 2sprays / nostril daily	\$60



آنزیم Cyp3A4 هستند. تجویز همزمان این دو دارو با داروهایی که عمدتاً به وسیله این آنزیم متابولیزه می‌شوند ممکن است موجب افزایش غلظت پلاسمایی سوبسترا شده، افزایش طول اثر یا افزایش آثار درمانی و عوارض جانبی آن‌ها را موجب گردد.

◻ عوارض جانبی

راش‌های جلدی شدید منجمله اریتمی مولتی‌فرم و سندروم استیونس جانسون گزارش شده است. تب و بالا رفتن میزان ترانس‌امینازها نیز گزارش شده. در کارآزمایی‌های بالینی میزان قطع درمان در اثر راش، ۳ درصد بود. «داروناوایر» حاوی یک بخش سولفونامیدی است از این نظر در تجویز آن برای بیمارانی که حساسیت شناخته شده به سولفونامیدها دارند، جانب رعایت را باید حفظ کرد. دیابت‌های تازه آغاز، بدتر شدن وضعیت دیابت موجود و هایپرگلیسمی در بررسی‌های بعد از عرضه دارو به مهارکننده‌های پروتئاز گزارش شده است. بعضی از بیماران نیازمند به آغاز مصرف، تعديل دوز انسولین یا داروهای خوراکی پایین‌آورنده قند خون، برای رفع این عارضه ناشی از دارو می‌شوند.

◻ مقدار و نحوه مصرف

دوز توصیه شده در بیماران آلوده به HIV برای «داروناوایر»، ۶۰۰ میلی‌گرم به‌طور خوراکی، دوبار در روز همراه با ۱۰۰ میلی‌گرم «ریتوناوایر» است که آن هم دوبار در روز همراه با غذا مصرف می‌شوند. «داروناوایر» باید با «ریتوناوایر» و همزمان با

با مصرف توازن دو داروی فوق همراه با غذا، Cmax دارو ۳۰ درصد نسبت به حالت تجویز بدون غذا، بیشتر بوده است لذا مصرف آن با غذا توصیه می‌شود.

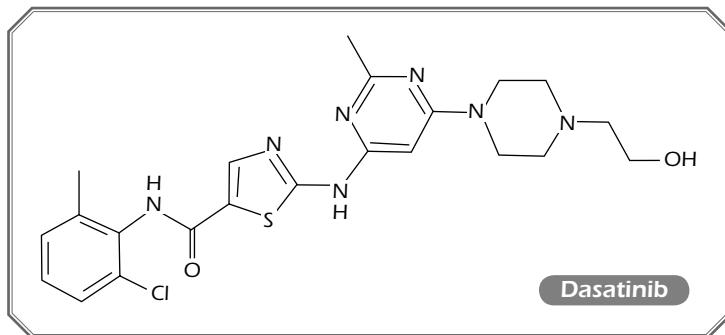
میزان اتصال دارو به پروتئین‌های پلاسمای ۹۵ درصد است. دارو عمدتاً به (AAG) Alfa-1-acid glycoprotein متصل می‌شود. داروناوایر به وسیله میکروزوم‌های کبدی انسان دچار متابولیسم اکسیداتیو می‌شود. آنزیم‌های کبدی Cyp3A4 دخیل در متابولیسم آن به‌طور عمدۀ مدفوع و ۱۳/۹ درصد آن توسط ادرار از بدن خارج شد. نیمه عمر حذفی دارو (هنگام تجویز همراه با «ریتوناوایر») ۷۹/۵ ساعت بود.

◻ احتیاط‌ها

«داروناوایر» در بیمارانی که نسبت به آن یا یکی اجزاء به کار رفته در فرمولاسیون حساسیت بیش از حد نشان می‌دهند، منع مصرف دارد. مصرف همزمان این دارو با داروهایی که متابولیسم آن‌ها به شدت وابسته به Cyp3A4 هستند منع شده است. برخی از این داروها عبارتند از: بعضی داروهای ضدآریتمی، داروهای مشتق ارگو، داروهای موثر بر موتیلیتی گوارش، داروهای نورولپتیک و داروهای آرام‌بخش و خواب‌آور.

◻ تداخل‌های دارویی

«داروناوایر» و «ریتوناوایر» هر دو مهارکننده



□ توصیه به بیمار
این دارو حتماً باید با غذا مصرف شود.

غذا مصرف شود تا اثر درمانی کامل خود را اعمال نمایند. در بیمارانی که کلیرانس کرأتینین آن‌ها (Cr) معادل یا بیش از 30ml/min باشد نیازی به تغییر دوز دارو وجود ندارد.

■ Dasatinib (Spricel) محصول MSD، با نام تجاری

«داستینیب» برای استفاده در مبتلایان به Chronic Myelogenous Leukemia (CML) پس از درمان با Imatinib (Gleevec) و بروز مقاومت نسبت به آن تجویز می‌شود. دارو در لوسومی لنفوبلاستیک حاد (ALL) که با کروموزم فیلادلفیا⁺ (Ph⁺) نیز به کار می‌رود. نام دارو برگرفته از نام داروسازی است که زحمت اصلی کشف آن را متحمل شد: Tagabandhu Das.

□ موارد مصرف

«داستینیب» یک مهارکننده خوراکی مولتی‌تیروزین کیناز است. دارو در صورت بروز مقاومت یا عدم تحمل به «ایمی‌تینیب»، در مبتلایان به CML یا ALL-Ph⁺ به کار می‌رود.

اطلاعاتی در مورد توصیه‌های مربوط به Darunavir در بیمارانی با آسیب شدید کلیوی یا در مراحل واپسین و پیشرفته بیماری‌های کلیه در دست نیست. از آنجا که کلیرانس کلیوی «داروناویر» محدود است کاهش کلیرانس آن را در بیماران با نارسایی شدید کلیوی انتظار نداریم. با توجه به متابولیزه شدن دارو در کبد، وجود هرگونه اختلال در عملکرد کبد موجب افزایش غلظت پلاسمایی این دارو می‌شود هرچند در حال حاضر توصیه‌ای در مورد تعديل دوز برای بیمارانی با آسیب کبدی در دسترس نیست. «داروناویر» به صورت قرص‌های بیضی شکل ۳۰۰ میلی‌گرمی با روکش فیلم (FC) به رنگ نارنجی در دسترس است.



در مغز استخوان (CSF) توصیه شده است. بیمارانی که دارای یک عفونت فعال منجمله یک عفونت قارچی باشند باید قبل از دریافت این دارو، عفونتشان درمان شود. بیمارانی با سابقه ابتلا به واریسلازوستر، سایر عفونتهای هرپسی (مثل هرپس سیمپلکس)، یا سایر عفونتهای ویروسی در معرض خطر فعل شدن مجدد عفونت هنگام شیمی درمانی هستند. مصرف داروهایی که بر عملکرد پلاکتها اثر مهاری داشته باشند یا داروهای خداناعقادی باید باحتیاط کامل صورت بگیرد.

◻ عوارض جانبی

درمان با «داساتینیب» با تضعیف شدید مغز استخوان (درجه III و IV) همراه است که موجب ترومبوسیتوپنی، نوتروپنی و آنمی می‌شود. این دارو به صورت *in vitro* موجب اختلال عملکرد پلاکتها شده است. مواردی از خون‌ریزی داخل جمجمه، دستگاه گوارش و نواحی دیگر گزارش شده که بعضی از آن‌ها منجر به فوت نیز گردیده است. بسیاری از حوادث خونریزی دهنده با ترومبوسیتوپنی شدید همراه است. این دارو می‌تواند موجب احتباس مایعات به صورتی شدید بشود ((دم، آسیت، افوزیون پلور یا پریکارد و ادم ریوی)). بیمارانی که سیمپتوم‌های مرتبط با پلور در آن‌ها گسترش پیدا می‌کند از قبیل دیسپنه یا سرفه خشک باید به وسیله عکسبرداری با اشعه X از قفسه سینه ارزیابی شوند. مصرف این دارو در خانم‌های باردار می‌تواند

◻ فارماکولوژی و فارماکوکیتیک

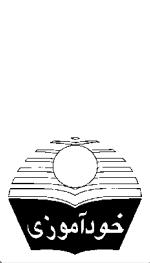
Dasatinib به صورتی اختصاصی طراحی شده تا تیروزین کینازی را مهار کند که به عنوان یک هدایت کننده نشانه در چندین مسیر در سلول‌های تک هسته‌ای عمل می‌کند اما بعداً پی برند که می‌تواند در برابر موتاسیون‌های مقاوم به Imatinib به نحو موثری عمل کند.

«داساتینیب» از راه دهان تجویز می‌شود. جذب آن تحت تاثیر غذا قرار نمی‌گیرد. توزیع آن در فضای درون عروقی گستره است. میانگین نیمه عمر پایانی آن ۵ - ۳ ساعت است. دارو توسط سیتوکروم P450-3A4 به نحو گستره‌ای متابولیزه می‌شود. «داساتینیب» عمدتاً از طریق مدفع خارج می‌شود. میزان اندکی از آن نیز با ادرار دفع می‌گردد.

◻ احتیاط‌ها

تضعیف شدید مغز استخوان شایع‌ترین عارضه در بیمارانی با CML پیشرفت‌هه و لوکمی لفوسیتیک حاد با کروموزوم فیلادلفیا (ALL-ph⁺) است. شمارش کامل عناصر خونی باید در ۲ ماه اول درمان به صورت هفتگی انجام شود و پس از آن به صورت ماهیانه ادامه باید یا هر وقت که از نظر بالینی ضرورت پیدا کرد.

تضعیف مغز استخوان معمولاً قابل برگشت بوده با عدم مصرف «داساتینیب» یا تقلیل دوز آن کنترل می‌شود. برای بیمارانی که دچار این عارضه شوند استفاده از فاکتورهای محرك رشد عناصر خونی



است که به صورت خوارکی در ۲ دوز منقسم (۷۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز) یکی صبح و یکی شب همراه غذا مصرف می‌شود. قرص‌ها نباید نصف شده یا جویده شوند. افزایش یا کاهش دوز بر اساس عوارض ایجاد شده و تحمل بیمار انجام می‌شود.

□ توصیه به بیمار

بیماران باید بدانند که یک داروی خوارکی ضدسرطان را برای درمان CML و انواع خاصی از ALL مصرف می‌کنند.

این دارو پروتئین‌هایی را در سلول‌های سرطانی هدف قرار داده رشد آن‌ها را متوقف می‌کند. از بیماران در مورد مشکلات خونریزی دهنده، بیماری کبدی، قلبی، عفونی، عدم تحمل به لاکتوز، واکنش غیرمعمول نسبت به همین دارو یا سایر داروهای، غذایها، رنگ‌ها، مواد محافظ داشته‌اند یا خیر، از بارداری یا قصد بارداری و نیز شیر دادن به نوزادان خانم‌های بیمار سؤوال کنید.

فهرست داروهای مصرفی بیمار را با داروهایی که با آن امکان تداخل دارند مرور کنید تا مانع بالا رفتن غلظت پلاسمایی دارو یا پایین افتادن آن بشوید. به بیمار باید خاطرنشان شود که در صورت بروز هر یک از حالات زیر فوراً پزشک معالج را در جریان قرار دهد:

نشانه‌های عفونت (تب یا لرز، سرفه، گلودرد، درد یا دشواری در دفع ادرار)

نشانه‌های کاهش پلاکت‌ها یا خونریزی (ایجاد لکه‌های رنگی در پوست، ظهور نقطه‌های قرمز

برای جنین خطرناک باشد (گروه حاملگی دارو: D). مردان و زنانی که از نظر جنسی فعال هستند باید از راههای مناسبی مانع وقوع حاملگی شوند. درمان با «داداسنیپ» ممکن است موجب نایاروری شود هرچند این اثر در مورد انسان بررسی نشده اما نتایج بررسی‌های انجام شده روی حیوانات نشان‌دهنده قابلیت آسیب‌رسانی دارو به عملکرد *in vitro* دستگاه تولیدمثل است. بررسی‌های پیشنهاد کرده که این دارو دارای توانایی طولانی کردن فاصله QT می‌باشد.

□ تداخل‌های دارویی

«داداسنیپ» یک مهارکننده وابسته به زمان Cyp-3A4 است و ممکن است موجب کاهش کلیرانس متابولیکی داروهایی شود که توسط این آنزیم متابولیزه می‌شوند. بعضی از داروهایی که موجب مهار فعالیت Cyp-3A4 می‌شوند عبارتند از: کتونازول، ایتراکونازول، اریتروماکسین، کلاریتروماکسین، آتازاناویر (Reyataz)، ایندیناویر (Crixivan)، ریتوناویر، تلیتروماکسین (Ketek). این داروها ممکن است با مهار متابولیسم «داداسنیپ»، غلظت پلاسمایی آن را بالا ببرند. از سوی دیگر داروهای القاکننده این آنزیم مثل ریفارمپین ممکن است موجب کاهش غلظت‌های پلاسمایی Dasatinib بشوند (تا ۸۱ درصد کاهش در Cmax و ۸۲ درصد کاهش در AUC).

□ مقدار و نحوه مصرف

دوز توصیه شده این دارو ۱۴۰ میلی‌گرم در روز



ترنسفرماسیون و لوکمی میلومنوستی مزمن به کار می‌رود. درمان با «دسى‌تابین» نشان داده است که در مجموع موجب بهبود میزان پاسخ «همراه با مراقبت‌های حمایتی» بهتر در مقابل «مراقبت‌های حمایتی تنها» می‌گردد اما موجب افزایش طول عمر در بیمارانی از زیرمجموعه‌های (ساب‌تایپ‌های) MDS در فاز III کارآزمایی بالینی نگردید.

□ فارماکولوژی و فارماکوکینتیک

«دسى‌تابین» آنتی‌متاپولیتی است که می‌تواند جایگزین سیتوزین در DNA شود اما برخلاف سیتوزین نمی‌تواند متیله شود. «دسى‌تابین» متیله شدن DNA را تنظیم می‌کند (به خصوص اهداف مربوط به متیل ترانسферاز). دمتیله شدن و فعال کردن مجدد ژن‌های تضعیف‌کننده تومور به علت آن که هایپرمیللاسیون در اوایل ترانسفرمیشن سلول‌های بدخیم رخ می‌دهد «دسى‌تابین» ممکن است دارای فعالیت Chemoprevention باشد. سایر مکانیسم‌های محتمل برای فعالیت «دسى‌تابین»، شامل سمیت سلولی در اثر جاسازی آن در داخل DNA (همانند سایر آنتی‌متاپولیت‌ها)، القا بیان ژن مستقل از متیلاسیون و تخریب متیل ترانسفراز ۱ در DNA، می‌شود.

□ احتیاط‌ها

«دسى‌تابین» با تضعیف مغز استخوان همراه است لذا، شمارش عناصر خون منجمله پلاکت‌ها باستی در صورت لزوم انجام شود اما دست کم قبل از آغاز

جلدی، سیاه یا تیره شدن رنگ مدفوع، وجود خون در ادرار، خونریزی از بینی)

نشانه‌های کاهش RBC (ضعف غیرمعمول، خستگی، از حال رفت، دوار سر)

دشواری تنفس، طپش قلب یا نامنظم شدن ضربانات آن، تورم بازو یا ساق پا، ظهرور لکه‌های سفید در دهان و گلو، افزایش ناگهانی وزن.

به بیمار گوشزد کنید که اگر نیازی به مصرف آنتاسید پیش آمد، آن را دو ساعت قبل یا ۲ ساعت بعد از این دارو به کار ببرند. آن‌ها نباید از داروهای ضدترشح اسید مثل سایمیدین، رانیتیدین، فاموتیدین و امپرازول استفاده کنند.

به بیمار توصیه کنید که اگر سؤالی در مورد اقلام دارویی مورد مصرف خود اعم از نسخه‌ای یا OTC دارد با پزشک یا داروساز خود مطرح نماید.

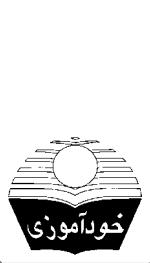
Decitabine ■

(محصولی از **MGI pharma**، با نام تجاری **(Dacogen**)

«دسى‌تابین» یک فرآورده آنتی‌متاپولیت شیمی درمانی نوین است که به صورت تزریقی به کار می‌رود.

□ موارد مصرف

«دسى‌تابین» برای درمان بیمارانی با MDS3 و MDS ثانویه (از قبیل آنمی مقاوم با سیدروبلاستهای حلقوی، آنمی مقاوم با بلاستهای اضافی) در



◻ عوارض جانبی

تضعیف مغز استخوان شایع‌ترین عارضه جانبی دارو است و عامل تعديل دوز آن. مواردی از خونریزی در حین درمان با «دسى‌تابین» گزارش شده است منجمله خونریزی داخل جمجمه‌ای، هموراژی و خونریزی از لثه. عفونت معمولاً با MDS همراه است همان گونه که با درمان با «دسى‌تابین» امکان دارد و یک علت عام برای توقف درمان به شمار می‌آید.

خستگی، رنگپریدگی، تب، لرز، عوارض جانبی عام همراه با استفاده از «دسى‌تابین» در جریان کارآزمایی‌های بالینی روی مبتلایان به MDS بوده است. تهوع، استفراغ، یبوست و اسهال از دیگر عوارض جانبی عام گزارش شده در کسانی است که در کارآزمایی‌های بالینی این دارو را دریافت کرده‌اند هایپرگلیسمی نیز گزارش شده است. عوارض عضلانی - اسکلتی مرتبط با دارو آرتراژی، درد اندام، درد پشت، میالژی و اختلالات عضلانی - اسکلتی. عوارض جانبی قلبی ریوی این دارو در جریان کارآزمایی‌های بالینی شامل سرف، ادم، Mur mor قلبی، فارنژیت، کاهش صدای تنفس، رال، درد دیواره قفسه سینه، ناراحتی قفسه سینه، افت فشار خون، ادم ریوی و ترشحات پشت بینی (post nasal drape). ایست قلبی - تنفسی، فیبریلاسیون دهلیزی و تاکیکاردی، گزارش شده است. عوارض جانبی عصبی آن شامل سردرد، بی‌خوابی، گیجی، کونفوژیون، اضطراب و هیپوتروی

هر دوره درمان انجام آن ضروری است. بیمارانی که دارای عفونت فعال هستند (منجمله عفونت قارچی)، باید قبل از به کارگیری این دارو، به درمان عفونت مربوطه پردازند. بیمارانی که سابقه ابتلا به واریسلازوستر یا سایر عفونت‌های هرپسی (مثل هرپس سیمپلکس) یا سایر عفونت‌های ویروسی را دارند در معرض فعال شدن مجدد عفونتشان (در صورت انجام شیمی درمانی) خواهند بود. پزشکان باید نیاز برای فاکتورهای رشد و یا عوامل خدمیکروبی برای جلوگیری یا درمان عفونتها در مبتلایان به MDS که «دسى‌تابین» دریافت می‌کند را مورد توجه قرار دهند. «دسى‌تابین» ممکن است موجب مخاطرات جنینی در صورت تجویز به یک خانم باردار شود. از این رو FDA آن را در دسته D قرار داده است به خانم‌هایی که در سنین باروری قرار دارند باید توصیه شود که از حامله شدن زمانی که تحت درمان «دسى‌تابین» قرار دارند اجتناب کنند. به مردان باید توصیه شود هنگام دریافت این دارو و تا دو ماه بعد از درمان با آن به فک بچه‌دار شدن نباشند. احتمال نایاروری بعد از درمان با «دسى‌تابین» وجود دارد. اطلاعاتی در مورد استفاده از این دارو در بیماران با آسیب کلیوی یا کبدی وجود ندارد.

◻ تداخل‌های دارویی

مطالعات *in vitro* در میکروزوم‌های کبد انسان پیشنهاد کرده که «دسى‌تابین» در مهار یا القا آنزیم‌های سیتوکروم P450 نقشی ندارد.



محافظه دارند (یا داشته‌اند) یا خیر. این که خانم‌های بیمار حامله هستند یا قصد حامله شدن دارند یا به کودکان خود شیر می‌دهند نیز باید سئوال شود. از بیماران بخواهید درباره تمام داروهایی که مصرف می‌کنند منجمله داروهای OTC، مکمل‌های گیاهی را نام ببرند. به بیماران بگویید که مصرف «دسی‌تابین» با بسیاری از داروها موجب عوارض جانبی می‌شود. عوارض جانبی خیلی شدید بایستی فوراً به پزشک معالج گزارش شود: علایم عفونت (تب، لرز، سرفه، گلودرد، درد یا دشواری در دفع ادرار) نشانه‌های کاهش پلاکتی یا خونریزی، نشانه‌های کاهش RBC یا افزایش قند خون (عطش فراوان و خستگی).

Lubiprostone ■

(محصولی از Sucampo با نام تجاری (Amitiza

«لوبیپروستون» یک ملکول دارویی جدید است که برای درمان کوتاه‌مدت بیوست مزمن به کار می‌رود. بررسی‌هایی که در مورد مقایسه کارایی آن با فرآوردهای متنشکل از فیبر و مسهل‌ها یا تگازرود (Tegaserod) هنوز منتشر نشده است.

■ موارد کاربرد

لوبیپروستون برای درمان بیوست مزمن ایدیوپاتیک در بالغین تجویز می‌شود.

■ فارماکولوژی و فارماکوکینتیک

بیماران مبتلا به بیوست مزمن ایدیوپاتیک دچار

بوده است. عوارض جلدی نیز شامل موارد زیر بوده است: راش، اریتم، زخم‌های پوستی، خارش، آلوپسی، کهیر، ورم صورت و واکنش‌های محل تزریق منجمله اریتم و درد در محل قرار دادن کاتتر و ورم در محل تزریق.

■ مقدار و نحوه مصرف

برای درمان MDS اعم از درمان شده یا درمان نشده و MDS ثانویه بالغین $15\text{mg}/\text{m}^2$ به صورت وریدی ظرف سه ساعت هر هشت ساعت دریافت می‌کنند ($45\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$). این کار در هر چرخه درمانی سه روز تکرار می‌شود و هر ۶ هفته تکرار می‌گردد. توصیه شده است که بیماران دست کم چهار دوره تحت درمان قرار بگیرند. هر چند یک پاسخ کامل ممکن است به بیش از چهار دوره درمان نیاز داشته باشد. درمان می‌تواند تا زمانی که بیمار سودمندی آن را تجربه کند ادامه یابد.

■ توصیه به بیمار

به بیمار بگویید که این دارو دارویی است که مستقیماً درون ورید آن‌ها تزریق می‌شود تا MDS را درمان کند. «دسی‌تابین» بر سلول‌هایی که سریع رشد می‌کنند و تقسیم می‌شوند از قبیل سلول‌های سرطانی تاثیر می‌گذارد و سرانجام موجب مرگ این سلول‌های می‌شود. از بیماران بپرسید آیا آن‌ها بیماری دندانی، عفونی، به خصوص عفونت‌های ویروزی (مثل آبله‌مرغان یا هرپس)، بیماری کلیوی، کبدی و واکنش غیرمعمول به «دسی‌تابین» یا سایر داروها، غذاها، رنگ‌ها یا مواد



آن به نحو معنی داری گزارش گردیده است. «لوبی پروستون» ممکن است موجب تهوع شود که در صورت تجویز آن با غذا این عارضه کاهش پیدا می‌کند. لوبی پروستون نباید برای بیمارانی با اسهال شدید تجویز شود بیماران باید از احتمال بروز اسهال در حین درمان آگاه شوند. در صورت شدت یافتن اسهال آن‌ها باید با پزشک یا داروساز خود مشورت نمایند.

□ تداخل‌های دارویی

«لوبی پروستون» فراهمی زیستی اندکی را موجب می‌شود. این دارو سوبسترا، مهارکننده یا القاکننده هیچ یک از آنزیمهای سیتوکروم P450 نیست. احتمال اندکی برای بروز تداخلات دارویی با این دارو وجود دارد.

□ عوارض دارویی

در میان بیماران دچار یبوست ۳۱/۱ درصد دریافت‌کنندگان «لوبی پروستون» به میزان ۲۴ میکروگرم دوبار در روز تهوع را گزارش کردند. از میان این بیماران ۳/۴ درصد دچار تهوع شدید شدند و ۸/۷ درصد آن‌ها در اثر تهوع ناگزیر از قطع درمان گردیدند.

میزان بروز تهوع وابسته به دوز است. در میان افراد مبتلا به یبوست ۱۳/۲ درصد آن‌ها اسهال را گزارش کرده‌اند که ۳/۴ درصد موارد آن شدید بود و در ۲/۲ درصد موارد منجر به قطع درمان به علت بروز اسهال گردید. طبق اعلام کارخانه سازنده دارو بروز اسهال

دشواری در عبور مدفعه بوده یا نامنظم بودن عمل دفع را تجربه می‌کنند.

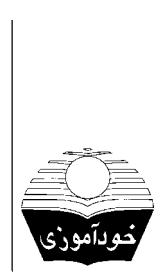
علاوه بر نشانه‌های همراه با این یبوست مزمن (مثلاً درد یا ناراحتی شکمی، نفخ، زور زدن و مدفعه سخت یا فاقد پیوستگی) ممکن است ناشی از حرکات غیرطبیعی کولون باشد که می‌تواند موجب تاخیر در عبور محتویات روده‌ای و تعویق در تخلیه محتویات رکتال بشود. یک درمان برای یبوست مزمن ایدیوپاتیک افزایش ترشح مایعات به داخل لومن روده است که از طریق فعال شدن کانال‌های کلر در اپی‌تیلوم GI صورت می‌گیرد.

«لوبی پروستون» یک فعال کننده موضعی کانال کلر است که موجب افزایش ترشح مایعات روده‌ای می‌شود از طریق افزایش ترشح مایعات در داخل روده، لوبی پروستون موجب افزایش حرکات پیش‌برنده (موتیلیتی) در روده شده سیمپتوم‌های همراه با این نوع یبوست را تخفیف می‌دهد.

«لوبی پروستون» دارای دسترسی سیستمیک اندکی متعاقب تجویز خواکی است و غلظت پلاسمایی آن زیر سطح قابل اندازه‌گیری است.

□ احتیاط‌ها

بیماران با سیمپتوم‌های انسداد روده باید قبل از درمان با این دارو ارزیابی شوند. سلامت لوبی پروستون در دوران حاملگی در انسان ارزیابی نشده است اما بر اساس اطلاعات به دست آمده از بررسی‌های انجام شده روی خوکچه هندی، مخاطرات جنینی



Janssen ■ (محصولی از Palipridone ■ با نام تجاری Invega)

این دارو در اواخر سال ۲۰۰۶ مورد تایید FDA قرار گرفت. ملکول دارو که متعلق به گروه داروهای آنتی‌پیکال آنتی‌سایکوتیک است به صورت گستردۀ رهش (ER) با فن‌آوری ویژه‌ای آماده شده که موجب رهش یکسان و مستمر دارو برای ۲۴ ساعت می‌شود. غلظت پلاسمایی آن در مراحل پیک و تراف حداقل بوده می‌تواند موجب کاهش عوارض جانبی وابسته به دوز شود. اما مطالعات مقایسه‌ای هنوز صورت نگرفته است.

■ موارد مصرف

«پالی‌پریدون» برای درمان اسکیزوفرنی در بیماران ۱۸ ساله و بیشتر تایید شده است. این دارو بدیل سایبر داروهای آنتی‌سایکوتیک آنتی‌پیکال است که نیازی به تیتره کردن دوز نداشته، امکان تداخل دارویی با آن اندک است.

■ فارماکولوژی و فارماکوکنیتیک

«پالی‌پریدون» یا ۹ - هیدروکسی - ریسپریدون، یک متابولیت اصلی فعال ریسپریدون (با نام تجاری Risperidal) به شمار می‌آید که می‌تواند به گیرنده‌های مرکزی دوپامینی و سروتونینی متصل شود. پس از یک دوز منفرد «پالی‌پریدون» قله غلظت پلاسمایی آن ظرف ۲۴ ساعت به دست می‌آید. حالت ثابت غلظت (SS) بعد از ۴ یا ۵ روز از آغاز درمان ایجاد می‌شود. فراهمی زیستی آن در حدود ۲۸ درصد است. غذا موجب افزایش غلظت

به نظر نمی‌رسد که وابسته به دوز باشد. هیچ عارضه جدی به علت بهم خوردن الکتروولیتها در شش کارآزمایی بالینی گزارش نگردید و در هیچ یک از بیماران تعییرات الکتروولیتها در سرم از نظر بالینی معنی دار نبود.

■ مقدار مصرف و شیوه مصرف

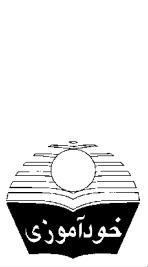
دوز توصیه شده برای «لوبی‌پروستون» ۲۴ میکروگرم است که دوبار در روز همراه با غذا خورده می‌شود.

■ توصیه به بیمار

به بیماران خاطرنشان کنید که این دارو برای درمان بیوست مزمن به کار می‌رود.

«لوبی‌پروستون» به تسکین سیمپтом‌های بیوست از قبیل ناراحتی شکمی، نفخ، زور زدن و دفع مدفوع سخت کمک می‌کند. از بیماران باید پرسیده شود که آیا درد شکمی، سابقه انسداد روده یا چسبندگی آن را تجربه کرده‌اند؟ تاریخچه دفع دشوار، سلطان یا تومور داخل شکمی، روده یا معده، اسهال، بیماری التهابی روده (بیماری کرون)، واکنش غیرمعمول به «لوبی‌پروستون» یا داروها، غذاها، رنگ‌ها و مواد محافظ، حامله بودن یا داشتن قصد حامله شدن و شیر دادن به نوزاد پرسیده شود.

به بیمار خاطرنشان کنید که این دارو را با غذا مصرف کند و در صورت بروز اسهال طولانی یا شدید یا بدتر شدن درد معده با پزشک یا داروساز تماس بگیرد.



است موجب طولانی شدن فاصله QTc می‌شوند باید بالحتیاط توازن باشد. اثر جمعی آن در مورد هیبوتانسیون وضعیتی ممکن است در صورت مصرف هم‌زمان آن با سایر داروهای مضعف CNS دیده شود. (این دارو موجب انسداد گیرنده‌های α_1 / α_2 آدرنرژیک و H1 هیستامینرژیک می‌شود)

□ تداخل‌های دارویی

این دارو می‌تواند موجب طولانی شدن فاصله QTc شود. از مصرف هم‌زمان آن با داروهایی که آن‌ها نیز چنین قابلیتی دارند باید اجتناب گردد. هنگام مصرف آن با سایر داروهای CNS نیز باید احتیاط نمود.

□ عوارض جانبی

«پالی‌پریدون ER»، شش میلی‌گرم در روز با عوارض جانبی زیر همراه بوده است: سردرد، آکاتیزیا، اختلالات اکستراپیرامیدال، خواب‌آلودگی، بی‌خوابی، بی‌قراری، اضطراب، تاکیکاردي و تاکیکاردي سینوسی.

میزان سردرد، خواب‌آلودگی، بی‌خوابی، بی‌قراری و اضطراب نسبت به دارونما حدود ۵ درصد بوده است. این دارو برای درمان بیماران سالمند با سایکوز مرتبط با دمانس به علت احتمال افزایش خطر مورتالیتی تایید نشده است.

□ مقدار مصرف و نحوه عرضه

دوز آغاز درمان با این دارو شش میلی‌گرم در روز است که صبح‌ها با یا بدون غذا مصرف می‌شود. حداکثر دوز توصیه شده ۱۲ میلی‌گرم در روز

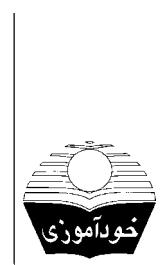
حداکثر و سطح زیرمنحنی آن به ترتیب به میزان ۶۰ درصد و ۵۴ درصد می‌گردد. چنین غذایی باید پرچرب و دارای کالری بالا باشد. میزان اتصال دارو به پروتئین‌های پلاسمای 74% درصد است.

در بررسی‌های *in vitro* روشن شد که «پالی‌پریدون» به وسیله سیتوکروم P450، CYP-2D6 و CYP-3A4 متابولیزه می‌شود. این آنزیم‌ها نقش محدودی در حذف «پالی‌پریدون» براساس یافته‌های *in vivo* ایفا می‌کنند. کلیرانس دارو با کاهش کلیرانس کراتینین CICr کاهش پیدا می‌کند. متعاقب تجویز یک دوز سه میلی‌گرم «پالی‌پریدون» (پیوسته رهش یا گستردۀ رهش) در بیمارانی که نارسایی کلیوی خفیف داشتند (با CICr ۳۰ تا ۳۲ درصد کاهش نشان داد، در صورتی که در کسانی که آسیب کلیوی آن‌ها متوسط بود CICr بین ۳۰ تا ۵۰) این کاهش به ۶۴ درصد و در موارد نارسایی شدید کلیوی (CICr بین ۳۰ تا ۱۹ ml/min) کاهش به ۷۱ درصد رسید.

میانگین نیمه عمر حذفی به دنبال تجویز پالی‌پریدون به ترتیب تا ۲۴ ساعت و ۴۰ ساعت و ۵۰ ساعت در میان کسانی که آسیب کلیوی آنها به ترتیب خفیف، متوسط تا شدید بود افزایش یافت. در افرادی با عملکرد کلیوی نرمال نیمه عمر دارو ۲۳ ساعت بود.

□ احتیاط‌ها

صرف هم‌زمان این دارو با سایر داروهای تضعیف‌کننده CNS و دیگر داروهایی که ممکن



قلب نامنظم یا سریع، افزایش عطش یا گرسنگی، افزایش نیاز به دفع ادرار، از دست دادن تعادل، دشواری در قدم زدن یا سقوط، سفتی عضلات اسپاسم یا ... رعشه ... گردید مراتب را در اسرع وقت به پزشک یا داروساز اطلاع دهد.

- اختصارات
* Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrom (OSAHS)
** Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)
*** Myelodysplastic Syndrom (MDS)

- منابع
1. Boothby LA, Doering PL New Drug Update [www.drogttopic.com/article/feb 28 2007 Part\(1\)](http://www.drogttopic.com/article/feb 28 2007 Part(1))
 2. Ciclesonide, Improves Exercise-Induced Bronchoconstriction. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 1008-13
 3. Karpa KD. Three-in-one Therapy targets H. Pylori www.drogttopic.com Aug. 6. 2007
 4. Talfaz M, Shah N, Kantarjian H. Dasatinib in Imatinib-resistant Philadelphia chromosome positive leukemias. N Engl J Med 2006; 354(24): 2531-2541.
 5. www.gahec.org/pharmamupd/

است. در بعضی از بیماران دوزهای کمی در حد ۳ میلی‌گرم در روز ممکن است سودمند باشد.

□ توصیه به بیمار

به بیماران گفته شود که این دارو برای درمان اسکیزوفرنی به کار می‌رود. از بیماران درباره داشتن اختلالات خونی، دمانس، دیابت یا سابقه خانوادگی دیابت، دشواری بلع، بیماری قلبی یا سابقه حمله قلبی، سابقه تومور مغزی و صدمات واردہ به جمجمه، سابقه سرطان پستان، داشتن نبض نامنظم یا فشار خون پایین، بیماری‌های کلیوی، کبدی، پارکینسون، صرع، باردار بودن یا تصمیم به باردار شدن و شیردهی سوال شود به بیماران توضیح داده شود که قرص‌ها بایستی با یک لیوان آب مصرف شوند.

از جویدن یا خرد کردن دارو باید خودداری شود. اسمی سایر داروهایی که بیمار مصرف می‌کند را (منجمله داروهای OTC، مکمل‌های غذایی، فراورده‌های گیاهی) به علت احتمال تداخل‌های دارویی استعلام کنید. به بیمار یادآوری شود که اگر دچار گیجی، تغییرات بینایی، از حال رفتن، ضربان