



داروهای مصوب سال ۲۰۱۶

دکتر مجتبی سرکندی

□ محدودیت مصرف

بزلتوکسومب یک داروی ضدباکتری نیست، برای درمان CDI به کار نمی‌رود و فقط همراه با داروهای ضدباکتری CDI استفاده می‌شود.

□ کارآزمایی‌های بالینی

ایمنی و اثر بخشی بزلتوکسومب در فاز ۳ دو کارآزمایی (کارآزمایی ۱ و ۲) تصادفی، دوسوکور، کنترل شده با دارونما و چند مرکزی مورد بررسی قرار گرفتند، این بیماران داروهای استاندارد ضد باکتری برای درمان CDI دریافت می‌کردند. انتخاب تصادفی براساس داروهای استاندارد (مترونیدازول، وانکومايسين، یا فیداکسوميسين) و وضعیت بستری شدن در بیمارستان (بستری در مقابل سرپایی) در زمان ورود به مطالعه انجام گرفت. بیمارانی که وارد این دو کارآزمایی گردیدند، ۱۸ ساله یا مسن‌تر با تشخیص قطعی CDI که به عنوان اسهال (اجابت مزاج ۳ بار یا بیشتر یا به صورت شل در ۲۴ ساعت یا کمتر) و دارای یک آزمایش مدفوع مثبت برای مولد سم کلستریدیوم دیفیسیل (این نمونه مدفوع

از ابتدای سال ۲۰۱۶ تا هنگام نگارش این مقاله (نوامبر ۲۰۱۶)، سازمان غذا و داروی آمریکا حدود ۱۹ دارو را به تصویب رسانده است. هرچند این داروها هنوز وارد فهرست دارویی ایران نشده‌اند، آشنایی با آن‌ها برای پزشکان و داروسازان ضرورت دارد. بنابراین، تلاش می‌گردد تا در مقاله حاضر، شما را با چند دارو از این سری آشنا سازیم.

■ بزلتوکسومب (Bezlotoxumab) (۱،۲)

بزلتوکسومب [با نام تجاری زین پلاوا (ZINPLAVA)] یک آنتی‌بادی منوکلونال انسانی است که به توکسین B کلستریدیوم دیفیسیل متصل می‌شود و اثرات آن را خنثی می‌کند. این مولکول یک ایمونوگلوبولین IgG1 با وزن مولکولی تقریبی ۱۴۸/۲ کیلو دالتون است که برای کاهش عود عفونت کلستریدیوم دیفیسیل (CDI) در بیماران ۱۸ سال یا مسن‌تر که تحت درمان با داروی ضدباکتریایی CDI و در معرض خطر بالای عود این عفونت قرار دارند، به کار می‌رود.

نباید بیش از ۷ روز قبل از ورود به مطالعه جمع آوری شده باشد) تعریف گردید. اگر برای CDI عمل جراحی برنامه‌ریزی شده و یا اگر بیماران مبتلا به بیماری مزمن اسهال کنترل نشده بودند، از مطالعه حذف می‌شدند. بیماران یک دوره ۱۰ تا ۱۴ روزه از داروهای خوراکی استاندارد ضد باکتری برای درمان CDI و یک تزریق از بزلتوکسومب و یا دارونما طی درمان دریافت کردند. بیماران مصرف‌کننده وانکومایسین یا فیداکسومیسین خوراکی می‌توانند مترونیدازول وریدی نیز دریافت کنند. انتخاب داروهای خوراکی استاندارد ضد باکتری برای درمان CDI در اختیار پزشک معالج بود. روز تزریق بزلتوکسومب یا دارونما می‌تواند از روز قبل از شروع داروهای خوراکی استاندارد ضد باکتری برای درمان CDI تا ۱۴ روز پس از آن (با متوسط ۳ روز پس از داروهای خوراکی استاندارد ضد باکتری برای درمان CDI) باشد.

در کارآزمایی اول، ۴۰۳ بیمار برای دریافت بزلتوکسومب و ۴۰۴ نفر برای مصرف دارونما و در کارآزمایی دوم، ۴۰۷ نفر برای دریافت بزلتوکسومب و ۳۹۹ نفر برای مصرف دارونما انتخاب شدند. عوامل خطر زیر در ارتباط با خطر بالای عود CDI یا عوارض جانبی آن در جمعیت مورد مطالعه عبارت بودند از: سن مساوی یا بیشتر از ۶۵ سال (۵۱ درصد)، ۳۹ درصد کسانی که یک یا چند داروی سیستمیک ضد باکتری (در طول پیگیری ۱۲ هفته‌ای) مصرف کردند، افرادی که یک یا چند بخش از CDI آن‌ها از شش ماه قبل تحت درمان بودند (۲۸ درصد)، ۲۱ درصد نقص ایمنی شده و ۱۶ درصد با CDI بالینی شدید (که توسط نمره

Zar مساوی یا بیشتر از ۲۱ تعریف شده). بهبود بالینی بیماران برای درمان CDI، به‌صورت عدم وجود اسهال برای ۲ روز متوالی پس از اتمام داروهای خوراکی استاندارد ضد باکتری برای درمان CDI طی حداکثر ۱۴ روز تعریف شد. بیماران بهبود یافته برای عود CDI طی ۱۲ هفته پس از تزریق بزلتوکسومب یا دارونما بررسی شدند. عود CDI به‌صورت توسعه اسهال جدید مرتبط با آزمایش مدفوع مثبت برای مولد سم کلستریديوم دیفیسیل پس از بهبود بالینی CDI و پاسخ بالینی پایدار به‌عنوان علاج بالینی CDI و عدم وجود عود CDI طی ۱۲ هفته پس از تزریق تعریف گردید.

تحلیل فارماکوکینتیک افراد این مطالعه بیانگر آن است که میانگین هندسی کلیرانس بزلتوکسومب ۰/۳۱۷ لیتر در روز (۴۱ درصد) با متوسط حجم توزیع ۷/۳۳ لیتر و نیمه عمر دفع ($t_{1/2}$) حدود ۱۹ روز (۲۸ درصد) می‌باشند. پس از یک دوز واحد داخل وریدی ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن بزلتوکسومب، میانگین هندسی AUC_{0-12h} و C_{max} به ترتیب ۵۳۰۰ میکروگرم در ساعت بر میلی‌لیتر و ۱۸۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر در بیماران مبتلا به CDI بودند. کلیرانس بزلتوکسومب با افزایش وزن بدن افزایش یافته است. بزلتوکسومب از طریق کاتابولیسم دفع می‌شود (جدول ۱).

□ هشدارها

در دو فاز ۳ این کارآزمایی‌های بالینی، در بیماران تحت درمان با بزلتوکسومب، در مقایسه با دارونما، نارسایی قلبی به‌طور شایع گزارش شد. این عارضه جانبی در درجه اول در بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب زمینه‌ای (CHF) رخ داده

جدول ۱ - نتایج اثربخشی پس از ۱۲ هفته پی گیری بعد از تزریق			
کارآزمایی		بزلتوکسومب همراه با داروهای خوراکی استاندارد ضدباکتری برای درمان CDI N(%)	دارونما همراه با داروهای خوراکی استاندارد ضدباکتری برای درمان CDI N(%)
اول	تعداد	۳۸۶	۳۹۵
	پاسخ بالینی پایدار	۲۳۲ (۶۰/۱)	۲۱۸ (۵۵/۲)
	نرسیدن به پاسخ بالینی پایدار	۸۷ (۲۲/۵)	۶۸ (۱۷/۲)
		۶۷ (۱۷/۴)	۱۰۹ (۲۷/۶)
	عود		
دوم	تعداد	۳۹۵	۳۷۸
	پاسخ بالینی پایدار	۲۶۴ (۶۶/۸)	۱۹۷ (۵۲/۱)
	نرسیدن به پاسخ بالینی پایدار	۶۹ (۱۷/۵)	۸۴ (۲۲/۲)
		۶۲ (۱۵/۷)	۹۷ (۲۵/۷)
	عود		

بررسی شد. بیماران یک تک دوز بزلتوکسومب (انفوزیون داخل وریدی به میزان ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) و داروهای خوراکی استاندارد ضدباکتری برای درمان CDI (مترونیدازول، وانکومایسین یا فیداکسومیسین) دریافت کرده اند. شایع ترین عوارض جانبی پس از درمان با بزلتوکسومب (در ۴ درصد یا بیشتر از بیماران در ۴ هفته اول پس از تزریق و با تکرار بیشتر نسبت به گروه دارونما) عبارتند از: تهوع، تب، و سردرد.

□ شکل دارویی

این محصول یک ویال ۵۰ میلی لیتری شامل ۱۰۰۰ میلی گرم بزلتوکسومب در ۴۰ میلی لیتر محلول می باشد. هر میلی لیتر از محلول حاوی بزلتوکسومب

است. در بیماران با سابقه CHF، ۱۲/۷ درصد از بیماران تحت درمان با بزلتوکسومب و ۴/۸ درصد افراد مصرف کننده دارونما دچار عارضه جانبی جدی نارسایی قلبی در طول دوره مطالعه ۱۲ هفته ای شدند. علاوه بر این، در بیماران با سابقه CHF، مرگ و میر در بیماران تحت درمان با بزلتوکسومب، ۱۹/۵ درصد، نسبت به دارونما (۱۲/۵ درصد)، طی دوره مطالعه ۱۲ هفته ای بود. علل مرگ متنوع و شامل نارسایی قلبی، عفونت، و نارسایی تنفسی بودند. بنابراین، در بیماران با سابقه CHF باید منافع مصرف دارو در مقابل مضار آن سنجیده شود.

□ عوارض جانبی

ایمنی بزلتوکسومب در فاز ۳ دو کارآزمایی بالینی

(۲۵ میلی گرم)، منوهیدرات اسید سیتریک (۸/۰ میلی گرم)، دی اتیلن تری آمین پنتا استیک اسید (diethylenetriaminepentaacetic acid) (۰/۰۰۷۸ میلی گرم)، پلی سوربات ۸۰ (۲۵/۰ میلی گرم)، سدیم کلراید (۸/۷۷ میلی گرم)، سدیم سیترات دی هیدرات (۴/۷۵ میلی گرم) و آب برای تزریق است. این ویال ممکن است جهت تنظیم pH به ۶/۰ حاوی هیدروکسید سدیم نیز باشد.

□ مقدار مصرف توصیه شده در بزرگسالان

مقدار مصرف توصیه شده بزلتو کسومب به صورت تک دوز به میزان ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن به صورت انفوزیون داخل وریدی طی ۶۰ دقیقه می باشد. ایمنی و اثربخشی تکرار این دارو در بیماران مبتلا به CDI مطالعه نشده است.

□ تهیه محلول رقیق شده

این دارو باید قبل از انفوزیون داخل وریدی رقیق شود. حجم مورد نیاز بر اساس وزن بیمار (به کیلوگرم) از ویال (ها) کشیده شده و با سرم تزریقی کلرید سدیم ۰/۹ درصد یا دکستروز ۵ درصد برای آماده سازی یک محلول رقیق شده با غلظت نهایی ۱ میلی گرم / میلی لیتر تا ۱۰ میلی گرم / میلی لیتر مخلوط می گردد.

□ ذخیره سازی محلول رقیق شده

• این محصول حاوی ماده نگهدارنده نیست. محلول رقیق آن را می توان در دمای اتاق به مدت ۱۶ ساعت یا در سردخانه (۲ تا ۸ درجه سانتی گراد) به مدت ۲۴ ساعت نگهداری کرد.

■ لیزینا تاید (Lixisenatide) (۳،۴)

لیزینا تاید [با نام تجاری آدلیکسین (Adlyxin)]

یک آگونیست گیرنده شبه گلوکاگون پپتید - ۱ یک بار در روز (GLP-1 RA) است. GLP-1 یک هورمون پپتیدی است که در عرض چند دقیقه پس از خوردن یک وعده غذایی آزاد می شود، ترشح گلوکاگون از سلول های آلفای پانکراس را مهار و ترشح انسولین وابسته به گلوکز توسط سلول های بتا در پانکراس را تحریک می کند. لیزینا تاید باعث افزایش ترشح انسولین وابسته به گلوکز، کاهش ترشح گلوکاگون و کند شدن تخلیه معده می گردد.

لیزینا تاید به طور خاص به عنوان درمان کمکی برای رژیم غذایی و ورزش در بزرگسالان مبتلا به دیابت نوع دوم به کار می رود. در اروپا، استفاده از آن به تکمیل درمان با انسولین محدود شده است. این دارو نباید برای افرادی که دچار مشکل تخلیه معده هستند، به کار رود. تأخیر تخلیه معده حاصل از لیزینا تاید، ممکن است سرعت داروهای خوراکی دیگر را تغییر دهد.

این دارو در زنان باردار و شیرده و ترشح آن در شیر به اندازه کافی برای نتیجه گیری مورد مطالعه قرار نگرفته اما در مطالعه های حیوانی این دارو باعث آسیب به جنین حیوانات باردار شده است.

لیزینا تاید را شرکت Zealand Pharma A/S دانمارک توسعه بخشید و در سال ۲۰۰۳ مجوز آن به دارو را به شرکت سانوفی فروخت. این دارو در تاریخ اول فوریه ۲۰۱۳ توسط کمیسیون اروپا تصویب شد. شرکت سانوفی درخواست کاربرد جدید دارو (NDA) در ایالات متحده را ارائه کرد که برای بررسی توسط FDA در فوریه ۲۰۱۳ پذیرفته شد اما پس از بحث با FDA در مورد داده های ایمنی قلبی - عروقی [شروع در سال ۲۰۰۸، FDA پس از جنجال

■ پانکراتیت

پانکراتیت حاد، از جمله خونریزی کشنده و غیر کشنده و یا نکروزان پانکراتیت، در بیماران تحت درمان با آگونیست‌های گیرنده GLP-1 پس از عرضه در بازار گزارش شده است. در مطالعه‌های بالینی لیزیناتاید، ۲۱ مورد از پانکراتیت در میان بیماران تحت درمان با این دارو و ۱۴ مورد در بیماران تحت درمان با داروی مقایسه (بروز ۲۱ در مقابل ۱۷ در ۱۰،۰۰۰ بیمار سال) مشاهده گردید. موارد گزارش شده با لیزیناتاید، پانکراتیت حاد (۳ نفر)، پانکراتیت (۱۲ نفر)، پانکراتیت مزمن (۵ نفر)، و پانکراتیت ادماتوس (۱ نفر) می‌باشند. برخی از بیماران دارای عوامل خطر پانکراتیت، مانند سابقه کوله لیتایز یا سو مصرف الکل بودند.

پس از شروع درمان با این دارو، باید نظارت دقیق بیماران برای علایم و نشانه‌های پانکراتیت (از جمله درد شکم شدید و مداوم که گاهی اوقات به پشت می‌زند و ممکن است همراه با استفراغ باشد یا نباشد) صورت پذیرد. اگر مشکوک به پانکراتیت هستید، به سرعت لیزیناتاید را قطع و درمان مناسب آغاز شود. اگر پانکراتیت تأیید شده، دوباره از این دارو استفاده نگردد.

■ هیپوگلیسمی با استفاده همزمان از سولفونیل

اوره یا انسولین پایه

بیماران دریافت‌کننده لیزیناتاید در ترکیب با انسولین پایه و یا یک سولفونیل اوره در معرض خطر افزایش هیپوگلیسمی قرار دارند. ۱۴/۵ درصد از بیماران مصرف‌کننده سولفونیل اوره با یا بدون متفورمین همراه با لیزیناتاید، دچار هیپوگلیسمی علامتی، در مقایسه با ۱۰/۶ درصد در گروه دارونما،

در زمینه خطرات آواندیا (Avandia)، داده‌های قویتر ایمنی در مورد CV را برای داروهای جدید ضد دیابت درخواست کرد، شرکت سانوفی تصمیم به عقب نشینی از NDA گرفت و منتظر نتایج فاز III یک مطالعه که قرار بود در سال ۲۰۱۵ تکمیل شود، ماند. از آنجا که این دارو اولین آگونیست GLP-1 است که می‌تواند یک بار در روز مصرف شود، پیش بینی فروش، سالانه ۵۰۰ میلیون یورو تا سال ۲۰۱۸ بود. شرکت سانوفی دوباره درخواست کاربرد قبلیش را ثبت کرد و FDA در سپتامبر ۲۰۱۵ آن را پذیرفت (در آن زمان شرکت سانوفی رهبریش در زمینه داروهای ضد دیابتی را از دست داده و نووو نوردیسک جای آن شرکت را گرفته بود). لیزیناتاید در تاریخ ۲۸ ژوئیه سال ۲۰۱۶ مورد تأیید FDA قرار گرفت. حق ثبت این دارو در سال ۲۰۲۰ منقضی می‌شود.

□ هشدارها و احتیاط‌ها

■ واکنش‌های جدی حساسیتی و آنافیلاکسی

در مطالعه‌های بالینی لیزیناتاید، مواردی از آنافیلاکسی وجود داشته که مشخص شده با این دارو مرتبط می‌باشد (تکرار ۰/۱ درصد یا ۱۰ مورد در هر ۱۰۰۰۰ بیمار در سال). واکنش‌های دیگر جدی حساسیتی مثل آنژیوادم نیز رخ داده است. به بیماران و مراقبان نزدیک وی که سابقه آنافیلاکسی یا آنژیوادم با یکی دیگر از آگونیست‌های گیرنده GLP-1 برای واکنش‌های آلرژیک باید هشدار داد، چون معلوم نیست که آیا این بیماران مستعد به آنافیلاکسی با لیزیناتاید باشند یا خیر؟ این دارو در بیماران با افزایش حساسیت شناخته شده به لیزیناتاید منع مصرف دارد.

شده بودند. در ۲۸/۳ درصد از بیماران دریافت کننده انسولین پایه با یا بدون متفورمین که از لیزیزناتاید نیز استفاده کرده بودند، هیپوگلیسمی علامتی، در مقایسه با ۲۳/۰ درصد در گروه دارونما و در ۴۷/۲ درصد بیماران دریافت کننده انسولین پایه با سولفونیل اوره همراه با لیزیزناتاید، هیپوگلیسمی علامتی، در مقایسه با ۲۱/۶ درصد در گروه دارونما، گزارش شده است. در این گونه موارد ممکن است کاهش مقدار مصرف سولفونیل اوره یا انسولین پایه لازم باشد.

□ آسیب حاد کلیه

در بیماران تحت درمان با آگونیست‌های گیرنده GLP-1 پس از عرضه به بازار، آسیب حاد کلیوی و بدتر شدن نارسایی مزمن کلیه که ممکن است گاهی اوقات نیاز به همودیالیز داشته باشد، گزارش شده است. برخی از این حوادث در بیماران بدون بیماری کلیوی زمینه‌ای شناخته شده مشاهده گردیده است. اکثر این وقایع گزارش شده در بیمارانی که تهوع، استفراغ، اسهال، یا کاهش آب بدن را تجربه کرده بودند، رخ داده است. ارزیابی عملکرد کلیه به هنگام شروع یا افزایش مقدار مصرف لیزیزناتاید در بیماران با نارسایی کلیوی و در بیماران با واکنش‌های شدید دستگاه گوارش باید انجام گیرد.

لیزیزناتاید به صورت تک درمانی، در ترکیب با داروهای خوراکی ضد دیابت و در ترکیب با انسولین پایه (با یا بدون داروهای خوراکی ضد دیابت خوراکی) مطالعه شده است. اثربخشی لیزیزناتاید با دارونما، اگزوناتاید (Exenatide) و انسولین glulisine مقایسه گردید. در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، لیزیزناتاید باعث کاهش در میزان HbA1c، در مقایسه با دارونما، شد.

در یک تحقیق ۱۲ هفته‌ای دو سو کور، ۲۴۱ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ که رژیم غذایی و ورزش آن‌ها به میزان کافی کنترل نشده، تحت درمان با لیزیزناتاید ۲۰ میکروگرم یک بار در روز و دارونما قرار گرفتند. میانگین سنی افراد مورد مطالعه ۵۳/۹ سال و میانگین طول مدت ابتلا به دیابت نوع ۲، ۲/۵ سال بود. ۵۱ درصد افراد مورد مطالعه مرد، ۷۲/۶ درصد سفید، ۲/۵ درصد سیاه یا آمریکایی - آفریقایی تبار، ۲۲ درصد اسپانیایی بودند و ۳/۷ درصد این اشخاص دارای GFR کمتر از ۶۰ میلی لیتر / دقیقه بر ۱/۷۳ مترمربع و میانگین BMI آن‌ها، ۳۲ کیلوگرم بر مترمربع بودند. در مقایسه با دارونما، درمان با ۲۰ میکروگرم یک بار در روز لیزیزناتاید به صورت معنی داری باعث کاهش در HbA1c پایه در هفته ۱۲ شد.

□ عوارض جانبی

شایع‌ترین عوارض (مساوی یا بیش از ۵ درصد) در بیماران درمان شده با لیزیزناتاید عبارتند از: تهوع، استفراغ، سردرد، اسهال، سرگیجه و هیپوگلیسمی.

□ شکل دارویی

لیزیزناتاید در یک قلم از پیش پر شده (Pre-filled pen) یک بار مصرف در یک دوز واحد ۲۰ میکروگرمی برای تزریق زیر جلدی عرضه می‌شود. در ابتدا، بیماران درمان را با یک قلم از پیش پر شده یک بار مصرف با مقدار مصرف ۱۰ میکروگرمی آغاز می‌کنند که باید به مدت ۱۴ روز آن را ادامه دهند. در روز پانزدهم، بیماران باید میزان مصرف دارو را به ۲۰ میکروگرم یک بار در روز افزایش دهند.

□ نتیجه مطالعه قلبی - عروقی ELIXA

ELIXA، یک مطالعه دو سو کور، کنترل شده با

دارونما، چند ملیتی تصادفی بود که نتایج قلبی - عروقی (CV) طی درمان با لیزیناتاید در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ پس از سندروم حاد کرونری اخیر ارزیابی شد. نقطه پایانی ترکیبی اولیه زمان وقوع اولین عارضه جانبی قلبی - عروقی (MACE +) بود که به عنوان هر یک از وقایع زیر تعریف شد: مرگ قلبی - عروقی، سکته قلبی غیر کشنده، یا سکته مغزی غیر کشنده، یا بستری شدن برای آنژین ناپایدار.

به طور کلی، ۶۰۶۸ بیمار به صورت تصادفی و نسبت ۱:۱ در گروه های لیزیناتاید و دارونما قرار گرفتند. مقدار مصرف دارو ۲۰ میکروگرم (شروع از ۱۰ میکروگرم در طول ۲ هفته اول) بود و نتایج تجزیه و تحلیل اولیه عبارت بودند از: سن متوسط در ورود به مطالعه ۶۰ سال، حدود ۶۹ درصد از بیماران مرد و ۷۵ درصد قفقازی، اکثر بیماران یا چاق یا دارای اضافه وزن با BMI متوسط ۲۹/۴ کیلوگرم بر مترمربع. میانگین طول مدت ابتلا به دیابت ۹/۳ سال بود. بیش از ۷۵ درصد بیماران مبتلا به اختلال عملکرد کلیوی بودند و بیش از ۲۰ درصد GFR تخمینی کمتر از ۶۰ میلی لیتر / دقیقه بر ۱/۷۳ مترمربع داشتند. استفاده از داروهای قلبی - عروقی مشابه بود [مهارکنندگان تجمع پلاکتی (آسپیرین و یا کلوپیدوگرل) توسط ۹۷/۵ درصد بیماران، استاتین ها در ۹۲/۷ درصد، مهارکننده های ACE و یا آنتاگونیست آنژیوتانسین II توسط ۸۶/۸ درصد و مسددهای بتا در ۸۴/۴ درصد]. قبل از ورود به مطالعه، ۹۳/۹ درصد از بیماران دارای سابقه استفاده حداقل یک داروی کاهنده قندخون [از جمله متفورمین (۶۹/۹ درصد)، سولفونیل اوره

(۳۷/۳ درصد) و انسولین (۴۷/۶ درصد)] بودند. در طول مطالعه، داروی کاهنده قند توسط محققان بر اساس استاندارد محلی مراقبت تنظیم شد.

نود و شش درصد بیماران در هر دو گروه درمان و دارونما مطابق با پروتکل مطالعه را به اتمام رساندند و وضعیت حیاتی در پایان مطالعه برای به ترتیب ۹۹/۰ درصد و ۹۸/۶ درصد از بیماران در گروه لیزیناتاید و دارونما مشخص بود. متوسط طول مدت درمان ۲۲/۴ ماه در گروه درمان و ۲۳/۳ ماه در گروه دارونما و متوسط زمان پیگیری مطالعه به ترتیب ۲۵/۸ و ۲۵/۷ ماه بودند.

نسبت خطر (HR) برای گروه لیزیناتاید در برابر گروه دارونما ۱/۰۲ با یک ارتباط دو طرفه ۹۵ درصد و فاصله اطمینان (CI) ۱/۱۷ - ۰/۸۹ بود. حد بالایی از این فاصله اطمینان (۱/۱۷)، حاشیه خطر بزرگتر از ۱/۳ را حذف می کند.

■ ایکزکیزومب (Ixekizumab) (۵،۶)

آرتریت پسوریاتیک یک آرتریت التهابی مزمن، سیستمیک، میانجی شده توسط سیستم ایمنی می باشد که معمولاً با پلاک پسوریازیس، آسیب مفصل، داکتیلیت، enthesitis و درگیری محوری همراه است. آرتریت پسوریاتیک می تواند پیشرفته و مخرب باشد و باعث تغییر شکل فیزیکی، اختلال عملکرد، کاهش کیفیت زندگی و افزایش مرگ و میر گردد.

انترولوکین ۱۷A (IL-17A) با نشانه روی فعال سازی و عبور سلول های ایمنی شامل سیتوکین های پیش التهابی و کموکین ها، عمل و تحریک آزادسازی ماتریس متالوپروتئاز به عنوان یک جذب کننده

شیمیایی به نوتروفیل‌ها و منوسیت‌ها و فعال‌کننده گیرنده فاکتور هسته‌ای لیگاند کاپا B که به ترتیب در تخریب غضروف و استخوان نقش دارند، التهاب و آسیب مفصل را تحریک می‌کند. در بیماران مبتلا به آرتریت پسوریاتیک تعداد سلول‌های تولیدکننده IL-17A در خون محیطی، بافت و مایع سینوویال و پلاک‌های پوستی افزایش می‌یابد. غلظت سلول‌های تولیدکننده IL-17A با فعالیت بیماری مرتبط است. بر اساس این یافته‌ها، مهار IL-17A نشان‌دهنده یک رویکرد نشان‌گیری شده برای درمان آرتریت پسوریاتیک می‌باشد. ایکزکیزومب [با نام تجاری تالتز (Taltz)]، یک آنتی‌بادی منوکلونال انسانی IgG4 است که هدفش IL-17A و خنثی‌سازی اثرات پیش التهابی آن می‌باشد.

در مطالعه‌ها، این دارو شاخص منطقه و شدت پسوریازیس را حداقل ۷۵ درصد (PASI 75) در ۸۹-۸۲ درصد بیماران در طول سه ماه اول درمان (بسته به برنامه مقدار مصرف) کاهش می‌دهد و ۴۰ درصد بیماران تجربه عدم وجود کامل علائم پسوریازیس (PASI 100) را دارند. در گروه دارونما، PASI 75 در ۴ درصد بیماران مشاهده گردید و PASI 100 در هیچ یک ملاحظه نشد. در گروه بیماران مصرف‌کننده اتانرسپت، یک داروی ضدپسوریازیس قدیمی‌تر، PASI 75 در ۴۸ درصد دیده شد. پس از ۶۰ هفته مطالعه، ۴۴-۱۱ درصد بیماران درمان شده با ایکزکیزومب دچار عود (دوباره، بسته به برنامه مقدار مصرف)، در مقایسه با ۸۴ درصد در گروه دارونما، شدند.

□ فارماکوکینتیک

فراهمی زیستی: فراهم زیستی این دارو

۸۱-۶۰ درصد می‌باشد، هنگامی که در ران در مقابل بازو یا شکم تزریق می‌شود، میزان فراهم زیستی بالاتر می‌رود.

حداکثر زمان پلاسمایی: ۴ روز

حداکثر غلظت پلاسمایی: ۱۶/۲ میکروگرم بر

میلی‌لیتر

vd (حالت پایدار): ۷/۱۱ لیتر (با افزایش وزن زیاد شده است).

مسیر متابولیسمی مشخص نشده است. انتظار می‌رود که آنتی‌بادی‌های منوکلونال انسانی IgG4، به همان شیوه IgG درون‌زا و از طریق مسیرهای کاتابولیک به پپتیدهای کوچک و اسیدهای آمینه تخریب شود.

نیمه عمر دفع: ۱۳ روز

کلیرانس سیستمیک: ۰/۳۹ لیتر در روز (با افزایش وزن زیاد شده است).

□ اشکال دارویی

این دارو به دوشکل ارایه می‌شود:

۱ - Autoinjector prefilled: تزریق -۸۰ میلی گرم / میلی لیتر محلول

۲ - Prefilled سرنگ: تزریق -۸۰ میلی گرم بر میلی لیتر محلول در یک سرنگ تک دوز

□ موارد و مقدار مصرف

ایکزکیزومب برای درمان بزرگسالان مبتلا به پلاک پسوریازیس متوسط تا شدید که نامزد درمان سیستمیک یا فتوتراپی می‌باشند، به کار می‌رود.

□ مقدار مصرف

این دارو از طریق تزریق زیر جلدی تجویز می‌شود. مقدار مصرف توصیه شده ۱۶۰ میلی گرم (دو تزریق ۸۰ میلی گرم) در هفته صفر و پس از آن

آن‌ها، با تکرر بیشتری در گروه درمانی (بیماری کرون ۰/۱ درصد، کولیت اولسراتیو ۰/۲ درصد)، نسبت به گروه دارونما (صفر درصد)، در طول ۱۲ هفته روی داده است.

□ تداخل‌های دارویی

- ۱ - اجتناب از استفاده از واکسن‌های زنده در بیماران تحت درمان با ایکزکیزومب
- ۲ - تشکیل آنزیم CYP450 می‌تواند با افزایش سطح سیتوکین‌های خاص (IL - 1, IL - 6, IL - 10, TNFα, IFN) طی التهاب مزمن تغییر یابد. بنابراین، ایکزکیزومب، آنتاگونیست IL - 17A، می‌تواند تشکیل آنزیم‌های CYP450 را عادی سازد.

بنابراین، برای شروع یا قطع داروی ایکزکیزومب در بیمارانی که به‌طور همزمان از داروهایی که سوبستراهای CYP450 هستند، به ویژه آن‌هایی که شاخص درمانی باریک دارند، باید به ارزیابی اثر (به‌عنوان مثال، برای وارفارین) یا غلظت دارو (به‌عنوان مثال، برای سیکلوسپورین) و اصلاح مقدار مصرف سوبسترای CYP450 توجه کرد.

۸۰ میلی گرم در هفته ۲، ۴، ۶، ۸، ۱۰، و ۱۲ و سپس ۸۰ میلی گرم هر ۴ هفته می‌باشد.

□ عفونت

ایکزکیزومب ممکن است خطر ابتلا به عفونت را افزایش دهد. در کارآزمایی‌های بالینی، گروه درمانی دارای میزان بالاتری از عفونت، نسبت به گروه دارونما (۲۷ درصد در مقابل ۲۳ درصد) بود. در گروه درمانی عفونت دستگاه تنفسی فوقانی، کاندیدیازیس دهانی، التهاب ملتحمه و کچلی قارچی بیشتری، نسبت به گروه دارونما، رخ داده است.

□ هشدارها و احتیاط‌ها

■ حساسیت

واکنش‌های حساسیت جدی، از جمله آنژیوادم و کهیر (هر کدام مساوی یا کمتر از ۰/۱ درصد)، در گروه ایکزکیزومب در کارآزمایی‌های بالینی مشاهده گردیده است. اگر یک واکنش فوق حساسیتی جدی رخ می‌دهد، باید بلافاصله مصرف دارو را قطع و درمان مناسب را آغاز کرد.

■ بیماری التهابی روده

بیماری کرون و کولیت اولسراتیو، از جمله تشدید

منابع

1. Lowy I. Molrine DC. Leav BA. Blair BM. Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxins. N Engl J Med 2010; 362 (3): 197-205.
2. Orth P. Hernandez LD. Reichert P. Sheth PR. Mechanism of Action and Epitopes of Clostridium difficile Toxin B. neutralizing Antibody Bezlotoxumab Revealed by X. ray Crystallography. Biol Chem 2014; 289 (26): 18008-18021.
3. Christensen M. Knop FK. Holst JJ. Vilsboll T. Lixisenatide, a novel GLP 1 - receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus. IDrugs: the investigational drugs journal. 2009; 12 (8): 503-513.
4. Elkinson S. Keating GM. Lixisenatide: first global approval. Drugs 2013; 73 (4): 383-391.
5. Mease PJ. Van Der Heijde D. Ritchlin CT. Ixekizumab, an interleukin 17 A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic - naive patients with active psoriatic arthritis: Results from the 24 - week randomised, double - blind, placebo - controlled and active (adalimumab) - controlled period of the phase III trial SPIRIT. P1. Ann Rheum Dis 2016; 209: 70 79.
6. Clinical trial number NCT01624233 for "A Study in Japanese Participants With Moderate - to - Severe Psoriasis" at ClinicalTrials.gov