

# پیمتر کسد

## داروی جایگزین در شیمی درمانی

ترجمه: دکتر آناهیتا دینیاریان، دکتر عفت کنیری، دکتر طیبه خان محمدی، دکتر الهام خلقی  
داروخانه های دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

اسیدهای آمینه ضروری، می باشد. سلول های طبیعی به همان اندازه سلول های سرطانی از فرم احیا شده فولات برای تکثیر استفاده می کنند. فعالیت ضدسرطانی آنتی فولات ها مربوط به توانایی آن ها در مهار چندین آنزیم وابسته به فولات است که در سنتز DNA موثر می باشند. آنتاگونیست های فولات که ثابت شده نقش موفقیت آمیزی در درمان اختلالات مختلف انکولوژی دارند شامل فلوراوراسیل، کسپه سیتابین (پیش داروی خوراکی فلوراوراسیل) و متوترکسات هستند.

فلوراوراسیل آنزیم تیمیدیلات سینتاز را مهار می کند و متوترکسات یک مهارکننده قوی دی هیدروفولات ردکتاز (DHFR) است از زمان معرفی متوترکسات تاکنون هیچ مهارکننده دی هیدروفولات ردکتازی که بتواند در بدخیمی ها مورد استفاده قرار بگیرند تایید نشده بود.

آنتی فولات ها مواد ضدسرطانی هستند که در درمان بسیاری از تومورهای سخت (solid) و بدخیمی های خونی به کار می روند. آنتاگونیست های اسید فولیک (آمینوپترین و متوترکسات) اولین بار در اواخر دهه ۱۹۴۰ در رژیم سرطان های خون و در درمان کوریوکارسینوما مورد استفاده قرار گرفتند. متوترکسات در انواع مختلفی از اختلالات غدد و سرطان ها از قبیل لوکمیا، لیمفوما، سرطان ریه، کولورکتال، سر و گردن، کارسینومای استئوژنیک و کوریوکارسینوما به کار می رود.

فولیک اسید از مواد اساسی برای سنتز DNA، RNA و نوکلئوتیدهای تیمیدین که در ساختمان DNA به کار می روند است. فرم احیا شده کامل اسید فولیک به عنوان حامل یک کربنی مورد نیاز برای سنتز تیمیدلات و نوکلئوتیدها پورین و

پیمیتراکسد یک آنتی فولات جدید است که چندین آنزیم درگیر در سنتز نوکلئوتیدها را مهار می‌کند و در نهایت مانع سنتز DNA و RNA می‌شود. این تنها دارویی است که در ترکیب با سیس پلاتین در درمان بدخیمی مزوتلیومای پلور malignant pleural mesothelioma (MPM) مورد استفاده قرار می‌گیرد. در فوریه ۲۰۰۴ FDA مصرف پیمیتراکسد را در درمان MPM و ۶ ماه بعد برای درمان سرطان ریه cell non small (NSCLC) مورد تایید قرار داد.

#### □ فارماکولوژی

پیمیتراکسد یک آنتی فولات است که از نظر ساختمانی دارای یک هسته ۶ - ۵ کربنه پیرولوپیریمیدین می‌باشد که به وسیله اختلال در فعالیت‌های متابولیکی وابسته به فولات نقش خود را ایفا می‌نماید. پیمیتراکسد به وسیله حامل‌های فولات احیا شده و پروتئین‌های غشا که به فولات متصل می‌گردند به داخل سلول حمل می‌شود. پیمیتراکسد در سلول سریعاً به مشتقات پلی گلوتامات تبدیل می‌شود. مشتقات پلی گلوتامات دارای فعالیت مهارکنندگی بیشتری بر روی آنزیم‌های درگیر مراحل سنتز نوکلئوتیدهای پورین و تیمیدین هستند. این مشتقات به خاطر افزایش نیمه عمر طول اثر بیشتری نسبت به پیمیتراکسد دارند. فولیل پلی گلوتامات سنتتاز یک آنزیم مهم می‌باشد که وظیفه اش تبدیل بیشتر آنتی فولات‌ها به پلی گلوتامات داخل سلولی است. پیمیتراکسد یک سوبسترای قوی برای فولیل پلی گلوتامات سنتتاز است که قابل مقایسه با متوترکسات می‌باشد. در نتیجه تاثیر این آنزیم، پیمیتراکسد

تبدیل به غلظت‌های بالاتری از پنتاگلوتامات فعال می‌شود. این مقاله پیشنهاد می‌دهد که پیمیتراکسد سبب مهار شدن آنزیم‌های فولات چندگانه می‌شود. پیمیتراکسد و پلی گلوتامات‌های حاصله سه آنزیم کلیدی تیمیدیلات سنتتاز، دی هیدروفولات ردکتاز و گلاسینامید ریبونوکلئوتید فورمیل ترانسفر (GARFT) را مهار می‌کنند و البته به مقدار کمتر آمینوایمیدازول کاربوکسامید ریبونوکلئوتید ترانسسفرور میلاز (AICARFT) و c<sub>1</sub>- تتراهیدروفولات سینتاز را مهار می‌نماید.

به عنوان منوگلوتامات، پیمیتراکسد یک مهارکننده متوسط برای تیمیدین سنتتاز و یک مهارکننده ضعیف برای GARFT می‌باشد ولی پلی گلوتامات‌های پیمیتراکسد مهارکننده قوی تیمیدیلات سنتتاز و GARFT با ثابت مهارکنندگی (Ki) تقریباً 1 nmol/L و nmol/L 65-380 می‌باشند.

مشتقات منو و پلی گلوتامات پیمیتراکسد دارای فعالیت مهارکنندگی تقریباً برابری برای آنزیم DHFR دارند و ثابت مهارکنندگی آن‌ها حدود 7 nmol/L می‌باشد.

متوترکسات در مقایسه با پیمیتراکسد به طور مشخص مهارکننده قوی تری برای DHFR است و دارای ثابت مهارکنندگی مابین 1-10 Pmol/L است. پلی گلوتامات‌های متوترکسات مهارکننده‌های قوی تری برای تیمیدیلات سنتتاز و DHFR و AICARFT هستند.

ثابت مهارکنندگی (Ki) پلی گلوتامات‌های متوترکسات برای تیمیدیلات سنتتاز و AICARFT 56, 47 nmol/L می‌باشند.

شده متوترکسات مانند پیمترکسد داخل ادرار ترشح می‌شود.

برای بیماران با کلیرانس کراتینین حدود  $45 \text{ ml/min}$  باید تعیین دوز صورت بگیرد و دوز ثابتی وجود ندارد تجویز پیمترکسد در بیماران با کلیرانس کراتینین زیر  $45 \text{ ml/min}$  هنوز مطالعه نشده است بنابراین از تجویز دارو در این دسته از بیماران باید جلوگیری کرد.

یک مورد مرگ زودرس که ممکن است در اثر استفاده از تک داروی پیمترکسد در بیمار با کلیرانس کراتینین حدود  $19 \text{ ml/min}$  که مکمل‌های ویتامین را دریافت نکرده بود گزارش شده است.

یک مورد گزارش از نجات دادن جان بیماری ۶۰ ساله با بیماری MPM توسط تیمیدین در دسترس است این بیمار تحت درمان با پیمترکسد و سیس‌پلاتین بود بعد از سه دوره درمان به خاطر ناراحتی شدید سیس‌پلاتین قطع گردید البته سمیت کلیوی مشخصی وجود نداشت. درمان با تک داروی پیمترکسد ادامه یافت در دوره ششم نارسایی حاد کلیه بروز کرد. کراتینین سرم  $3.1 \text{ mg/dl}$  و غلظت پتاسیم  $6.1 \text{ mEq/L}$  بود. بیمار تحت دیالیز قرار گرفت و سیس‌اسید فولیک به رژیم درمانی اضافه گردید و ادرار هم قلیایی شد. ۳۶ ساعت بعد از انفوزیون پیمترکسد به بیمار تیمیدین به مقدار  $8 \text{ g/m}^2/\text{day}$  طی یک انفوزیون ۲۴ ساعته برای ۱۲۰ ساعته داده شد. زمان ۱۲۰ ساعته ۵ نیمه عمر محاسباتی پیمترکسد می‌باشد. بیمار از مسمومیت وابسته به دارو نجات یافت و از بیمارستان مرخص شد. بنابراین تیمیدین آنتی‌دوت موثر

پلی‌گلوتامات‌های متوترکسات هم‌چنین GARFT را نیز مهار می‌نمایند.

### □ فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک

پیمترکسد از راه وریدی تجویز می‌شود اطلاعات در مورد جذب این دارو در این مقاله در دسترس نمی‌باشد پیمترکسد حجم توزیعی برابر  $16/1$  لیتر دارد و بر اساس مطالعات *in vitro* ۸۰ درصد پیمترکسد به پروتئین‌های پلاسما باند می‌شود. اطلاعات در مورد اثرات تجمع‌ی مایعات مانند آسیت بر روی نیمه عمر پیمترکسد در دسترس نیست اما تولیدکننده پیشنهاد می‌دهد قبل از تجویز این دارو draining effusion صورت بگیرد. متوترکسات به آهستگی در فضای سوم مایعات تجمع‌ی نفوذ می‌یابد و غلظت پلاسمایی پایدار آن بعد از ۶ ساعت حاصل می‌شود. پیمترکسد با هیچ‌یک از روش‌های معمول متابولیزه نمی‌شود. مطالعات هنوز ثابت نکرده است که پیمترکسد می‌تواند سبب مهار سیتوکروم P450 و ایزوآنزیم‌های 2C9، 2D6، 3A4 و 1A2 گردد. پیمترکسد عموماً در ادرار ترشح می‌شود. ۷۰-۹۰ درصد دوز تجویز شده به صورت داروی تغییر نیافته بعد از ۲۴ ساعت از تجویز دارو در ادرار یافت می‌شود.

در بیماران با کارکرد طبیعی کلیه نیمه عمر حذفی حدود ۳-۵ ساعت است. نیمه عمر و طول فعالیت دارو با کاهش فعالیت کلیه افزایش می‌یابد. بیماران با کلیرانس کراتینین  $50 \text{ ml/min}$  در مقایسه با بیماران با کلیرانس کراتینین  $100 \text{ ml/min}$  ۵۴ درصد افزایش سطح زیرمنحنی (AUC) دارند. حدود ۱۰۰-۴۸ درصد دوز تجویز

پیمیتراکسد می‌باشد که در مسمومیت با این دارو قابل استفاده می‌باشد.

## ■ استفاده‌های درمانی

### □ بدخیمی مزوتلیومای پلور (MPM)

MPM یک بیماری بدخیم تهاجمی است ایجاد این بیماری رابطه بسیار نزدیکی با قرار گرفتن در معرض مواد آزیستی دارد. درمان‌های قبلی در بعضی موارد شامل جراحی، رادیوتراپی یا شیمی درمانی بود که نتایج موفقی هم دربر نداشته است از کسانی که تحت عمل جراحی قرار گرفته‌اند تنها ۱۵ درصد برای ۵ سال زندگی می‌کنند. راه درمانی دیگر رادیوتراپی می‌باشد که بسیار محدود مورد استفاده قرار می‌گیرد زیرا به همان اندازه خطر تخریب بافت‌های سالم وجود دارد.

مفید بودن شیمی درمانی با تک دارو و یا ترکیب چند دارو برای MPM هنوز ثابت نشده است بعضی از مطالعات میانگین زمانی ۸-۶ ماه افزایش طول عمر را نشان داده‌اند.

بهترین شیمی درمانی تک دارویی نتیجه ۲۰ درصد را نشان داده است. در دو مطالعه مختلف فاز دو نشان داده شده است که سیس پلاتین با جم‌سیتابین پاسخ درمانی مابین ۴۸-۳۳ درصد داشته‌اند.

پیمیتراکسد تاییدیه FDA را برای درمان MPM به دست آورد این تاییدیه را بر اساس مطالعات فاز ۳، تصادفی، یک سویه کور، کنترل شده و مطالعات چندگانه مقایسه مصرف سیس پلاتین به تنهایی با مصرف سیس پلاتین به همراه پیمیتراکسد بود. مطالعات نشان داد که درمان

پیمیتراکسد و سیس پلاتین در مقایسه درمان با سیس پلاتین به تنهایی موثرتر بوده است.

در این مطالعه از بیماران شیمی درمانی که کاندید جراحی نبودند و در مقیاس Karnofsky درجه ۷۰ یا بالاتر را داشتند و سن آن‌ها ۱۸ سال به بالا بود با احتمال ۱۲ هفته یا بیشتر طول عمر استفاده گردید.

بیماران به صورت تصادفی پیمیتراکسد را به مقدار  $500 \text{ mg/m}^2$  در ظرف ۱۰ دقیقه و سیس پلاتین به میزان  $75 \text{ mg/m}^2$  برای ۲ ساعت دریافت کردند.

دوره‌های درمانی ۲۱ روزه بود. در گروه مقابل سیس پلاتین به تنهایی با همان دوز به همراه نرمال سالین دریافت می‌کردند.

ثبت نام برای این مطالعه در آوریل ۱۹۹۹ آغاز شد در دسامبر ۱۹۹۹ تصمیم گرفته شده که بیماران قبل از درمان مکمل‌های ویتامین را دریافت کنند. بر اساس نتایج یک بررسی چندگانه مشخص شد که سمیت و احتمال مرگ با کمبود ویتامین B۱۲ و فولیک اسید ارتباط دارد. بعد از ثبت نام از ۱۱۷ بیمار مکمل‌های ویتامین به رژیم درمانی پیمیتراکسد و سیس پلاتین اضافه شد. مقدار ۱۰۰۰ - ۲۵۰ میکروگرم اسید فولیک خوراکی روزانه به مدت یک تا سه هفته قبل از آغاز شیمی درمانی تجویز شد و این دوز در طول درمان ادامه یافت. به همین ترتیب ۲-۱ هفته قبل از اولین دوره شیمی درمانی ۱۰۰۰ میکروگرم B۱۲ از راه IM تجویز شد و هر ۹ هفته یک بار تکرار می‌شد. دگزامتازون به مقدار  $4 \text{ mg}$  از راه خوراکی ۲ بار در روز از یک روز قبل، همان روز و روز بعد از تجویز

باعث کاهش ریسک سمیت بدون تحت تاثیر قرار دادن اثر آن می شود. بر اساس این نتایج پیمیتراکسد به همراه سیس پلاتین درمان استاندارد برای بیماران MPM بدون جراحی می باشد.

بیماران با کلیرانس کراتینین کمتر از  $45 \text{ ml/minute}$  نباید برای این رژیم کاندید شوند.

### ■ Non-Small cell lung cancer

سرطان ریه در زنان و مردان با توجه به وجود  $172,570$  مورد جدید و  $163,510$  مورد مرگ در سال  $2005$  مهم ترین سرطان منجر به فوت در آمریکا محسوب می شود. NSCLC پیشرفته از سرطان های منجر به مرگ با زمان حیات  $5$  سال برای کمتر از  $1$  درصد بیماران می باشد. اولین خط درمان برای بیماران با سرطان پیشرفته با وضعیت عمومی خوب رژیم ترکیبی بر اساس پلاتینیوم می باشد.

متاسفانه بیشتر بیماران مبتلا به NSCLC تجربه عود بیماری را دارند.

معمولاً Pemetrexed، Erlotinib و docetaxol تنها داروهای با تاییدیه FDA هستند که در خط دوم درمان برای بیماران NSCLC پیشرفته یا متاستاتیک می باشند.

در فاز III مطالعات docetaxol به میزان  $75 \text{ mg/m}^2$  هر سه هفته به عنوان بهترین داروی خط دوم با سایر داروها مقایسه شد. Docetaxol پاسخ درمانی  $7$  درصد و پیشرفت در کیفیت زندگی بیماران را نشان داد. اثرگذاری بر روی  $2$  پارامتر درد و خستگی در رژیم با این دارو مشخص می باشد.

پیمیتراکسد داده می شد تجویز دگزامتازون به خاطر کاهش احتمال راش های پوستی شدید بود.  $226$  بیمار پیمیتراکسد و سیس پلاتین دریافت کردند و  $222$  بیمار سیس پلاتین به تنهایی برای آن ها تجویز شده بود. میانگین زمان بقا برای گروه یک که سیس پلاتین و پیمیتراکسد دریافت نمودند  $12/1$  ماه در مقابل  $9/3$  ماه برای سیس پلاتین به تنهایی بود ( $p=0.020$ ).

نسبت خطر مرگ در بیماران دریافت کننده پیمیتراکسد و سیس پلاتین در مقابل گروه کنترل  $0/77$  بود. میانگین زمان عود  $5/7$  ماه است که در مقایسه با گروه کنترل که  $3/9$  ماه بود طولانی تر شده ( $p=0.001$ ) و در مجموع پاسخ درمانی رژیم پیمیتراکسد با سیس پلاتین  $41.3$  درصد در مقابل گروه کنترل که  $16.7$  درصد بود ( $p<0.0001$ ).

زیر گروه دریافت کننده مکمل های ویتامین در گروه پیمیتراکسد سیس پلاتین میانگین زمان بقا  $13/3$  ماه در مقایسه با گروه کنترل که  $10$  ماه بود ( $p=0.051$ ) را نشان داد. نسبت خطر مرگ در این بیماران  $0/75$  میانگین زمان عود در این مطالعه  $6/1$  ماه که در مقایسه با گروه کنترل که  $2/9$  ماه بود طولانی تر شده بود. در مجموع پاسخ درمانی این گروه (سیس پلاتین و پیمیتراکسد)  $45.5$  درصد در مقایسه با گروه سیس پلاتین به تنهایی که  $19.6$  بود.

مطالعات اهمیت تجویز پیمیتراکسد را در MPM ثابت کرد. پیمیتراکسد به همراه سیس پلاتین به طور مشخص زمان حیات (survival) بیماران را به میزان  $3$  ماه افزایش می دهد. مصرف ویتامین به همراه پیمیتراکسد

میزان نوتروپنی درجه ۳ و ۴ در این بیماران ۳۷ درصد گزارش شد. همچنین بر اساس مطالعات فاز III و در یک مطالعه دوسویه کور تصادفی در مقایسه با دارونما، erlotinib توانست به عنوان تنها داروی خوراکی خط دوم درمان در بیماران مبتلا به NSCLC پیشرفته و متاستاتیک تایید شود.

در ابتدا به بیماران روزانه ۱۵۰ mg، erlotinib به صورت خوراکی تا بهبودی آن‌ها داده شد. این مطالعه در مقابل دارونما انجام گرفت.

اولین فاکتور مورد بررسی زمان بقا بیماران بود. مطالعات نشان داد که آمار مشخصی از تفاوت بین زمان بقا بیماران تحت درمان با erlotinib در مقایسه با دارونما وجود دارد (6.7 vs 4.7mo, p<0.001) همچنین به طور کلی آمار تفاوت معنی داری را در میزان پاسخ‌دهی بیماران نسبت به دارونما را نشان داد (p<0.001, 8.9 vs 0.9%).

پیمیتراکسد توانست به عنوان خط دوم درمان در انتخاب تصادفی بیماران مبتلا به NSCLC پیشرفته در فاز III آزمایش به عنوان داروی FDA-aPProve شناخته شود.

موضوع اولیه مورد بررسی در مطالعه بالا مقایسه زمان بین ۲ رژیم بود. بیماران مورد مطالعه پیمیتراکسد به میزان ۵۰۰ mg/m<sup>۲</sup> یا docetaxol به میزان ۷۵ mg/m<sup>۲</sup> هر ۲۱ روز دریافت کردند.

بیمارانی که با پیمیتراکسد درمان شدند فولات، B۱۲ و دگزامتازون به عنوان پروفیلاکسی دریافت نمودند و بیمارانی که با docetaxol تحت درمان قرار گرفتند در حین درمان دگزامتازون گرفتند.

در این مطالعه ۵۷۱ بیمار به صورت تصادفی انتخاب شدند. ۲۸۳ نفر پیمیتراکسد و ۲۸۸ نفر docetaxol مصرف نمودند. در این مطالعه میزان پاسخ‌دهی به این دو دارو اختلاف قابل توجهی نداشت. (۸.۸٪ VS ۹.۱٪) همچنین تفاوت مشخصی بین سورویوال این دو دیده نشد. (۲/۹ ماه برای هر دو مطالعه). زمان بقا برای پیمیتراکسد ۸/۳ ماه در برابر ۷/۹ ماه برای بیماران دریافت‌کننده docetaxol بود. به هر حال سمیت در بیماران تحت درمان با docetaxol بیشتر مشاهده شد. ۴۰ درصد از بیمارانی که با docetaxol درمان شدند به نوتروپنی درجه ۳ یا ۴ مبتلا شدند در صورتی که این رقم در مورد بیمارانی که پیمیتراکسد دریافت کردند ۵/۳ درصد بود. (p<0.001) میزان ابتلا به فیبریل نوتروپنی در بیماران تحت درمان با docetaxol به میزان قابل توجهی نسبت به پیمیتراکسد بالاتر بود (p<0.001, 12.7% vs 1.9%). همچنین بیمارانی که تحت درمان با docetaxol قرار گرفتند به میزان بیشتری به عفونت‌های ناشی از نوتروپنی مبتلا شدند (p=0.004, 3.3% vs 0.0%) محققان افزایش قابل توجهی در میزان بستری شدن بیماران به علت تب‌های ناشی از نوتروپنی را در بیماران تحت درمان با docetaxol مشاهده کردند.

بر اساس مطالعات فوق، docetaxol، erlotinib و pemetrexed به عنوان درمان تک‌دارویی در بیمارانی که مبتلا به NSCLC پیشرفته می‌باشند و تحت درمان با داروهای خط اول قرار گرفته‌اند پذیرفته شدند. Docetaxol به عنوان داروی مورد تایید FDA

معرفی می‌شود و Erlotinib می‌تواند برای بیماران با وضعیت عمومی نامطلوب انتخاب مناسبی باشد.

Erlotinib و Docetaxol باید در بیماران با کلیرانس کراتینین کمتر از ۴۵ ml/mint پیشنهاد شوند.

### Phase II trials ■

#### □ N on – Small cell lung Cancer فاز دوم

#### آزمون

قسمت‌های مختلف فاز دوم آزمون در مورد اثر pemetrexed در بیماران مبتلا به NSCLC انجام شد. در این مطالعه ۳۳ بیمار دارای NSCLC پیشرفته pemetrexed را به عنوان خط اول درمان دریافت کردند. دوز تجویز شده در بیماران ۶۰۰ mg/m<sup>2</sup> در عرض ۱۰ دقیقه و هر سه هفته بود. (که این دوز بعداً به ۵۰۰ mg/m<sup>2</sup> کاهش یافت) در این مطالعه بیماران قبل از شیمی درمانی استروئید یا ویتامین مصرف نکردند. بیماران ۴ دوره بعد از بهبود کامل یا نسبی و یا ۶ دوره بعد از ثابت شدن شرایط بیماریشان مورد بررسی قرار گرفتند ۲۵ بیمار (۷۶ درصد) در مرحله IV بیماری و ۸ بیمار (۲۴ درصد) در مرحله B III بیماری قرار داشتند پاسخ درمانی بیماران به طور کلی ۳/۳ درصد بود و هیچ بیماری در این آزمون پاسخ کامل درمانی نداد و میانگین زمان پاسخ دهی ۷/۹ ماه و پیگیری ۳/۱ ماه گزارش شد.

زمان بقا (حیات) برای ۳۳ بیمار به طور متوسط ۹/۲ ماه بود. ۴ بیمار (۱۲/۱ درصد) از بیماران تحت آزمون به فیبریل نوتروپنی و ۱۳ بیمار (۳۹

قبل از تایید شدن pemetrexed و erlotinib بیشترین مصرف را داشت. Decetaxol و pemetrexed پاسخ‌های مساوی و بقا مشابهی در بیماران نشان دادند هر ۲ به صورت هر ۳ هفته تجویز می‌شوند و باید قبل از مصرف بیمار دگزامتازون دریافت کند Docetaxol نیاز به مصرف فولات و B۱۲ همانند پیمترکسد ندارد.

به هر حال پیمترکسد باید به عنوان داروی استاندارد در خط دوم درمان در بیماران مبتلا به NSCLC پیشرفته در اولویت نسبت به Docetaxol قرار بگیرند و علت این ارجحیت بیشتر بودن فیبریل نوتروپنی و بستری شدن بیمار بر اثر تب نوتروپنی در بیماران تحت درمان با Docetaxol می‌باشد.

Erlotinib به جهت مصرف خوراکی و روزانه دارای مزیت نسبت به Docetaxol و پیمترکسد می‌باشد ولی پذیرش بیمار در این مورد باید مدنظر قرار گرفته شود.

به طور کلی Ertotinib به علت نداشتن سمیت خونی نسبت به Docetaxol و pemetrexed بهتر تحمل می‌شود. راش و اسهال مهم‌ترین و معمولی‌ترین سمیت Erlotinib می‌باشند. به همین علت برآورد کردن و اندازه‌گیری اثرگذاری erlotinib در مقایسه با Docetaxol و pemetrexed دشوار می‌باشد از این رو مقایسه‌ای بین erlotinib در مقابل pemetrexed و Docetaxol در افزایش کیفیت زندگی بیمار و بقا بیماران مبتلا به NSCLC صورت نگرفته است. بنابراین باید pemetrexed به عنوان استاندارد در خط دوم درمان در بیماران مبتلا به NSCLC پیشرفته

درصد) از آن‌ها به نوتروپنی درجه ۲ یا ۴ مبتلا شدند. در ۳۹ درصد از بیماران این مطالعه، راش درجه ۳ پیشرفته مشاهده شد.

گروه دیگری از محققان pemetrexed را در نوع ساده شیمی درمانی در بیماران مبتلا به NSCLC پیشرونده در آزمون فاز II مورد مطالعه قرار دادند. در این مطالعه pemetrexed به میزان  $600 \text{ mg/m}^2$  در عرض ۱۰ دقیقه هر سه هفته ماکزیمم تا ۱۲ دوره به بیماران داده شد. بیماران در این دوره هیچ ویتامینی دریافت نکردند.

در این مطالعه ۵۹ بیمار به طور میانگین ۴ دوره دارو دریافت کردند. میزان پاسخ درمانی ۱۶ درصد و میانگین زمان پاسخ دهی ۴/۹ ماه و میانگین زمان بقا بیماران ۷/۲ ماه گزارش شد. نوتروپنی با درجه ۳ یا ۴ در ۴۲ درصد بیماران دیده شد. ۳۱ درصد از بیماران دچار سمیت پوستی از درجه ۳ یا ۴ شدند که با تجویز استروئید به عنوان پروفیلاکسی کاهش یافت. همچنین در این مطالعه ۴۷ بیمار (۸۰ درصد) افزایش سطح ترانس آمیناز را نشان دادند که در طول مدت مطالعه به سطح نرمال بازگشت. نتایج این مطالعه باعث تایید نتایج مطالعه قبلی شد که در آن pemetrexed به عنوان خط اول درمان، اثربخشی خود را در شیمی درمانی بیماران با NSCLC پیشرفته نشان داده بود.

همین مطالعات کلینیکی درمان pemetrexed به همراه داروهای دسته platinumium را مورد ارزیابی قرار داده است.

در دو مطالعه فاز II کارآیی و سلامت ترکیب پیمیتراکسد و سیس پلاتین در بیماران مبتلا به

NSCLC پیشرفته مورد ارزیابی قرار گرفت. برای بیماران سیس پلاتین به مقدار  $75 \text{ mg/m}^2$  و پیمیتراکسد به مقدار  $500 \text{ mg/m}^2$  در روز اول رژیم درمانی با فاصله ۲۱ روزه تجویز شد. مکمل‌های ویتامینی به بیماران داده نشد. ۶۷ بیمار در این دو مطالعه شرکت داشتند.

میزان پاسخ هر دو گروه تقریباً شبیه یکدیگر بود ۳۹ و ۴۵ درصد.

میانگین زمان بقا نیز در دو گروه شبیه یکدیگر بود ۸/۹ ماه و ۱۰/۹ ماه.

شایع‌ترین عارضه خونی گزارش شده نوتروپنی با شیوع ۳۷ و ۵۹ درصد بود و راش‌های جلدی درجه ۱ و ۲ به میزان ۲۹ و ۳۶ درصد گزارش شده بود. این نتایج نشان می‌دهند که از نظر کلینیکی ترکیب دو داروی سیس پلاتین و پیمیتراکسد در بیماران با NSCLC پیشرفته مطلوب می‌باشد ضمن این که افزایش معنی‌داری در بروز عوارض جانبی مشاهده نشد. یک مطالعه فاز II دیگر به وسیله گروهی از محققان انجام شد تا میزان موفقیت دارویی پیمیتراکسد در ترکیب با oxaloplatin و یا carboplatin به عنوان خط اول درمان در بیماران با NSCLC پیشرفته ارزیابی شود. بیماران به صورت تصادفی انتخاب شده و به آن‌ها پیمیتراکسد به میزان  $500 \text{ mg/m}^2$  به همراه Oxaloplatin به مقدار  $12 \text{ mg/m}^2$  پیمیتراکسد به همراه carboplatin  $6 \text{ AUC}$  تجویز کردند همه داروها در ظرف یک روز به بیمار تجویز شد. سیکل تجویز دارو ۲۱ روزه بود و برای ۶ دوره این درمان ادامه داشت. فولیک اسید و ویتامین B۱۲ به همه بیماران داده شد. از ۸۰ بیماری که



جمسیتاتین می باشد. در یک مطالعه فاز II ترکیب این دارو با پیمیتراکسد مورد ارزیابی قرار گرفت.

جمسیتابین به مقدار  $1250 \text{ mg/m}^2$  در زمان بیش از ۳۰ دقیقه در روز اول و هشتم و داروی پیمیتراکسد به مقدار  $500 \text{ mg/m}^2$  به مدت بیش از ده دقیقه در روز هشتم برای بیمار تجویز شد و این رژیم هر ۲۱ روز تکرار شد و برای پیشگیری و مهار سمیت خونی برای بیماران ویتامین B۱۲ و اسید فولیک نیز تجویز شد، لازم به ذکر است در این مطالعه ۶۰ بیمار حضور داشتند و در مجموع میزان پاسخ درمانی  $15/5$  درصد گزارش شد.

۵۰ درصد بیماران بیماری تثبیت شده داشتند و امید به زندگی برای بیماران  $10/1$  گزارش شده بود. امید به زندگی در سال اول  $42/6$  درصد و در سال دوم  $18/5$  درصد گزارش شده و میانگین زمان عود حدود ۵ ماه بود. نوتروپنی نوع ۳ و ۴ در  $61/7$  درصد بیماران مشاهده شد و در  $16/7$  درصد بیماران فیبریل نوتروپنی مشاهده گردید در  $15$  درصد بیماران افزایش میزان آسپاراتات آمینوترانسفراز و در  $20$  درصد بیماران افزایش آلانین آمینوترانسفراز مشاهده شد.

از زمان انتشار نتایج این مطالعه بحث و مناظره برای انتخاب بهترین و مناسب ترین برنامه تجویز داروی پیمیتراکسد همراه با جمسیتابین ادامه پیدا کرده است. گروه دیگری از محققان در یک مطالعه فاز II به بررسی دوزهای مختلف رژیم ترکیبی جمسیتابین و پیمیتراکسد پرداختند. گروهی از بیماران در روز اول داروی پیمیتراکسد را ابتدا دریافت می کردند بعد داروی

برای این مطالعه در نظر گرفته شده بودند ۴۱ بیمار رژیم Peme-oxali و ۳۹ بیمار رژیم Pemetrexed-carboplatin را دریافت کرده بودند.

میزان پاسخ درمانی تومور به این رژیم های درمانی ارزیابی شد و این پاسخ حدود  $26/8$  درصد برای رژیم Peme-oxali و  $21/6$  درصد برای بیماران که با رژیم Peme-carbo درمان شده بودند گزارش شد. میانگین زمان عود به ترتیب  $5/5$  و  $5/7$  ماه بود.

میانگین بقا برای هر دو گروه  $10/5$  ماه گزارش شد و میزان بقا (امید به زندگی) در سال اول حدود  $49/9$  درصد برای بیماران Peme-oxali و حدود  $43/9$  درصد برای بیماران Peme-carbo بود و هیچکدام از این اعداد از نظر آماری معنی دار نبودند.

عوارض خونی به میزان بیشتری در گروه بیماران Peme-carbo مشاهده شده به عنوان نمونه نوتروپنی درجه ۳ و ۴ در  $7/2$  درصد بیماران گروه Peme-oxali و در  $25/6$  درصد بیماران گروه Peme-carbo مشاهده شد، ترومبوسیتوپنی به ترتیب  $2/4$  درصد و  $17/8$  درصد گزارش شده بود و همچنین یکی از بیماران در گروه درمانی Peme-oxaloplatin عوارض حسی - عصبی را تجربه کرده بود.

در این مطالعه هیچ اختلاف معنی دار آماری در ارتباط با بروز سمیت در بین دو گروه مورد مطالعه گزارش نشده بود.

داروی دیگری که به کرات در رژیم های درمانی برای NSCLC پیشرفته به صورت ترکیب با داروهای دیگر یا به تنهایی استفاده می شود

کردند اطلاعات اولیه این فرضیه را مطرح می‌کند که ترکیب پلاتین‌ها با پیمیتراکسد ممکن است در SCLC پیشرفته موثر باشد ضمن این‌که عوارض جانبی به حداقل خواهد رسید.

#### ■ Renal Cancer

درمان انتخابی برای سلول‌های سرطانی کلیه متاستاز دهند اینترفرون یا اینترکولین ۲ می‌باشد در بهترین حالت تنها ۲۳ درصد بیماران به درمان‌های تک دارویی یا چند دارویی پاسخ می‌دهند در یک مطالعه فاز II نتایج مصرف داروی پیمیتراکسد در بیماران با کارسینومای متاستاتیک سلول‌های کلیه بررسی شد در این بیماران به میزان  $600 \text{ mg/m}^2$  این دارو هر ۳ هفته یک‌بار تجویز شد و در صورت بروز عوارض جدی بیماران از دگزامتازون نیز استفاده کردند. ضمن این‌که برای بیماران B۱۲ و اسیدفولیک تجویز نشده در این مطالعه ۳۹ بیمار حضور داشتند که ۳۲ بیمار برای پاسخ به درمان مورد ارزیابی قرار گرفتند از این بین ۳ نفر از بیماران حدود ۹ درصد پاسخ نسبی را نشان دادند و میانگین زمان عود حدود ۱۰/۵ ماه بود و این عدد برای بقیه بیماران واجد شرایط حدود ۵/۷ ماه بود شایع‌ترین عارضه خونی لنفوپنی درجه ۳ و ۴ با شیوع ۷۶ درصد بود.

#### ■ Breast Cancer

درمان سرطان‌های متاستاتیک پستان معمولاً شامل رژیم‌های دارای یک آنتراسیکلین می‌باشد مثل ۵ - فلوراوراسیل + دوکسی‌روبیسین + سیکلوسفسامید یا ۵ - فلوراوراسیل +

جمسیتابین را در روز اول و هشتم دریافت می‌کردند، گروه دوم در روز اول جمسیتابین را ابتدا گرفته و بعد داروی پیمیتراکسد و نیز در روز هشتم دوباره داروی جمسیتابین دریافت می‌کردند و گروه سوم روز اول جمسیتابین گرفته و داروی جمسیتابین را در روز هشتم ابتدا دریافت کرده و بعد داروی پیمیتراکسد برایشان تجویز شد. مطالعات نشان داد که بیماران که داروی پیمیتراکسد را به مقدار  $500 \text{ mg/m}^2$  در روز اول ۹۰ دقیقه قبل از جمسیتابین که به میزان  $1250 \text{ mg/m}^2$  در روز اول و هشتم دریافت کردند کمترین عوارض جانبی را نشان دادند ضمن این‌که اثربخشی شبیه به سایر رژیم‌های درمانی داشتند.

#### ■ Small Cell Lung Cancer

در SCLC پیشرفته معمولاً رژیم شامل سیس پلاتین + اتوپزاید می‌باشد که حدود ۶۸ - ۶۱ درصد بیماران به این رژیم پاسخ می‌دهند اضافه شدن ایرینوتکان + سیس پلاتین میزان پاسخ درمانی را حدود ۸۴ درصد نشان می‌دهد که البته این رژیم در آمریکا رایج نمی‌باشد. داروی پیمیتراکسد در بیماران SCLC پیشرفته مورد مطالعه قرار گرفت.

نتایج اولیه یک پاسخ ۷۶ درصدی و ۵۸ درصدی به ترتیب برای بیماران گروه سیس پلاتین که ۲۵ نفر بودند و برای بیماران گروه کربوپلاتین که ۲۶ نفر بودند را نشان داد. محققان میزان شیوع نوتروپنی را کمتر از ۲۰ درصد در هر دو گروه و عوارض جدی درجه دوم را در کمتر از ۱۰ درصد بیماران گزارش

سوم و چهارم در ۵۶ درصد بیماران اتفاق افتاد و نیز تب نوتروپنی در ۱۲ درصد بیماران و راش‌های جلدی درجه ۳ و ۴ در ۱۰ درصد بیماران مشاهده شد.

### ■ Gastric cancer

سرطان دستگاه گوارش معمولاً با رژیم‌های حاوی یک آنتی‌متابولیت مانند ۵-فلورواوراسیل یا رژیم‌های cisplatin درمان می‌شوند. روش‌های نوین درمان باید میزان بقا و امید به زندگی در بیماران را افزایش دهد و از طرف دیگر بیماران مبتلا به این تومور جامد بتوانند به راحتی داروها را تحمل کنند.

در یک مطالعه فاز II داروی پیمیتراکسد وارد رژیم درمانی بیماران با سرطان گوارش پیشرفته شد تا فعالیت آنتی‌توموری آن و میزان پذیرش این دارو از طرف بیماران مورد ارزیابی قرار بگیرد بیماران این دارو را به میزان  $500 \text{ mg/m}^2$  در روز و هر ۲۱ روز یک‌بار دریافت کردند بعد از این که در شش بیمار عوارض مشاهده شد فولیک اسید برای بیماران تجویز گردید.

۳۶ بیمار برای بررسی اثربخشی دارو مورد ارزیابی قرار گرفتند و ۲۱ درصد میزان پاسخ درمانی مشاهده شد. ۲ بیمار پاسخ کامل درمانی داشتند و در ۶ بیمار به صورت نسبی پاسخ دیده شد. میانگین زمان پاسخ ۴/۶ ماه و میانگین بقا ۷/۸ ماه بود. دو نفر از بیماران با متاستاز کبدی به دلیل نارسایی حاد کلیه و قلب فوت کردند و در بیمارانی که مکمل‌های ویتامینی را دریافت کرده بودند عوارض خونی گزارش نشد.

سیکلوفسفامید + اپی‌روبیسین. سیکلوفسفامید + دوکسی‌روبیسین و نیز متوترکسات + ۵-فلورواوراسیل + سیکلوفسفامید حدود ۸۰ - ۵۰ درصد بیماران با سرطان پستان پیشرونده به شیمی‌درمانی پاسخ می‌دهند و از این میان حدود ۲۰ - ۱۰ درصد بیماران پاسخ کامل می‌دهند ولی عود مجدد بیماری شاید دشوارترین قسمت درمانی سرطان برای این بیماران می‌باشد.

در یک مطالعه فاز II داروی پیمیتراکسد در بیماران با سرطان پیشرونده استفاده شد تمام بیماران زنانی با سن ۱۸ یا بالاتر بودند که قبلاً یک دوره کامل رژیم شیمی‌درمانی حاوی آنتراسیکلین‌ها را دریافت کرده بودند. در روز اول این دارو به میزان  $600 \text{ mg/m}^2$  تجویز می‌شد و این سیکل هر ۲۱ روز یک‌بار تکرار می‌شد. ضمن این که بیماران مکمل‌های ویتامین دریافت نمی‌کردند در این مطالعه ۷۷ بیمار با سرطان پستان متاستاتیک شرکت داشتند که از این بین ۷۲ بیمار مورد ارزیابی قرار گرفتند در ۳ بیمار پاسخ کامل مشاهده شد و ۱۲ بیمار یک پاسخ نسبی به درمان نشان دادند و میزان پاسخ درمانی حدود ۲۱ درصد بود.

برای بیماران که رژیم‌های آنتراسیکلین در آن‌ها با شکست روبرو شده بود پاسخ درمانی با پیمیتراکسد حدود ۲۴ درصد بود. (پیشرفت بیماری ۳۰ روز بعد از پایان رژیم آنتراسیکلین‌ها مشاهده شد) و این عدد حدود ۱۷ درصد برای بیمارانی بود که به آنتراسیکلین‌ها مقاوم بودند (پیشرفت بیماری قبل از ۳۰ روز)

میانگین زمان بقا حدود ۱۰/۷ ماه و میانگین مدت پاسخ حدود ۵/۵ ماه بود نوتروپنی درجه

## ■ Head and Neck

در بیماران با سرطان پیشرفته سر و گردن معمولاً از رژیم شیمی درمانی و پرتودرمانی در کنار هم استفاده می‌شود البته به شرطی که بیماران کاندید جراحی نباشند. ترکیب این دو روش باعث افزایش امید به زندگی در این بیماران خواهد شد البته امید به حیات در این بیماران بسیار ناچیز و حدود ۶ ماه می‌باشد. درمان در این بیماران اغلب برای بالا بردن و بهبود کیفیت زندگی می‌باشد و نیز کاهش درد و رنج بیماران است نه درمان قطعی. در یک مطالعه فاز II در بیماران با کارسینوماهای سلول‌های squamous پیشرفته و ... recurrent locally میزان پاسخ به این آنتی‌فولات جدید مورد ارزیابی قرار گرفت. به بیمارانی که در این مطالعه حضور داشتند این اجازه داده شد که رادیوتراپی یا شیمی درمانی قبلی که جزیی از استراتژی درمان بیماران بود را تکمیل کنند البته باید ۶ ماه قبل از ورود بیماران به این مطالعه درمان‌های قبلی تکمیلی می‌شد در این بیماران داروی پیمیتراکسد به میزان  $500 \text{ mg/m}^2$  در روز اول و هر ۲۱ روز یک‌بار تجویز می‌شد. ضمن این که بیماران مکمل‌های ویتامینی دریافت نمی‌کردند. ۳۵ بیمار در این مطالعه وارد شده بودند. از این میان ۴۰ درصد بیماران شیمی درمانی قبلی را به عنوان یک قسمت از توام درمانی با پرتودرمانی دریافت می‌کردند.

میزان پاسخ درمانی ۲۶/۵ درصد بود و میانگین پاسخ درمانی حدود ۷/۳ ماه بود و محققان امید به حیات در سال اول را ۲۹ درصد برآورد کرده بودند. تقریباً ۷۰ درصد بیماران

نوتروپنی درجه ۳ و ۴ را تجربه کردند دو بیمار نیز از سپتی سمی ناشی از نوتروپنی فوت کردند و نیز دو بیمار در اثر خونریزی تومورال همراه با ترومبوسیتوپنی درجه ۴ پیشرفته از بین رفتند.

## □ عوارض جانبی

داروی پیمیتراکسد اثربخشی ثابت شده‌ای بر روی محدوده وسیعی از تومورهای جامد دارد و ضمن این که می‌توان با درمان پیشگیرانه مناسب بروز عوارض جانبی را به حداقل رسانید. در یک مقاله فاز III که توانست موافقت FDA را کسب کند داروی پیمیتراکسد در ترکیب با سیس‌پلاتین برای درمان MPM، مورد استفاده قرار گرفت شایع‌ترین عارضه خونی و غیرخونی این دارو را میلو ساپرنش، راش، عوارض گوارشی گزارش کرده‌اند.

## ■ Myelosuppression

تجویز داروی پیمیتراکسد همراه با سیس‌پلاتین باعث القای میلو ساپرنش می‌شود حتی در بیمارانی که مکمل‌های ویتامینی را دریافت می‌کردند. میزان وقوع نوتروپنی ۵۸ درصد بود که ۲۴ درصد سهم نوتروپنی درجه ۳ و ۴ می‌باشد. نوتروپنی نوع febrile در ۱/۸ درصد بیماران اتفاق می‌افتد که تفاوت معنی‌داری با بیمارانی که فقط سیس‌پلاتین می‌گرفتند نداشته است ( $p=0.123$ ). کم‌خونی در ۳۳ درصد بیماران گزارش شده که ۶ درصد متعلق به کم‌خونی نوع ۳ و ۴ می‌باشد. ترومبوسیتوپنی در ۲۷ درصد بیماران گزارش شده که ۵ درصد آن‌ها مربوط به

شاخص آن راش بود که در ۳۹ درصد بیماران مشاهده شد. محققان دریافتند که راش‌های پوستی جنرالیزه در نیمی از بیماران درمان شده و خارش (پریوریت) در ۸۸ درصد بیماران مشاهده شد. ۳۰ درصد بیماران نیاز به کاهش دوز داشتند اما ۲۵ درصد با علایم عمومی راش نیاز به کاهش دوز داشتند. محققان گزارش کرده‌اند که بیمارانی که به صورت پروفیلاکسی دگزامتازون دریافت می‌کنند میزان و شدت راش‌های پوستی آنان در چرخه ۱ کاهش می‌یابد. در ۱۶۸ بیمار که در فاز III تحقیق برای MPM بودند نشان داده شده که پیش‌درمانی با دگزامتازون میزان راش‌های پوستی را به ۲۲ درصد کل بیماران و ۱ درصد با درجه ۲ سمیت می‌رساند. این تحقیقات نشان می‌دهد که راش‌های پریوریت جنرالیزه و دردناک در بیماران مشاهده شده بیشتر در بیمارانی شایع است که به صورت پروفیلاکسی از استروئیدها استفاده نمی‌کنند. بنابراین همه بیمارانی که با پیمترکسد درمان می‌شوند باید به صورت پروفیلاکسی از دگزامتازون یا مشابه آن استفاده کنند.

#### □ سمیت گوارش

گزارشات کلینیکی نشان دهنده سمیت گوارشی وابسته به پیمترکسد است در یک مطالعه فاز ۳ از ۲۸۳ بیمار که مبتلا به NSCLC پیشرفته بودند و تحت درمان با پیمترکسد به تنهایی ۳۹ درصد تهوع، ۳۰ درصد اسهال، ۲۵ درصد استفراغ و ۳۰ درصد یبوست داشتند. محققان در یک مطالعه فاز III که بر روی بیماران MPM صورت گرفت مصرف مکمل‌های ویتامین را مورد بررسی قرار دادند.

ترومبوسیتوپنی نوع ۳ و ۴ می‌باشد که یک تفاوت معنی‌داری در مسمومیت‌های خونی درجه ۳ و ۴ بین بیماران مبتلا به MPM که مکمل دریافت می‌کردند و آن‌ها که دریافت نمی‌کردند مشاهده شد. این مطلب اهمیت استفاده از اسید فولیک و ویتامین B۱۲ را در جلوگیری از سمیت اثبات می‌کند.

کاهش قطعی شمارش نوتروپیل معمولاً طی ۸ الی ۹ روز بعد از تجویز پیمترکسد اتفاق می‌افتد و طی ۴ الی ۸ روز بعد از کاهش دوباره به سطح اولیه بازمی‌گردد. گزارشاتی مبنی بر این وجود دارد که لوکوپنی برای درمان لوکوپنی درجه ۴ یا نوتروپنی که حداقل ۳ روز از آن گذشته باشد و همین‌طور برای استفاده فوری در ترومبوسیتوپنی درجه ۴ می‌تواند استفاده شود. نتایج اهمیت جایگزینی با ویتامین‌ها در بیماران MPM تحت درمان با پیمترکسد در مطالعه دیگری نشان داده شده است. بیمارانی که ویتامین دریافت کرده بودند به طور متوسط ۶ سیکل از شیمی‌درمانی را می‌توانستند تحمل کنند در مقایسه با بیمارانی که ویتامین دریافت نکرده بودند و فقط می‌توانستند ۲ سیکل از شیمی‌درمانی را تحمل کنند. در گروه ویتامین‌درمانی ۹/۴ درصد نوتروپنی درجه ۳ و ۴ اتفاق افتاد در مقایسه با گروهی که ویتامین را دریافت نکرده بودند ۵۲/۴ درصد نوتروپنی اتفاق افتاده بود.

#### □ سمیت پوستی

در مطالعه انجام شده برای ارزیابی پیمترکسد به عنوان خط اول درمان در NSCLC پیشرفته که بر روی ۳۳ بیمار صورت گرفت سمیت غیرخونی شدید (درجه ۳) که عمده‌ترین

استفراغ در ۳۱ درصد بیماران که فولیک اسید و B۱۲ را دریافت نمی‌کردند وجود داشت در مقایسه در گروه دیگر که ویتامین را دریافت می‌کردند استفراغ فقط ۱۲ درصد بود. هم‌چنین تهوع و اسهال با درصد بالاتری در گروهی که مکمل‌های ویتامین را دریافت نمی‌کردند رخ داد ۳۴ درصد تهوع و ۹ درصد اسهال در گروهی که مکمل‌ها را دریافت نمی‌کردند در مقایسه با گروه دریافت‌کننده مکمل‌های ویتامین که این عوارض ۱۱ درصد و ۴ درصد بود. در یک مطالعه فاز III که بر روی بیماران MPM صورت گرفت ورم مخاط دهان و لثه یا التهابات حلق در ۲۸ درصد بیماران رخ داد که البته از مکمل‌های ویتامین استفاده نمی‌کردند. در هر صورت مصرف مکمل‌های ویتامین ریسک سمیت گوارشی را کاهش می‌دهد.

#### □ سمیت‌های دیگر

خستگی به عنوان عارضه جانبی عمده در (۸۷ - ۸۰ درصد) بیماران فاز III مطالعه دیده شد. البته این درصد می‌تواند به علت بدخیمی این دسته از بیماری‌ها نیز باشد. افزایش سطح کراتی‌نین در ۳ درصد بیماران تحت درمان تنها با پیمیتراکسد گزارش شده است و همان‌طور که انتظار می‌رفت افزایش سطح کراتی‌نین در بیماران تحت درمان با پیمیتراکسد و سپس پلاتین بیشتر بود. حدود (۱۶ درصد) افزایش سطح ترانس‌آمیناز در مطالعات متفاوت گزارش شده است در بیماران مبتلا به NSCLC این میزان ۱۸ درصد گزارش شده است واکنش‌های آلرژیک با تجویز پیمیتراکسد یک عارضه شایع نبود و میزان آن از ۲ تا ۸ درصد

متغیر بود. به نظر می‌رسد میزان سمیت سلولی پیمیتراکسد وابسته به ذخیره فولات باشد. سمیت‌های نظیر نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی، اسهال با کمبود فولات افزایش می‌یابد. بنابراین پیشنهاد می‌گردد در بیماران درمان شده با پیمیتراکسد از درمان حمایتی B۱۲ و اسید فولیک استفاده نمایند. در ابتدای مطالعاتی که با پیمیتراکسد صورت می‌گیرد بررسی میزان فولات در تعیین میزان ریسک‌پذیری بیماران برای بروز سمیت‌های شدید بسیار بااهمیت است. بنابراین این‌طور در نظر گرفته شده است که سطح فولات گلبول‌های خونی رابطه درستی با وضعیت تغذیه‌ای بیمار ندارد. سطح هموسیستئین به عنوان یک مارکر جایگزین حساس‌تر برای ذخیره فولات در نظر گرفته شده تغییر هموسیستئین به متیونین وابسته به ۵ متیل‌تتراهیدروفولات به عنوان سوبسترا است. اگر بیماری در میزان فولات یا B۱۲ کمبود داشته باشد بنابراین تغییر متیونین آرام‌تر اتفاق می‌افتد. در نتیجه منجر به افزایش سطح هموسیستئین خواهد شد. بنابراین جدای از سطح هموسیستئین درمان ویتامین‌ها باید در تمامی بیماران تحت درمان با پیمیتراکسد شروع شود.

#### □ تداخل‌های دارویی

یافته‌ها در زمینه تداخل‌های بالقوه با پیمیتراکسد محدود است. از آنجایی که پیمیتراکسد به صورت اولیه در ادرار دفع می‌شود، استفاده از داروهای نفروتوکسیک یا داروهایی که به وسیله فیلتراسیون گلومروی یا ترشح توبولی از کلیه دفع می‌شوند می‌توانند

مورد شمارش پلاکت زیر  $50 \times 10^3 \text{ mm}^3$  بدون توجه به تعداد نوتروفیل باید به ۵۰ درصد دوز قبلی کاهش یابد. در مواردی که سمیت‌های غیرخونی به درجه ۳ یا ۴ برسد مصرف دارو تا رسیدن به سطح پایه موارد سمی باید دارو قطع شود. از آنجایی که پیمیتراکسد به صورت قابل توجهی توسط کبد متابولیزه نمی‌شود اکثر بیماران با نارسایی کبدی شدید از بررسی‌های کلینیکی کنار گذاشته شده بودند. سازنده دارو توصیه می‌کند که برای هر سمیت غیرخونی درجه ۳ یا بالاتر مصرف دارو قطع شود (به جز افزایش ترانس آمیناز با درجه ۳) و در صورت حل مشکل ۷۵ درصد از دوز قبلی برای بیمار شروع شود و در موارد موکوزیت درجه ۳ یا ۴ باید دوز شروع به اندازه ۵۵ درصد دوز قبلی باشد تا نشانه‌های سمیت اندکی بهبود یابد.

ویال ۵۰۰ mg پیمیتراکسد باید با ۲۰ ml سدیم کلراید ۰/۹ درصد بدون پرزرواتیو مخلوط شود تا یک محلول ۲۵ mg/ml به دست آید. ویال باید به آرامی تکان داده شود و محلول حاصله بایستی شفاف باشد و رنگ آن از حالت بیرنگ تا زرد یا زرد مایل به سبز باشد. سپس، محلول حاصل را با ۱۰۰ ml سدیم کلراید ۰/۹ درصد بدون پرزرواتیو رقیق می‌کنیم و طی ده دقیقه عمل انفوزیون انجام می‌گیرد. بر طبق استاندارد فارماکوپه آمریکا محلول ساخته شده در دمای اتاق یا در یخچال به مدت ۴ ساعت قابل نگهداری است. پیمیتراکسد با رقیق‌کننده‌هایی که شامل کلسیم باشند مثل رینگر لاکتات و رینگر تداخل دارد. یک گروه از محققان پیمیتراکسد با داروهای دیگر را در ضمن تجویز Y-site

باعث کاهش کلیرانس کلیوی پیمیتراکسد شوند. ایبوپروفن با دوز ۴۰۰ mg QID می‌تواند به طور ایمن در بیماران با عملکرد کلیوی طبیعی استفاده شوند ( $> 80 \text{ ml/min}$  کلیرانس کراتین).

استفاده از NSAIDها در بیماران با نارسایی کلیوی خفیف نیز باید با احتیاط مصرف شود چرا که این داروها باعث کاهش دفع پیمیتراکسد می‌گردند. پیشنهاد می‌گردد که بیماران با نارسایی کم تا متوسط کلیوی طی ۳ روز قبل تا ۲ روز بعد از تجویز پیمیتراکسد از مصرف NSAID با طول عمر کوتاه خودداری کنند. هم‌چنین توصیه می‌شود از استفاده مداوم NSAID طولانی اثر حداقل به مدت ۵ روز قبل و ۲ روز بعد از تجویز پیمیتراکسد خودداری شود. از آنجایی که پیمیتراکسد از نظر کبدی متابولیزه نمی‌شود هیچ تداخلی با داروهایی که به وسیله CYP متابولیزه می‌شوند گزارش نشده است.

#### □ مقدار و موارد مصرف

دوز توصیه شده برای پیمیتراکسد در ترکیب با Cisplatin در MPM و به صورت تک درمانی در NSCLC  $500 \text{ mg/m}^2$  می‌باشد که طی ده دقیقه طی روزهای ۱ از ۲۱ چرخه درمانی استفاده خواهد شد. پیمیتراکسد برای MPM به این صورت تجویز می‌شود. پس از ۳۰ دقیقه بعد از آن که انفوزیون کامل شد سیس‌پلاتین با دوز  $75 \text{ mg/m}^2$  طی ۲ ساعت انفوزیون خواهد شد بیماران که انفوزیون سیس‌پلاتین دریافت می‌کنند بایستی به حد کافی هیدراته شوند. اگر سمیت خونی با پیمیتراکسد مشاهده گردد باید دوز دارو تنظیم یا کم شود که در مورد تعداد نوتروفیل زیر  $500 \text{ mg/m}^2$  باید ۷۵ درصد و در

بررسی کردند پیمیتراکسد به صورت فیزیکی با داروهایی نظیر سفوتاکسیم - دوکسوروبین، جم سیتابین، پروکلروپرازین، سفتازیدیم و اندانسترون ناسازگاری دارد. مطالعات نشان داده است که رقیق کردن  $20 \text{ mg/ml}$  دی سدیم پیمیتراکسد با میزان هم حجم آن نرمال سالین  $0/9$  درصد یا محلول تزریقی دکستروز  $5$  درصد محلولی می دهد که هیچ کدورتی در آن دیده نمی شود. با این حال بروشور پیمیتراکسد فقط توصیه می کند که از نرمال سالین  $0/9$  درصد به عنوان رقیق کننده استفاده شود.

#### □ پیش درمانی

توصیه می شود که حداقل  $7$  روز قبل از تجویز پیمیتراکسد از دوز پایینی اسید فولیک حداقل پنج بار در روز استفاده شود این دوز از اسید فولیک باید طی شیمی درمانی و  $21$  روز بعد از آخرین دوز پیمیتراکسد ادامه یابد. اسید فولیک با دوز  $350$  تا  $1000$  میکروگرم به صورت خوراکی می تواند استفاده شود هر چند که عموماً دوز  $400 \text{ mg}$  توصیه می شود. بیماران بایستی  $1000 \text{ mg}$  B12 به صورت IM از یک هفته قبل از اولین دوز پیمیتراکسد استفاده کنند و هر سه دوره از شیمی درمانی باید B12 دریافت کنند. مطالعات اولیه نشان دهنده اهمیت استفاده از کورتیکواستروئیدها به عنوان پروفیلاکسی برای جلوگیری از سمیت های پوستی می باشد.  $4 \text{ mg}$  دگزامتازون باید دو بار در روز به صورت خوراکی از یک روز قبل تا یک روز بعد از تجویز پیمیتراکسد استفاده گردد. پیمیتراکسد به عنوان ماده تهوع آور سطح  $2$  در نظر گرفته می شود و باعث  $10$  تا  $30$  درصد ریسک استفراغ می شود و

به عنوان ماده درجه  $2$  تهوع آور دسته بندی می شود. برای جلوگیری از استفراغ ناشی از پمترکسد توصیه می شود که از کورتیکواستروئیدها پروکلروپرازین یا متوکلوپرامید با بدون لورازپام استفاده گردد.

#### ■ نتیجه

پیمیتراکسد نسل جدید از آنتی فولات ها است که فعالیت آن به وسیله مشتقات پلی گلوتامات آن بهبود یافته است. هدف اولیه پیمیتراکسد تیمیدیلات سنتتاز است و هم چنین بر روی دی هیدروفولات ردکتاز و GARFT اثر مہاری دارد. تضعیف مغز استخوان، موکوزیت، اسهال و واکنش های پوستی سمیت متداول پیمیتراکسد است. پیش درمانی نظیر کورتیکواستروئیدها و ویتامین ها به طور مناسبی میزان سمیت ها را کاهش می دهد. پیمیتراکسد در بیماران با نارسایی کلیوی مناسب نیست. پیمیتراکسد در ترکیبی با سیس پلاتین خط اول شیمی درمانی برای MPM غیرقابل درمان با جراحی است. پیمیتراکسد هم چنین جایگزین مناسب docetaxol به عنوان یک شیمی درمانی استاندارد برای NSCLC پیشرفته می باشد.

منبع

Villela LR. -PHARMACOTHERAPY 2006; 26.