



ملکول های دارویی تایید شده توسط

" FDA "

در سال ۲۰۰۵

◆ قسمت اول ◆

دکتر فرشاد روشن ضمیر

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

به تالاسمی و موارد مشابه بود و از این جهت پذیرش و تمکین بیماران نسبت به آن اندک بود، داروی جدید که قبلاً (دوره مراحل تحقیقاتی) ICL ۶۷۰ شناخته می شد از راه خوراکی قابل مصرف بوده دشواری تزریق را برای بیماران به سویی نهاده است.

در جدول ۱ مقایسه سه داروی چلاتور آهن را ملاحظه می فرمایید.

□ کاربردها

برای درمان سربرار مزمن آهن که ناشی از دریافت خون، برای بیماران بالای دو سال مورد

سال گذشته FDA تنها ۲۰ ملکول جدید دارویی را مورد تایید قرار داد حال آن که در سال قبل از آن از میان ۱۰۶ تقاضا برای عرضه داروهای جدید، ۳۱ ملکول جدید را مورد پذیرش قرار داد. در مقاله حاضر به اختصار این ۲۰ ملکول دارویی جدید معرفی خواهند شد.

■ Deferasirox ، نام تجاری Exjade

این دارو چلاتور آهن است اما برخلاف دفروکسامین که صرفاً به صورت تزریقی قادر به چلات کردن آهن های سربراری در مبتلایان

تایید قرار گرفته است. اولین داروی خوراکی چلاتور آهن یعنی Deferiprone در امریکا تایید نشد لذا Deferasirox می تواند اولین چلاتور آهن قابل مصرف از راه خوراکی باشد که مورد تایید FDA قرار گرفته است. در بعضی از کشورهای اروپایی داروی خوراکی Deferiprone قبلاً در دسترس بود.

با توجه به شکل خوراکی داروی جدید، پذیرش بیماران نیازمند به چنین درمانی در مقایسه با داروی دسفرال بسیار بالاست چرا که دفروکسامین باید به صورت زیرجلدی تجویز شود که طول هر دوره تجویز ۸ تا ۱۲ ساعت خواهد بود و بیماران ناگزیرند که هفته ای ۵ مرتبه از دفروکسامین استفاده کنند.

□ فارماکوکینتیک

این دارو بعد از تجویز خوراکی جذب شده میانه زمان رسیدن آن به قله پلاسمایی (Tmax) ۱/۵ تا ۴ ساعت خواهد بود. فراهمی زیستی قرص های Deferasirox، حدود ۷۰ درصد دوز ورودی آن گزارش شده است.

مسیر اصلی متابولیزه شدن دارو، گلوکورونیده شدن آن است. متابولیت حاصل از طریق صفرا دفع می شود. بررسی هانشان داده که دکونژوگه شدن مشتق گلوکورونیده شده در روده و سپس بازجذب آن محتمل است (چرخه کبدی-روده ای) هیچ شاهدهی برای القا یا مهار آنزیم های کبدی با دوزهای درمانی این دارو وجود ندارد. داروی دست نخورده و متابولیت های آن عمدتاً توسط مدفوع خارج می شوند دفع کلیوی داروی اصلی و متابولیت هایش بسیار جزیی است. نیمه عمر دفعی دارو بعد از تجویز خوراکی ۱۶-۸ ساعت است.

□ هشدارها

بیماران تحت درمان با دفرازیروکس به گونه ای وابسته به دوز افزایش کراتینین سرمی را تجربه می کنند. این افزایش در نزدیک به سی درصد بیماران تحت درمان رخ می دهد. کراتینین افزایش یافته معمولاً در محدوده طبیعی باقی می ماند. علی رغم این، توصیه شده

جدول ۱

Deferasirox	Deferiprone	Deferoxamin	ویژگی های دارو
2:1	3:1	1:1	کارایی (اتصال به آهن)
تمایل زیاد برای آهن	تمایل به روی و آهن	تمایل زیاد برای آهن	اثر انتخابی بر آهن
خوراکی (یک بار در روز)	خوراکی (۳ بار در روز)	SC یا اینفوزیون وریدی	شیوه مصرف
دانه های جلدی	مشکلات مفصلی	واکنش های موضعی	قابلیت تحمل (عوارض)
ثابت نشده	نوتروپنی حاد (شدید)	ثابت شده	پروفایل ایمنی در طولانی مدت

دوز دارو بر مبنای آن تنظیم شود فواصل اندازه‌گیری فریتین سرم بر حسب ضرورت هر سه تا ۶ ماه خواهد بود. تنظیم دوز به صورت پلکانی هر ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلو وزن بیمار افزایش می‌یابد و بایستی برای هر بیمار به صورت انفرادی و بر حسب پاسخ بیمار تعدیل گردد.

اگر فریتین سرم به صورت پیوسته کاهش پیدا کند و به زیر 500 mcg/L برسد قطع موقت درمان توصیه می‌شود. دوزهای دفرانزیروکس نباید از 30 mg/kg در روز تجاوز کند زیرا تجربیات محدودی با دوزهای بالاتر از این مقدار وجود دارد. این دارو را باید با شکم خالی و ۳۰ دقیقه قبل از غذا مصرف کرد.

دارو به صورت قرص برای سوسپانسیون خوراکی و به شکل ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرمی به بازار عرضه شده است. قرص‌های دفرانزیروکس برای تهیه سوسپانسیون خوراکی در آب سیب یا آب پرتقال پراکنده می‌شود.

□ توصیه به بیمار

□ دفرانزیروکس بایستی یک‌بار در روز و ۳۰ دقیقه قبل از غذا مصرف شود.

□ ترجیحاً باید به طور کامل بلعیده شوند، جویدن آن‌ها منع گردیده است.

□ از مصرف هم‌زمان این دارو با فرآورده‌های حاوی آلومینیم باید اجتناب شود.

□ قرص‌ها را می‌توان با حل کردن آن در آب سیب یا پرتقال به صورت سوسپانسیون درآورد. دوزهای کمتر از یک گرم بایستی در $3/5$ اونس مایع پراکنده شود و دوزهای بیش از یک گرم حداقل به ۷ اونس مایع نیاز دارد.

که کراتینین بیمار قبل از آغاز درمان و در حین درمان مورد پایش قرار گیرد و تصمیم‌گیری در مورد تعدیل یا قطع دوز تجویزی بر مبنای آن آغاز شود. عملکرد کبدی نیز بایستی همه ماهه ارزیابی شود تا در صورت افزایش غیرقابل انتظار، ماندگار یا فزاینده سطوح ترانس آمیناز سرمی درمان متوقف گردد. علاوه بر این‌ها مواردی از اختلال‌های شنوایی و بینایی با این دارو گزارش شده که توجه به موارد اخیر نیز مورد تاکید قرار گرفته است.

□ تداخل‌های دارویی

تجویز هم‌زمان دفرانزیروکس با آنتاسیدهای حاوی آلومینیم به صورت رسمی مطالعه نشده اما به هر حال دارو نسبت به آلومینیم تمایل کمتری دارد تا آهن، با وجود این توصیه می‌شود که از مصرف هم‌زمان آن با آنتاسیدهای حاوی آلومینیم خودداری شود. مصرف هم‌زمان دفرانزیروکس و سایر چلاتورهای آهن نیز توصیه نشده زیرا سلامت چنان تجویزی مورد بررسی قرار نگرفته است.

□ عوارض جانبی

شایع‌ترین عارضه جانبی گزارش شده که ماهیتی گذرا دارد شامل موارد زیر می‌شود: تهوع، استفراغ، اسهال، درد شکمی، دانه‌های جلدی خفیف تا متوسط، افزایش وابسته به دوز کراتینین سرمی و موارد محدودتری از بروز عوارض شنوایی و چشمی.

□ مقدار مصرف و شکل دارویی

دوز آغازین دفرانزیروکس روزانه 20 mg/kg است. بعد از آغاز درمان توصیه می‌شود که میزان فریتین سرم هر ماهه مورد بررسی قرار گیرد

□ سوسپانسیون را قبل از بلع به خوبی تکان داده و تمامی دارو باید بلعیده شود.

■ Entecavir ، نام تجاری: Baraclude

□ کاربردها

Entecavir (انتکاویر) برای درمان هپاتیت مزمن کبدی B (HBV) در بالغینی تجویز می شود که قراین دال بر رپلیکاسیون حاد ویروسی یا شواهد دال بر بالا رفتن ماندگار آمینوترانسفرازهای سرمی (ALT-AST) و یا بیماری فعال از نظر هیستولوژیکی دارند.

□ فارماکوکینتیک

انتکاویر به صورت قرص یا محلول خوراکی تجویز می شود. محلول خوراکی دارای فراهمی زیستی صد در صد است که نسبت به قرص بیشتر است. این دو شکل دارویی را می توان به جای یکدیگر تجویز کرد. غلظت پلاسمایی نیم تا ۱/۵ ساعت بعد از مصرف به دست می آید.

جذب خوراکی این دارو تحت تاثیر غذا قرار می گیرد و در حضور غذا دچار تاخیر می گردد و حداکثر غلظت سرمی آن (Cmax)، ۴۶ - ۴۴ درصد کاهش پیدا می کند و سطح زیر منحنی غلظت آن ۲۰ - ۱۸ درصد تقلیل پیدا می کند.

انتکاویر بایستی با شکم خالی و دست کم ۲ ساعت قبل یا بعد از غذا مصرف شود. غلظت پایدار دارو (SS)، ۶ تا ۱۰ روز بعد از آغاز درمان با دوز یک بار در روز حاصل می شود. انتکاویر، سوبسترا، بازدارنده یا القاکننده سیستم آنزیمی CYP450 نیست. بخش عمده دارو به وسیله کلیه حذف می شود. حدود ۶۰ تا ۷۰ درصد داروی دفع شده در ادرار به صورت تغییر نیافته است.

توزیع انتکاویر در بدن گسترده است و حجم توزیع آن بیش از تمامی آب بدن می باشد. اتصال دارو به پروتئین پلاسما حداقل ۱۳ درصد است. نیمه عمر حذفی دارو که به شکلی دو مرحله ای انجام می گیرد ۱۴۹ - ۱۲۸ ساعت است. نیمه عمر جمععی موثر دارو حدود ۲۴ ساعت است.

ویژگی های کینتیک انتکاویر و مقایسه آن با Adefovir و Lamivudine را در جدول ۲ ملاحظه می کنید.

□ هشدارها

این احتمال وجود دارد که در صورت قطع درمان وضعیت بیماری هپاتیت بیمار بدتر شود. عملکرد کبد بایستی به دقت و برای دست کم چندین ماه پس از قطع تجویز داروی ضد هپاتیت تحت نظر قرار داشته باشد.

تنظیم دوز انتکاویر برای بیمارانی که کلیرانس کراتینین آن ها کمتر از ۵۰ ml/min است توصیه شده منجمله بیمارانی تحت همودیالیز یا بیمارانی که تحت دیالیز صفاقی قرار دارند ایمنی و کارایی این دارو در بیمارانی که کبد پیوندی دریافت داشته اند دانسته نیست.

□ تداخل های دارویی

انتکاویر از طریق ترشح فعال لوله ای (علاوه بر فیلتراسیون گلومرولی) دفع می شود اما بنا بر ادعای سازنده دارو، کینتیک آن در اثر مصرف هم زمان با داروهای زیر تغییر نمی کند: Adefovir ، Lamivudin ، Tenofovir.

□ عوارض دارویی

انتکاویر همانند لامیوودین میزان ALT را البته تا حدی کمتر بالا می برد سایر شاخص های آزمایشگاهی همچون آمیلاز، لیپاز، بیلی روبین

جدول ۲ - مقایسه ویژگی‌های کینتیک سه داروی ضدویروسی

Lamivudin	Entecavir	Adefovir	معیار کینتیک / نام دارو
0.5-2	0.5-1.5	0.6-4	Tmax (h)
بدون اثر	کاهش سرعت و وسعت جذب	بدون اثر	اثر تجویز همراه غذا
5-7	128-149	7.5	نیمه عمر حذفی (ساعت)
جزئی	جزئی	جزئی	میزان متابولیسم
کلیه (ترشح فعال کاتینون‌های آلی)	کلیه (فیلتراسیون گلومرولی و ترشح توبولی)	کلیه (فیلتراسیون گلومرولی و ترشح توبولی)	راه اصلی دفع
کاهش حذف کلیوی	کاهش حذف کلیوی	کاهش حذف کلیوی	اثر آسیب کلیوی
بدون اثر	بدون اثر	بدون اثر	اثر آسیب کلیوی

بسته دارو حاوی جدولی برای تعدیل دوز دارو در بیماران با آسیب کلیوی است.

□ توصیه به بیماران

به بیماران باید خاطر نشان شود که هر سیمپتوم جدید یا داروهای در حال مصرف خود را به پزشک اطلاع دهند. بیماران باید آگاه شوند که احتمال بدتر شدن بیماری کبدی در بعضی از بیماران وجود دارد. قطع درمان یا انجام هر گونه تغییر در رژیم درمانی باید با اطلاع و توصیه پزشک باشد. بیماران بایستی بدانند که درمان با این دارو موجب کاهش خطرات انتقال HBV به سایرین از طریق تماس جنسی یا انتقال خون نمی شود.

■ Exenatide ، نام تجاری Byetta

□ موارد مصرف

اکسناتاید اولین عضو یک گروه دارویی است

و قند خون ناشتا بالا می رود و امکان گلیکوزوری و هماچوری مطرح شده است.

□ مقدار مصرف

دوز توصیه شده این دارو برای درمان HBV در بالغین و افراد بالای ۱۶ سال و بالاتر نیم میلی گرم، یک بار در روز است. دوز توصیه شده در افراد ۱۶ سال و بالاتر با سابقه ویرمی هپاتیت B (Viremia H.B) هنگام دریافت لامیوودین یا موتانت‌های شناخته شده مقاوم به لامیوودین، روزانه یک میلی گرم است. بایستی به بیماران توصیه شود که دارو را دو ساعت قبل یا بعد از غذا مصرف کنند. محلول خوراکی آن حاوی 0.05 mg/ml است. تعدیل دوز برای بیماران که کلیرانس کراتینین آن‌ها کمتر از 50 ml/min است، توصیه شده است. بروشور (برگه راهنمای مصرف) همراه هر

که مقلد Incretin نامیده شود. اینکرتین‌ها، ترکیباتی درون‌زا همانند پپتاید شبه گلوکاگنی-۱ (یا GLP-۱) هستند که موجب بهبود کنترل قند خون می‌گردند هنگامی که از روده به داخل جریان خون آزاد می‌شوند. اکسناتاید به عنوان یک درمان تکمیلی برای بهبود کنترل قند خون در مبتلایان به دیابت قندی نوع II (DM-II) به کار می‌رود که توسط مت‌فورمین، سولفونیل اوره‌ها یا تلفیق این دو، کنترل لازم روی قند خونشان به دست نمی‌آید.

اکسناتاید یک ملکول ۳۹ اسید آمینه‌ای (۱-GLP) با نقش آگونیستی است که از غدد بزاقی Gilamonster Lizard یا Venom the Lizard جدا می‌شود.

این دارو به نحو معنی‌داری موجب کاهش هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) بین ۰/۹ - ۰/۴ درصد می‌شود. بنابراین تعداد زیادی از بیماران دیابتی به میزان توصیه شده از سوی انجمن دیابت امریکا (ADA) که کمتر از ۷ درصد است دست پیدا می‌کنند.

□ فارماکولوژی

اکسناتاید یک آگونیست طولانی اثر برای گیرنده پپتایدی شبه گلوکاگن (GLP-۱) است که به صورت صناعی از ۳۹ اسید آمینه ساخته شده است (با الگوپذیری از ماده موجود در غدد بزاقی Gilamonster Lizard). ملکول به دست آمده تا ۵۳ درصد از نظر ساختاری شبیه GLP-۱ است اما برخلاف GLP-۱، اکسناتاید کمتر از ملکول الگو، مستعد تخریب به وسیله اندوپپتیداز درون‌زا بوده با نیمه عمری طولانی‌تر و با تمایل زیاد به گیرنده‌های GLP-۱ متصل می‌شود و

یک ملکول Insulinotrope قدرتمند محسوب می‌شود.

اکسناتاید دارای اثری بر متابولیسم گلوکز از طریق فعال کردن گیرنده‌های GLP-۱ در لوزالمعده، کبد و عضلات اسکلتی است. علاوه بر اثر Insulinotropic که از طریق فعالیت گیرنده GLP-۱ وساطت می‌شود، این دارو دارای فعالیت حساس‌کننده محیطی به انسولین از طریق مسیری است که مستلزم فعال‌سازی فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-۱ کیناز است.

اشغال گیرنده GLP-۱ توسط اکسناتاید موجب افزایش سنتز انسولین وابسته به گلوکز و نیز به صورت in-vivo موجب ترشح انسولین از سلول‌های بتای لوزالمعده در حضور قند خون می‌شود. افزایش سنتز و ریلیز انسولین با واسطه مکانیسمی صورت می‌گیرد که cAMP یا سایر مسیرهای نشانه‌پردازی داخل سلولی در آن دخیل است. Exenatide موجب توقف ترشح گلوکاگن، کند کردن سرعت تخلیه معده، کاهش مصرف غذا و ترغیب پرولیفراسیون سلول‌های بتا می‌شود اکسناتاید اثری بر فعالیت انسولین در افراد غیردیابتی ندارد.

□ فارماکوکینتیک

این دارو به صورت زیرجلدی تجویز می‌شود. قله غلظت پلاسمایی، ظرف دو ساعت به دست می‌آید. تزریق زیرجلدی دارو در نواحی شکم، ران و بازو، جذبی همانند دارد. این دارو به نحو غالبی به وسیله فیلتراسیون گلوبولولی بعد از تخریب پروتئوکینتیک آن، حذف می‌شود. نیمه عمر حذفی دارو ۲/۴ ساعت است.

□ هشدارها

اکسناتاید را نباید در بیماری‌هایی که به دیابت نوع اول مبتلا هستند یا برای درمان کتواسیدوزیس دیابتی، مورد استفاده قرار داد. این دارو جایگزین انسولین در بیماران وابسته به انسولین نمی‌شود.

اکسناتاید برای بیماری‌هایی که در مراحل آخر بیماری کلیوی قرار دارند یا بیماری‌هایی که کلیترانس کراتینین آن‌ها کمتر از 30 ml/min است نباید به کار برود. ضمناً این دارو را برای بیماری‌هایی که دچار مشکلات جدی در دستگاه گوارش خود هستند نباید تجویز کرد.

□ تداخلات دارویی

اکسناتاید باعث کندی تخلیه معده شده ممکن است موجب کاهش سرعت یا وسعت جذب داروهای شود که به طریق خوراکی تجویز شده‌اند. تکرار مصرف دارو (10 mcg) به صورت SC (دو بار در روز) موجب کاهش C_{max} دیگوکسین تا ۱۷ درصد و تاخیر (تعویق) T_{max} تا ۲/۵ ساعت می‌گردد. در مجموع وضعیت ثابت سطح زیر منحنی دیگوکسین دچار تغییر نمی‌شود.

AUC و C_{max} لوواستاتین حدود ۴۰ و ۲۰ درصد به ترتیب کاهش پیدا می‌کند و T_{max} آن برای ۴ ساعت دچار تعویق می‌گردد (با دوز اکسناتاید 10 mcg به صورت زیرجلدی دو بار در روز). این یافته‌ها در صورت تجویز هم‌زمان دوز منفرد لوواستاتین (40 میلی‌گرم از راه دهان) در مقایسه با لوواستاتین تجویز شده به تنهایی، به دست آمده اما خطر تغییر وضعیت چربی‌ها حداقل است.

□ عوارض جانبی

هیپوگلیسمی در بیماران دریافت کننده سولفونیل اوره‌ها همراه با اکسناتاید رخ داده است. در کارآزمایی‌های بالینی تپوع و استفراغ با میزان بالایی گزارش شده است (۱۳ تا ۴۴ درصد در گروه اکسناتاید در مقایسه با ۴ تا ۱۸ درصد در گروه دارونما).

□ مقدار مصرف

درمان بایستی با دوز 5 mcg دو بار در روز آغاز شود. مصرف دارو یک ساعت قبل از صبحانه و شام باید صورت بگیرد. تزریق دارو زیرجلدی (SC) و در ناحیه ران، شکم و قسمت فوقانی بازو انجام می‌شود. تجویز اکسناتاید نباید بعد از غذا باشد. دوز دارو را می‌توان تا 10 mcg ، ۲ بار در روز، یکماه بعد از آغاز درمان افزایش داد.

اکسناتاید به صورت فرآورده‌های استریل، آماده برای تزریق زیر جلدی، در بسته‌های حاوی ۶۰ قلم پر شده حاوی ۵ یا ۱۰ میکروگرم در هر دوز به بازار عرضه شده است.

□ توصیه به بیمار

خطر بروز هیپوگلیسمی در صورت مصرف هم‌زمان اکسناتاید با داروهای پایین آورنده قند خون (سولفونیل اوره‌ها) وجود دارد. نشانه‌ها اُفت قند خون و شیوه مقابله با این وضعیت باید به بیماران آموزش داده شود. بیماران بایستی به خوبی در مورد اعمال «خود کنترولی» آگاه باشند: منجمله اهمیت نگهداری صحیح اکسناتاید، روش‌های تزریق، زمان تجویز و نیز مصرف هم‌زمان آن با داروهای خوراکی، برنامه ریزی وعده‌های غذایی، فعالیت‌های منظم

فیزیکی، پایش ادواری و منظم قند خون و اندازه‌گیری HbA_{1c} تشخیص و اداره هیپوگلیسمی و هیپرگلیسمی و بالاخره ارزیابی دشواری‌های دیابت به بیماران بایستی توصیه شود که درمان با اکسناتاید ممکن است منجر به کاهش اشتها، مصرف غذا و وزن بدن شود. در چنین شرایطی نیازی به تعدیل رژیم درمانی وجود ندارد.

درمان با اکسناتاید ممکن است منجر به تهوع خصوصاً در اوایل درمان شود. اکسناتاید بایستی در درجه حرارت ۸-۲ درجه، در یخچال نگهداری و از نور محافظت گردد. قلم‌ها ۳۰ روز بعد از اولین استفاده بایستی دور انداخته شوند حتی اگر مقداری از دارو در آن باقی مانده باشد. از انجماد فرآورده باید اجتناب شود و در صورتی که این اتفاق افتاد، از مصرف دارو باید خودداری شود.

■ Hyaluronidase ، نام تجاری Hydase

□ موارد مصرف

هیالورونیداز به عنوان داروی کمکی برای افزایش جذب و پراکنده کردن (توزیع) سایر داروهای تزریقی به کار می‌رود، برای Hypodermoclysis و به عنوان داروی کمکی در اوروگرافی SC برای بهبود جذب عوامل حاجب اشعه. هیالورونیداز تاکنون در امریکا در دسترس نبود. در گذشته این دارو اغلب همراه با داروی بیحسی موضعی در جراحی‌های چشم به کار می‌رفت.

□ فارماکولوژی و فارماکوکینتیک

هیالورونیداز فرآورده خالص شده از بیضه

گاو است. ساختار دقیق شیمیایی این آنزیم پروتئینی شناخته نشده است. هرچند توالی اسیدهای آمینه در ساختمان اولیه آنزیم روشن شده است. هیالورونیداز از یک عامل پخش‌کننده و نفوذ دهنده است که باعث تغییر نفوذپذیری بافت همبند از طریق هیدرولیز اسید هیالورونیک (یک پلی ساکارید یافته شده در زمینه‌های بین سلولی ماده بافت همبند و سایر بافت‌های خاص از قبیل بند ناف و مایع زلالیه) می‌شود. هیالورونیداز با هیدرولیز اسید هیالورونیک از طریق بریدن اتصالات میان کربن ۹ (C₉) بخش گلوکوزامینی و کربن چهار (C₄) گلوکز آمینیدیک گلوکورونیک اسید عمل می‌کند. این کار به صورت موقت موجب کاهش ویسکوزیته Cement سلولی شده نفوذ داروی تزریق شده را افزایش می‌دهد یا اگزودا و ترنسودا را محدود (لوکالیزه) می‌کند بنابراین عمل جذب تسهیل می‌گردد. میزان انتشار متناسب با میزان و وسعت حجم محلول است.

□ هشدارها

هنگامی که تجویز هر دارویی با هیالورونیداز مورد توجه قرار گیرد توصیه می‌شود که رفرانس‌های معتبر بررسی شود تا هشدارهای معمول برای استفاده از سایر داروها تعیین شود. مثلاً هنگامی که اپینفرین همراه با هیالورونیداز تزریق شود احتیاط‌هایی برای تجویز اپینفرین در مبتلایان به بیماری‌های قلبی، تیروئید، دیابت، بلوک عصبی ناشی از دیژیتال، ایسکمی انگشتان پا و موارد مشابه بایستی مورد توجه قرار گیرد.

به پزشکان باید توصیه شود که از تزریق

جانبی داروهایی که همراه با آن مصرف می‌شوند، می‌گردند. اِدِم همراه با هیپودرموکلیزیس (clysis) به کرات گزارش شده است و اکنش‌های آلرژیک (کهیر)، آنژیوادم (در کمتر از ۱/۱۰ درصد بیماران دریافت کننده) و اکنش‌های شبه آنافیلاکتیک متعاقب بلوک Retrobulbar یا تزریق وریدی به صورت نادر رخ داده است.

□ مقدار مصرف و دسترسی به دارو

جذب و نفوذ سایر داروهای تزریقی هنگام افزودن ۵۰ - ۳۰ واحد از این دارو افزایش پیدا می‌کند. معمولاً ۱۵۰ واحد هیالورونیداز به محلول تزریقی افزوده می‌شود هیالورونیداز به صورت محلول‌های بیرنگ، بی‌بو، استریل و آماده مصرف به بازار عرضه شده است. هر ویال حاوی ۱۵۰ U از هیالورونیداز می‌باشد.

توصیه به بیماران

به طور معمول این دارو بایستی توسط و یا تحت نظر مستقیم پزشک تجویز شود در صورت وقوع حساسیت نسبت به دارو بایستی تزریق آن متوقف شود.

■ نام تجاری Insulin Detemir ، نام تجاری Levemir

□ موارد مصرف

این دارو برای تزریق‌های زیرجلدی یک‌بار یا دو بار در روز در درمان مبتلایان به دیابت نوع اول یا بالغین مبتلا به دیابت نوع II که نیاز به انسولین طولانی اثر برای کنترل هیپرگلیسمی دارند تجویز می‌شود.

□ فارماکولوژی و فارماکوکینتیک

انسولین Detemir آنالوگ طولانی اثر انسولین

هیالورونیداز به داخل و یا در اطراف ناحیه عفونی یا ملتهب خودداری شود زیرا خطر گسترش عفونت وجود دارد.

هیالورونیداز نبایستی برای کاهش تورم ناشی از گزیدگی یا نیش حشرات به کار رود. دارو را نباید مستقیماً به داخل قرنیه تزریق کرد. همچنین تزریق وریدی آن توصیه نمی‌شود زیرا آنزیم سریعاً غیرفعال می‌گردد.

□ تداخل‌های دارویی

هنگامی که هیالورونیداز به داروهای بیحس کننده موضعی افزوده می‌شود، موجب تسریع آغاز اثر بی‌دردی شده تمایل به کاهش تورم ایجاد شده توسط ارتشاح موضعی به وجود می‌آید. اما گسترش (نفوذ) بیشتر ماده بیحس کننده موضعی موجب افزایش جذب آن می‌گردد. این امر موجب کاهش طول اثر و تمایل به افزایش بروز و اکنش‌های سیستمیک خواهد شد.

بیماران دریافت کننده دوزهای بزرگ سالیسیلات‌ها، کورتیزون، ACTH، استروژن یا آنتی‌هیستامین‌ها ممکن است نیاز به مقادیر بیشتری از هیالورونیداز برای ایجاد اثر پراکنده ساز آن داشته باشند زیرا این داروها ظاهراً موجب مقاومت نسبی بافت مقاوم نسبت به اثر هیالورونیداز می‌گردد.

فورسماید، بنزودیازپین‌ها و فنی‌توین نشان داده‌اند که با این دارو ناسازگاری دارند و با آن غیرقابل اختلاط هستند.

□ عوارض جانبی

شایع‌ترین عارضه گزارش شده، واکنش در محل تزریق است.

هیالورونیداز از موجب افزایش عوارض

است (طول اثر آن بیش از ۲۴ ساعت است) که توسط فرآیندی مبتنی بر نوترکیبی و سپس دستکاری‌های شیمیایی تولید شده است. این انسولین با انسولین‌هایی مثل NPH همراه است با قله غلظت پلاسمایی که ظرف ۶-۸ ساعت (بعد از تزریق SC) به آن می‌رسد. برای دوزهایی از 0.2-0.4 U/Kg بیش از ۵۰ درصد حداکثر اثر این انسولین از ۳-۴ ساعت تا ۱۴ ساعت بعد از تزریق زیرجلدی اعمال می‌شود.

انسولین Detemir یک رابطه نسبتاً خطی و وابسته به دوز از نظر کینتیکی نشان می‌دهد که اثر متابولیکی آن تا ۲۴ ساعت ادامه پیدا می‌کند. پس از تزریق زیرجلدی این انسولین در افراد سالم و در بیماران دیابتی غلظت سرمی انسولین جذبی آهسته‌تر و طولانی‌تر از NPH نشان می‌دهد. فراهمی زیستی مطلق انسولین Detemir حدود ۶۰ درصد است.

□ هشدارها

هشدارهای مرتبط با استفاده از این انسولین شبیه انسولین‌ها می‌باشد توجه به میزان قند خون برای تمام بیماران دیابتی توصیه می‌شود. این انسولین قابل تزریق در پمپ‌های انفوزیون انسولین نیست.

□ تداخل‌های دارویی

انسولین Detemir به میزان ۹۸-۹۹ درصد به آلبومین پلازما متصل می‌شود اما به نظر نمی‌رسد که تداخل‌های دارویی معنی‌داری با سایر داروهای متصل شونده به آلبومین در حد بالایی داشته باشد (مثل سولفونیل اوره‌ها، ASA، والپروئیک اسید، وارفارین، فنیل بوتازون و دیازپام).

□ عوارض جانبی

همانند سایر فرآورده‌های انسولینی، شایع‌ترین عارضه جانبی دارو هیپوگلیسمی است البته فاصله میان زمان تجویز این دارو و افت قند خون با سایر انسولین‌ها متفاوت است.

□ مقدار مصرف و شکل دارو

انسولین Detemir فقط به صورت زیرجلدی تزریق می‌شود. برای مصرف یکبار در روز این انسولین بایستی همراه با شام یا هنگام خواب شبانه تجویز شود. برای مواردی که ضرورت تجویز دو بار در روز آن وجود داشته باشد، دوز شبانه ۱۲ ساعت بعد از دوز پامدادی تجویز خواهد شد.

□ توصیه به بیماران

انسولین Detemir بایستی هنگامی به کار رود که محلول شفاف، بدون رنگ و فاقد ذرات معلق باشد. به بیماران باید در مورد مخاطرات بالقوه و مزایای درمان با این انسولین منجمله عوارض جانبی، آگاهی و آموزش داده شود. علاوه بر این توصیه‌های لازم در مورد تکنیک‌های تزریق، تغییر شیوه‌های زندگی، پایش منظم قند خون، انجام متناوب اندازه‌گیری هموگلوبولین گلیکوزیله تشخیص و شیوه مقابله با وضعیت‌های هیپو و هیپرگلیسمی، وعده‌های غذایی، دشواری‌های درمان با انسولین، زمان مصرف، آموزش استفاده از وسایل تزریق و شیوه صحیح نگهداری انسولین بیماران باید آگاه شوند که اندازه‌گیری قند خون توسط خودشان برای رسیدن به کنترل مناسب قند خون و اجتناب از بروز هیپر و هیپوگلیسمی ضروری است.

0.12mg/kg در کودکان مبتلا به IGFD اولیه،
۵/۸ ساعت است.

□ هشدارها

درمان با مکاسرمین بایستی مستقیماً توسط پزشکی که در تشخیص و اداره این گونه بیماران مجرب است صورت گیرد. کارآیی این دارو در بچه‌های کمتر از ۲ سال یا در بالغین بررسی نشده است. این دارو باید با فاصله کمی قبل یا بعد از غذا تزریق شود زیرا دارای آثار هیپوگلیسمی شبه انسولین می‌باشد.

توجه خاص باید به کودکان کم‌سال تر معطوف شود زیرا مصرف غذای آن‌ها ممکن است ثابت و یکنواخت نباشد. بیماران بایستی در محدوده ۳-۲ ساعت پس از دریافت دارو از درگیر شدن در هر نوع فعالیت مخاطرآمیز، منع گردند (مثل رانندگی)، این امر به طور اخص در آغاز درمان با این دارو تا زمانی که دوز دارو تثبیت شده و نسبت به آن تحمل ایجاد شود، اهمیت خواهد داشت.

□ تداخل‌های دارویی

بررسی‌هایی در مورد تداخل‌های داروها با مکاسرمین انجام نشده اما بایستی در استفاده هم‌زمان آن با داروهای ضد دیابت (به علت احتمال تشدید هیپوگلیسمی) احتیاط شود مصرف هم‌زمان مکاسرمین و هورمون رشد (rh-GH) نیز باید توأم با احتیاط باشد هر دو داروی فوق برای درمان اختلالات رشد به کار می‌روند و از یک سیستم و مسیر پس‌نورد مشترک بهره می‌برند. استفاده از مکاسرمین هم‌زمان با عوامل محرک مغزی منجمله متیل فنیدیت، دکس‌متیل فنیدیت، آمفتامین، دکستروآمفتامین و میت

■ Mecasermin با منشأ نو ترکیبی

DNA، نام تجاری Increlex

□ موارد مصرف

MeCa برای درمان طولانی مدت نارسایی رشد در کودکانی با کمبود اولیه شدید فاکتور رشد شبه انسولین (IGF-1) با حذف یا فقدان ژن هورمون رشد (GH) (که در اثر خنثی شدن ژن هورمون رشد توسط آنتی‌بادی‌ها بروز می‌کند) به کار می‌رود. MeCa برای استفاده در بیمارانی که دچار کمبود ثانویه IGF-1 هستند (از قبیل کمبود GH، سوء تغذیه، هیپوتیروئیدی یا درمان مزمن با دوزهای فارماکولوژیک استروئیدهای ضد التهابی) به کار نمی‌رود.

□ فارماکولوژی و فارماکوکینتیک

مکاسرمین (rh-IGF1) یک فرآورده نو ترکیبی است که با دستکاری ژنتیکی استحصال شده است به گونه‌ای که همانند IGF-1 انسانی اندوژن اثر می‌کند. این دارو یک پلی‌پپتید تک زنجیره متشکل از ۷۰ اسید آمینه است که تقریباً نیمی از توالی اسیدهای آمینه آن با انسولین همولوگ است.

IGF-1 واسطه مقدماتی هورمون رشد بوده دارای آثار بسیاری در بدن است منجمله ترغیب رشد اسکلت، اندام و سایر بافت‌ها، تضعیف تولید گلوکز توسط کبد، مهار ترشح انسولین و حفظ و بازسازی سیستم عصبی. در حالی که فراهمی زیستی rh-IGF-1 پس از تزریق زیر جلدی در افراد سالم نزدیک به ۱۰۰ درصد است، فراهمی زیستی مطلق آن در بیماران مبتلا به کمبود IGF اولیه هنوز تعیین نشده است. میانه نیمه عمر یک دوز زیر جلدی آن یا میزان

انقضای آن نیز باید توجه شود بعد از باز کردن ویال مصرف آن تا ۳۰ روز تایید شده است مشروط بر آن که در حرارت ۸ - ۲ درجه سانتیگراد نگهداری گردد. محتوای ویال بایستی شفاف بوده فاقد ذرات خارجی (Particle) باشد، در صورت تغییر رنگ و یا رویت ذره در آن، تزریق دارو مجاز نیست. تنمه داروی مصرف نشده بایستی دور ریخته شود.

آمفتامین نیز ضرورت احتیاط را مطرح می‌سازد. این گروه از داروها به عنوان درمان تکمیلی در درمان مبتلایان به اختلال کمبود توجه ADD و ADHD (کم توجهی همراه با پرتحرکی) و نارکولپسی تجویز می‌شوند.

□ عوارض جانبی

همانند سایر داروهای پروتئینی بدن بعضی از بیماران ممکن است در مقابل مکاسرمین، آنتی بادی تولید کنند. در کارآزمایی بالینی، آنتی بادی‌های ضد IGF-1 مشاهده شده است اگر هیپوگلیسمی شدید یا ماندگار رخ دهد (علی رغم مصرف غذا) کاهش دوز داروی مکاسرمین بایستی مورد توجه قرار گیرد. بایستی به بیمار و نزدیکان او آموزش داده شود تا علائم و نشانه‌های هیپوگلیسمی را بتوانند تشخیص دهند. یک ویال باز نشده مکاسرمین تا زمانی که در یخچال نگهداری شود پایدار است. البته باید مانع یخ زدن دارو شد و در چنین حالتی از مصرف فرآورده منجمد شده باید اجتناب شود. دارو باید از نور محافظت شود و به تاریخ

منابع

1. Agrawal MB. Exjade (ICL670): A New Oral Iron Chelator. JAPI. 2006;54: 214-216.
2. Cada DJ, Levien T. Entecavir. Hosp Pharmacy. 2005; 40: 798-810.
3. Doering PL. Boothby LA. New Drug Update 2005. Drug Topics. 2006; 6Feb: 21-31.

