

ایمتی نیب (Imatinib) درمان پیشرفته برای CML و GIST

دکتر نیما فائق

فارماکولوژیست

■ مقدمه

تکثیر سلول‌های طبیعی و رشد طبیعی بافت به وسیله مکانیسم‌هایی تنظیم می‌شود ولی تکثیر سلول‌های سرطانی توسط این مکانیسم‌های تنظیم‌کننده کنترل نمی‌شود. وجه تمایز سلول‌های سرطانی از سلول‌های طبیعی بیشتر از آن که تفاوت در سرعت تکثیر باشد کنترل نشدن تکثیر آن‌ها می‌باشد. بعضی از سلول‌های طبیعی مثل سلول‌های عصبی توانایی تقسیم و تکثیر نداشته یا خیلی کم دارند ولی سایر سلول‌های بدن مثل سلول‌های مغز

استخوان و اپی‌تلیوم دستگاه گوارش توانایی تقسیم سریع و مداوم دارند. بعضی از سلول‌های سرطانی مثل تومورهای پلاسما سل به آهستگی تکثیر شده و بعضی مثل سلول‌های لنفوم بارکیت سریع تکثیر می‌شوند. بنابراین بیان این که سلول‌های سرطانی سریع‌تر از سلول‌های طبیعی تکثیر می‌شوند در کل صحیح نمی‌باشد. نکته مهم درباره سلول‌های سرطانی، تفاوت در سرعت تقسیم شدن آن‌ها در مقایسه با سلول‌های طبیعی نیست بلکه نکته مهم این است که تکثیر آن‌ها تحت مکانیسم‌های کنترل

سلول‌های سرطانی را متوقف می‌کند. این دارو به بدن کمک می‌کند که علیه نوعی سرطان موسوم به CML یا GIST (تومور استرومال معده روده‌ای) پیکار کند. CML یک بیماری است که در آن، بدن تعداد زیادی سلول‌های سفید خونی غیرطبیعی می‌سازد که باعث ضعیف شدن بیشتر بدن و احساس ضعف و خستگی می‌شود. ایم‌تی‌نیب به بدن کمک می‌کند که تولید این سلول‌های سفید خونی غیرطبیعی را متوقف کند. GIST گروهی از سلول‌های سرطانی هستند که رشد خود را در دیواره معده، روده یا رکتوم آغاز می‌کنند. ایم‌تی‌نیب به بدن کمک می‌کند که ساخته شدن این سلول‌های غیرطبیعی را متوقف کند.

CML از انتقال دوجانبه بین کروموزم‌های ۹ و ۲۲ نتیجه می‌شود که ایجاد کروموزم فیلادلفیا می‌کند. این کروموزوم منجر به تولید سرشتی تایروزین کیناز غیرطبیعی (BCR-ABL) می‌شود که به نوبه خود رشد سلول‌های لوکمیک را پیام‌رسانی می‌کند. ایم‌تی‌نیب مزایای یک مهارکننده جدید تایروزین کیناز است که تایروزین کیناز غیرطبیعی (BCR-ABL) را مهار می‌کند و لذا باعث مهار تکثیر و اینداکشن آپوپتوزیس در سلول‌های BCR-ABL می‌شود. لوکمیای میلوجنوس مزمن می‌تواند در مراحل بالینی مختلف باشد. اغلب بیماران در مرحله مزمن تشخیص داده می‌شوند. CML می‌تواند به مرحله accelerated و بالاخره به کریز انفجاری (blast crisis) از نوع میلوئید یا لنفویید پیشرفت کند که درمان آن مشکل می‌شود.

طبیعی نمی‌باشد.

آنچه باعث تکثیر کنترل نشده سلول‌های تومور می‌شود غیرفعال شدن ژن‌های خاموش‌کننده تومور (tumour suppressor) یا تغییر پروتو-اونکوژن‌ها به اونکوژن‌ها می‌باشد که خاصیت رشد خودمختار را به یک سلول اعطا کرده و منجر به تکثیر کنترل نشده می‌شود که این توانایی می‌تواند با ایجاد تغییرات مختلف از جمله تغییراتی در فاکتورهای رشد و گیرنده‌های آن‌ها یا مسیرهای فاکتور رشد و یا ترانسدیوسرهای سیکل سلولی مثل سایکلین‌ها و cdk's (کینازهای وابسته به سایکلین) و مهارکننده‌های cdk's و غیره ایجاد شود. مسیر انتقال پیام در سلول با فاکتورهای رشد آغاز می‌شود که گیرنده‌های خود را در غشا سلول تحریک کرده و باعث تولید رگولا‌تورهای سیکل سلولی می‌شوند. ایم‌تی‌نیب مزایای مهارکننده انتقال پیام در مسیر کینازها است. این دارو نه تنها PDGF (فاکتور رشد مشتق از پلاکت) را مهار می‌کند بلکه یک کیناز سیتوپلاسمیک به نام BCR/ABLkinase را مهار می‌کند که این تایروزین کیناز عامل انحصاری در پاتوژنز لوکمیای میلوئید مزمن (CML) می‌باشد. ایم‌تی‌نیب برای درمان CML تایید شده است که به طور مستقیم باعث مهار پیام‌رسانی از طریق گیرنده تایروزین کیناز می‌شود.

■ ایم‌تی‌نیب

ایم‌تی‌نیب که قبلاً به نام STI571 نامیده می‌شد نوع جدیدی از داروها است که از رشد سلول‌های سرطانی جلوگیری کرده و رشد

سایتوژنتیک مغز استخوان او ناپایدار شدن کروموزوم فیلا دلفیا را نشان داده است. ایمتی نیب برای درمان CML در blast crisis، مرحله accelerated یا مرحله مزمن در بیمارانی که از درمان با اینترفرون شکست خورده‌اند توصیه می‌شود و میزان بهبودی با توجه به پاسخ‌های هماتولوژیک و سایتوژنتیک (کاهش یا محو شدن کروموزوم فیلا دلفیا) ارزیابی می‌شود.

میزان پاسخ به ایمتی نیب بسته به مرحله CML متغیر است. بهترین پاسخ هماتولوژیک و سایتوژنتیک در بیمارانی است که در مرحله مزمن، درمان می‌شوند. برای مقایسه این دارو با روش‌های قبلی از لحاظ Survival مطالعات انجام نگرفته است. به طوری که اشاره شده ایمتی نیب علیه GIST نیز فعال بوده و برای درمان بیماران مبتلا به GIST غیرقابل جراحی یا متاستاتیک توصیه شده است. قبل از مصرف این دارو باید به موارد زیر توجه شود:

□ آلرژی

باید مشخص شود که بیمار نسبت به ایمتی نیب آلرژی دارد یا نه. باید درباره آلرژی بودن بیمار به مواد دیگر مثل غذاها، پره‌زرواتوها، رنگ‌ها نیز بررسی لازم انجام گیرد.

□ حاملگی

ایمتی نیب در خانم‌های حامله مطالعه نشده است ولی مطالعات در حیوانات نشان داده که این دارو باعث نقص‌هایی در جنین و سایر مشکلات در دوران حاملگی می‌شود. باید قبل از دریافت دارو درباره حامله نبودن بیمار

هیدروکسی اوره و بوسولفان از داروهای ضد سرطان خوراکی هستند که برای تثبیت و ابقا مقدار سلول‌های خونی مصرف می‌شدند قادر به جلوگیری از تکامل تدریجی بیماری نبوده‌اند. پیوند آلوژنیک مغز استخوان تنها روش معالجه کننده است ولی نیاز به دهنده مناسب داشته و مرگ و میر این روش بالا است. بیمارانی که به علت بالا بودن سن خود و نداشتن دهنده مناسب، کاندیدا برای این نوع پیوند نمی‌باشند می‌توانند تحت درمان با اینترفرون آلفا (تنها یا همراه با سیتارابین) قرار بگیرند تا در فاز مزمن باقی بمانند ولی این روش معالجه کننده نمی‌باشد.

به موجب گزارشی خانم ۵۵ ساله‌ای که مبتلا به CML در مرحله مزمن بوده و با توجه به سن ایشان تصمیم گرفته شده که او کاندیدا برای پیوند مغز استخوان نمی‌باشد و بنابراین او را به مدت یک سال تحت درمان با اینترفرون - آلفا قرار دادند. با این درمان بهبودی cytogenetic حاصل نشده و بیمار اظهار داشته که او از روش درمان با اینترفرون متنفر است ولی وضعیت سلامتی او خوب می‌باشد. اونکولوژیست این بیمار تصمیم به متوقف کردن درمان با اینترفرون و آغاز درمان با ایمتی نیب مزیلات گرفته و مطابق گزارش او، بیمار به خوبی این دارو را تحمل کرده و شکایت او از ادم قسمت‌های پایین بدن حداقل بوده که برای درمان این مورد به او فوروزماید تجویز شده است. شش هفته پس از شروع درمان با ایمتی نیب، پاسخ هماتولوژیک ایجاد شده و اسمیر خون محیطی نرمال بوده و ارزیابی

اطمینان حاصل شود.

□ شیردهی

درباره دفع ایم‌تی‌نیب از شیر اطلاعی در دست نیست ولی مصرف آن در دوران شیردهی توصیه نمی‌شود.

□ بچه‌ها

مطالعه روی این دارو فقط روی بیماران بزرگ سال انجام شده و اطلاعات ویژه‌ای که مربوط به مقایسه مصرف ایم‌تی‌نیب در بچه‌ها با سایر گروه‌های سنی باشد وجود ندارد. سالم بودن و سودمندی آن در بچه‌های زیر ۱۸ سال باثبات نرسیده است.

□ افراد مسن

در بیماران مسن اثرات جانبی یا مشکلات متفاوت از افراد جوان ایجاد نکرده است. در افراد مسن احتیاس مایع بیشتر است. افراد مسن به اثرات ایم‌تی‌نیب حساس‌تر هستند.

□ تداخل اثر با داروهای دیگر

الف - داروهای زیر در صورت مصرف هم‌زمان با ایم‌تی‌نیب باعث کاهش مقدار ایم‌تی‌نیب در بدن می‌شوند: کاربامازپین، دکزامتازون، فنوباربیتال، فنی‌توئین، ریفامپین، سنت‌جانز‌ورت (هایپریسین)

ب - داروهای زیر در صورت مصرف هم‌زمان با ایم‌تی‌نیب باعث افزایش مقدار ایم‌تی‌نیب در بدن می‌شوند: کلاری‌ترومایسین، اریترومایسین، ایتراکونازول، کتوکونازول

ج - ایم‌تی‌نیب در صورت مصرف توام با سیکلوسپورین و پیموزاید باعث افزایش مقدار این داروها در بدن شده و احتمال ایجاد غلظت سمی آن‌ها را فراهم می‌کند.

د - ایم‌تی‌نیب می‌تواند در متابولیسم وارفارین دخالت کرده و مشکلات لخته شدن ایجاد کند.

ه - گریپ‌فروت، عصاره گریپ‌فروت و غذاها یا ویتامین‌های حاوی گریپ‌فروت می‌توانند باعث افزایش مقدار ایم‌تی‌نیب در بدن شده و شانس اثرات جانبی با این دارو را افزایش دهند.

□ سایر بیماری‌ها

وجود بعضی بیماری‌ها می‌تواند مصرف ایم‌تی‌نیب را تحت تاثیر قرار دهد. به عنوان مثال آنمی، مشکلات پلاکتی یا مشکلات در سلول‌های سفید خون، می‌تواند تصمیم‌گیری به ادامه درمان با این دارو را مشکل کند. آبله‌مرغان، زونا، بیماری کبد و عفونت نیز در بیمار تحت درمان با ایم‌تی‌نیب می‌تواند مشکل‌زا باشد. در مورد آبله‌مرغان و زونا، خطر بیماری شدید در سایر قسمت‌های بدن وجود دارد. در مورد بیماری کبدی، به علت آهسته شدن متابولیسم دارو در بدن ممکن است اثر ایم‌تی‌نیب افزایش یابد. در مورد عفونت، ایم‌تی‌نیب می‌تواند توانایی بدن برای مقابله با عفونت را کاهش دهد.

□ دوز ایم‌تی‌نیب

دوز این دارو در بیماران مختلف متفاوت است. دوز متوسط آن ۴۰۰ میلی‌گرم از راه خوراکی در روز است. فرم دارویی ایم‌تی‌نیب به صورت کپسول می‌باشد.

□ روش نگهداری ایم‌تی‌نیب

این دارو باید دور از دسترس بچه‌ها باشد. از گرما و نور مستقیم محافظت شود. رطوبت و گرما می‌تواند باعث تجزیه شدن دارو شود.

از داروی تاریخ گذشته استفاده نشود.

□ واکسیناسیون

ایمیتی نیب مقاومت بدن بیمار را پایین می‌آورد و شانس ابتلا به عفونت از طریق ایمن‌سازی (واکسیناسیون) وجود دارد. حتی سایر افرادی که با بیمار زندگی می‌کنند نباید واکسن خوراکی پولیو بگیرند زیرا ممکن است ویروس پولیو را به بیمار منتقل کنند. در صورت نبودن امکان، بیمار باید از ماسک صورت محافظ که بینی و دهان او را بپوشاند استفاده کند.

□ اثر ایمتی نیب بر سلول‌های خون

این دارو به طور موقت تعداد گلبول‌های سفید خون را کاهش می‌دهد و احتمال ابتلا به یک عفونت را افزایش می‌دهد. همچنین تعداد پلاکت‌ها را که برای لخته شدن خون ضروری هستند کاهش می‌دهد. لذا باید اقدامات لازم برای جلوگیری از کاهش عفونت یا خونریزی انجام گیرد.

■ عوارض جانبی ایمتی نیب

ایمیتی نیب نسبتاً خوب تحمل می‌شود ولی بعضی اثرات جانبی قابل توجه دارد. از عادی‌ترین عوارض جانبی آن می‌توان به تهوع، استفراغ، اسهال، ادم، کرمپ‌های عضلانی و بثورات پوستی اشاره کرد. ادم معمولاً با ورم دور چشم، ادم اندام‌های پایین مشخص می‌شود ولی می‌تواند به صورت افوزیون‌های پلورال، آسیت و ادم ریوی نیز دیده شود. احتباس آب غالباً با کم کردن دوز، مصرف مدر و سایر اقدامات ساپورتیو کنترل می‌شود. ایمتی نیب همچنین می‌تواند همراه با سیتوپنی

(عمدتاً نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی) باشد. این اثرات وابسته به دوز هستند و در بیمارانی عادی هستند که مبتلا به accelerated blast crisis، یا لوکمیا میلوئید مزمن هستند. کاهش دوز دارو یا قطع مصرف ایمتی نیب می‌تواند سیتوپنی را کنترل کند.

■ خلاصه و نتیجه‌گیری

CML تقریباً ۲۰ درصد موارد لوسمی (لوکمیا) در بزرگسالان را تشکیل می‌دهد. CML توسط BCR-ABL تایروژین کیناز ایجاد می‌شود که محصول کروموزوم فیلا دلفیا است. دوره بیماری سه مرحله‌ای است: با یک مرحله مزمن که ۳ تا ۶ سال طول می‌کشد و به دنبال آن تبدیل به فاز accelerated و سپس فاز blast می‌شود که مدت کوتاهی دارند. علت CML ترنس - لوکیشن نواحی از ژن‌های BCR و ABL و ایجاد ژن ادغام شده BCR-ABL می‌باشد. در ۹۰ درصد موارد، این حادثه یک انتقال دوجانبه است که موسوم به t(9;22) می‌باشد و کروموزوم فیلا دلفیا را می‌سازد. محصول ژن BCR - ABL یعنی پروتئین BCR - ABL یک تایروژین کیناز فعال با نقش اساسی در تنظیم رشد سلول بوده و رشد سلول‌های لوسمیک را پیام‌رسانی می‌کند. ایمتی نیب مزایات مهارکننده انتخابی این کیناز است. این دارو در ۹۵ درصد بیماران مبتلا به CML ایجاد پاسخ هماتولوژیک و در ۶۰ درصد آن‌ها ایجاد پاسخ سائتوژنتیک می‌کند. پس از ۱۸ ماه فالوآپ، CML به مراحل accelerated یا blast پیش‌روی نکرده و ۹۵ درصد بیماران زنده مانده‌اند. ایمتی نیب ایجاد

منابع

1. Kantarjian, H et al. Hematologic and cytogenetic responses to Imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia, *The New England Journal of Medicine*, 2003; 346: 645-652.
2. Rang, HP et al, Imatinib mesylate, in: *Pharmacology*, 2003; 706-707.
3. Yang, KY. et al. Imatinib mesylate, in: *Blueprints notes and cases, pharmacology*, 2004; 158-159.
4. http://www.nlm.nih.gov/me_dlineplus/druginfo/uspdi/500297.html (2002)

پاسخ های سایتوژنتیک و هماتولوژیک در بیماران می کند که در مرحله مزمن CML بوده و درمان با اینترفرون در آن ها با شکست مواجه شده است.

ایمتی نیب ۹۸ درصد از راه خوراکی جذب می شود و فرم دارویی برای تزریق داخل وریدی ندارد. این دارو در کبد متابولیزه شده (عمدتاً توسط CYP3A4) و تبدیل به متابولیت فعال می شود. متابولیت ها از طریق مدفوع دفع می شوند. موقع مصرف ایمتی نیب با داروهای مهار کننده CYP3A4 باید احتیاط شود که باعث افزایش سمیت ایمتی نیب می شوند. خود ایمتی نیب می تواند کلیرنس سایر داروها را که سوبسترای CYP3A4 هستند (مثل مهار کننده های HMG COA – reductase و وارفارین) مهار کند.

