

## داروهای جدید تایید شده FDA در سال ۲۰۰۳ «قسمت اول»

دکتر فرشاد روشن ضمیر

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### اهداف خودآموزی

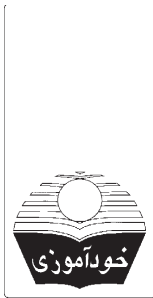
بعد از مطالعه این مقاله باید بتوانید:

- ۱- در مورد کاربردهای بالینی داروهای جدید تایید شده توسط FDA در سال ۲۰۰۳ بحث کنید.
- ۲- مکانیسم اثر داروها را توضیح دهید.
- ۳- تداخلات دارویی شایع یا بااهمیت این داروها را ذکر نمایید.
- ۴- مهم ترین عوارض جانبی داروهای جدید را فهرست کنید.
- ۵- توصیه های لازم در مورد هر دارو را برای بیماران شرح دهید.

### ■ مقدمه

۲۰۰۳ وارد بازار گردیدند. بنابراین، در مجموع ۲۸ ملکول دارویی جدید در سال ۲۰۰۳ روانه بازار دارویی ایالات متحده گردید (فهرست این داروها و نیز نام سازندگان، نام ژنریک و کاربرد بالینی مورد تایید هر کدام در جدول شماره ۱ درج گردیده است).

در سال ۲۰۰۲ میلادی FDA، بیست و یک (۲۱) ملکول جدید (NMEs) را برای مصارف درمانی مورد تایید قرار داد. علاوه بر این ۶ مولکول جدید دیگر و یک عامل بیولوژیک که قبل از سال ۲۰۰۲ توسط FDA تایید شده بودند در طول سال



جدول ۱ - تعدادی از داروهای جدید که در سال ۲۰۰۳ در ایالات متحده تایید و روانه بازار شدند.

نام دارو	نام تجارتي	کمپانی سازنده	کاربرد بالینی	شکل دارویی
Abarelax	Plenaxis	Praecis	سرطان پروستات	آمپول ۱۰۰ میلی گرمی
Alfuzocin	Uroxatral	Sanofi	BPH	قرص پیوسته رهش ۱۰ میلی گرمی
Aprepitant	Emend	Merck	جلوگیری از تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی	کپسول ۸۰ و ۱۲۵ میلی گرمی
Epinalstine	Elestat	Allergan	جلوگیری از خارش چشم ناشی از آلرژی	قطره چشمی
Gefitinib	Iressa	Astra - Zeneca	Non - small cell lung cancer	قرص ۲۵۰ میلی گرمی
Ibandronate	Bovina	Roche	اوستوپوروز (درمان و پیشگیری)	قرص ۲/۵ میلی گرمی
Memantine Hcl	Namenda	Forest lab's	آلزایمر متوسط تا شدید	قرص ۵ و ۱۰ میلی گرمی

#### □ کاربرد بالینی

در مردانی که گرفتار سرطان پروستات پیشرفته باشند و نتوان داروهای آگونیست LHRH برای آنها توصیه نمود و نیز بیمارانی که حذف بیضه‌ها از طریق جراحی را نپذیرند (به منظور حذف منبع تهیه هورمون آندروژن) برای سلول‌های سرطانی پروستات که به کمک هورمون تستوسترون رشد سرطانی خود را ادامه می‌دهند، این دارو به عنوان آنتاگونیست LHRH توصیه می‌شود.

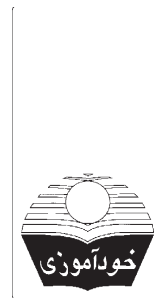
#### □ فارماکولوژی و فارماکوکینتیک

Abarelax مستقیماً باعث کاهش ترشح LH و FSH شده منجر به توقف ترشح تستوسترون از

تعدادی از این داروها در این شماره ماهنامه رازی و تعدادی دیگر از آنها در شماره‌های بعدی از نظرتان خواهد گذشت.

#### ■ Abarelax (نام تجارتي: Plenaxis، محصولی از Praecis Pharma)

این دارو یک آنتاگونیست هورمون آزادکننده LH (هورمون لوتئینه‌کننده) است که به عنوان داروی خط دوم برای مقابله با سرطان پروستات مورد تایید FDA قرار گرفت. علت قرار گرفتن آن در گروه داروهای خط دوم، عوارض جانبی، تداخلات دارویی و محدودیت‌های بعد از عرضه دارو به بازار است.



بیضه‌ها می‌گردد.

این دارو به آهستگی جذب شده به نحو گسترده‌ای در بدن توزیع می‌شود. متابولیت‌های عمده آن از هیدرولیز اتصالات پپتیدی دارو شکل می‌گیرند. به نظر نمی‌رسد که آنزیم‌های سیتوکروم P450 در متابولیسم آن دخالت داشته باشند. بعد از تزریق عضلانی، حدود ۱۰ درصد دارو به صورت تغییر نیافته از ادرار خارج می‌شود.

#### □ موارد منع مصرف

بیماران حساس به دارو و اجزای متشکله آن در سوسپانسیون Abarelix و خانم‌های حامله (در صورت تجویز در زنان باردار خطراتی جنین آن‌ها را تهدید می‌کند) نباید این دارو را مصرف کنند.

#### □ هشدارها و احتیاطات

در کارآزمایی‌های بالینی انجام شده با این دارو، واکنش‌های آلرژیک فراگیر به طور ناگهانی (دقایق اولیه پس از تزریق) مشاهده شده است (۳/۷ درصد بیماران تحت بررسی دچار این عوارض گردیدند). واکنش‌های آلرژیک مشاهده شده شامل: کهیر، خارش، افت فشار خون و سنکوپ بوده است.

در مجموع با افزایش و تداوم دوره‌های درمان از کارآیی آن کاسته می‌شود. معیار این قضاوت نارسایی در رساندن تستوسترون سرم به سطحی پایین‌تر از ۵۰ ng/dl می‌باشد. در بیماران که وزن آن‌ها بیش از ۱۰۰ کیلوگرم باشد، کاهش

کارآیی دارو چشمگیرتر بوده است.

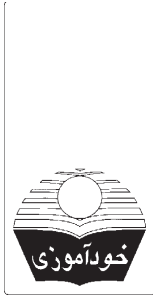
#### □ تداخلات دارویی

در مورد تداخل این دارو با سایر داروها بررسی رسمی صورت نگرفته، البته خاطرنشان شده است که در متابولیسم دارو آنزیم سیتوکروم P450 مداخله‌ای ندارد اما با توجه به این که این دارو اتصال پروتئینی بالایی دارد (۹۶ تا ۹۹ درصد). بنابراین، می‌توان احتمال تداخل در اثر آن را با داروهایی که آن‌ها هم میل زیادی برای اتصال به پروتئین‌های پلاسما دارند، پیش‌بینی نمود، این نکته در طول زمان و یا گسترده شدن مصرف Abarelix مشخص می‌شود.

#### □ عوارض جانبی

بیمارانی که نسبت به این دارو واکنش آلرژیک فراگیر نشان دادند، زمان آشکار شدن عارضه‌شان تا ۸ دقیقه بعد از تزریق بود. با افزایش دفعات تجویز دارو، خطر بروز چنین واکنشی زیاد می‌شود. حدود ۰/۵ درصد بیماران در طول کارآزمایی‌های بالینی دچار افت فشار خون و سنکوپ گردیدند. توصیه شده که این دارو را برای بیمارانی که امکان بروز آثار ناخواسته طبی در آن‌ها وجود دارد، تجویز نکنند.

آن دسته از بیماران را که هم‌زمان با این دارو تحت درمان با داروهایی هستند که می‌توانند فاصله QT را تا حد بیش از ۴۵۰ هزارم ثانیه طولانی کنند، باید از فهرست دریافت‌کنندگان



داروسازان بیمارستانی بایستی علاوه بر آگاهی از فرآیند دریافت، تحویل و پایش بیماران تحت درمان با این دارو و نیز محدودیت اعمال شده آگاهی داشته باشند. پزشکانی که اسامی آن‌ها توسط کمپانی سازنده دارو ثبت شده و در فهرست Plenaxis Prescriber Registry قرار دارند، می‌توانند نسبت به تجویز دارو اقدام نمایند.

#### □ پایش بیماران

بیماران تا ۳۰ دقیقه پس از هر تزریق Abrelix بایستی تحت نظر باشند. در صورت بروز نشانه‌های حساسیت، باید اقدامات حمایتی برای آن‌ها انجام گیرد: بالا قرار دادن پاهای بیمار، اکسیژن، تسزریق وریدی مسایعات، آنتی‌هیستامین‌ها، کورتیکوستروئیدها و اپی نفرین.

تجویز Abarelux بایستی با اندازه‌گیری میزان غلظت سرمی تستوسترون درست قبل از تزریق (آغاز درمان)، روز ۲۹ و هر ۸ هفته یک‌بار انجام گیرد.

ترانس‌آمیناز سرمی قبل از درمان و به تناوب پس از آغاز آن بایستی اندازه‌گیری شود. همچنین میزان آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA) قبل و بعد از درمان بایستی اندازه‌گیری گردیده و تحت نظر باشد.

بیماران از نظر بروز واکنش یا عوارضی که در بالا به آن اشاره شد، بعد از آغاز درمان باید تحت نظر قرار داشته باشند.

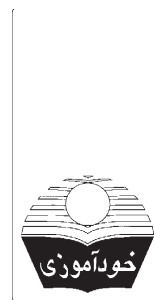
Abarelux خارج‌نماینده از داروهایی که موجب طولانی شدن فاصله QT می‌شوند، داروهای زیر قابل ذکر هستند: داروهای ضد آریتمی دسته IA (مثل کینیدین و پروکایین‌آمید) و داروهای ضد آریتمی دسته III (مثل: آمیودارون و Sotalol).

اندازه‌گیری Strict تستوسترون سرم در این بیماران هشدار دهنده است. عملکرد کبدی با آزمون‌های مناسب بایستی تحت پایش قرار گیرد. سطح سرمی ترانس‌آمیناز بایستی قبل از درمان و به صورت متناوب در حین درمان بایستی اندازه‌گیری شود.

درمان طولانی با آنتاگونیست‌های GnRH (هورمون‌های آزادکننده گونادوتروپین) و نیز آگونیست‌های LHRH ممکن است منجر به کاهش تراکم مواد معدنی استخوان (BMD) گردد. بنابراین، انجام سنجش تراکم مواد معدنی استخوان توصیه شده است.

#### □ مقدار مصرف

دوز توصیه شده ۱۰۰ میلی‌گرم است که به صورت تزریق داخل عضلانی در روزهای اول، پانزدهم و بیست و نهم اولین ماه درمان و پس از آن هر ۴ هفته یک‌بار انجام می‌گیرد. به دلایل ایمنی (Safety) عرضه دارو به بازار با این محدودیت همراه بوده که بیماران مناسب برای دریافت دارو بایستی توسط پزشک معالج از طریق تلفن (که برای این کار اختصاص یافته است) به مراکز مرتبط معرفی شوند.



### □ مشاوره با بیماران

بیماران بایستی آگاه شوند که داروی دریافتی آن‌ها (Abarelix) موجب کاهش میزان هورمون مردانه (تستوسترون) سرمی می‌شود. این کاهش جهت درمان آن‌ها و محروم کردن سلول‌های سرطانی از یک عامل ضروری برای رشدشان امری لازم و مفید به شمار می‌آید. بیماران بایستی آگاه شوند که این دارو در موارد نادری با عوارض آلرژیک گاه خطرناک همراه است، بعضی از علائم این حساسیت عبارتند از: افت فشار خون، از حال رفتن، ورم صورت، پلک، زبان یا حنجره، آسم، حس خس سینه، احساس فشردگی در قفسه سینه و ... بیماران باید بدانند که احتمال بروز عوارض جدی با هر بار تزریق این دارو بیشتر می‌شود و عارضه حساسیت ظرف دقایقی بعد از تزریق ظاهر خواهد شد. بنابراین، آنان بایستی تا نیم ساعت بعد از تزریق در همان محل (که امکان عرضه مراقبت‌های لازم وجود دارد) باقی بمانند. بیماران در صورت احساس گرما، قرمزی چهره، دوار سر یا مشکل در بلع مراتب را اطلاع دهند. مصرف این دارو برای زنان تایید نشده است. در صورت مصرف آن در زن‌های باردار، می‌تواند موجب مرگ جنین بشود، دارو در شیر ترشح می‌شود. از بیمار باید پرسید که آیا خودیا بستگانش (درجه اول) دارای QT با فاصله طولانی هستند؟ و نیز از آن‌ها در مورد داروهایی که مصرف می‌کنند (اعم از داروهای

نسخه‌ای، OTC، ویتامین‌ها و مکمل‌های گیاهی) باید سؤال شود.

بروز کاهش مواد معدنی استخوان با طولانی شدن درمان محتمل است، این اتفاق می‌تواند در صورت عدم توجه به پوکی استخوان منجر شود. پزشک معالج بایستی این عارضه را تحت نظر داشته باشد.

عارضه جانبی شایع دارو: برافروختگی، بی‌خوابی، درد، بزرگ شدن پستان‌ها و یبوست است.

### ■ Alfuzocin Hcl نام تجارتي:

#### (Uroxatral محصول Sanofi)

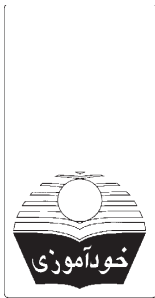
آنتاگونیست انتخابی گیرنده  $\alpha_1$  آدرنرژیک است که از نظر کارایی و ایمنی آن را همانند Tamsulosin (Flumax) ارزیابی کرده‌اند.

### □ کاربرد بالینی

آلفوزوسین هیدروکلراید به صورت قرص پیوسته رهش برای درمان علامتی بزرگی خوش خیم پروستات (BPH) تایید گردیده است. برخلاف سایر (اکثر) داروهای این دسته، آلفوزوسین برای کنترل فشار خون تایید نشده است.

### □ فارماکولوژی و فارماکوکینتیک

سیمپتوم‌های همراه با BPH مثل تکرر ادرار، nocturia، جریان ضعیف ادرار، سوزش و عدم تخلیه کامل مثانه با اندازه پروستات و تون عضلات صاف در بخش پایینی مجرای ادراری



CYP3A4 از قبیل: کتوکونازول، ایتراکونازول و Ritonavir، منع شده است (بالا بردن سطح خونی آلفوزوسین). مصرف این دارو در کسانی که حساسیت شناخته شده به این دارو یا اجزا به کار رفته در فرمول آن دارند نیز منع شده است.

#### □ هشدارها و احتیاطات

کارسینومای پروستات و BPH موجب بروز سیمپتوم‌های مشابهی می‌شوند. بنابراین، بایستی قبل از آغاز درمان بیماران به دقت معاینه شده و فقط گرفتاران BPH تحت درمان با این دارو قرار گیرند.

#### □ تداخلات دارویی

مصرف این دارو با سایر داروهای آلفا بلاکر توصیه نمی‌شود (هر چند تداخلی در این مورد گزارش نشده است).

چون آنزیم اصلی کبد در متابولیسم آلفوزوسین، ایزوفرم CYP3A4 است، بایستی از مصرف هم‌زمان آن با مهارکننده‌های قدرتمند این آنزیم خودداری شود.

آلفازوسین موجب افزایش Cmax و AUC دیتیازم تا حدود ۴۰ درصد می‌گردد. مصرف مستمر روزانه یک گرم سایمتیدین هم‌زمان با آلفازوسین غلظت پلاسمایی حداکثر و میزان سطح زیر منحنی آن را تا حدود ۲۰ درصد بالا می‌برد.

تجویز هم‌زمان آلفازوسین و آنتولول موجب کاهش معنی‌دار فشار خون خواهد شد.

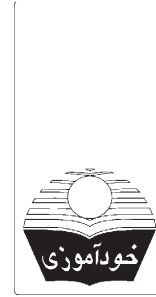
مرتبط است. تون عضلات صاف از طریق گیرنده‌های  $\alpha$  تنظیم می‌شود. آلفوزوسین تا حدودی همانند تامسولوسین روی گیرنده  $\alpha_1$  اثری انتخابی دارد. انسداد این گیرنده موجب شل شدن عضلات صاف در گردن مثانه و پروستات شده و منجر به بهبود جریان خروجی ادرار و کاهش سیمپتوم‌های BPH می‌گردد.

آلفوزوسین در کبد وسیعاً متابولیزه شده و تنها ۱۱ درصد دوز تجویزی بدون تغییر از ادرار خارج می‌شود. این دارو از سه راه متابولیزه می‌شود: اکسیده شدن، O-demethylation و N-dealkylation. متابولیت‌ها فاقد فعالیت فارماکولوژیک هستند. اتصال این دارو به پروتئین‌های پلاسما حدود ۹۰ درصد است. راه دفعی آلفوزوسین از طریق ادرار و مدفوع است. نیمه عمر حذفی دارو حدود ۱۰ ساعت است. میانگین حداکثر غلظت پلاسمایی (Cmax) و نیز میزان سطح زیر منحنی (AUC)، در بیمارانی که دچار آسیب کلیوی هستند (با شدت‌های مختلف) تا ۵۰ درصد بالا می‌رود.

در بیمارانی که گرفتار اختلال در عملکرد کبدی هستند (در مقایسه با افراد طبیعی)، غلظت پلاسمایی دارو سه تا چهار برابر بالا می‌رود.

#### □ منع مصرف

آلفوزوسین را نباید در بیمارانی با نارسایی کبدی متوسط یا شدید به کار برد. مصرف آن هم‌زمان با داروهای قدرتمند مهارکننده



### □ عوارض جانبی

عوارض جانبی شایع تر دارو عبارتند از: درد شکمی، سوء هاضمه، یبوست، تهوع، ناتوانی جنسی، برونشیت، سینوزیت و فارنژیت. بعد از عرضه دارو به بازار، این عوارض گزارش گردیده‌اند: دانه‌های جلدی، تاکیکاردی، درد قفسه سینه و پریاپیسم. بیمارانی که هم‌زمان در حال مصرف داروهای ضد هیپرتانسیون بوده‌اند، در معرض خطر هیپوتانسیون وضعیتی قرار دارند.

### □ مقدار مصرف

دوز توصیه شده یک قرص ۱۰ میلی‌گرمی پیوسته رهش (ER) در روز است که هر روز در زمان معینی، بعد از غذا مصرف می‌شود. این قرص‌ها نبایستی جویده یا شکسته شوند.

### □ پایش بیمار

بررسی‌های یورو دینامیک (مثل جریان ادرار و حجم ادرار باقیمانده در مثانه) و زیر نظر داشتن سیمپتوم‌های انسدادی، امکان ارزیابی کارایی درمان با آلفوزوسین را فراهم می‌نماید. فشار خون بیمارانی باید تحت نظر باشد تا در صورت وجود هیپرتانسیون، تحت درمان قرار گیرند. با عنایت به این نکته که این گونه بیمارانی بیشتر در معرض بروز عوارض جانبی قرار دارند، به صورت متناوب باید آزمون‌های کبدی انجام گیرد. در صورتی که به مسمومیت ناشی از دارو مشکوک باشیم بایستی فشار خون، ضربانات قلب و ECG مبتلایان به بیماری‌های کرونری با وضعیت قبل

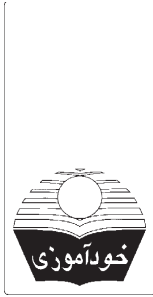
از درمان آن‌ها مقایسه شود.

### □ مشاوره با بیماران

بایستی به بیمار گفته شود که آلفوزوسین یک داروی نسخه‌ای (POM) است که برای تخفیف سیمپتوم‌های BPH در مردان میانسال به کار می‌رود. این دارو با شل کردن عضلات صاف مثانه و پروستات موجب تخفیف آن نشانه‌ها شده و جریان ادرار بهبود پیدا می‌کند. به بیماران باید هشدار داده شود که ممکن است سقوط ناگهانی فشار خون رخ دهد (خصوصاً اگر تحت درمان با داروهای ضد فشار خون باشند) که این مساله - هر چند نادر - می‌تواند موجب گیجی، دوار سر و از حال رفتن بشود. بیماران باید بدانند که سابقه اختلال عملکرد کبدشان را - در صورت وجود - و نیز مصرف داروهای سیستمیک ضد عفونت‌های قارچی یا داروهای ضد ویروسی مهارکننده پروتئاز را به اطلاع پزشک برسانند، زیرا در چنان شرایطی تجویز این دارو - آلفوزوسین - برای آنان مصلحت نیست.

وجود مشکل کلیوی با طولانی کردن فاصله QT و مصرف هر گونه دارویی بایستی به پزشک اطلاع داده شود (اعم از داروهای نسخه‌ای، OTC، ویتامین‌ها و مکمل‌های گیاهی).

از بیماران درباره سابقه فشار خون پایین، آنژین صدری یا سایر مشکلات قلبی آنان باید سؤال شود. برای بیمارانی که فشار خون بالا دارند و از داروی آلفوزوسین استفاده می‌کنند



(ondansetron) و دگزامتازون است که موجب مهار فاز حاد و تاخیری استفراغ ناشی از سیس پلاتین می‌شود.

فراهمی زیستی دارو ۶۰ تا ۷۰ درصد است. ظرف حدود ۴ ساعت به T<sub>max</sub> می‌رسد و تحت تاثیر غذا قرار نمی‌گیرد. میزان اتصال آن به پروتئین‌های پلاسما بیش از ۹۵ درصد است. حجم توزیع بزرگی دارد و بعد از متابولیزه شدن، از طریق غیر کلیوی دفع می‌شود. این دارو توسط CYP3A4 وسیعاً و توسط آنزیم‌های CYP1A2 و CYP2C19 به صورت جزئی متابولیزه می‌شود. کلیرانس پلاسمایی دارو ۶۲ تا ۹۰ میلی‌لیتر در دقیقه و نیمه عمر آن ۹ تا ۱۳ ساعت است. ضرورتی برای تنظیم و تعدیل دوز در نارسایی کلیه و مرحله آخر بیماری کلیوی (ESRD) وجود ندارد.

#### □ موارد منع مصرف

چون این دارو مهارکننده آنزیم CYP3A4 است نبایستی آن را به طور هم‌زمان با داروهای: Pimozide، ترفنادین، آستیمیزول یا Cisapride به کار برد. با مهار آنزیم پیش گفته، سطح پلاسمایی داروهای اخیر بالا می‌رود که می‌تواند پیامدهای خطرناکی داشته باشد.

#### □ تداخلات دارویی

مصرف این دارو در بیمارانی که به طور هم‌زمان در حالت دریافت انواعی از داروهای شیمی‌درمانی هستند که از مسیر CYP3A4 متابولیزه می‌شوند، بایستی با احتیاط صورت گیرد.

از سایر داروهای ضد فشار خون - به غیر از  $\alpha$  بلاکرها - بایستی با ملاحظه تداخلات دارویی ذکر شده استفاده شود.

#### ■ Aprepitant ( نام تجاری: Emend، محصول Merck)

این دارو یک آنتاگونیست گیرنده (NK1/SP) Neurokinin-1/Substance-p است که به عنوان درمان کمکی برای کنترل تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی به کار می‌رود.

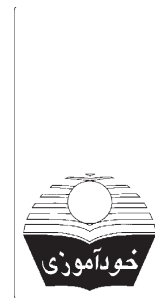
#### □ کاربرد بالینی

این دارو را همراه با سایر داروهای ضد استفراغ که در جلوگیری از تهوع و استفراغ حاد یا تاخیری ناشی از شیمی‌درمانی (با موادی که به شدت استفراغ‌آور هستند) مثل دوزهای بالای سیس پلاتین یا تکرار دوره‌های شیمی‌درمانی به کار می‌برند.

#### □ فارماکولوژی و فارماکوکینتیک

آپره پیتانت یک آنتاگونیست انتخابی با تمایل زیاد برای گیرنده‌های ماده p/ نوروکینین انسان است که تمایل اندکی برای گیرنده‌های سروتونینی (5-HT<sub>3</sub>)، دوپامینی و کورتیکوسترویدی دارد. این دارو از سد خونی - مغزی (BBB) عبور کرده، گیرنده‌های NK1 مغز را بلاک می‌کند. اطلاعات حاصل از مراحل پیش بالینی و بالینی نشان دهنده فعالیت ضد استفراغی آن با مسدودهای گیرنده سروتونینی (5-HT<sub>3</sub>) مثل انداسترون





به نظر می‌رسد که اثر داروی آپره‌پیتانت روی کینتیک داروهای خوراکی که سوبسترای CYP3A4 هستند، گسترده‌تر از اثر آن روی فرم تزریقی همان داروها می‌باشد.

#### □ عوارض جانبی

سلامت دارو روی ۳۳۰۰ بیمار ارزیابی شده و بالا رفتن آلکالین فسفاتاز، هیپرگلیسمی و هیپوناترمی از عوارضی هستند که گزارش شده است. عوارض جانبی با تکرار دوره‌های شیمی درمانی همانند بوده‌اند. عوارض جدی شایع شامل برادیکاردی، اختلال در جهت‌یابی و سوراخ شدن زخم دوازدهه بوده است. یک مورد سندرم استیونس جانسون و در یک بیمار دیگر نیز بروز آنژیوادم و کهیر در اثر درمان با این دارو در پرونده آن ثبت است.

#### □ مقدار مصرف

یک کپسول ۱۲۵ میلی‌گرمی از راه دهان یک ساعت قبل از آغاز شیمی‌درمانی و یک کپسول ۸۰ میلی‌گرمی در دو روز متوالی صبح‌ها بعد از آغاز شیمی‌دارو مصرف می‌شود. مصرف دارو با یا بدون غذا تفاوتی ندارد. سالمندان، مبتلایان به نارسایی کلیه یا بیماران گرفتار مراحل آخر بیماری کلیوی (ESRD) یا تحت دیالیز، نیازی به تعدیل دوز ندارند.

#### □ پایش وضعیت بیمار

بیمار باید برای جلوگیری از بروز دوره‌های تهوع و استفراغ در مراحل حاد و تاخیری شیمی‌درمانی بایستی تحت نظر باشند.

همچنین ضرورت دارد که مراقب بروز عوارض بالقوه‌ای مثل هیپرسنسیتیویتی، خواب‌آلودگی و تهوع باشیم.

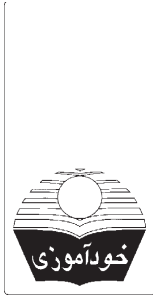
#### □ مشاوره با بیماران

به بیمار باید گفته شود که این دارو یک داروی جلوگیری‌کننده از استفراغ است که برای جلوگیری از / و کنترل تهوع و استفراغ در بزرگسالان تجویز می‌شود. معمولاً این دارو همراه با سایر داروها به کار می‌رود و نقشی در تخفیف تهوع و استفراغ ایجاد شده، ندارد. به بیماران باید تذکر داده شود که اگر سابقه بیماری کبدی دارند یا در حال مصرف داروهایی (اعم از نسخه‌ای، OTC، انواع ویتامین‌ها و مکمل‌های گیاهی) هستند، مراتب را به اطلاع پزشک برسانند. به بیمار باید توصیه شود که کپسول aprepitant را با یک لیوان آب یا هر آشامیدنی دیگری مصرف کنند. عوارض شایع دارو نیز به بیمار خاطرنشان شود: خستگی، تهوع، سسکه، بیبوست و کاهش اشتها

#### ■ Epinastine (نام تجاری: Elestat،

#### محصول Allergan)

اپی‌ناستین آنتی‌هیستامینی است که روی ماست سل‌ها هم اثر می‌کند و برای مصرف موضعی در چشم تجویز می‌شود. این دارو همانند و مشابه داروی Olopatadine (با نام تجاری Patanol) است که قبلاً به بازار عرضه شده بود.



### □ موارد مصرف

قطره چشمی اپی ناستین برای پیشگیری از خارش همراه با التهاب ملتحمه که علت آلرژیک داشته باشند به کار می‌رود.

### □ فارماکولوژی

این دارو که به صورت موضعی فعال است آنتاگونیست مستقیم گیرنده هیستامینی  $H_1$  و نیز بازدارنده ریلیز هیستامین از ماست سل‌ها می‌باشد. ضمن آن که برای گیرنده های  $H_1$  انتخابی عمل می‌کند، نسبت به گیرنده های  $H_2$  نیز تا حدودی تمایل دارد. علاوه بر این، اپی ناستین نسبت به گیرنده های  $\alpha_1$ ،  $\alpha_2$  و  $5-HT_2$  نیز تمایل نشان داده است.

دارو از سد خونی - مغزی (BBB) عبور نمی‌کند. بنابراین، تصور نمی‌شود که دارای عوارض جانبی روی سیستم عصبی مرکزی مثل خواب‌آلودگی باشد.

### □ موارد منع مصرف

قطره چشمی اپی ناستین را در بیمارانی که نسبت به این ماده یا هر یک از اجزا تشکیل دهنده فرمول آن حساسیت دارند، نباید مصرف نمود.

### □ تداخلات دارویی

تا این زمان هیچ‌گونه تداخل دارویی با این دارو گزارش نشده است.

### □ عوارض جانبی

شایع‌ترین عارضه جانبی دارو که در چشم یک تا ده درصد بیماران بروز کرده، عبارتند از: احساس سوزش چشم، Hyperemia، Folliculosis و خارش.

### □ مقدار مصرف

دوز توصیه شده یک قطره از دارو در هر چشم، دو بار در روز است. بایستی تا خاتمه زمان مواجهه با عامل ایجادکننده نشانه‌های حساسیت (حتی اگر علایم برطرف شود) مصرف دارو ادامه پیدا کند (اتمام فصل پراکنندگی گرده‌های گیاهی یا رفع مواجهه با عوامل آلرژیک)

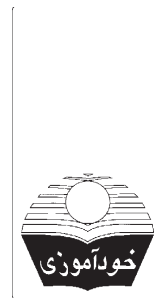
### □ پایش بیماران

بیماران بایستی از جهت جلوگیری از سیمپتوم‌های چشمی نوع آلرژیک و نیز عوارض جانبی بالقوه که در بالا ذکر شد، تحت نظر باشند.

### □ مشاوره به بیماران

به بیماران توصیه شود که از لنزهای تماسی در صورت قرمز شدن چشم خودداری کنند. اپی ناستین نبایستی برای درمان تحریکات ناشی از لنز به کار رود، زیرا بنزالکونیم کلراید ممکن است توسط عدسی‌های تماسی نرم (SCL) جذب شود.

لنزهای تماسی قبل از مصرف دارو باید از چشم خارج شوند و حداقل ۱۰ دقیقه بعد از مصرف دارو دوباره در چشم قرار داده شوند. باید به بیماران آموزش داد تا از تماس نوک قطره‌چکان با سطح چشم، بافت‌های اطراف، انگشتان و سایر سطوحی که می‌توانند موجب آلودگی محلول دارویی با باکتری‌هایی که به عنوان عامل عفونت‌های چشمی شناخته



هنوز هیچ مطالعه بالینی برای نشان دادن رابطه میان تجلی گیرنده‌های EGF و پاسخ به Gefitinib انجام نگرفته است.

بعد از تجویز خوراکی، جذب دارو به آهستگی صورت می‌گیرد و متوسط فراهمی زیستی آن ۶۰ درصد است. غذا بر این فرآیند تأثیری ندارد. حذف دارو بعد از متابولیسم کبدی (به طور عمده توسط CYP3A4) همراه با مدفوع خواهد بود. نیمه عمر حذفی دارو ۴۸ ساعت است. تجویز روزانه دارو از راه دهان برای بیماران سرطانی (در مقایسه با یک دوز منفرد)، منجر به دو برابر شدن آن در بدن می‌شود.

رسیدن به غلظت پلاسمایی پایدار (SS) ده روز زمان خواهد برد و قله غلظت پلاسمایی ۳ تا ۷ ساعت بعد از مصرف دارو حاصل می‌شود. توزیع Gefitinib در بدن گسترده بوده، تعدیل و تنظیم دوز بر اساس وزن بیمار و عملکرد کلیه ضرورتی ندارد.

#### □ موارد منع مصرف

تجویز این دارو در بیمارانی که به ماده موثره یا اجزا به کار رفته در فرمول آن حساسیت دارند، منع شده است.

#### □ هشدارها و احتیاطات

مواردی از بیماری ریوی اینترستیشیل (Intrastitial) یا ILD در بیماران تحت درمان با این دارو گزارش شده است. در گزارش‌های منتشره عوارض جانبی از قبیل پنومونیت و آلوئولیت ذکر گردیده است. مشکل اغلب بیماران

می‌شوند، اجتناب نمایند. آسیب جدی چشم و متعاقباً از دست رفتن بینایی می‌تواند در اثر استفاده از محلول‌های آلوده شده به وجود بیاید.

#### ■ Gefitinib (نام تجارتي: Iressa، محصول Astra-Zeneca)

Gefitinib یک مسدود گیرنده عامل رشد اپیدرمال (EGF) / و مهارکننده تیروزین کیناز برای درمان سرطان ریه از نوع non-small cell (NSC).

#### □ کاربرد بالینی

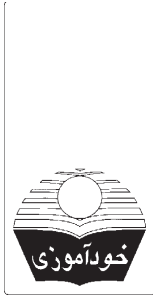
Gefitinib برای درمان سرطان ریه نوع NSC پس از شکست شیمی درمانی بر اساس رژیم مشتقات پلاتین و Docetaxol تایید گردیده است.

#### □ فارماکولوژی و فارماکوکینتیک

مکانیسم اثر بالینی ضد تومور این دارو به خوبی شناخته نشده است.

Gefitinib باعث مهار فسفوریلاسیون درون سلولی تعدادی از تیروزین کینازهای همراه با گیرنده‌های میان غشایی (Transmembrane) سطح سلول منجمله تیروزین کینازهای همراه با گیرنده EGF (EGF-TK)، می‌شود (این گونه گیرنده بعد از نشستن فاکتور رشد - GF - بر بخش بیرونی آن‌ها، در قسمت درون سلولی دچار فسفوریلاسیون می‌گردند).

گیرنده‌های EGF روی سطح سلول بسیاری از سلول‌های طبیعی و سرطانی ظاهر می‌شوند.



### □ عوارض جانبی

شایع‌ترین عوارض که با دوز روزانه ۲۵۰ میلی‌گرم این دارو بروز می‌کند، عبارتند از: اسهال، راش، آکنه، خشکی پوست، تبوع و استفراغ. احتمال وقوع عارضه ILD در مجموع یک درصد است که البته در یک سوم موارد می‌تواند مهلک باشد. در بیماران تحت درمان با این دارو، درد چشم و زخم قرنیه گزارش گردیده است. گزارش‌های نادری هم از بروز پانکراتیت، گزارش‌های نادرتری از خونریزی چشم، اریتم مولتی‌فرم و واکنش‌های آلرژیک منجمله آنژیوادم و کهیر منتشر گردیده است.

بالا رفتن INR و یا بروز خونریزی در بیماران تحت درمان با وارفارین گزارش شده است. در این گروه از بیماران بایستی به‌طور منظم PT و INR اندازه‌گیری و تغییرات آن تحت نظر باشد.

### □ مقدار مصرف

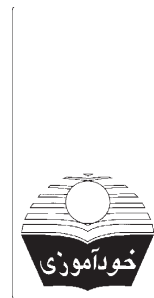
دوز توصیه شده Gefitinib یک‌بار در روز، یک قرص ۲۵۰ میلی‌گرمی با یا بدون غذا بوده است. دوزهای بالاتر دارو پاسخ بهتری ایجاد نمی‌کنند، در عین حال که می‌توانند موجب افزایش آثار سمی بشوند.

در مواردی که عوارض ریوی مثل دیسپنه، سرفه و تب بروز کند مصرف Gefitinib را بایستی متوقف و بررسی این نشانه به‌صورت عاجل انجام بگیرد و درمان مناسب آغاز شود. اگر بروز بیماری ریوی اینترستیشیل (ILD) تایید شود، عدم ادامه مصرف Gefitinib و درمان

با دیسپنه حاد آغاز می‌شود که گاهی با سرفه یا تب خفیف همراه می‌باشد و طی دوره کوتاهی به نوع شدید تبدیل شده، بستری شدن بیمار را موجب می‌گردد. تجویز این دارو در خانم‌های باردار ممکن است موجب بروز آسیب‌های جنینی شود. در بررسی‌های پیش‌بالینی مرگ و میر جنینی بالایی برای این موارد گزارش گردیده است. در هر حال، مطالعات کافی کنترل شده در مورد استفاده از این دارو در خانم‌های حامله وجود ندارد.

### □ تداخلات دارویی

این دارو موجب مهار فعالیت آنزیم کبدی CYP2C19 تا ۲۴ درصد و CYP2D6 تا ۴۶ درصد می‌گردد. تجویز هم‌زمان متوپرولول با این دارو در بیماران سرطانی موجب افزایش غلظت پلاسمايي متوپرولول تا حد ۳۰ درصد می‌گردد. ریفامپین که یک القاکننده آنزیم‌های کبدی است موجب کاهش سطح زیر منحنی Gefitinib تا ۸۵ درصد در داوطلبان سالم گردیده است. تجویز هم‌زمان ایتراکونازول با Gefitinib سطح زیر منحنی این دارو را تا ۸۸ درصد بالا می‌برد. تجویز هم‌زمان رانیتیدین با دوز بالا یا بیکربنات سدیم موجب یک کاهش ۴۴ درصدی در سطح زیر منحنی Gefitinib گردیده است. در بیماران تحت درمان با وارفارین مصرف داروی Gefitinib موجب بالا رفتن INR (Ratio International Normalized) و بروز خونریزی گردیده است.



خود تماس بگیرند، زیرا این اختلالات همراه با دزهیدراته شدن، شروع یا ادامه پیشرونده سیمپتوم های ریوی (بریده و کوتاه نفس کشیدن، سرفه) یا تحریک چشم می باشند. به خانم های تحت درمان با این دارو که در سنین باروری هستند، بایستی جلوگیری از حاملگی توصیه شود.

#### ■ Ibandronate (نام تجاری: Bovina، محصول Roche)

ایباندرونیت سدیم از بیس فسفونیت های قدرتمند نسل سوم است که تحلیل استخوان با واسطه اوستئوکلاست ها را همانند سایر بیس فسفونیت ها (مثل آلدرونیت) مهار می کند.

#### □ کاربرد بالینی

ایباندرونیت برای درمان و پیشگیری از بروز پوکی استخوان ناشی از یائسگی تجویز می شود.

#### □ فارماکولوژی و فارماکوکینتیک

در خانم های یائسه گرفتار پوکی استخوان این دارو موجب افزایش تراکم مواد معدنی (BMD) و کاهش وقوع شکستگی های مبره ای می شود. اثر دارو بر بافت استخوانی بر اساس تمایل آن برای هیدروکسی آپاتیت (عامل تشکیل دهنده ماتریکس معدنی استخوان) قرار دارد. ایباندرونیت با مهار فعالیت اوستئوکلاست ها، موجب کاهش تحلیل استخوان و ترن اور (Over

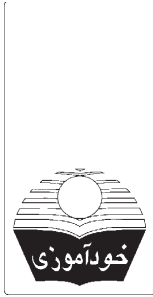
مناسب بیمار حتمی خواهد بود. بیمارانی که در آن ها علائم چشمی تازه ای ظاهر شود (مثل چشم درد) بایستی از نظر طبی ارزیابی و به طریق مناسب اداره شوند. بعد از برطرف شدن علائم و مشکلات چشمی در مورد از سرگیری دوز روزانه ۲۵۰ میلی گرمی دارو، تصمیم گیری خواهد شد. برای بیمارانی که به هر دلیل در حال دریافت داروهای القاگر آنزیمی مثل ریفامپیسین یا فنی توین هستند، افزایش دوز دارو تا حد ۲ برابر (۵۰۰ میلی گرم) روزانه توصیه می شود مشروط بر آن که عارضه جانبی جدی در کار نباشد، پاسخ بالینی بیمار مناسب و امکان پایش دقیق پیامدهای مصرف دارو فراهم گردیده باشد.

#### □ پایش بیماران

بیماران بایستی برای بررسی شواهد رشد قهقرایی تومور، از بعد بالینی و پرتوشناختی تحت نظر قرار گیرند. آزمون های عملکرد کبدی برای ارزیابی سمیت انجام گیرد که در موارد خاص (مصرف وارفارین توسط بیمار) شامل اندازه گیری pt (و INR) نیز خواهد بود. به بیماران بایستی از جهت بروز راش و اسهال نیز توجه شود. تب نیز به عنوان شاخصی از عفونت باید مورد توجه قرار گیرد.

#### □ مشاوره با بیماران

به بیماران باید خاطر نشان شود که به محض بروز اسهال شدید یا طولانی شدن اسهال، تهوع، بی اشتها یا استفراغ با پزشک معالج



متابولیسم استخوان و مواد معدنی قبل از آغاز درمان با ایباندرونیت بایستی تصحیح شود. مصرف کلسیم و ویتامین D در تمامی بیماران ضروری بوده و اهمیت دارد.

#### □ تداخلات دارویی

ایباندرونیت فاقد متابولیسم کبدی است و اثری بر آنزیم‌های کبدی (سیتوکروم P450) ندارد. دارو از طریق کلیه دفع می‌شود.

فرآورده‌های حاوی کلسیم و سایر کاتیون‌ها (مثل آلومینیم، منیزیم و آهن) احتمالاً در جذب این دارو مداخله می‌کنند. این دارو بایستی حداقل یک ساعت قبل از مصرف فرآورده‌های شامل این کاتیون‌ها (آنتی‌اسیدها، مکمل‌های غذایی و ترکیبات مشابه) مصرف شود.

#### □ عوارض جانبی

بیشترین عوارض جانبی دارو خفیف یا متوسط بوده منجر به قطع مصرف دارو نمی‌شود. در مجموع، تفاوتی میان عوارض جانبی ایباندرونیت و دارونما وجود ندارد. عوارض جانبی شایع در دستگاه گوارش دیده می‌شود که در صورت ادامه عارضه، عامل مهمی در عدم ادامه مصرف دارو از سوی بیمار می‌باشد.

#### □ مقدار مصرف

مقدار توصیه شده این دارو برای جلوگیری یا درمان اوستئوپروز بعد از یائسگی، روزانه یک قرص ۲/۵ میلی‌گرمی است. دارو برای

(Turn آن می‌شود و در مجموع (برآیند آثار آن) افزایش توده استخوانی است. ایباندرونیت از قسمت فوقانی دستگاه گوارش جذب می‌شود. فراهمی زیستی قرص ۲/۵ میلی‌گرمی آن در مقایسه با تزریق وریدی، ۰/۶ درصد است.

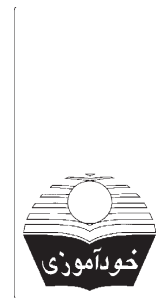
میزان جذب دارو با غذا و نوشیدنی‌ها (هر نوشیدنی به غیر از آب آشامیدنی) کاهش پیدا می‌کند. فراهمی زیستی شکل خوراکی دارو در صورت مصرف با صبحانه تا ۹۰ درصد کم می‌شود (نسبت به افرادی که صبحانه نخورده‌اند). اگر دارو حداقل یک ساعت قبل از غذا مصرف شود، کاهش چشمگیری در فراهمی زیستی آن مشاهده نخواهد شد.

#### □ موارد منع مصرف

در بیماران حساس به این دارو یا اجزا به کار رفته در فرمولاسیون آن، مصرف دارو منع شده است. برای بیماران دچار هیپوکلسمی و کسانی که قادر به ایستادن یا نشستن برای حداقل یک ساعت نیستند، تجویز دارو منع گردیده است.

#### □ هشدارها و احتیاطات

ایباندرونیت همانند سایر بیس فسفونیت‌ها که به صورت خوراکی تجویز می‌شوند، می‌تواند موجب اختلالاتی در قسمت فوقانی دستگاه گوارش از قبیل: دیسفاژی، ازوفازیت و زخم‌های گوارشی در مری و معده بشود. وضعیت هیپوکلسمی و سایر اختلالات



این دارو با داروهایی مثل آنتاسیدها، مکمل‌های کلسیم، آهن و منیزیم و سایر مواد معدنی خودداری نمایند.

### ■ Mamantin Hcl ( نام تجاری: Namenda، محصول Forest Lab's )

ممانتین هیدروکلراید یک آنتاگونیست غیر رقابتی برای گیرنده‌های NMDA (N-methyl-D-aspartate) است که اولین دارو از این دسته برای بیماری آلزایمر (AD) به شمار می‌آید.

#### □ کاربرد بالینی

ممانتین را برای مبتلایان به بیماری آلزایمر (AD) نوع متوسط یا شدید تجویز می‌کنند.

#### □ فارماکولوژی و فارماکوکینتیک

این آنتاگونیست گیرنده NMDA موجب کاهش آثار گلوتامات (از اسیدهای آمینه محرکی) روی گیرنده‌های مرتبط در مغز می‌شود. فعال شدن (تحریک) این گیرنده‌ها در مغز با سیمپتوم‌های AD همراه بوده است.

بعد از مصرف خوراکی ممانتین به خوبی جذب شده، بخش عمده آن به صورت تغییر نیافته از ادرار خارج می‌شود. نیمه عمر آن بین ۶۰ تا ۸۰ ساعت است. غذا تاثیری بر جذب آن ندارد و آنزیم‌های سیتوکروم P450 اثر معنی‌داری در متابولیسم آن ایفا نمی‌کند.

#### □ موارد منع مصرف

بیماران حساس به دارو و اجزا به کار رفته در فرمولاسیون آن از مصرف آن منع شده‌اند.

بیمارانی که گرفتار آسیب شدید کلیوی هستند، توصیه نمی‌شود (کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ ml/min).

#### □ پایش بیماران

در آغاز درمان و متناوباً بعد از شروع درمان بایستی BMD بیمار تحت نظر باشد.

به کلسیم سرم، کراتینین سرم / BUN، الکترولیت‌ها، سطح منیزیم و فسفات باید توجه نمود.

#### □ مشاوره با بیماران

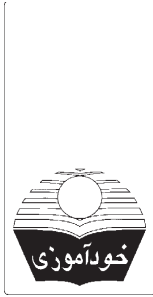
به بیمار توضیح داده شود که این دارو برای درمان یا پیشگیری از اوستئوپروز در خانم‌های یائسه به کار می‌رود.

به بیماران باید خاطرنشان ساخت که در صورت وجود هیپوکلسمی، عدم توانایی در نشستن به حالت قائم یا ایستادن برای حداقل یک ساعت بعد از مصرف این دارو، داشتن مشکل جدی کلیوی یا داشتن حساسیت به دارو، از مصرف آن خودداری نماید.

دارو حتماً باید با یک لیوان آب آشامیدنی حداقل یک ساعت قبل از صبحانه بلعیده شود. به جز آب آشامیدنی استفاده از هیچ نوشیدنی دیگری مجاز نیست.

بیماران باید حداقل تا یک ساعت بعد از خوردن قرص از دراز کشیدن و خوابیدن خودداری نمایند در صورت عدم توجه به این نکته، معده، مری و گلو تحریک می‌شود.

به بیماران تاکید شود که از مصرف هم‌زمان



## □ هشدارها و احتیاطات

شرایطی که موجب افزایش pH ادرار می شود، ممکن است دفع کلیوی دارو را کاهش دهد و در صورت ادامه، غلظت پلاسمایی ممانتین را بالا ببرد.

## □ تداخلات دارویی

آمانتادین، دکسترومتورفان و کتامین همگی از آنتاگونیست های گیرنده NMDA به شمار می آیند و ممکن است در صورت مصرف هم زمان با ممانتین، موجب بروز آثار ناخواسته بشوند.

## □ عوارض جانبی

بعضی از عوارض جانبی ممانتین عبارتند از: گیجی، خواب آلودگی، سردرد، یبوست و در مواردی از حال رفتن.

## □ مقدار مصرف

دوز توصیه شده برای آغاز درمان با ممانتین ۵ میلی گرم، یک بار در روز است اما باید با فواصل یک هفته ای این دوز را تدریجاً هر بار ۵ میلی گرم افزایش داد تا به دوز هدف که ۲۰ میلی گرم در روز است، برسد. افزایش دوز اولیه با فواصل ۱۲ ساعته صورت می پذیرد ( هفته دوم: ۵ میلی گرم صبح - ۵ میلی گرم شب، هفته سوم ۵ میلی گرم صبح - ۱۰ میلی گرم شب و بالاخره هفته های بعد ۱۰ میلی گرم صبح - ۱۰ میلی گرم شب).

بیماران کبدی نیازی به تعدیل دوز ندارند اما در کسانی که دچار آسیب کلیوی متوسط هستند، تعدیل دوز دارو توصیه شده است.

البته در بیمارانی که نارسایی کلیه آن ها شدید است، مصرف این دارو توصیه نمی شود.

## □ پایش بیماران

پارامترها (فراسنج های) کارآیی دارو باید پایش شوند (مثل سیمپتوم های دمانس) و نیز عوارض جانبی بالقوه دارو. کراتینین سرم نیز باید زیر نظر باشد تا بتوان به کمک آن وضعیت کلیه را ارزیابی نمود.

## □ مشاوره با بیماران

به بیماران خاطر نشان شود که ممانتین موجب درمان بیماری آلزایمر نمی شود بلکه می تواند موجب بهبود حافظه، توجه، استدلال، بیان و توان اجرای کارها و وظایف معمولی بیمار شود. سودمندی دارو در مراحل واپسین بیماری بیشتر است.

از بیمار خواسته شود تا داروهایی را که مصرف می کند (اعم از نسخه ای، OTC، ویتامین ها و مکمل های گیاهی) به پزشک معالج اعلام نماید.

به بیمار هشدار داده شود که در صورت لزوم، در کمال احتیاط اقدام به رانندگی، کار با ماشین آلات و انجام سایر فعالیت های مخاطر آمیزی که نیاز به هوشیاری دارند، نکند، زیرا مصرف ممانتین می تواند موجب خواب آلودگی، گیجی یا حتی از حال رفتن بیمار شود.

## زیر نویس ها

1. New Molecular Entities
2. Soft contact lense.