

ملکول‌های دارویی در سال ۲۰۰۶

قسمت دوم

دکتر فرشاد روشن ضمیر

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهبشتی

مقابل تزریق انسولین مقاومت می‌کنند که دلیل آن هراس از تزریق سوزن، دشواری تجویز و نیز ترس از بروز هیپوگلیسمی ارزیابی شده است. براساس این ارزیابی سال‌هاست که تلاش می‌شود تا فرم‌های خوراکی انسولین، افشانه داخل بینی و فرمولاسیون انسولین استنشاقی و ... به بازار عرضه شود تا بتوان جایگزین مناسبی در اختیار بیمارانی که از انسولین‌های تزریقی احتراز می‌کنند، قرار داد. «اگزوبرا» اولین انسولین انسانی است که

■ انسولین انسانی استنشاقی (نام تجارتي Exubera محصولی از فایزر)

در امریکا، ۵ میلیون بیمار دیابتی روزانه از انسولین تزریقی استفاده می‌کنند و طیف گسترده‌ای از انسولین‌های تزریقی برای تجویز زیرجلدی، در دسترس قرار دارد. بسیاری از بیماران به استفاده از قلم‌های تزریقی و نیز سوزن‌های بسیار ظریف روی آورده‌اند چرا که آسودگی بیش‌تری برای آن‌ها که همه روزه باید به تزریق انسولین اقدام کنند، فراهم کرده است. در همین حال بعضی از دیابتی‌ها در

به صورت استنشاقی برای بالغین مبتلا به دیابت قندی به بازار عرضه شده است. شروع اثر این دارو همانند آنالوگ‌های انسولینی سریع است و اثر پایین آورنده قند خون آن قابل مقایسه با تجویز زیرجلدی انسولین رگولار است.

در مبتلایان به دیابت نوع I (DM-I)، انسولین استنشاقی باید در رژیم‌هایی که حاوی انسولین‌های طولانی‌اثر است، قرار بگیرد. در دیابتی‌های نوع II (DM-II) می‌توان آن را به صورت تک درمانی یا همراه با عوامل خوراکی یا انسولین‌های طولانی‌اثر به کار گرفت. دوز اولیه انسولین استنشاقی باید به صورت فردی تعیین و براساس توصیه‌های پزشک معالج مطابق با نیاز بیمار باشد.

دوز توصیه شده اولیه قبل از غذا و بر مبنای یافته‌های کارآزمایی‌های بالینی است که در آن‌ها از بیمار خواسته می‌شد تا روزانه سه وعده غذا بخورند. اولین دوز پیش از غذا با استفاده از فرمول زیر محاسبه می‌شد:

$$\text{وزن بدن (kg)} \times 0.05 \text{mg/kg} = \text{دوز اولیه}$$

پودر انسولین استنشاقی به رنگ سفید یا پریده رنگ در یک بلیستر unit-dose قرار دارد هر بلیستر حاوی ۳ - ۱ میلی‌گرم انسولین در یک پایه پودر، هموژن و فرموله شده است. بلیستر یک میلی‌گرمی این انسولین معادل ۳ واحد بین‌المللی (3IU) از انسولین رگولار انسانی است که به صورت SC تزریق می‌شود. بلیستر ۳ میلی‌گرمی معادل 8IU انسولین رگولار است.

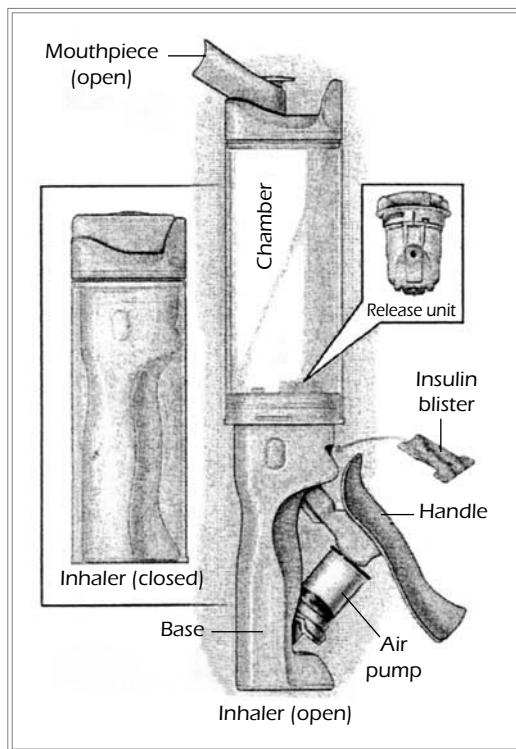
پس از آن که بلیستر انسولین در داخل دستگاه استنشاقی (شکل ۱) قرار داده شد، بیمار با فشار

دکمه پمپ را فعال می‌کند. پودر انسولین در داخل محفظه پراکنده شده با استنشاق به بدن بیمار می‌رسد. پایش منظم قند خون امری الزامی است کاری که خود بیمار قادر به انجام آن می‌باشد.

انسولین استنشاقی آغاز اثر سریع‌تری نسبت به انسولین رگولار دارد و بایستی ۱۰ دقیقه قبل از صرف غذا تجویز شود. هیپوگلیسمی شایع‌ترین عارضه گزارش شده از انسولین درمانی و از آن جمله انسولین استنشاقی است. مصرف انسولین استنشاقی در بیمارانی که سیگار می‌کشند یا کمتر از ۶ ماه از ترک سیگار آن‌ها گذشته، منع شده است اگر بیماری سیگار کشیدن خود را از سر بگیرد، انسولین استنشاقی باید قطع شود که دلیل آن افزایش احتمال بروز هیپوگلیسمی خواهد بود.

برای بیمارانی که بیماری ریوی کنترل نشده یا به خوبی کنترل نشده دارند نباید انسولین استنشاقی را تجویز کرد دلیل آن عملکرد متفاوت ریه در این شرایط است که بر جذب انسولین تأثیر نموده خطر وقوع هیپوگلیسمی را افزایش می‌دهد.

عوارض ناشی از این دارو عبارتند از: هیپوگلیسمی، درد قفسه سینه، خشکی دهان و مشکلات گوارشی در بیمارانی کم سال (مثل اوتیت مدیا و درد گوش) است. عوارض تنفسی دارو نیز به صورت: سرفه، دیس‌پنه، فارنژیت، افزایش خلط و خون دماغ گزارش شده است. به علت اثر انسولین استنشاقی بر روی عملکرد ریه هم مبتلایان بایستی (قبل از آغاز درمان) با انجام اسپرومتری از نظر شاخص FEV1 تحت ارزیابی قرار بگیرند. انجام دوره‌ای اسپرومتری، ۶ ماه پس از درمان و پس از آن



شکل ۱ - وسیله انسولین استنشاقی

کورتیکواستروئیدها، دانازول، دیازوکساید، دیورتیک‌ها، عوامل مقلد سمپاتیک (سالبوتامول - تربوتالین)، گلوکاگن، ایزونیاژید، مشتقات فنوتیازینی، سوماتروپین، هورمون‌های تیروئیدی، استروژن‌ها، پروژستوژن‌ها، مهارکننده‌های پروتئاز و آنتی‌سایکوتیک‌های آتیپیکال (مثل کلوزاپین و اولانزپین).
داروهای زیر ممکن است موجب افزایش اثر کاهنده قند خون توسط انسولین شده موجب هیپوگلیسمی شوند:

به‌صورت سالیانه توصیه می‌شود. حتی در مواردی که نشانه‌های مشکل ریوی در کار نباشد. در بیمارانی که FEV1 آن‌ها بیشتر از ۲۰ درصد از خط پایه، کاهش یافته باشد، آزمون‌های عملکرد ریوی بایستی تکرار شود تا در صورت تأیید کاهش بیش از ۲۰ درصد، مصرف انسولین استنشاقی را قطع نمود. تعدادی از داروها بر متابولیسم قند تاثیر گذاشته ضرورت تعدیل دوز انسولین استنشاقی را ضروری می‌کنند.
داروهایی که هیپرگلیسمی را موجب می‌شوند:

■ Lubiprostone (نام تجاری Amitiza) ■ محصولی از Takeda-Sucampo

«لوبی پروستون» برای درمان یبوست مزمن ایدیوپاتیک در بالغین به کار می‌رود. این دارو به‌صورت موضعی با فعال کردن کانال‌های کلر (Cl-CII) در لومن روده موجب افزایش مایعات موجود در روده شده موتیلیتی آن و نهایتاً عبور مدفوع را افزایش می‌دهد و سبب تخفیف نشانه‌های یبوست مزمن ایدیوپاتیک می‌گردد.

کانال‌های کلر مورد اشاره (Cl-CII) در بخش آپیکال غشا روده مستقر هستند. دوز توصیه شده این دارو ۲۴ میکروگرم است که به‌صورت خوراکی همراه با غذا، روزی ۲ بار مصرف می‌شود. مصرف این دارو در کسانی که نشانه‌هایی از انسداد مکانیکی دستگاه گوارش را نشان می‌دهند، منع شده است. چنین بیمارانی بایستی بدواً مورد ارزیابی (در مورد علت انسداد) قرار بگیرند.

«لوبی پروستون» ممکن است موجب تهوع شود که در چنین حالتی مصرف هم‌زمان آن با غذا می‌تواند موجب کاهش این عارضه خواهد شد. دارو را نباید برای کسانی که اسهال شدید دارند تجویز نمود. بیماران باید آگاه باشند که ممکن است در حین درمان با این دارو ممکن است دچار اسهال بشوند که در صورت شدت عارضه بایستی با پزشک مشورت نمایند. میزان بروز اسهال به نظر نمی‌رسد که وابسته به دوز باشد.

عارضه جانبی جدی در مورد عدم تعادل الکترولیت‌ها در کارآزمایی‌های بالینی با دوره ۶ ماهه گزارش نشده و تغییر بالینی معنی‌داری نیز

فرآورده‌های خوراکی پایین آورنده قند خون، مهارکننده‌های ACE، دیزوپیرامید، فیبرات‌ها، فلوکستین، مهارکننده‌های MAO، پنتوکسی‌فیلین، پروپوکسی‌فن، سالیسیلات‌ها و مشتقات سولفونامیدی.

بتابلاکرها، کلونیدین، لیتیوم و الکل ممکن است موجب افزایش یا کاهش اثر انسولین بر قند خون شوند.

انسولین استنشاقی به‌صورت کیت‌های «گزوبرا» حاوی یک افشانه، یک محفظه قابل تعویض، ۱۸۰ بلیستر یک میلی‌گرمی، ۹۰ بلیستر سه میلی‌گرمی و دو واحد رهاساز گزوبرا (Release unit) (این بخش‌ها هر دو هفته یکبار باید تعویض شوند) به بازار عرضه شده است. افشانه «گزوبرا» می‌تواند تا یکسال از لحظه مصرف اولین دوز آن مورد استفاده قرار گیرد.

قیمت Exubera بین ۱۲۲ تا ۱۴۰ دلار است که ۳۳ درصد از انسولین‌های تزریقی گرانتر است به هر حال این شکل دارویی انسولین، عرضه یک داروی قدیمی با یک فن‌آوری نوین است. NIH انگلستان (انستیتوی ملی تندرستی) توصیه کرده که این دارو فقط توسط متخصصان دیابت و صرفاً برای بیمارانی که از سوزن هراس دارند (needle phobia) یا با واکنش‌های جدی پس از تزریق روبه‌رو می‌شوند، تجویز گردد.

انستیتوی آلمانی «کیفیت و کارایی، در مراقبت‌های بهداشتی» نتیجه‌گیری کرده که انسولین استنشاقی فاقد هر گونه مزیت اضافی نسبت به انسولین‌های تزریقی است.

عیار آنتی‌بادی بعد از عفونت‌های حاصل از HPV نوع ۱۶ و ۱۸ (به ترتیب) بوده است. طول دوره ایمنی بعد از اتمام دوره واکسیناسیون هنوز تعیین نشده است.

واکسن داخل عضلانی با حجم ۰/۵ میلی‌لیتر در زمان صفر، دو ماه بعد و شش ماه بعد از اولین تزریق، انجام می‌شود.

عوارض جانبی همراه با تزریق واکسن عبارتند از: واکنش‌های ایجاد شده در محل تزریق مثل درد، تورم، اریتم و خارش. عوارض جانبی سیستمیک در روزهای اول تا پانزدهم انجام واکسیناسیون عبارتند از: تب، تهوع و گیجی. در افرادی که این نشانه‌ها ظاهر می‌شود نباید اقدام به تزریق دوزهای بعدی واکسن نمود.

به‌طور خلاصه این واکسن به دلیل بالا بردن عیار آنتی‌بادی در برابر HPV نوع ۱۶ و ۱۸ (که تا حدود ۷۰ درصد در بروز سرطان دهانه رحم دخالت دارند) و نیز بالا بردن عیار آنتی‌بادی در برابر HPV نوع ۶ و ۱۱ که تا حدود ۹۰ درصد در بروز زگیل‌های تناسلی دخالت دارند) می‌تواند در پیشگیری از این موارد سودمند باشد.

به‌طور کلی توصیه شده که در دختران و زنان جوان که سابقه آلودگی به این ویروس‌ها را ندارند با تلقیح آن از بروز سرطان دهانه رحم که دومین سرطان شایع در زنان بوده و موجب مرگ ناشی از این سرطان در بسیاری از کشورها می‌شود، جلوگیری گردد.

واکسن در بسته‌های حاوی یک یا ۱۰ دوز منفرد نیم میلی‌لیتری یا در بسته‌های حاوی سرنگ‌های پر

در میزان الکترولیت‌های سرم بیماران دریافت‌کننده آن وجود ندارد.

این دارو به‌صورت کپسول‌های ۲۴ میکروگرمی در بسته‌های ۱۰۰ عددی به بازار عرضه شده است.

■ واکسن انسانی ویروس پاپیلوما

(نام تجاری Gardacil، محصول مرک)

ویروس‌های انسانی پاپیلوما تایپ ۱۶ و ۱۸ (HPV-16 / HPV-18) در بروز حدود ۷۰ درصد موارد سرطان دهانه رحم در جهان دخالت دارند. واکسنی که در میانه سال ۲۰۰۶ موفق به کسب تأییدیه FDA گردید واکسنی است که علاوه بر دو تایپ ویروس ذکر شده در بالا در مقابل انواع شماره ۶ و ۱۱ نیز قادر به ایجاد ایمنی است.

این واکسن بازترکیب از ذرات بسیار خالص پروتئین اصلی Capsid ویروس (L_۱) تهیه شده است. پروتئین‌های L_۱ می‌توانند در داخل پارتیکل‌های شبه ویروس گرد هم آمده موجب افزایش عیار آنتی‌بادی علیه ویروس HPV از انواع ۶ - ۱۱ - ۱۶ و ۱۸ و در نتیجه مقاومت در برابر آن شوند.

این واکسن در دختران و زنان ۹ تا ۲۶ ساله برای پیشگیری از بیماری‌های ناشی از انواع چهارگانه HPV مثل سرطان دهانه رحم، زگیل‌های تناسلی و زخم‌های پیش سرطانی به کار می‌رود.

گارداسیل یک واکسن پیشگیری‌کننده است که ایمنی حاصل از آن بعد از سه بار تزریق توصیه شده بیش از ۹۹ درصد ارزیابی شده است. عیار آنتی‌بادی متعاقب تجویز این واکسن ۴۰ و ۱۰۰ بار بیشتر از

شده آماده تزریق به بازار عرضه شده است. قیمت هر دوز نیم میلی لیتری واکسن در حال حاضر ۱۲۰ دلار است.

■ Ranolazine (نام تجاری Ranexa) محصولی از (CV Therapeutic)

«رانولازین» با داشتن آثار ضدآرژینی و ضدایسکمی برای درمان آنژین صدری به کار می رود هر چند نمی تواند حملات حاد آنژینی را رفع کند.

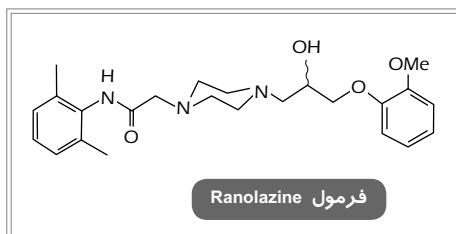
این دارو به کاهش ضربانات قلب (همانند بتا - بلاکرها) و نیز کاهش فشار خون وابسته نبوده مکانیسم دقیق آن روشن نیست اما به نظر می رسد که از طریق مهار اکسیداسیون اسیدهای چرب و جابه جا کردن (Shift) متابولیسم از اکسیداسیون اسیدهای چرب به گلوکز، موجب کاهش مصرف اکسیژن قلب می شود که اینها به بهبود ظرفیت عملیاتی و آستانه ایسکمی در مبتلایان به آنژین منجر می گردد. در کنار نکات پیش گفته تعدیل کانال های کلسیمی نوع (L) و اثرگذاری احتمالی بر جریان تاخیری سدیم نیز می تواند کارایی دارو را توجیه کند (شکل ۲). از آنجا که این دارو موجب

طولانی شدن فاصله QT می شود می تواند یک عارضه احتمالی پیش - آریتمی (Proarrhythmia) داشته در شرایطی موجب عارضه Torsade de pointe شود لذا این دارو را برای بیمارانی که به سایر داروهای معمولی ضدآرژین پاسخ مناسبی نداده اند، در نظر می گیرند. «رانولازین» باید همراه با آملودیپین، بتابلاکرها یا نیتراتها به کار رود. اثر دارو روی آرژین فعالیتی یا تحمل در برابر فعالیت فیزیکی به نظر می رسد که در زنان کمتر از مردان باشد.

«رانولازین» یک مخلوط راسمیک است که به صورت قرص های ER (Extended-release) به بازار عرضه شده و در آغاز درمان، ۲ بار در روز هر بار یک قرص ۵۰۰ میلی گرمی مصرف می شود و در صورت نیاز می توان تا دو برابر این مقدار را مصرف کرد. تنظیم دوز دارو ارتباطی با سن، جنس، سابقه نارسایی قلب و ابتلا به دیابت ندارد. اما در کسانی که دارای کبد آسیب دیده هستند یا در بیمارانی که از داروهای طولانی کننده فاصله QT استفاده می کنند و بالاخره در بیماران تحت درمان با داروهای مهارکننده قدرتمند ایزوزیم CYP3A4، منع مصرف دارد (مثل کتوکونازول، مهارکننده های ضدپروتئاز، ماکرولیدها، دیلیتازم و وارپامیل)

□ فارماکوکینتیک

بعد از تجویز خوراکی (که دارو نباید نصف یا جویده شود) دارو ظرف ۲ تا ۵ ساعت به قله غلظت پلاسمایی خود می رسد. بعد از تجویز محلول رانولازین حاوی کربن نشاندار، ۷۳ درصد دوز به صورت سیستمیک به صورت ملکول اصلی



عوارض جانبی گزارش شده با «رانولازین» عبارت بودند از: گیجی، سردرد، یبوست و تهوع. بالا رفتن مختصر و برگشت‌پذیر کراتینین سرم و میزان BUN در بررسی‌های بالینی با این دارو مشاهده شده است. در بیمارانی با آسیب حاد کلیوی، افزایش فشار خون تا ۱۵ میلی‌متر جیوه گزارش گردیده، لذا فشار خون بایستی منظم‌اً پس از آغاز درمان با آن، در این بیماران تحت پایش قرار گیرد.

توصیه به بیماران

این دارو فقط برای بیمارانی تجویز می‌شود که به سایر داروهای ضدآنژین پاسخ نداده‌اند. با توجه به طولانی شدن فاصله QT توسط این دارو باید هر گونه سابقه در مورد این عارضه (داشتن نشانگان QT طولانی مادرزادی و یا شرایط مساعدکننده این عارضه مثل هیپوکالمی) به پزشک اطلاع داده شود.

از مصرف هم‌زمان آن با داروهایی قبیل کینیدین، Sotalol، اریترومايسين و بعضی داروهای ضدجنون (تیوریدازین، Ziprasidone) باید اجتناب شود. از مصرف این دارو با آب گریپ‌فروت باید احتراز کرد.

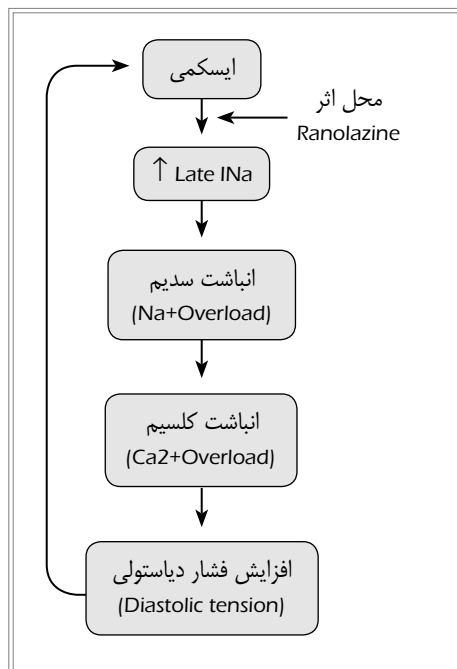
حداکثر دوز مصرفی ۱۰۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز است.

دارو را نباید بیماران گرفتار نارسایی کبدی (اعم از خفیف یا شدید) مصرف نمایند.

■ Rasagiline (نام تجاری Azilect)

محصولی از Neuroscience

«راساژیلین» برای درمان علائم و نشانه‌های



شکل ۲- یکی از مکانیسم‌های احتمالی اثر ضدایسکمی «رانولازین» (مهار ورود جریان تاخیری Na^+)

یا متابولیت آن درمی‌آید. از آن‌جا که این دارو برای گلیکوپروتئین P-gp (P-gp) یک سوبسترا به شمار می‌آید، مهارکننده‌های این گلیکوپروتئین ممکن است موجب افزایش جذب «رانولازین» بشوند. مصرف دارو همراه غذا تأثیر چشمگیری بر C_{max} و AUC آن ندارد. «رانولازین» تا ۶۲ درصد به پروتئین پلاسما متصل می‌شود.

۷۵ درصد داروی مصرفی به‌صورت محلول، از طریق ادرار و مابقی آن با مدفوع خارج می‌شود. این دارو به‌صورتی گسترده و سریع در روده و کبد متابولیزه می‌گردد. نیمه عمر دارو ۶ تا ۲۳ ساعت گزارش شده است.

سایر مهارکننده‌های MAO، مصرف هم‌زمان آن با آمین‌های مقلد سمپاتیک منجمله آمفتامین‌ها و نیز فرآورده‌های ضدسرماخوردگی و کاهش‌دهنده وزن که حاوی عوامل تنگ‌کننده عروق هستند (منجمله پزودوافدرین، فنیل‌افرین، فنیل‌پروپانولامین و افدرین) منع گردیده است.

بیماران تحت درمان با این دارو در صورت استفاده از غذاهای حاوی تیرامین یا نوشیدنی‌ها و مکمل‌های غذایی و یا آمین‌ها (موجود در داروهای OTC) می‌توانند دچار حملات فشار خونی شوند. آنزیم MAO مستقر در دستگاه گوارش و نیز کبد (عمدتاً MAO-A) باعث یک حفاظت حیاتی در مقابل آمین‌های اگزوزن (منجمله تیرامین) می‌شوند که در صورت حذف یا مهار آن مقادیر معنی‌داری از این آمین‌ها به گردش عمومی خون راه می‌یابند و نهایتاً فشار خون سیستمیک را به نحو معنی‌داری بالا می‌برند.

هر چند اثر انتخابی «راسازیلین» در مهار MAO-B اجازه می‌دهد که در محدوده دوزهای توصیه شده از فرآورده‌های حاوی تیرامین (با مقادیر معمولی) استفاده شود، اما در دوزهای فراتر از دوزهای درمانی، مهار انتخابی MAO-B کاهش یافته مشکلات پیش گفته ظاهر می‌شوند به همین دلیل است که توصیه شده بیماران تحت درمان با این دارو در مورد فرآورده‌های غذایی حاوی تیرامین و داروهای حاوی آمین آموزش کافی ببینند و نیز از علایم و نشانه‌های بالا رفتن فشار خون آگاه باشند که بتوانند در صورت نیاز، با پزشک تماس حاصل کرده اقدام لازم به عمل آید: این نشانه‌ها

پارکینسون ایدیوپاتیک به عنوان تک درمانی مقدماتی و به‌عنوان درمان تکمیلی با لوو - دوپا به کار می‌رود. این دارو یک مهارکننده غیرقابل برگشت آنزیم MAO است که موجب مهار MAO-B می‌شود اما مطالعات بیش‌تری برای اثبات این که آیا «راسازیلین» برای MAO-B در انسان انتخابی عمل می‌کند هنوز انجام نگرفته است.

دوز توصیه شده اولیه ۰/۵ میلی‌گرم یکبار در روز است که اگر پاسخ بالینی مطلوب حاصل نشد میزان آن را ۲ برابر می‌کند. در صورتی که «راسازیلین» همراه با لوودوپا به کار برود، کاهش دوز لوودوپا براساس پاسخ فردی ممکن است مورد نظر قرار گیرد. در بیمارانی با آسیب کبدی غلظت پلاسمایی این دارو بالا می‌رود لذا نباید آن را در بیمارانی که دچار آسیب متوسط یا شدید کبدی هستند تجویز نمود آنزیم اصلی مسؤول متابولیسم دارو CYP1A2 است لذا مصرف آن هم‌زمان با داروهای مهارکننده این آنزیم (مثل سیپروفلوکساسین) بایستی با تعدیل دوز انجام شود در ضمن مصرف آن با مهارکننده‌های MAO و منجمله مهارکننده‌های MAO-B که می‌تواند با واکنش‌های خطیری چون، افزایش یا کاهش فشار خون، دپرسیون شدید تنفسی، تشنج، هیپریپرکسی بدخیم، هیجان، کلاپس عروقی و کما توام باشد، منع شده است. در نظر گرفتن دست کم ۱۴ روز فاصله میان قطع مصرف این دارو و تجویز دارویی همچون مپریدین توصیه شده است. با دلایل مشابهی از مصرف آن با داروهای چون ترامادول، متادون و پروپوکسی فن باید خودداری کرد. همانند

مهار 4-Dipeptidyl Peptidase (DPP-4) مانع تجزیه Incretins می‌شود. «این کرتین‌ها» با افزایش رهاسازی انسولین از سلول‌های بتا و کاهش ترشح گلوکاگن از سلول‌های آلفا نقش خود را ایفا می‌کنند (شکل ۴). این دارو با بالا بردن غلظت «این کرتین‌ها» موجب طولانی شدن آثار گلیسیمیک آن‌ها می‌گردند.

هورمون‌های «این کرتینی» منجمله پپتید شبه گلوگاگنی شماره ۱ - ۱ (GLP-1) و پلی‌پپتیدهای وابسته به گلوکز (GIP) Insulinotropic (۳) به وسیله روده در طول روز آزاد می‌شوند. میزان آن‌ها در پاسخ به غذا افزایش پیدا می‌کند. این هورمون‌ها سریعاً توسط آنزیم DPP-1 غیرفعال می‌گردند. «این کرتین‌ها» بخشی از یک سامانه درون‌زا هستند که در هومئوستاز گلوکز نقش خود را ایفا می‌کنند.

هنگامی که غلظت قند خون نرمال باشد یا بالا برود GLP-1 و GIP موجب افزایش ساخت و رهاسازی انسولین می‌شوند. این نشانه‌پردازی با مداخله cAMP صورت می‌گیرد.

این دارو نباید در مبتلایان به دیابت نوع ۱ یا برای درمان کتو اسیدوز به کار رود زیرا در این موارد فاقد کارایی است.

بالا رفتن سطح GLP-1 در اثر مهار فعالیت DPP-4 را در شکل ۳ ملاحظه می‌فرمایید (در سمت چپ غیرفعال شدن GLP-1 به علت مداخله DDP-4 و در سمت راست میزان GLP-1 بعد از مهار DPP-4 که به نحو چشمگیری افزایش یافته ملاحظه می‌شود)

عبارتند از: سردرد شدید، تاری دید، اختلال بینایی، دشواری تفکر، کرختی و بیحسی، درد قفسه سینه، تهوع و استفراغ بی‌دلیل، تشنج، کما، هیپریپرکسی، تغییرات رفتاری و وضعیت ذهنی، تعریق شدید، سفتی عضلانی، افزایش زیاد فشار خون، سنکوپ و مرگ با مصرف همزمان ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای و مهارکننده‌های غیرانتخابی MAO مثل فنلزین و ترانیل سیپرومین با مهارکننده‌های انتخابی MAO-B مثل سلژیلین رخ داده است. عوارض مثل هیپرترمی، سفتی عضلانی، بی‌ثباتی وضعیت اتونوم یا نوسانات سریع علائم حیاتی و تغییرات پیشرونده وضعیت فکری تا اوج بی‌قراری، دلیریوم و کما در بیماران دریافت کننده داروهای مهارکننده بازجذب انتخابی سروتونین منجمله فلوکستین، فلووکسامین، سرتالین، پاروکستین و مهارکننده‌های غیرانتخابی MAO یا انتخابی MAO-B (مثل سلژیلین) گزارش گردیده است.

عوارض جانبی شایع همراه «راساژیلین» عبارتند از: سندرم شبه آنفلوآنزا، آرترالژی، افسردگی، توهم و سوء هاضمه.

این دارو به صورت قرص‌های ۰/۵ میلی‌گرمی در شیشه‌های ۳۰ عددی به بازار عرضه شده است.

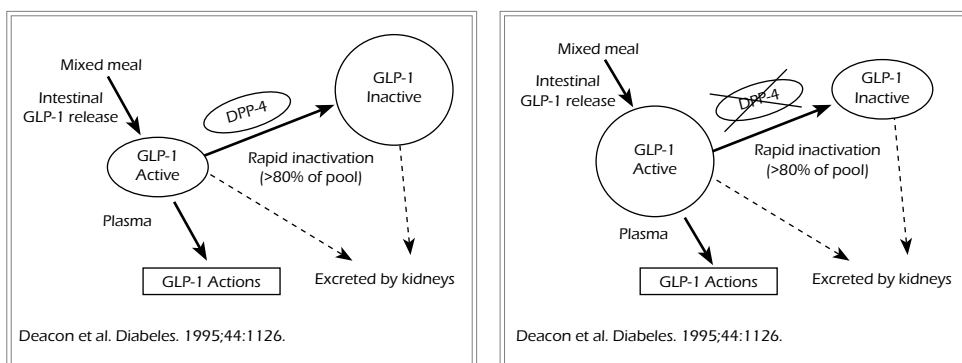
■ Sitagliptin (نام تجاری Januvia محصولی از مرک)

«سیتا گلیپتین» در تاریخ ۲۰۰۶/۱۰/۱۷ مورد تأیید FDA قرار گرفت تا در مبتلایان به دیابت نوع II به صورت تک درمانی یا همراه با متفورمین یا تیازولیدین دیون‌ها تجویز شود. این دارو با

- میزان اتصال به پروتئین‌های پلاسما: ۳۸ درصد
- متابولیسم اندکی توسط CYP3A4 صورت می‌گیرد
- حذف دارو از بدن: ۷۹ درصد دارو بدون تغییر از ادرار دفع می‌شود
- دوز توصیه شده «سیتاگلیپتین»، ۱۰۰ میلی‌گرم یک‌بار در روز است (اعم از این که به‌صورت منفرد یا همراه با متفورمین یا گلیتازون‌ها به کار رود). این دارو را می‌توان با یا بدون غذا مصرف کرد. از آن‌جا که تنظیم دوز براساس عملکرد کلیه قبل از آغاز تجویز «سیتاگلیپتین» و به‌صورت متناوب پس از آغاز درمان توصیه می‌شود. تقلیل دوز متناسب با کاهش عملکرد کلیوی صورت خواهد گرفت به گونه‌ای که بیماران دیالیزی یا کسانی که در واپسین مرحله نارسایی کلیوی قرار دارند فقط ۲۵ میلی‌گرم از دارو را روزانه یکبار مصرف می‌کنند. شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده در جریان

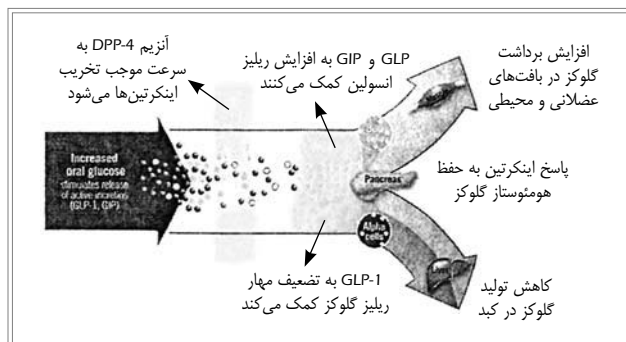
- موارد زیر را می‌توان به‌عنوان مزیت مهار DPP-4 به حساب آورد:
- کاهش خطر هیپوگلیسمی
- کاهش معنی‌دار هموگلوبین گلیکوزیله A_{1c} در مقایسه با دارونما
- خوراکی بودن فرم دارو
- بالا رفتن گذرای سطح GLP-1 در پاسخ به صرف غذا
- فقدان امکان تحمل و نیز ایمنی‌زایی در برابر GLP-1 اگزوزن
- نداشتن مشکلات ناشی از مصرف زیاد (Overdose)
- نداشتن عوارض جانبی روی سیستم عصبی مرکزی
- ویژگی‌های کینتیکی «سیتاگلیپتین» به شرح زیر است:
- جذب: تا حدود ۸۷ درصد فراهمی زیستی نیمه عمر دارو ۱۲/۴ ساعت

شکل ۳



الف) غیرفعال شدن GLP-1 توسط DPP-4

ب) مهار DPP-4 و افزایش اثر GLP-1



شکل ۴ - اثر وابسته به گلوکز GLP-1 روی سلول‌های α و β لوزالمعده

می‌گیرد شکل‌های متنوعی از نیکوتین جایگزین است (NRT^۴) که به صورت OTC عرضه می‌شود اما تعدادی داروهای قابل تهیه با نسخه نیز در بازار دارویی وجود دارد. در سال ۲۰۰۶، FDA محصولی از را با نام Varenicline به‌عنوان درمان کمکی برای ترک سیگار مورد تأیید قرار داد.

این دارو یک پاراشل اگونیست برای گیرنده نیکوتینی $\alpha 4\beta 2$ به شمار می‌آید. در واقع این ملکول روی بعضی گیرنده‌ها نقش مسدود دارد و روی پارهای دیگر اثر تحریکی خود را اعمال می‌کند. بیمارانی که قرار است از این دارو استفاده کنند یک هفته قبل از ترک سیگار مصرف این دارو را آغاز می‌کنند. در سه روز اول درمان بیمارانی روزانه ۰/۵ میلی‌گرم و در روزهای چهارم تا هفتم روزانه ۲ بار و هر بار ۰/۵ میلی‌گرم از این دارو دریافت می‌کنند و پس از هفته اول با دوز یک میلی‌گرم ۲ بار در روز مصرف دارو ادامه می‌یابد. دوره درمان با این دارو ۱۲ هفته است که البته می‌توان با توصیه پزشک آن را در یک دوره

کارآزمایی‌های بالینی عبارتند از: نازوفارنژیت، سردرد و در موارد معدودی عفونت‌های بخش‌های فوقانی دستگاه تنفسی این دارو در بسته‌های ۳۰ عددی ۲۵، ۵۰ و نیز ۱۰۰ میلی‌گرمی به بازار عرضه شده که هزینه هر بسته آن حدود ۱۴۰ دلار می‌باشد.

Varenicline ■

(نام تجاری Chantix، محصول فایزر)

اولین گزارش در مورد رابطه سیگار و سرطان ریه در سال ۱۹۵۰ در BMJ منتشر شد. امروز بیش از ۸ میلیون نفر از آمریکاییان دچار بیماری‌های جدی مرتبط با سیگار هستند:

- سرطان ریه، حلق، دهان و مری
- بیماری‌های قلبی، سکته‌های مغزی
- زخم‌های گوارشی

مواد زیان‌بخش موجود در سیگار را بیش از ۴۰۰۰ ماده فهرست کرده‌اند. پارهای از داروهایی که برای دست کشیدن از مصرف سیگار مورد استفاده قرار

۱۲ هفته‌ای تکمیلی نیز مورد استفاده قرار داد. دفع دارو توسط کلیه و به صورتی تدریجی صورت می‌گیرد لذا در بیمارانی که عملکرد کلیوی غیرطبیعی دارند در صورتی که تعدیل دوز صورت نگیرد، خطر افزایش واکنش‌های سمی وجود خواهد داشت در بیماران کلیوی برحسب میزان شدت نارسایی دوز دارو را می‌توان تا حداکثر ۰/۵ میلی‌گرم یکبار در روز تقلیل داد.

تهوع شایع‌ترین عارضه جانبی دارو است که به شکل خفیف یا متوسط ظاهر می‌شود البته عارضه فوق معمولاً موقتی و گذراست اما در صورت ادامه یا تشدید باید پزشک را در جریان امر قرار داد. سایر عوارض شامل اختلال خواب، یبوست، نفخ، سردرد و دیدن کابوس در هنگام خواب است.

دارو در بسته‌های ماه اول حاوی ۱۱ قرص نیم میلی‌گرمی است بسته ماه‌های بعد حاوی ۱۴ قرص یک میلی‌گرمی می‌باشد.

■ Vorinostat

(نام تجاری Zolinza، محصول مرک)

«ورینوستات» برای درمان تظاهرات پوستی در بیمارانی با لیمفومای جلدی T Cells که پیش‌رونده، مقاوم و قابل عود باشد متعاقب درمان سیستمیک تجویز می‌شود. دوز توصیه شده ۴۰۰ میلی‌گرم روزی یکبار از راه دهان و همراه غذا است. درمان می‌تواند تا زمانی که هیچ قرینه‌ای از پیشرفت بیماری در کار نباشد و یا این که سمیت غیرقابل قبولی رخ دهد، ادامه پیدا کند. اگر بیماری نسبت به درمان عدم تحمل نشان داد، دوز دارو را

می‌توان تا حد ۳۰۰ میلی‌گرم یکبار در روز برای ۵ روز متوالی در یک هفته کاهش داد. کپسول‌های «ورینوستات» نباید باز یا شکسته شوند و باید از تماس مستقیم پودر داروی موجود در کپسول با پوست یا مخاط اجتناب کرد.

این دارو فعالیت آنزیمی را مهار می‌کند به نام: هیستون دِ استیلازهای نوع ۱، ۲، ۳ و ۶ (HDAC-1, 2, 3, 6). این آنزیم‌ها موجب کاتالیز حذف گروه‌های استیل از بقایای لیزینی پروتئین منجمله هیستون‌ها و فاکتورهای کپه‌بردار می‌شوند. اثر مهارری دارو موجب تجمع هیستون‌های استیله، تغییر در ساختار کروماتین و فعال شدن فاکتور کپه‌بردار می‌شود که سرانجام این‌ها به مرگ سلولی منجر می‌گردد. ویژگی‌های کینتیکی «ورینوستات» به شرح زیر است:

■ ظرف ۴ ساعت به Tmax می‌رسد.

■ ۷۱ درصد دارو به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود.

■ متابولیسم آن از طریق گلوکوکورونیداسیون و هیدرولیز شروع و توسط بتا اکسیداسیون ادامه پیدا می‌کند.

■ نیمه عمر دارو ۲ ساعت است. ۵۲ درصد دارو از طریق ادرار دفع می‌شود.

شایع‌ترین عارضه جانبی مرتبط با دارو: اختلالات گوارشی (اسهال، تهوع، بی‌اشتهایی، کاهش وزن، استفراغ و یبوست)، خستگی، لرز، ناهنجاری‌های خونی (ترومبوسیتوپنی و آنمی)، اختلالات چشایی و خشکی دهان.

کنترل اختلالات گوارشی نیاز به استفاده

بایستی در پایش پتاسیم و منیزیم در بیماران سیمپتوماتیک انجام گیرد (منجمله بیماران با تهوع، استفراغ، اسهال و عدم تعادل مایعات یا سیمپتوم‌های قلبی). در بیماران که این دارو را هم‌زمان با داروهای ضدانعقاد کومارینی مصرف می‌کنند طولانی شدن PT (زمان پروترومبین) و تغییر INR مشاهده شده است، لذا قبل از تجویز این دارو بایستی PT و INR بیماران بررسی شود.

ترومبوسیتوپنی شدید و خونریزی گوارشی در بیماران که از این دارو و والپروئیک اسید استفاده می‌کنند گزارش شده است. شمارش پلاکت‌ها بایستی ۲ هفته یکبار انجام شود (برای دو ماهه اول درمان). به بیماران بایستی آموزش داده شود که دست کم روزانه ۲ لیتر مایع بنوشند تا از دهیدراته شدن آن‌ها جلوگیری شود. آنان بایستی بروز تهوع با اسهال را به پزشک خود گزارش نمایند. بیماران بایستی در مورد ترومبوز وریدهای عمقی (DVT) آموزش دیده و در صورت بروز هر گونه قرینه‌ای در این مورد، فوراً با پزشک خود تماس بگیرند. بروز هر گونه خونریزی غیرعادی نیز باید بلافاصله به پزشک اطلاع داده شود.

دارو به صورت کپسول‌های ۱۰۰ میلی‌گرمی و در بسته‌های ۱۲۰ عدد به بهای ۹۰۰۰ دلار به بازار عرضه شده است.

■ Zoster Vaccine Live

(نام تجاری Zostavax، محصول مرک)

این دارو در میانه سال ۲۰۰۶ به تأیید FDA رسید.

از داروهای ضدتهوع و ضداسهال دارد آب و الکترولیت‌ها بایستی تامین شود تا از دهیدراته شدن بیمار جلوگیری به عمل آید. اسهال، تهوع و استفراغ از پیش موجود بایستی قبل از آغاز درمان با «ورینوستات» کنترل شود. واکنش‌های جدی مرتبط با دارو آمبولی ریوی و آنمی است. پزشکان بایستی به علائم و نشانه‌های این عوارض آگاهی داشته باشند. به خصوص در بیماران که سابقه حوادث ترومبو - آمبولی داشته‌اند. به علاوه اگر تعداد پلاکت‌ها یا هموگلوبین در حین درمان با این دارو کاهش پیدا کند، دوز دارو باید تقلیل یابد یا درمان با آن قطع شود.

در بیماران تحت درمان با این دارو هیپرگلیسمی مشاهده شده است لذا قند خون بایستی تحت نظر باشد خصوصاً در بیماران دیابتی یا در معرض دیابت. تنظیم رژیم غذایی و یا درمان قند خون بالا رفته ممکن است ضروری باشد. پایش عناصر خونی و آزمون‌های الکترولیت‌ها، گلوکز و کراتینین سرم بایستی هر دو هفته در حین اولین دوره دو ماهه درمان و پس از آن به صورت ماهیانه انجام گیرد (اندازه‌گیری K^+ ، Mg^{++} و Ca^{++}). ثبت ECG هم بایستی قبل و حین درمان بایستی انجام شود.

مصرف این دارو در بیماران که به صورت سرشتی (مادرزادی) دچار نشانگان QT طولانی هستند و همین طور در بیماران مصرف‌کننده داروهای ضدآریتمی و یا سایر داروهایی که موجب طولانی شدن فاصله QT می‌شوند بایستی با احتیاط صورت گیرد. هیپوکالمی یا هیپومنیزیمی بایستی قبل از شروع تجویز دارو تصحیح شود. ملاحظه ویژه‌ای

کاربرد مورد تایید FDA: پیشگیری از هرپس زوستر در افراد ۶۰ ساله و بالاتر است. ویروس زنده ضعیف شده واریسلا - زوستر (VZV) موجب افزایش ایمنی اختصاصی شده از بروز بیماری جلوگیری می‌کند.

در یک بررسی دوره حفاظت واکسن در یک مقطع ۳/۲ ساله پیگیری و تأیید شد.

واکسن زوستر برای درمان زوستریا نورالژی Post-Herpetic (PHN) کاربرد ندارد این واکسن زنده را نبایستی در بچه‌ها به کار برد. هرپس زوستر تظاهراتی از واکنش‌های ویروس واریسلا - زوستر است که به‌عنوان عفونت اولیه موجب آبله مرغان می‌شود. متعاقب این عفونت، ویروس‌ها در ریشه Dorsal یا گانگلیون‌های اعصاب جمجمه‌ای خاموش باقی می‌مانند تا زمان فعالیت مجدد که منجر به ایجاد زونا می‌شود: با تظاهرات دو طرف دردناک و تاول‌های جلدی.

اگرچه راش شایع‌ترین نمود زوستر است اما شایع‌ترین سیمیتوم آن درد است. درد همراه با زونا در مرحله Proderme، مرحله حاد erup-tive و مرحله عفونت پس از زونا. آخرین مرحله رایج‌ترین موردی است که از آن به‌عنوان PHN یاد می‌شود. کمپلیکاسیون‌های جدی از قبیل اسکار، عفونت‌های ثانویه، Allodynia، فلج نورون‌های صورتی یا حرکتی، پنومونی، انسفالیت، اختلالات بینایی، کاهش شنوایی و مرگ می‌تواند در نتیجه زوستر رخ دهد.

این واکسن به‌صورت زیرجلدی به کار می‌رود. بلافاصله بعد از حل کردن این واکسن لیوفیلیزه

بایستی آن را تجویز کرد تا دچار کاهش پوتنسی نگردد. کسی که واکسن را برای تزریق آماده می‌کند بایستی از سرنگ‌های استریل فاقد مواد محافظ، آنتی‌سپتیک و دترجنت‌ها برای حل یا هر تزریق واکسن استفاده کند. این گونه مواد (محافظ، آنتی‌سپتیک و دترجنت‌ها) ممکن است باعث غیرفعال کردن ویروس‌های واکسن شوند.

حل کردن واکسن فقط با استفاده از حلال همراه باید صورت بگیرد که فاقد هر گونه ماده محافظ با سایر اجزا ضدویروسی است. کسی که واکسن را آماده و تزریق می‌کند بایستی از سوزن و سرنگ‌های استریل جداگانه برای حل کردن و تزریق واکسن استفاده کند تا از انتقال بیماری‌های عفونی جلوگیری کند. واکسیناسیون با یک واکسن زنده ضعیف شده ممکن است منجر به راش‌های گسترده بشود.

ایمنی و کارایی واکسن در افرادی که در حال دریافت درمان‌های سرکوب‌گر سیستم ایمنی هستند یا در افرادی که همه روزه از کورتیکواستروئیدهای موضعی یا استنشاقی و یا دوزهای خوراکی اندک این داروها استفاده می‌کنند ارزیابی نشده است.

از تجویز این واکسن برای افرادی که سابقه واکنش‌های آنافیلاکتیک به ژلاتین، نئومایسین یا هر یک از اجزا به کار رفته در واکسن را دارند و نیز در بیمارانی با سابقه حالات تضعیف ایمنی (اولیه یا اکتسابی) باید خودداری شود.

تجویز این دارو در بیماران تحت درمان با داروهای سرکوب‌گر سیستم ایمنی (مثلاً دوزهای بالای کورتیکواستروئیدها) یا در بیمارانی با سل

و یک ویال حلال به بازار عرضه شده است. بهای هر دوز این واکسن ۱۵۰ دلار است. دوره حفاظتی واکسن مشخص نیست و حداکثر دوره پیگیری اثر آن ۳/۲ سال بوده است. این دارو بایستی در درجه حرارت منهای ۱۵ درجه سانتی‌گراد یا حتی کمتر نگهداری شود. حلال واکسن بایستی جداگانه و در درجه حرارت اطلاق نگهداری شود (یا در داخل یخچال و در حرارت ۸-۲ درجه سانتی‌گراد). واکسن حل شده اگر ظرف ۳۰ دقیقه تزریق نشود بایستی دور انداخته شود و بایستی برای منجمد ساختن آن نیز اقدام کرد.

فعال درمان نشده و نیز در خانم‌های باردار منع شده است.

همانند بسیاری از واکسن‌ها بایستی داروهایی مثل اپی‌نفرین ۱/۱۰۰۰ در دسترس باشد تا بتوان در صورت بروز شوک آنافیلاکتیک بلافاصله از آن‌ها استفاده کرد.

شایع‌ترین عارضه جانبی واکسن عبارتند از: واکنش در محل تزریق از قبیل قرمزی، درد، تورم، هماتوم، خارش. بیماران واکنش‌های سیستمیکی مثل سردرد، عفونت‌های تنفسی، تب، رینیت، سندرم شبه آنفلوآنزا و اسهال را نیز گزارش کرده‌اند. این واکسن در ویال‌های حاوی یک دوز واکسن

زیر نویس‌ها

۱. مهارکننده‌های P-gP: ریتوناویر و سیکلوسپورین

2. Glucaon Like Peptide-1
3. Glucose dependent Insulinotropic Polypeptide
4. Nicotine Replacement Therapy
5. Histone de acetylase
6. International Normalized Ratio

منابع

1. Gonzales D. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor Partial agonist Vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. JAMA 2006; 296: 47-55.
2. Koutsky LA. Quadrivalent Vaccine against Homan Papiloma virus to prevent High-grade cervical lesions. N Eng J Med 2007; 356(19): 1915-1918.
3. Mancano MA. New Drugs 2006. Pharmacy times April 2007 122-134.
4. McMahon GTmd Arky RA. Inhaled Insulin for Diabetes Mellitus. N. Eng J Med 2007 356(5); 497-502.
5. OXman MN. A Vaccine to Prevent herpes Zoster and Postherpetic neuralgia in older adults. N. Eng J Med. 2005 352: 2271-2284.
6. www.drugs.com/pro/ranexa

