

مروری بر داروهای جدید سال ۲۰۱۶

دکتر نگار متقی دستجردی^۱، دکتر محمد سلطانی رضائی^۱، دکتر محمد شریف زاده^۲

۱. گروه بیوتکنولوژی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۲. گروه تخصصی سم‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران

نقش مهمی را در درمان بیماران دیابتی تیپ ۱ و ۲ با بیماری‌های پیشرفته ایفا می‌کنند.

□ فارماکولوژی و فارماکوکینتیک

انسولین دگلودک، فرم تغییر یافته‌ای از انسولین انسانی است که در آن، یک آمینواسید حذف شده و یک کونژوگه هگزادکاندیونیک اسید از طریق یک اسپیسر گاما ال گلوتامیل به آمینواسید لیزین آن در موقعیت B29 افزوده شده است. هگزادکاندیونیک اسید امکان تشکیل مولتی‌هگزامرها را در بافته‌های زیرجلدی بعد از تجویز فراهم می‌سازد، بنابراین یک دیپات زیرجلدی ایجاد می‌شود که منجر به آزادسازی آهسته انسولین به گردش سیستمیک می‌گردد. علاوه بر این، در گردش خون، انسولین دگلودک به آلبومین پلاسما متصل شده که موجب افزایش طول مدت اثر آن می‌گردد. بنابراین، انسولین دگلودک دارای شروع اثری کوتاه (۳۰ تا ۹۰ دقیقه) است مشابه انسولین گلارژین و دتیمیر

مولکول‌های جدید دارویی، بر اساس تعریف FDA، محصولات جدید دارویی هستند که ماده فعال موجود در آن‌ها ترکیبی شیمیایی است که برای نخستین بار در بازار به فروش می‌رسد. در ادامه توضیحاتی پیرامون مولکول‌های جدید تایید شده در ۲۰۱۵ تا ۲۰۱۶ (جدول ۱) ارائه شده است.

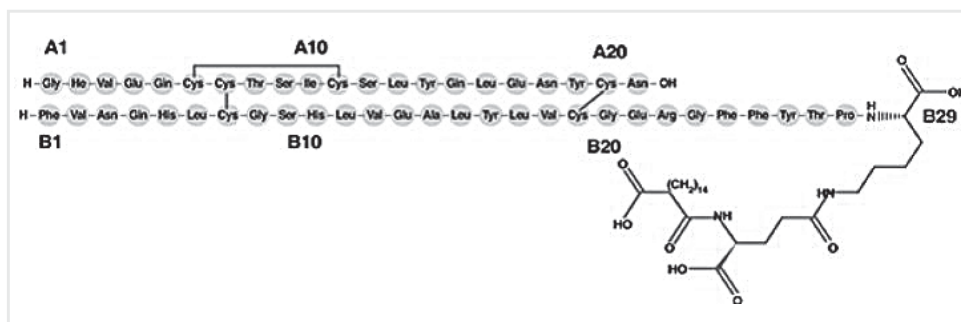
■ انسولین دگلودک (Insulin Degludec)

□ موارد مصرف

انسولین دگلودک، یک آنالوگ طولانی‌اثر از انسولین است که برای بهبود کنترل قند خون در بالغان مبتلا به دیابت تیپ ۱ و ۲ مورد استفاده قرار می‌گیرد. با گذشت زمان، دیابت سبب افزایش خطر مشکلاتی جدی در بیمار از جمله بیماری قلبی، نابینایی، نوروپاتی و نوروپاتی می‌گردد. بهبود کنترل قند خون می‌تواند خطر بسیاری از این مشکلات دراز مدت را کاهش دهد. انسولین‌های طولانی‌اثر

جدول ۱- داروهای جدید تایید شده در ۲۰۱۶				
Generic Name	Trade Name	Company	Indication	Approval Date
Insulin degludec	Tresiba	Novo Nordisk	Glycemic anontro in adults with type 1 or 2 diabetes	September 2015
Mepolizumab	Nucala	Glaxosmithkline	Maintenance in patients aged>12y with severe eosinophilic asthma	November 2015
Secukinumab	Cosentyx	Novart Pharmaceuticals	Moderate - to - severe ps in adult candidates for systemic therapy/ phototherapy and for active PsA or AS in adults	January 2016
Cariprazine	Vraytar	Allergan	Schizoptrenia and acute treatment of manic/mixed episodes associated with bipolar I disorder	September 2015
Brivaracetam	Bnviact	UCB	Adjunctive therapy. with other medications, for partial. onset seizures in patients aged>16y	February 2016

و به دلیل انتشار آهسته به سیستم گردش خون، فاقد پیک فعالیت می باشد. طول اثر انسولین دگلودک ۴۲ ساعت است در مقایسه با طول اثر ۱۸ تا ۲۶ ساعته مربوط به سایر انسولین های طولانی اثر (گلارژین



شکل ۱- انسولین دگلودک

و دتمیر) بنابراین، دگلودک به صورت یک انسولین پایه یک بار در روز تجویز می‌شود. هیچ تفاوت بالینی فارماکوکینتیک مرتبط در بیماران دارای نارسایی کبدی یا کلیوی دریافت‌کننده انسولین دگلودک مشاهده نشده است. تمامی محصولات انسولین از طریق تحریک جذب محیطی گلوکز، به خصوص توسط عضلات اسکلتی و چربی و با مهار تولید گلوکز کبدی، سبب کاهش گلوکز خون می‌گردند. به علاوه، انسولین‌ها سبب مهار لیپولیز و پروتئولیز و افزایش سنتز پروتئین می‌گردند.

□ عوارض جانبی و تداخل‌های دارویی

شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده در مطالعه‌های بالینی انسولین دگلودک عبارتند از: هیپوگلیسمی، واکنش‌های آلرژیک، واکنش‌های محل تزریق (شامل لیپودیستروپی)، خارش، راش، ادم و افزایش وزن. آلرژی ژنرالیزه، شدید و تهدیدکننده حیات (شامل آنافیلاکسی)، واکنش‌های پوستی ژنرالیزه، آنژیوادم، برونکواسپاسم، هیپوتانسیون، شوک و هیپوکالمی ممکن است با هر انسولینی اتفاق بیفتد. در بیماران دریافت‌کننده سایر داروهای مؤثر بر متابولیسم گلوکز، ممکن است به تعدیل مقدار مصرف انسولین دگلودک نیاز باشد. همچنین، استفاده هم‌زمان از داروهای آنتی‌آدرنرژیک ممکن است سبب پوشانده شدن علائم و نشانه‌های هیپوگلیسمی شود. انسولین دگلودک نباید در بیماران دیابتی مبتلا به کتواسیدوز مصرف شود.

□ مقدار مصرف و نحوه تجویز

انسولین دگلودک به صورت پن‌های آماده تزریق حاوی ۱۰۰ یا ۲۰۰ واحد در میلی‌لیتر انسولین

برای تزریق زیرجلدی عرضه می‌شود. این دارو باید به صورت زیرجلدی یک بار در روز، در هر ساعتی از روز، در بازو، شکم یا ران تجویز شود. برای کاهش خطر لیپودیستروپی، محل تزریق در یک ناحیه، باید از یک تزریق به تزریق بعدی، بچرخد. مقادیر مصرف بسته به نیازهای متابولیک بیمار، نتایج ارزیابی گلوکز خون و هدف کنترل قند خون، تعیین شود. بیمارانی با تغییر در مقدار مصرف انسولین، تجویز هم‌زمان سایر داروهای کاهنده قند خون، الگوهای غذایی، فعالیت فیزیکی و بیمارانی با نارسایی کبدی و کلیوی یا عدم هوشیاری هیپوگلیسمی، باید به صورت دقیق‌تری ارزیابی شوند.

■ مپلیزومب (Mepolizumab)

□ موارد مصرف

مپلیزومب به عنوان درمان نگهدارنده کمکی برای استفاده در بیماران بالای ۱۲ سال مبتلا به آسم ائوزینوفیلی مورد تایید قرار گرفته است. آسم یک بیماری مزمن است که ویژگی آن دوره‌هایی از حملات تحریکی است که موجب التهاب راه‌های هوایی و به دنبال آن مشکل در تنفس و گاه بستری شدن در بیمارستان می‌گردد.

□ فارماکولوژی و فارماکوکینتیک

مپلیزومب یک آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی شده است که به اینترلوکین ۵ متصل شده و سبب مهار آن می‌گردد. اینترلوکین ۵ سیتوکین ابتدایی مسؤول فعال شدن، به‌کارگیری، و تمایز ائوزینوفیل است. با مهار سیگنالینگ اینترلوکین ۵، مپلیزومب به گونه‌ای مؤثر سبب کاهش سطح ائوزینوفیل‌ها در

دارو توسط آنزیم‌های سیتوکروم متابولیزه نشده و به نظر می‌رسد که تأثیری بر متابولیسم سیتوکروم یا پمپ‌های P گلیکوپروتئین نداشته باشد. به علاوه، در آنالیزهای فارماکوکینتیک جمعیت در طول مطالعه‌های بالینی شواهدی دال بر اثر داروهایی که به‌طور معمول همراه با این دارو تجویز می‌شوند، بر مواجهه با مپلیزومب گزارش نگردیده است.

□ مقدار مصرف‌ها و تجویز

مپلیزومب به‌صورت ویال‌های تک مقدار مصرف ۱۰۰ میلی گرمی پودر لیوفیلیزه برای تزریق زیرجلدی توسط یک متخصص عرضه می‌گردد. مقدار مصرف پیشنهادی برای این دارو ۱۰۰ میلی گرم زیرجلدی به بالای بازو، ران، یا شکم هر ۴ هفته یک‌بار است. ایمنی و اثربخشی مپلیزومب در بیماران بالای ۱۲ سال هنوز اثبات نشده است. هرچند هیچ داده آزموده‌ای در بیماران مبتلا به نقص کبدی یا کلیوی موجود نیست، هیچ تنظیم مقدار مصرفی به‌طور مشخص مورد نیاز نیست، چراکه این احتمال وجود ندارد که کاهش عملکرد کبدی یا کلیوی بتواند تأثیر شاخصی بر سرعت کلیرانس مپلیزومب داشته باشد.

■ سکوکینومب (Secukinumab)

□ موارد مصرف

سکوکینومب برای درمان پلاک پسوریازیس (Ps) متوسط تا شدید در بالغانی که کاندید درمان سیستمیک یا فتوتراپی هستند و همچنین برای درمان بالغان مبتلا به شکل فعال آرتريت پسوریاتیک (PsA) یا اسپوندیلیت انکیلوزان (AS) مورد تایید قرار گرفته است. Ps، شایعترین شکل

خون شده، بنابراین موجب محدود نمودن یک جزء کلیدی در فرآیند التهاب دخیل در آسم می‌گردد. مپلیزومب بعد از تزریق زیرجلدی، دارای ۸۰ درصد فراهمی زیستی بوده و حجم توزیع آن در حدود ۳/۶ لیتر تخمین زده شده است. این دارو از طریق آنزیم‌های پروتئولیتیک دخیل در کاتابولیسم اندوژن پروتئین‌ها در سراسر بدن متابولیزه می‌گردد. مپلیزومب کاملاً از طریق متابولیسم با سرعتی برابر با ۰/۲۸ لیتر در روز کلیرانس شده، نیمه عمر متوسط پایانی آن بین ۱۶ تا ۲۲ روز است.

□ عوارض جانبی و تداخل‌های دارویی

شایع‌ترین عارضه‌های جانبی که در مطالعه‌های بالینی گزارش شده اند، عبارتند: از سردرد، واکنش‌های محل تزریق، کمردرد و خستگی. استفاده از مپلیزومب با افزایش بروز عفونت هرپس زوستر و احتمالاً افزایش خطر عفونت‌های انگلی همراه است. به‌عنوان یک آنتی‌بادی منوکلونال، مپلیزومب با افزایش خطر واکنش‌های ازدیاد حساسیت همراه است و بیماران باید بعد از تجویز ارزیابی شوند. مپلیزومب نباید برای درمان برونکواسپاسم حاد یا حملات آسم مورد استفاده قرار گیرد و بیماران دریافت‌کننده این دارو نباید داروی کورتیکواستروئید خوراکی یا استنشاقی خود را به‌طور ناگهانی کاهش داده و یا قطع نمایند. داده‌های مربوط به ایمنی مپلیزومب در بارداری، ناکافی است ولی این دارو ممکن است از جفت عبور نموده و با پیشرفت بارداری، میزان انتقال ممکن است افزایش یابد.

هیچ مطالعه رسمی در زمینه تداخل‌های دارویی مپلیزومب تاکنون صورت نگرفته است ولی این

پسوریازیس، یک اختلال خودایمنی است که ویژگی آن ایجاد پوست ضخیم قرمز با فلس‌های پوسته پوسته است که ایجاد التهاب شدید پوستی و ناراحتی می‌کند، می‌باشد. PSA شکلی از آتریت التهابی است که در حدود ۳۰ درصد از بیماران مبتلا به پسوریازیس ایجاد می‌شود، التهاب می‌تواند کل بدن را تحت تأثیر قرار دهد و منجر به تخریب دائمی مفصل و بافت گردد. AS یک اختلال مزمن با ویژگی التهاب نخاع و مفاصل ساکروایلیاک و ورتبرال است.

□ فارماکولوژی و فارماکوکینتیک

سکو کینومب یک آنتی‌بادی مونوکلونال از نوع IgG1 انسانی است که به‌طور انتخابی به سیتوکین انترلوکین 17A متصل شده، IL 17A را از فعال‌سازی گیرنده خود بلاک کرده و به‌گونه‌ای مؤثر سبب مهار توانایی این سیتوکین در آغاز پاسخ التهابی می‌گردد.

فراهمی زیستی مطلق سکو کینومب از ۵۵ درصد تا ۷۷ درصد است. سکو کینومب در مدت تقریباً ۶ روز به حداکثر غلظت سرمی دست یافته و در هفته ۲۴ مقدار مصرف معمول، به حالت پایدار می‌رسد. این دارو دارای حجم توزیعی برابر با ۷ تا ۸ لیتر بوده و به نظر می‌رسد که از طریق مسیرهای آنالوگ IgG اندورژن، به پپتیدهای کوچکی متابولیزه می‌شود. نیمه عمر متوسط سکو کینومب ۲۲ تا ۳۱ روز بوده و این دارو با سرعتی برابر با ۰/۱۴ تا ۰/۲۲ لیتر در روز کلیرانس می‌شود.

□ عوارض جانبی و تداخل‌های دارویی

شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده طی مطالعه‌های بالینی سکو کینومب عبارتند از: التهاب

نازوفارنژ، اسهال و عفونت دستگاه تنفسی فوقانی. این دارو با هشدارهایی همراه است که عبارتند از: افزایش خطر عفونت، از جمله توپر کلوزیس (بیماران باید پیش از آغاز، برای توپر کلوز مورد آزمایش قرار گیرند)؛ افزایش خطر حملات در بیماران مبتلا به بیماری کرون و یک هشدار عمومی در نظر داشتن آنافیلاکسی. سکو کینومب ممکن است در طول بارداری مورد استفاده قرار گیرد ولی این تنها در صورتی است که مزایای آن بر ضررهای بالقوه آن روی جنین توجیه داشته باشد. هنوز مشخص نیست که سکو کینومب در شیر مادر ترشح می‌شود یا خیر. به دلیل افزایش خطر عفونت، بیماران دریافت‌کننده سکو کینومب، نباید واکسن‌های زنده دریافت کنند. علی‌رغم این که هیچ گزارشی مبنی بر نقش اینترلوکین 17A در تنظیم آنزیم‌های سیتوکروم، تشکیل این آنزیم‌ها در طول التهاب مزمن تغییر می‌کند و بنابراین، می‌تواند با سکو کینومب طبیعی شود. به دلیل وجود این برهمکنش بالقوه، به محض آغاز یا قطع سکو کینومب در بیماران دریافت‌کننده سایر داروهای سوبسترای سیتوکروم یا داروهای دارای شاخص درمانی باریک، باید ارزیابی انجام شود.

□ مقدار مصرف و نحوه تجویز

سکو کینومب به‌صورت سرنگ‌های آماده تزریق یا پن‌های سنسوردی تک مقدار مصرف ۱۵۰ میلی گرم در میلی لیتر، و پودر لیوفیلیزه ۱۵۰ میلی گرمی به‌صورت ویال تک مقدار مصرف (تنها برای مراقبان سلامت) عرضه می‌شود. مقدار مصرف پیشنهادی برای Ps، ۳۰۰ میلی گرم با تزریق زیر جلدی در هفته‌های ۰، ۱، ۲، ۳ و ۴ و به دنبال آن ۳۰۰ میلی گرم هر ۴ هفته می‌باشد. هر ۳۰۰

درمان حاد اپیزودهای میکس یا مانپای همراه با اختلال‌های دوقطبی ۱ مورد تایید قرار گرفته است. شیزوفرنی اختلالی است که ویژگی آن سه علامت می‌باشد: مثبت (رفتار غیرطبیعی)، منفی (عدم توانایی انجام فعالیت‌های روزانه) و شناختی (عدم توانایی تصمیم‌گیری). بیماران مبتلا به شیزوفرنی علایمی از جمله چندین شکل از هالوسینیشن، پارانویا و گوشه‌گیری اجتماعی را تجربه می‌کنند. اختلال دوقطبی یک شرایط روانی است که ویژگی آن دوره‌های متغیری از مانیا و افسردگی می‌باشد که منجر به تغییر خلق، انرژی و سطح روزانه فعالیت می‌گردد.

□ فارماکولوژی و فارماکوکینتیک

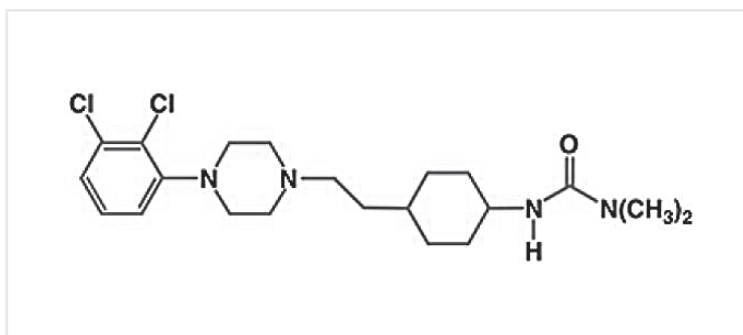
کارپرازین، که یک مشتق سیکلوهاگزیل‌اوره از آریپرازول است، به‌عنوان یک آگونیست پارشیال در گیرنده‌های مرکزی دوپامینی D2 و سروتونینی 5-HT_{1A} عمل کرده و دارای فعالیت آنتاگونیستی در گیرنده‌های 5-HT_{2A} سروتونینی است. مکانیسم دقیق اثر این دارو در شیزوفرنی و اختلال دوقطبی ۱ ناشناخته است ولی به نظر می‌رسد که با توانایی آن به‌عنوان آگونیست نسبی در آنتاگونیزه

میلی‌گرم مقدار مصرف به‌صورت دو تزریق ۱۵۰ میلی‌گرمی انجام می‌شود. این رژیم برای بیماران PsA که دارای Ps متوسط تا شدید هستند، پیشنهاد می‌شود. در سایر بیماران PsA یا بیماران مبتلا به AS، سکوینومب ممکن است با یا بدون یک مقدار مصرف بارگذاری (LD) انجام شود. مقدار مصرف پیشنهادی با یک LD ۱۵۰ میلی‌گرم در هفته‌های ۰، ۱، ۲، ۳ و ۴ و هر ۴ هفته پس از آن است. مقدار مصرف بدون یک LD، ۱۵۰ میلی‌گرم هر ۴ هفته است که در صورتی که بیمار هم‌چنان PsA فعال داشته باشد، ممکن است تا ۳۰۰ میلی‌گرم افزایش یابد. تنظیم مقدار مصرف در بیماران مبتلا به نارسایی کبدی یا کلیوی، یا در بیماران مسن مورد نیاز نیست. سکوینومب در بیماران اطفال مورد مطالعه قرار نگرفته است.

■ کارپرازین (Cariprazine)

□ موارد مصرف

کارپرازین یک داروی آنتی‌سایکوتیک آتیپیک جدید است که برای درمان شیزوفرنی و برای



شکل ۲- کارپرازین

کردن گیرنده‌های دوپامینی هنگام افزایش سطح دوپامین (چنانچه در بیماران شیزوفرن این‌گونه فرض می‌شود) در ارتباط باشد. به‌علاوه، به‌دلیل فعالیت به‌عنوان یک آگونیست نسبی، این دارو هنگام پایین بودن دوپامین، به‌عنوان یک آگونیست عمل می‌کند.

فراهمی زیستی کارپیرازین ۵۲ درصد است و جذب آن تحت تأثیر غذاهای چرب قرار نمی‌گیرد. حداکثر غلظت‌های پلاسمایی بین ۳ تا ۶ ساعت به دست می‌آید و دارو بیش از ۹۰ درصد توسط پروتئین‌های پلاسمایی باند می‌شود. کارپیرازین تحت اکسیداسیون وسیع کبدی عمدتاً توسط CYP3A4 و برخی CYP2D6 ها قرار گرفته و متابولیت‌های فعال دزمتیل کارپیرازین و دی‌دزمتیل کارپیرازین (DDCAR) تولید می‌شود. DDCAR تحت هیدروکسیلاسیون بیشتر در CYP3A4 قرار گرفته و به یک متابولیت غیرفعال تبدیل می‌شود. نیمه عمر کارپیرازین و DDCAR به ترتیب ۲ تا ۴ روز و ۱ تا ۳ هفته است. کارپیرازین عمدتاً به‌صورت متابولیت‌ها دفع می‌شود.

□ عوارض جانبی و تداخل‌های دارویی

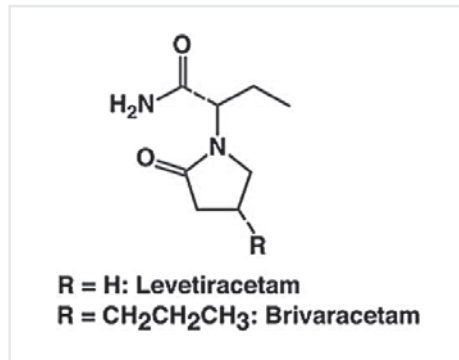
شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده در بیماران دریافت‌کننده کارپیرازین در مطالعه‌های بالینی عبارتند از: علائم اکستراپیرامیدال، آکاتیسیا، دیس پیسی، استفراغ، خواب آلودگی و بی‌قراری. تمام آنتی‌سایکوتیک‌های آتپیک یک جعبه سیاه هشدار هستند که به تجویزکنندگان این هشدار را می‌دهد که خطر افزایش مرگ در استفاده off label برای درمان مشکلات رفتاری در بیماران مسن دارای دمانس مرتبط با سایکوز وجود دارد. مانند

بسیاری از آنتی‌سایکوتیک‌های آتپیک، کارپیرازین با هشدارهایی برای عوارض جانبی قلبی عروقی، از جمله سکت، سندروم نورولپتیک بدخیم، دیسکینزی تاخیری، تغییرات متابولیک و افت فشارخون وضعیتی همراه است. کارپیرازین باید با احتیاط در خانم‌های باردار مورد استفاده قرار گیرد چراکه نوزادانی که در سه ماهه سوم بارداری در معرض این دارو قرار گرفته بودند، علائم اکستراپیرامیدال و یا محرومیت را تجربه کردند.

تداخل‌های دارویی با کارپیرازین محدود به مواردی می‌شود که ناشی از متابولیسم آن توسط سیتوکروم 3A4 است. در صورتی که کارپیرازین همراه با یک مهارکننده قوی CYP3A4 (مانند کلریترومایسین، ضدقارچ‌های آزولی، مهرکننده‌ها پروتئازها) تجویز شود، مقدار مصرف کارپیرازین باید به ۷۵ میلی‌گرم کاهش داده شود. کارپیرازین در بیماران دریافت‌کننده یک القاکننده قوی CYP3A4 (مانند ریفامپین، کاربامازپین) نباید مورد استفاده قرار گیرد.

□ مقدار مصرف و نحوه تجویز

کارپیرازین به‌صورت کپسول‌های ۱/۵، ۳، ۴/۵ و ۶ میلی‌گرمی برای تجویز یک‌بار در روز به‌صورت خوراکی با یا بدون غذا عرضه می‌شود. مقدار مصرف پیشنهادی آغازین برای هر دو مورد مصرف، ۱/۵ میلی‌گرم روزانه است که ممکن است تا ۳ میلی‌گرم در روز دوم درمان افزایش یابد. مقدار مصرف پیشنهادی برای شیزوفرنی و اختلال دوقطبی، به ترتیب، ۱/۵ تا ۶ میلی‌گرم در روز و ۳ تا ۶ میلی‌گرم در روز، با حداکثر مقدار مصرف ۶ میلی‌گرم، می‌باشد. ایمنی و کارایی دارو



شکل ۳ - بریواراستام

می‌شود و به نظر می‌رسد که این با اثر ضد تشنج مرتبط باشد. در مدل‌های حیوانی، بریواراستام تقریباً ۱۰ بار قوی‌تر از لوتی‌ر استام در پیشگیری از تشنج می‌باشد. بریواراستام به‌طور کامل و سریع پس از تجویز خوراکی جذب شده و طی یک ساعت به پیک می‌رسد. مصرف همراه با غذاهای پرچرب، سرعت جذب را کاهش می‌دهد ولی تأثیری بر وسعت جذب ندارد. این دارو به سرعت و به میزان یکسان به تمامی بافت‌ها توزیع شده و به میزان اندکی به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود. بریواراستام در درجه اول توسط هیدرولازهای با واسطه امیداز به کریوکسیلیک اسید متابولیزه شده و سپس توسط CYP2C19 زنجیره جانبی پروپیل آن هیدورکسیله می‌گردد. هر دو متابولیت غیرفعال هستند. بنابراین، به منظور به حداقل رساندن مواجهه و سمیت، در بیمارانی که به دلیل جهش در آلل‌های CYP2C19 متابولیزه کننده ضعیف هستند، بیماران دریافت کننده هم‌زمان مهارکننده‌های CYP2C19، و بیماران مبتلا به بیماری‌های کبدی، کاهش مقدار مصرف ضروری است. بیش از ۹۵ درصد مقدار مصرف به‌صورت متابولیت‌ها در ادرار

در بیماران اطفال مشخص نشده است. نیازی به تنظیم مقدار مصرف داروی کارپرازین در بیماران مبتلا به نارسایی خفیف تا متوسط کبدی (امتیاز Child Pugh برابر با ۵ تا ۹) یا نارسایی خفیف تا متوسط کلیوی (کلیرانس کراتینین ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه) نیست. کارپرازین نباید در بیماران دارای نارسایی‌های شدید کبدی یا کلیوی مورد استفاده قرار گیرد، چراکه این دارو در این جمعیت از بیماران مورد مطالعه کافی قرار نگرفته است.

■ بریواراستام (Brivaracetam)

□ موارد مصرف

بریواراستام به‌عنوان یک داروی ادجوانت همراه با سایر داروهای مورد استفاده در درمان تشنج‌های partial onset در بیماران با سن مساوی یا بیشتر از ۱۶ سال مورد تایید قرار گرفت. صرع، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی است که ممکن است در اثر سکته، عفونت، جراحی، ترومای مغزی، یا رشد غیرطبیعی مغز ایجاد شود. در بسیاری از بیماران، علتی مشخص شناخته نشده است. بیماران پاسخ‌های مختلفی به داروهای متعدد ضد تشنج موجود نشان می‌دهند و بریواراستام انتخاب جدیدی را برای درمان در اختیار بیماران قرار می‌دهد.

□ فارماکولوژی و فارماکوکینتیک

بریواراستام مشتق 4n پروپیل از داروی ضد تشنج تایید شده قبلی لوتی‌ر استام (کپرا) می‌باشد. مکانیسم دقیقی که از آن طریق، بریواراستام فعالیت درمانی خود را بروز می‌دهد، هنوز مشخص نیست. با این حال، این دارو با تمایل بالا و به‌طور اختصاصی به پروتئین وزیکول سیناپسی 2A در نواحی مختلف CNS متصل

حذف می‌گردد. نیمه عمر نهایی این دارو حدود ۹ ساعت می‌باشد.

□ عوارض جانبی و تداخل‌های دارویی

شایع‌ترین عوارض جانبی بریواراستام در مطالعه‌های بالینی عبارتند از: خواب آلودگی، خستگی، تهوع و استفراغ.

این دارو باید همراه با یک راهنمای دارویی بیمار توزیع شود که اطلاعات مهم پیرامون استفاده از بریواراستام و خطرات به بیمار عرضه گردد. همانند سایر داروهای مورد استفاده در درمان صرع، مهم‌ترین خطرات جدی عبارتند از: افکار خودکشی، تلاش برای خودکشی، احساس آریتماسیون، بدتر شدن افسردگی یا افسردگی جدید، پرخاشگری و حملات پانیک (ترس و اضطراب ناگهانی)، به‌ندرت، بیماران ممکن است دچار واکنش‌های آلرژیک شدید همراه با باد کردن لب‌ها، پلک‌ها، یا زبان با یا بدون مشکل در تنفس شوند. در بارداری باید احتیاط صورت گیرد چراکه نشان داده شده که بریواراستام در مدل‌های حیوانی منجر به آسیب به جنین می‌شود. قطع ناگهانی بریواراستام باید اجتناب شود تا خطر افزایش تکرار تشنج و صرع پایدار به حداقل برسد.

بریواراستام به‌طور شاخصی مهار یا القای هیچ یک از ایزوایم‌های CYP یا ناقلان اصلی در بافت‌های انسانی را به‌طور بالینی نشان نداده است و بنابراین، احتمال تغییر در متابولیسم یا انتقال سایر داروهای سوپسترا که به‌صورت هم‌زمان تجویز می‌شوند، وجود ندارد. داروهایی که القاکننده CYP2C19 هستند (مانند ریفامپین، فنی‌توین و فنوباریتال) می‌توانند غلظت پلاسمایی بریواراستام را به میزان تقریبی ۲۰ تا ۴۰ درصد کاهش داده و در صورت تجویز هم‌زمان با

ریفامپین ممکن است به افزایش دو برابری مقدار مصرف بریواراستام نیاز شود. مهارکننده‌های CYP2C19 می‌توانند سبب افزایش نسبتاً اندک پلاسمایی در سطوح پلاسمایی بریواراستام گردد.

□ مقدار مصرف و نحوه تجویز

بریواراستام به‌صورت ۳ فرمولاسیون عرضه می‌گردد: قرص (۱۰، ۲۵، ۵۰، ۷۵، و ۱۰۰ میلی گرمی)، محلول خوراکی (۱۰ میلی گرم در هر میلی لیتر) و تزریقی برای تجویز IV. مقدار مصرف آغازین پیشنهادی ۵۰ میلی گرم ۲ بار در روز (۱۰۰ میلی گرم در روز) می‌باشد. بر اساس قابلیت تحمل بیمار و پاسخ درمانی، ممکن است مقدار مصرف به ۲۵ میلی گرم دو بار در روز (۵۰ میلی گرم روزانه) کاهش یا تا ۱۰۰ میلی گرم ۲ بار در روز (۲۰۰ میلی گرم در روز) افزایش داده شود. برای تمامی مراحل نارسایی کبدی، مقدار مصرف آغازین پیشنهادی ۲۵ میلی گرم ۲ بار در روز، با حداکثر مقدار مصرف ۷۵ میلی گرم دو بار در روز می‌باشد. در صورتی که موقتاً مقدار مصرف خوراکی آسان نباشد، بریواراستام ممکن است به‌صورت تزریق با همان مقدار مصرف ذکر شده برای تجویز خوراکی تجویز شود. در صورتی که یک بیمار باید بریواراستام را قطع کند، این دارو باید به‌صورت تدریجی حذف گردد.

زیرنویس

1. Sensoready
2. Social withdrawal
3. Withdrawal
4. Levetiracetam
5. Aggression
6. Panic attack

منابع

DeRuiter J. Holston PL. DeRuiter TJ. New Drug Review 2016. US Pharm 2016; 41(10):30-36.