

داروهای گوارشی تایید شده توسط FDA

در سال ۲۰۰۸

دکتر احمد محمدی^۱، دکتر اعظم شاهسنایی^۲

۱. دستیار فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲. دکتر داروساز

همچون گیرنده‌های سلولی عمل می‌کنند، از زیر واحدهای α و β ساخته شده‌اند و به علت ایجاد هترودیمر، تنوع ساختمانی و عملکردی فراوان دارند (تاکنون حداقل ۱۶ نوع زنجیره α و ۸ نوع زنجیره β شناخته شده است). دو گیرنده معروف از این دسته $\alpha_4\beta_1$ و $\alpha_4\beta_7$ هستند که در سطح لنفوسیت‌ها و منوسیت‌های فعال شده یافت می‌شوند. $\alpha_4\beta_1$ در واقع لیگاند گیرنده دیگری به نام VCAM-1^۲ است که در سطح سلول‌های اندوتلیال عروقی فعال شده ظاهر می‌گردد. بر هم کنش $\alpha_4\beta_1$ موجود بر سطح لنفوسیت‌های T با VCAM-1 موجود بر

■ Natalizumab (Tysabri)

□ کاربرد

بیماری کرون (Crohn's disease)

□ اطلاعات عمومی

یک آنتی‌بادی تک درمانی انسانی شده (humanized monoclonal antibody) است که متعلق به گروهی به نام مهارکننده‌های آلفا-۴ اینتگرین^۱ است. اینتگرین‌ها مولکول‌هایی هستند که در اتصال سلول به ماتریکس خارج سلولی و سلول‌های مجاور و همچنین در هدایت پیام به داخل سلول نقش دارند. این مولکول‌ها که

سطح آندوتلیوم عروق مغزی نقش مهمی در ورود سلول‌های T به درون CNS دارد. این دارو نخستین بار در سال ۲۰۰۴ در درمان بیماری در افرادی که به اشکال راجعه بیماری دچار هستند، برای کاهش تکرار حملات تایید شد.

هترودیمر دیگر این خانواده $\alpha_4\beta_7$ است که به مولکولی موسوم به MAdCAM-1^3 که در سطح سلول‌های آندوتلیال عروق دستگاه گوارش وجود دارد، متصل می‌شود. این اتصال منجر به لانه‌گزینی سلول‌های T در داخل بافت لنفاوی موجود در پلاک‌های پیر (peyer's patches) می‌شود. مقدار گیرنده MAdCAM-1 در نقاط ملتهب روده افراد مبتلا به بیماری کرون زیادتر می‌گردد و به نظر می‌رسد که این امر در بسیج لکوسیت‌ها به سمت مخاط و به دنبال آن شکل‌گیری پاسخ‌های التهابی مهم باشد.

بیماری کرون یک بیماری التهابی مزمن دستگاه گوارش است که با علایمی چون درد شکم و اسهال همراه است. درمان‌های رایج بیماری شامل استفاده از ۵ - آمینوسالیسیلیک اسید، کورتیکواستروئیدها و آزاتیوپورین است. این درمان‌ها در عده‌ای از کسانی که به شکل شدید بیماری دچار باشند پاسخ نمی‌دهد.

□ مورد مصرف تایید شده

ناتالی زوماب در ژانویه سال ۲۰۰۸ برای مصرف در کسانی تایید شد که به شکل فعال و متوسط یا شدید بیماری کرون مبتلا هستند و به داروهای رایج و هم‌چنین مهارکننده‌های فاکتور نکروزدهنده تومور α ($\text{TNF-}\alpha$) پاسخ نداده‌اند و یا قادر به تحمل آن‌ها نیستند.

□ شکل دارویی و مقدار مصرف

این دارو به شکل ویال‌های ۳۰۰ میلی‌گرمی تغلیظ شده برای انفوزیون وریدی ساخته شده و باید قبل از تجویز رقیق شود. مقدار مصرف ابتدایی دارو ۳۰۰ میلی‌گرم به‌صورت وریدی (طی یک ساعت) هر چهار هفته یک بار است.

□ عوارض جانبی

سررد، عفونت دستگاه تنفسی فوقانی، تهوع آنفلوانزا، درد پشت، خستگی، درد مفاصل، بثورات جلدی و درد حلق - گلو.

□ ملاحظات

از تجویز هم‌زمان ناتالی‌زوماب با سایر تضعیف‌کننده‌های سیستم ایمنی یا مهارکننده‌های $\text{TNF-}\alpha$ باید خودداری کرد. در صورتی که بیمار پس از ۱۲ هفته از آغاز درمان احساس بهبود بالینی نکند باید دارو را قطع کرد.

Tysabri خطر بروز لکوانسفالوپاتی چند کانونی پیش‌رونده^۴ را افزایش می‌دهد. این بیماری یک عفونت ویروسی فرصت‌طلب مغزی است که منجر به مرگ یا ناتوانی شدید می‌شود. به دلیل خطر بروز این عارضه، ناتالی‌زوماب فقط از طریق یک برنامه توزیع محدود در دسترس است و فقط پزشکان، مراکز درمانی و داروسازانی که در این برنامه ثبت شده‌اند و آموزش‌های لازم را دیده‌اند مجاز به تجویز، انفوزیون یا پخش این دارو می‌باشند.

■ Rotavirus Vaccine (Rotarix)

□ کاربرد

گاستروانتریت روتاویروسی ناشی از تیپ‌های G1 و غیر G1 (G3، G4 و G9) در کودکان.

□ اطلاعات عمومی

روتاریکس (Rotarix) یک واکسن ویروسی زنده ضعیف شده می‌باشد که از گونه انسانی ۱۲-۸۹ متعلق به تیپ [8]G1p مشتق شده است. روتاریکس در روده کوچک تکثیر و باعث القای ایمنی می‌شود. هنوز مکانیسم دقیق این دارو در محافظت انسان علیه گاستروانتریت روتاویروسی مشخص نیست.

□ مورد مصرف تایید شده

پیش‌گیری از گاستروانتریت روتاویروسی توسط تیپ‌های مشخص در کودکان و نوزادان.

□ شکل دارویی و مقدار مصرف

روتاریکس به صورت پودرهای لیوفیلیزه تهیه شده و پس از افزودن حلال به صورت خوراکی مصرف می‌شود. واکسیناسیون شامل تجویز دو دوز خوراکی یک میلی‌لیتری است. توصیه می‌شود که تجویز دوز اول از سن شش هفتگی نوزادی آغاز گردد. بین دو دوز باید حداقل ۴ هفته فاصله باشد. تجویز دو دوز باید تا ۲۴ هفتگی کامل شود.

□ عوارض جانبی

عوارض جانبی این واکسن عبارتند از: بی‌تابی تحریک‌پذیری، سرفه، تب، آبریزش بینی، بی‌اشتهایی، اسهال، کم‌آبی بدن و گاستروانتریت.

■ Certolizumab pegol (cimzia)

□ کاربرد

بیماری کرون (crohn's disease)

□ اطلاعات عمومی

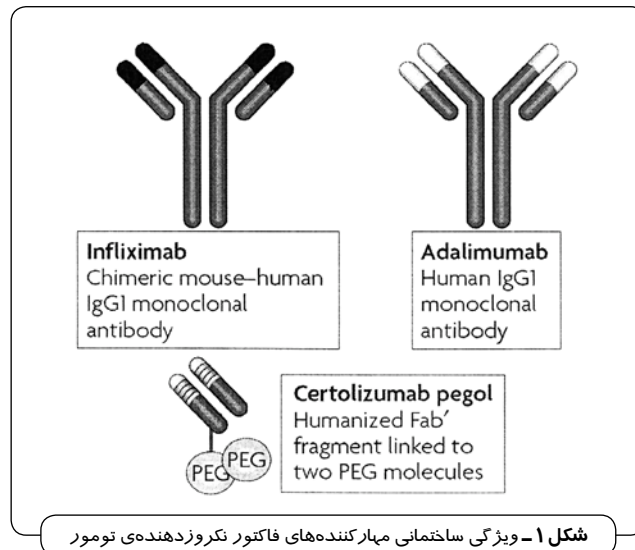
سیمزیا یک قطعه Fab از یک آنتی‌بادی انسانی شده نو ترکیب است که به صورت انتخابی TNF- α

انسانی را مهار می‌کند. برای افزایش نیمه عمر این دارو آن را با یک قطعه ۴۰ کیلو دالتونی پلی‌اتیلن گلیکول کونژوگه کرده‌اند.

همان‌طور که در توضیحات داروی ناتالی زوماب هم ذکر شد، برخی افراد مبتلا به اشکال شدید بیماری کرون به درمان‌های رایج این بیماری پاسخ نمی‌دهند. با معرفی داروی اینفلیکسیماب (Infliximab) در اواخر دهه ۹۰ میلادی پیشرفت مهمی در این زمینه حاصل شد. این دارو یک آنتی‌بادی تک دودمانی انسانی - موشی^۵ علیه TNF- α است که دارای نواحی ثابت (Fc) انسانی و نواحی متغیر (Fab) موشی است. به دنبال آن، دیگر داروهای مهارکننده TNF- α هم‌چون آدالیموماب (adalimumab) (یک IgG1 کاملاً انسانی) ساخته شد و در نهایت، در آوریل سال ۲۰۰۸ سیمزیا به تایید رسید. شواهد بسیاری حاکی از آن است که بیماری کرون در اثر پاسخ اغراق‌آمیز سلول‌های T به اجزای ساختمانی فلور میکروبی طبیعی مخاط دستگاه گوارش به وجود می‌آید. این پاسخ منجر به رها شدن سیتوکین‌های پیش‌التهابی^۶ نظیر TNF- α می‌گردد. سیمزیا هم TNF- α محلول و هم TNF- α پیوسته به غشا را خنثی می‌کند ولی به دلیل نداشتن FC، برخلاف اینفلیکسیماب (Infliximab) و آدالیموماب (adalimumab) باعث تثبیت کمپلمان و سمیت سلولی با واسطه آنتی‌بادی نمی‌شود (شکل ۱).

□ مورد مصرف تایید شده

سیمزیا برای کاهش علائم و نشانه‌های بیماری کرون و نیز حفظ پاسخ بالینی در بیماران بزرگسالی که به شکل متوسط تا شدید بیماری مبتلا هستند



Alvimopan (Entereg) ■

□ کاربرد

ایلئوس پس از عمل جراحی

□ اطلاعات عمومی

آلویموپان یک آنتاگونیست قوی و اختصاصی گیرنده‌های مو - اوبیویدی انسانی است. این دارو به شکل خوراکی وجود دارد. قطبیت بالا و شکل دویونی (Zwitterionic) مولکول این دارو مانع از جذب آن از دستگاه گوارش و عبور از سد خونی - مغزی می‌شود. مطالعات بالینی نشان داده که تجویز خوراکی دارو می‌تواند بدون این که اثرات ضددرد مورفین را تغییر دهد مانع از اثرات آن بر دستگاه گوارش شود. اوبیویدهای اندوژن و اگزوژن باعث کاهش حرکات و ترشحات دستگاه گوارش می‌شوند.

و به درمان‌های معمول پاسخ کافی نداده‌اند به کار می‌رود.

□ شکل دارویی و مقدار مصرف

این دارو به شکل پودر تهیه شده که پس از حل کردن به صورت زیر پوستی تجویز می‌شود. دوز پیشنهادی اولیه این دارو ۴۰۰ میلی‌گرم در ابتدا (به صورت دو تزریق زیرجلدی ۲۰۰ میلی‌گرمی) و سپس همین مقدار در هفته‌های دوم و چهارم می‌باشد. در افرادی که به سیمزیا پاسخ بالینی نشان دهند، ۴۰۰ میلی‌گرم دارو هر ۴ هفته یک بار به عنوان دوز نگهدارنده تجویز می‌شود.

□ عوارض جانبی

عوارض جانبی این دارو عبارتند از: عفونت دستگاه تنفسی فوقانی، عفونت دستگاه ادراری درد مفاصل، درد شکم، اسهال و انسداد روده.

ایلئوس (Ileus) نقص موقتی است که در عملکرد دستگاه گوارش به وجود می‌آید و تقریباً در همه افرادی که تحت عمل جراحی عمده روده‌ها (Major bowel surgery) قرار گیرند، دیده می‌شود. نتیجه این حالت احساس ناراحتی در شکم تهوع و استفراغ است و در کل باعث طولانی شدن زمان بستری بیمار می‌گردد.

پاتوفیزیولوژی ایلئوس پس از عمل (postoperative ileus: POI) بسیار پیچیده است و یکی از عوامل دخیل در آن فعال شدن گیرنده‌های مو- اوپیویدی توسط اوپیویدی اندوژن که در پاسخ به استرس جراحی آزاد شده‌اند و یا اوپیویدهای اگزوژنی است که درمان معمول ضد درد پس از این قبیل جراحی‌ها هستند. فعال شدن این گیرنده‌های محیطی تون ماهیچه‌های گوارشی را افزایش داده و حرکات پیش‌برنده (propulsive) را کاهش می‌دهد.

با تجویز نالوکسان یا نالمفن (Nalmefene) می‌توان اثرات منفی اوپیویدها بر دستگاه گوارش را خنثی کرد ولی بدن آن‌ها این است که به سیستم عصبی مرکزی هم وارد می‌شوند و اثرات ضد درد اوپیویدها را خنثی می‌کنند. راه حل این مشکل ساخت آنتاگونیست‌های محیطی گیرنده‌های مو- اوپیویدی بود و آلوموپان اولین و تنها داروی مورد تایید FDA در این گروه و تا این زمان می‌باشد.

□ مورد مصرف تایید شده

آلوموپان در بیمارانی که به دلیل ابتلا به آناستوموز^۷ اولیه تحت عمل جراحی قطع و برداشتن قسمتی از روده کوچک یا بزرگ قرار گرفته‌اند، جهت تسریع زمان عبور دستگاه گوارش به کار می‌رود.

□ شکل دارویی و مقدار مصرف

آلوموپان به صورت قرص‌های خوراکی تهیه شده است. دوز پیشنهادی اولیه این دارو ۱۲ میلی‌گرم نیم تا پنج ساعت قبل از عمل جراحی می‌باشد و به دنبال آن، ۱۲ میلی‌گرم دو بار در روز پس از جراحی تا حداکثر ۷ روز و یا تا زمان ترخیص بیمار تجویز می‌شود. بیمار نباید این دارو را بیشتر از ۱۵ روز از دریافت کند.

□ عوارض جانبی

عوارض جانبی این دارو عبارتند از: یبوست نفخ، هیپوکالمی، سوهاضمه، کم‌خونی، احتباس ادرار و درد پشت.

□ ملاحظات

این دارو تنها برای استفاده کوتاه‌مدت (حداکثر ۱۵ روز) در بیماران بستری در بیمارستان تجویز می‌شود. استفاده از آلوموپان در بیمارانی که قبل از تجویز این دارو بیش از ۷ روز بی‌پایی از دوزهای درمانی اوپیویدها استفاده کرده‌اند ممنوع است.

■ Granisetron (Sancuso)

□ کاربرد

تهوع و استفراغ شیمی‌درمانی

□ اطلاعات عمومی

زفت جلدی^۸ Sancuso آنتاگونیست انتخابی گیرنده ۵- هیدروکسی‌تریپتامین ۳ (5HT₃) است. بسیاری از داروهای شیمی‌درمانی باعث آزاد شدن سروتونین از سلول‌های انتروکرومافینی مخاطی می‌شوند که این سروتونین با تحریک گیرنده‌های 5HT₃ باعث استفراغ می‌گردد. اثر ضد استفراغ

مدت ۷ روز و در هر روز ۳/۱ میلی گرم دارو آزاد می‌کند. زفت جلدی باید حداقل ۲۴ ساعت و حداکثر ۴۸ ساعت قبل از شیمی‌درمانی بر روی قسمت خارجی - بالایی بازو چسبانده شود. مدت استفاده از این شکل دارویی را می‌توان برحسب طول مدت شیمی‌درمانی تعیین کرد که حداقل تا ۲۴ ساعت پس از شیمی‌درمانی یا به‌طور کلی تا ۷ روز می‌باشد.

□ عوارض جانبی

عوارض جانبی این دارو عبارتند از: دردشکمی اسهال، افزایش یا کاهش فشارخون، گیجی بی‌خوابی و سردرد(۱).

گرانیسترون ناشی از مهار گیرنده‌های محیطی و مرکزی 5HT₃ است. این گیرنده‌ها در محیط بر روی پایانه‌های آوران عصب واگ و در مرکز در ناحیه شیمیایی استفراغ (CTZ)^۹ قرار گرفته‌اند.

□ مورد مصرف تایید شده

Sancuso برای پیش‌گیری از تهوع و استفراغ ناشی از رژیم‌های دارویی ضدسرطان که اثر استفراغ‌زایی شدید یا متوسط دارند و رژیم درمانی تا ۵ روز متوالی ادامه می‌یابد، به‌کار می‌رود.

□ شکل دارویی و مقدار مصرف

Sancuso به‌صورت زفت جلدی حاوی ۳۴/۳ میلی گرم گرانیسترون تهیه شده است که به

زیرنویس

1. Integrin
2. Vascular Cell Adhesion Molecule-1.
3. Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1.
4. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy.
5. Chimeric Mouse-human Monoclonal Antibody.

۶. سایتوکین‌های پیش‌التهابی (proinflammatory cytokines) سیتوکین‌هایی هستند که به‌صورت سیستمیک منجر به برانگیخته شدن التهاب می‌شوند مثل اینترلوکین - ۱ و TNF- α

۷. اناستوموز (Anastomosis) برقرار شدن ارتباط بین دو ساختار را می‌گویند. این ارتباط معمولاً بین ساختارهای لوله‌ای توخالی مثل عروق یا روده‌ها برقرار می‌شود.

8. Transdermal Patch.
9. Chemoreceptor Trigger Zone.

منابع

1. www.centerwatch.com
۲. یاری ر. زرگر م (مترجم). بیوشیمی انتقال و تنظیم پیام در سلول. گرهارد راوس. تهران: انتشارات نامدار؛ ۱۳۸۴: ۳۲۳-۳۲۲.
3. Meland GY, Targan SR, Yasothan U. Certolizumab pegol. Nat Rev Drug Disc 2008; 7: 641-642.
4. Delaney CP, Yasothan U, Kirkpatrick P, Alvimopan. Nat Rev Drug Disc 2008; 7: 727-728.