



مقابله با عوارض ناشی از شیمی درمانی

دکتر فرشاد روشن‌ضمیر

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

منجر به آلوپسی می‌شود)، هیپراوریسمی (به دلیل تخریب گستردگی سلولها)، اختلالات گوارشی، آسیب کبدی، صدمه دیدن کلیه‌ها، خونریزی از مثانه و بالاخره سمیت قلبی از عدمه ترین این عوارض به شمار می‌آیند. علاوه بر این، بروز تهوع و استفراغ بسیار شدید که با مصرف داروهایی مثل آدریامائیسین، داکاربازین، موستین، نیتروزاوردها و نیز سیس‌پلاتین رخ می‌دهد در صورت عدم کنترل می‌تواند بیمار را از ادامه شیمی درمانی منصرف نماید. برای کنترل و نیز پیشگیری از عارضه اخیر داروهای متضاد گیرنده سروتونین (5-HT₃) یعنی Ondansetron و Granisetron به قدر موفقیت آمیزی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. در حالی که برای تقلیل عوارض شیمی درمانی بر فولیکول‌های مو جز سرد کردن موضعی پوست سر، چاره بهتری اندیشیده نشده اما برای جلوگیری از افزایش اسید اوریک خون (هیپراوریسمی) استفاده از آلوپورینول و نیز افزایش حجم ادرار و بهره‌گیری از مواد قلیایی

درمان سرطان با کمک داروهای ضد سرطان موجود می‌تواند کاملاً امکان‌پذیر باشد مشروط بر آنکه:

الف - تشخیص سرطان زود هنگام صورت بگیرد.

ب - از چند دارو و با حداقل بوز بهره‌برداری شود.

شرط اول در همه انواع سرطان به دلیل نیاز به تکنیک‌های پیچیده و گران قیمت شاید تحقق پیدا نکند و شرط دوم نیز به دلیل عوارض بسیار جدی و گاه خطرناک داروهای ضد سرطان شاید همیشه قابل حصول نباشد.

با توجه به آنکه داروهای موجود ضد سرطان قادر به قایل شدن تمایز میان سلولهای سرطانی و غیر سرطانی نبوده و به هر دو دسته سلول آسیب‌های خود را وارد می‌نمایند، از اصلی ترین عوامل محدود کننده دوره‌های درمان و مقدار مصرف آنها به شمار می‌آیند.

تضعیف مغز استخوان و ممانعت از تشکیل عناصر خونی، آسیب دیدن فولیکول‌های مو (که

آمی فوستین، گلوتاتیون و مسنا می توانند به کونهای اختصاصی به رادیکالهای آزاد ناشی از شیمی درمانی (سیس پلاتین، کاربوبیلاتین، سیکلوفسفامید و آی فسفامید) یا متابولیت‌های آلکیله کننده آنان متصل شده از وقوع عوارض عصبی، کلیوی و یا در مثانه پیشگیری نمایند و یا در مواردی موجب تقلیل تضعیف مغز استخوان در اثر شیمی درمانی بشوند.

استفاده از دکس رازوکسان موجب کاهش میزان سمیت قلبی ناشی از آنتی بیوتیک‌های ضدسرطانی گروه آنتراسیکلین می‌شود و این امکان را فراهم می‌سازد که از دوزهای بالاتر این داروها بدون نگرانی از وقوع کاربیومیوپاتی برای درمان بیمار سرطانی استفاده شود.

لوکورین (فولینات کلسیم) از آنالوگ‌های اسید فولیک بوده، می‌تواند موجب تقلیل سمیت ناشی از به کارگیری متوترکسات (MTX) بشود. با بهره‌گیری از لوکورین متخصصان شیمی درمانی موفق شده‌اند تا از دوزهای بسیار بالای متوترکسات استفاده کنند امری که در غیاب لوکورین تصور آن حتی امکان‌پذیر نبود.

از آنجاکه بسیاری از عوامل الکلیه کننده - از گروه‌های قدیمی و نیز مؤثر شیمی درمانی سرطان - منجمله مشتقان حاوی پلاتین (سیس پلاتین - کاربوبیلاتین) اثرات خود را از طریق ملکول‌های بینابینی الکتروفیل به انجام می‌رسانند و این ملکولها با اتصال خود به اهدافی مثل ازت شماره ۷ بازگوئی مستقر در رشتہ DNA تشکیل اتصالات کووالان می‌دهند.

کننده ادرار توصیه شده است که اجرا نیز می‌شود. در مواجهه با تضعیف مغز استخوان نیز عوامل محرك رشد عناصر خونی در مغز (Colony Stimulating Factors = CSF) سودمندی خود را نشان داده‌اند.

در سایر زمینه‌ها - عوارض ناشی از شیمی درمانی - داروهایی ارایه شده است که کم و بیش واجد مزایای غیر قابل انکاری هستند. پارهای از آنها نیز مراحل واپسین کارآزمایی بالینی خود را می‌گذرانند. عامل محدود کننده در زمینه عرضه این گونه داروها آن است که:

- ۱- داروهای محافظ نبایستی خودشان واجد عوارض جانبی عمدہ باشند.
- ۲- در برابر داروهای سایتو توکسیک و در عضو مورد نظر با غلظت کافی تجمع یابند و قادر به ایفای نقش حفاظت از بافت باشند.

۳- اخلالی در روند درمان ایجاد ننمایند.
۴- تحمل آنها از سوی بیمار به آسانی و با رغبت صورت بگیرد.

از عمدترین داروهایی که با تقلیل عوارض شیمی درمانی، امکان ادامه موفقیت‌آمیز آن را فراهم ساخته‌اند، داروهای زیر قابل ذکر می‌باشند:

- الف - Amifostine (آمی فوستین)
- ب - Dexrazoxane (دکس رازوکسان)
- ج - Glutation (گلوتاتیون)
- د - NA - MES (مسنا)
- ه - Lucovorin (فولینات کلسیم یا لوکورین)
- و - ORG - 2766

می‌توان با عوامل حاوی گوگرد نوکلئوفیل مثل کلوتاتیون به غیرفعال سازی ملکول‌های بینایینی همت گماشت. علاوه بر آن ترکیبات گوگرد دار نوکلئوفیل می‌توانند به سایر اجزای راکتیو مثل رادیکال‌های آزاد اکسیژن بچسبند و مانع آسیب دیدگی بافت‌های طبیعی واقع شده در معرض عوامل عدیده‌ای مثل پرتوتابی (Radiation) بشوند. این امر موجب افزایش تمایل و اشتیاق به این دسته ترکیبات به عنوان حافظ اشعه (رادیو-پروتکتیو) و عوامل محافظ در برابر مواد شیمی درمانی شده است.

الف-آمی فوستین

این ملکول یک پیش‌داروی گوگرددار نوکلئوفیل است که پس از دفسفوریله شدن توسط آنزیم آکالالین فسفاتاز غشایی به شکل فعال خود تبدیل می‌شود. بررسی‌های اولیه نشان داده که آمی فوستین یک محافظ شیمیایی مناسب است. این دارو پس از تجویز به سرعت و به نحوی گسترده توسط بافت‌های طبیعی برداشت می‌شود و تنها حدود $\frac{1}{100}$ تا $\frac{1}{50}$ میزان آمی فوستین در بافت‌های سرطانی تجمع پیدا می‌کند، علت تفاوت در تجمع دارو شاید مربوط به فعالیت آکالالین فسفاتاز غشایی و نیز H_M میان تومور و بافت‌های طبیعی باشد. شکل فعال شده دارو در داخل بافت‌های طبیعی به رادیکال‌های آزاد اکسیژن، پلاتین فعال شده و عوامل آکالاله کننده متصل و آنها را غیرفعال می‌نماید. در مدل‌های تجربی بسیاری، آمی فوستین موجب حفاظت بافت‌های طبیعی (مغز استخوان، اعصاب

محیطی، قلب و کلیه) در برابر آثار سایتوتوکسیک داروهای الکلیه کننده، ترکیبات حاوی پلاتین، آنتراسیکلین‌ها و تاکسان‌ها و پرتوتابی می‌شود بدون آن‌که از اثر ضد سرطانی آنها بکاهد.

یافته اخیر مبنی بر اینکه آمی فوستین می‌تواند موجب تحریک پیش‌سازهای مغز استخوان در بیماران با میلودیس پلازی شود، این احتمال که برخی از آثار محافظت کننده در برابر سمیت مغز استخوان نتیجه اثر تحریکی ذاتی روی مغز استخوان است را افزایش می‌دهد. توانایی آمی فوستین در کاهش آثار جهش‌زاوی عوامل الکلیه کننده موجب تقلیل بروز بدخیمی‌های ثانویه در بیماران بهبود یافته می‌شود.

آمی فوستین به سرعت از پلاسمایاک می‌شود. عمر نیمه حذفی آن ۸/۸ دقیقه است بخش عده دوز تجویزی در بافت‌هایی که توسط آکالالین فسفاتاز به فرم فعال تبدیل می‌شود، نگهداری می‌گردد. حدود ۶ درصد داروی تجویزی بصورت دست نخورده و متابولیتهاش از ادرار خارج می‌گردد. به علت عمر نیمه کوتاه آمی فوستین، برای تداوم اثر حفاظتی آن در برابر عوامل سایتوتوکسیک که دوام پلاسمایی بالاتری دارند -مثل کاربوپلاتین- نیاز به تجویز دوزهای مکرری از آمی فوستین خواهد بود. هیپوتانسیون مهمترین عارضه جانبی گزارش شده برای آمی فوستین است که پایش دقیق وضعیت بیمار را ایجاب می‌کند.



جدول راهنمای زیر مبنای قطع انفوژیون آمی فوستین در اثر کاهش فشار خون سیستولی می باشد.

خط پایه فشار خون سیستولی (mmHg)					کاهش فشار خون سیستولی در جریان انفوژیون آمی فوستین (mmHg)
برابر با بالاتر از ۱۸۰	۱۳۰-۱۷۹	۱۲۰-۱۲۹	۱۰۰-۱۱۹	۱۰۰	
۵۰	۴۰	۳۰	۲۵	۲۰	

آمی فوستین ۲۰ دقیقه قبل، ۲ و نیز ۴ ساعت بعد از تجویز کاربوبیلاتین تجویز شد. زمان بازگشت پلاکتها ۱۲/۵ روز در مقابل ۲۱ روز بود و نیاز به بستری شدن در بیمارستان نیز به نحو معنی داری در گروه آمی فوستین کاهش یافت.

حاصل این بررسی و تحقیقات مشابه مبین آن است که ضرریب درمانی سیس پلاتین و سیکلوفسفامید در صورت استفاده از آمی فوستین افزایش نشان می دهد هر چند سمیت عصبی همچنان به عنوان مشکل باقی می ماند.

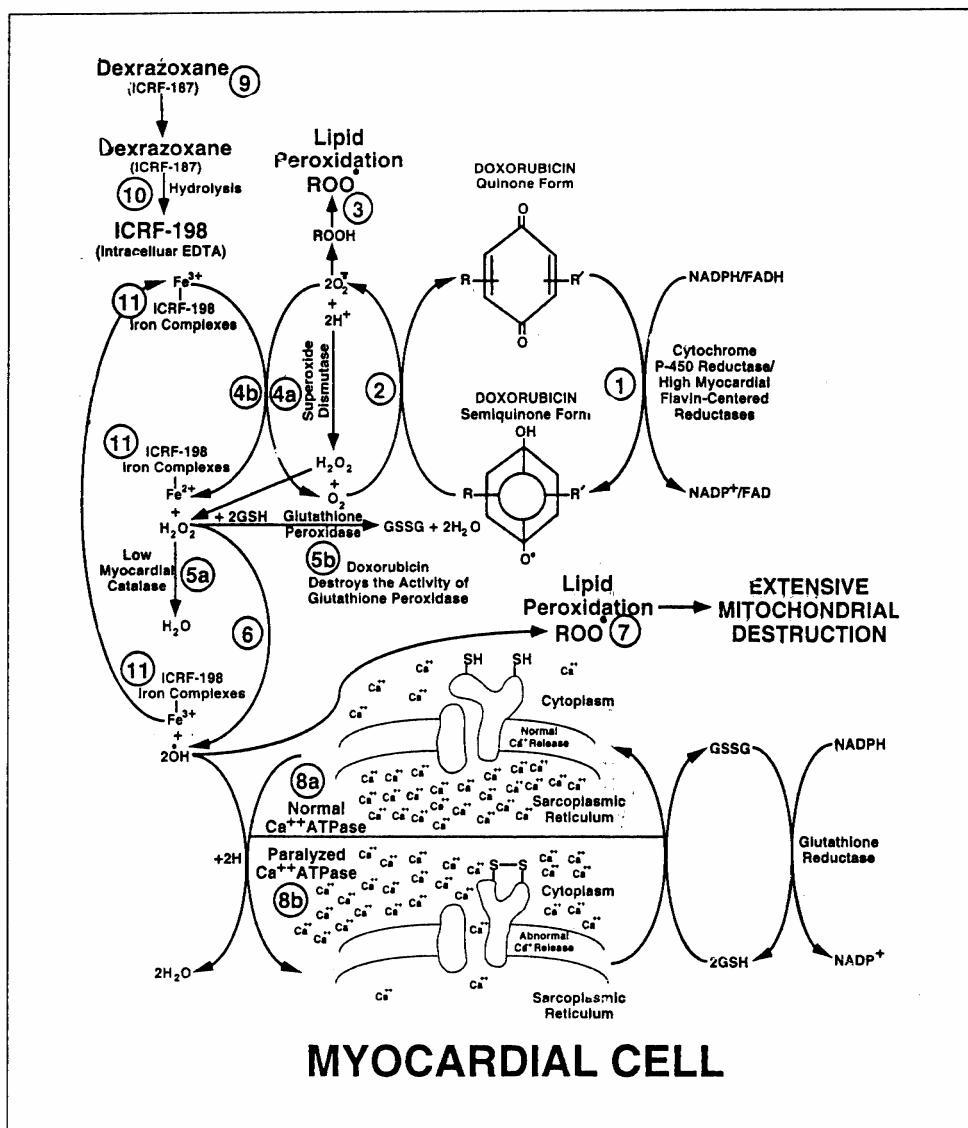
ب- دکس رازوکسان

آنتراسیکلینی منجمله دوکسورو بیسین، آدریامایسین، دانورو بیسین و اپی رو بیسین در میان فعال ترین داروهای ضدسرطان قرار می گیرند. مکانیسم سمیت سلولی این داروها قرار گرفتن میان رشته های DNA و نیز مهار توبوایزو مرماز است.

سمیت قلبی ناشی از آنتراسیکلین ها که به طور خلاصه در تصویر زیر نشان داده شده موجب محدود کردن مصرف بالینی این داروها شده است.

بیمارانی که داروی کاهنده فشار خون مصرف می کنند بایستی از مصرف این داروها، ۲۴ ساعت قبل از تجویز آمی فوستین خودداری نمایند، همچنین مصرف این دارو در بیمارانی که مستعد سقوط فشار خون باشند منع گردیده است. بیمارانی که قادر به تحمل دوز کامل این دارو نباشند ممکن است دوز کاهش یافته آن را در دوره های بعدی درمان تحمل نمایند. عوارضی مثل تهوع، استفراغ، گیجی، گرگفتگی، طعم فلزی، اضطراب و احتباس ادرار نیز گزارش شده است بروز هیپوکلسی محتمل است (خصوصاً با برنامه تجویز روزانه) که علت آن مهار فعالیت هورمون پاراتیرویید بوده ممکن است نیاز به مصرف کلسیم مکمل داشته باشد. استراتژی دیگر افزودن آمی فوستین به رژیم دوزهای رسمی عوامل سیتو توکسیک است با این هدف اولیه که سمیت داروهای اخیر را کاهش دهند در عین حال که شیمی درمانی را شدیدتر اعمال کنند.

در یک بررسی، آمی فوستین (با دوز 910 mg/m^2) همراه با کاربوبیلاتین (600 mg/m^2) مورد مقایسه با کاربوبیلاتین تنها قرار گرفت.



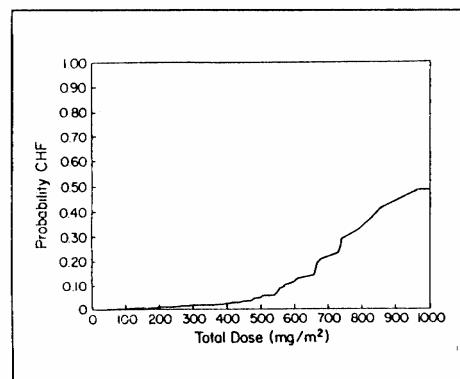
شکل ۱ - فرضیه دخالت رادیکالهای آزاد برای سمیت قلبی
ناشی از دوکسسوروبیسین و مکانیسم محافظت برای دکس رازوکسان

ناشی از عوارض درمان افزایش پیدا کند. گروهی از محققین گزارش کردند که در بیماران مبتلا به لوسمی حاد - درمان شده با یک داروی آنتراسیکلینی - شواهدی مبنی بر اختلال عملکرد قلب با سیری پیشرو ندہ پانزده سال بعد از درمان وجود داشته است.

به نظر می رسد که آثار سمتی قلبی آنتراسیکلین ها با تولید رادیکالهای آزاد اکسیژن همراه باشد. در ساختمان این گروه از داروهای یک گروه کینون وجود دارد که موجب تولید رادیکال NADPH می شود - با کمک Semi-Quinone واکنش رادیکال اخیر با اکسیژن آغازگر آبشاری از انواع اکسیژن های رآکتیو می گردد که قادرند با چربی ها و سایر اجزای سلولی ایجاد واکنش نموده موجب ایجاد آسیب به میتوکندری و غشای سلول شوند. شاید یکی از عمده ترین علل بروز سمتی در قلب، پایین آمدن میزان آنزیمهای آنتی اکسیدان - مثل سوپراکساید دیسموتاز با SOD - باشد که قلب را مستعد دریافت صدمات رادیکالهای آزاد می کند.

سایر مکانیسمهای محتمل عبارتند از: آزاد شدن توکسین های درون زا، تغییر در هومئوستاز کلسیم که منجر به آشفته شدن فرآیند مزدوج شدن تحریک با انقباض باشد، تولید رادیکالهای آزاد ناشی از دارو که موجب لیپیدپراکساید و آسیب دیدگی غشا، نیز می شود. با توجه به نقش برتر اکسیژن رآکتیو که مستلزم تشکیل یک کمپلکس آنتراسیکلین - آهن است، آهن سه ظرفیتی (Fe^{+++}) در

سمیت قلبی ممکن است بصورت حاد همراه با تغییرات ECG، نارسایی قلب، آریتمی و میوکاردیت رخ دهد. جدی ترین نوع عارضه کار دیومیوباتی ناشی از مجموع دوزهای تجویزی است.



شکل ۲ - احتمال بروز نارسایی احتقانی قلب در برابر سرجمع مقدار مصرف دوکسورو بیسین

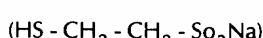
میزان وقوع نارسایی مزمن قلب با دوز ۴۰۰ mg/m² حدود ۱۴ درصد است اما با رسیدن سقف مصرف به ۵۰۰ mg/m² یا ۷۰۰ mg/m² به ترتیب تا حدود ۷ درصد و ۱۸ درصد افزایش پیدا می کند. مطالعات اخیر نیز تایید کرده اند که بروز سمتی قلبی تا یکسال پس از مواجهه با آنتراسیکلین ها امکان دارد به تأخیر بیافتد. این مطالعات توجهات را به این نکته جلب کرد که در بیماران سرطانی درمان شده با آنتراسیکلین ها ممکن است خطر مرگ و میر



ج- گلوتاتیون

گلوتاتیون یک تیول تری پپتايد طبیعی است که در سمزدایی و محافظت از صدمات اکسید کننده‌ها به کار می‌رود. گلوتاتیون برونو سلولی به طور معمول توسط سلولها برداشت نمی‌شود مگر آنهایی که سطح بالایی از آلفا-گلوتامیل ترانس پپتیداز (α -TP) را به نحو فعالی بیان می‌کنند که شامل بافت‌های کلیه و عصبی در موش می‌شوند. اخیراً گزارش شده که کمپلکس‌های پلاتین می‌توانند تنظیم افزایشی تجلی ژن (α -TP) را در بعضی از رده‌های سلولی موجب شده منجر به افزایش سطوح درون سلولی گلوتاتیون شود. مقایسه بررسی‌های انجام یافته روی کشت سلولی و مدل‌های حیوانی سمیت سلولی سیس‌پلاتین با یا بدون افزودن گلوتاتیون موجب کاهش بروز اختلال عملکرد کلیه و سمیت عصبی پس از تجویز سیس‌پلاتین در موش صحرایی می‌شود. در حال حاضر دانسته نیست که آیا افزایش در توزیع بافتی و میزان حذف سیس‌پلاتین وقتی که همراه با گلوتاتیون داده می‌شود بر اثر حفاظتی گلوتاتیون مشارکت دارد یا خیر. کارآزمایی‌های بالینی انجام گرفته (با تجویز گلوتاتیون و سیس‌پلاتین) نشان داده‌اند که نوروپاتی ایجاد شده کمتر از میزان مورد انتظار بوده و نفروپاتی گزارش شده نیز در حداقل میزان خود قرار دارد.

د- مسنا مرکاپتو - اتان - سولفونات - سدیم
(MES - Na)



موقعیت‌های هیدروکینونی متصل و پس از یک تغییر مقدماتی تولید کمپلکس رادیکال آزاد آنتراسیکلین Fe^{++} می‌نماید. خودکمپلکس آنتراسیکلین Fe^{++} یک عامل اکسیدان قدرتمند است که پراکسیداسیون لیپید را آغاز می‌نماید. از آنجا که کمپلکس آهن - آنتراسیکلین قادر به دخالت در این فرآیند زیان بخش است جستجو برای تولید چلارتورهای مناسب آغاز شد. بررسی‌های اولیه بارازوکسان نشان دهنده یک اثر محافظت کننده قلب در جریان درمان حاد و مزمن با دوکسو و دانفو رو بیسین در مطالعه‌های حیوانی بود.

دکس‌رازوکسان انانتیومر (+) بیشتر محلول در آب رازوکسان است که می‌تواند بصورت تزریقی تجویز شود. این ترکیبات در داخل سلول چهار هیدرولیز شده تشکیل یک ملکول چلالتور می‌دهد که به آهن درون سلولی Fe^{++} متصل شده مانع تولید رادیکال آزاد می‌شود.

مطالعات اولیه بالینی که اثر محافظتی دکس‌رازوکسان را در برابر صدمات قلبی ناشی از آنتراسیکلین‌ها نشان داده موجب به کارگیری دوزهای تجمیعی و نیز مقابله بیشتر آنتراسیکلین‌ها را فراهم نمود طبیعتاً می‌توان انتظار داشت که بر کیفیت زندگی بیمار و کنترل نشانه‌های مرتبط با تومور نیز تأثیر مثبت ایجاد کند. ضمناً شواهدی در دست است که حتی تجویز با تأخیر دکس‌رازوکسان موجب کاهش خطر سمیت قلبی می‌شود.



قادر به خنثی کردن متابولیت‌های الکلیه کننده توسط تشکیل یک تیو-اتر بی اثر می‌باشد. به محض ورود مسنا در خون این دارو سریعاً به شکل دی‌سولفایدی غیر فعال بنام دی‌مسنا در می‌آید. در مرحله بعدی دی‌مسنا در کلیه تصفیه و نیز ترشح می‌شود یعنی جایی که به کمک آنزیم تیول ترانسفراز و گلوتاتیون ردوکتاز موجب احیای دی‌مسنا و تبدیل مجدد آن به مسنا می‌گردد.

مسنا سپس وارد مثانه می‌شود و از طریق تشکیل گروههای سولفیدریل آزاد، موجب خنثی شدن اکرولئین می‌گردد. از آنجا که فعالیت مسنا محدود به دستگاه ادراری است فعالیت سیستمیک و سمیت اگرا-زا-فسفورین‌ها بخش‌های غیر دستگاه ادراری تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد و بنابراین امکان تجویز توازن آی‌فسفامید و سیکلوفسفامید با مسنا وجود دارد. مطالعات متعددی ظرفیت حفاظتی مسنا در برابر آسیب‌دیدگی ناشی از آی‌فسفامید و سیکلوفسفامید را تائید نموده است. استفاده از تمهیدات حفاظتی غیر اختصاصی مثل هیدراته کردن قلبی بیمار، قلیایی کردن ادرار و برقراری قدرتمندانه دیورز با کمک فوروس‌سمايد علاوه بر استفاده از مسنا، موجب کاهش بیشتر عوارض مثانه شده‌اند (۷/۶ درصد در مقابل ۲۲ درصد در گروه دارونما).

عمر نیمه مسنا یک ساعت است که بسیار کمتر از اکرولئین می‌باشد بنابراین ضروری است که درمان با مسنا را علی رغم تکمیل تجویز

عوامل آلکلیه کننده‌ای چون سیکلوفسفامید و آی‌زوفسفامید توسط سیستم آنزیمهای میکروزومی کبدی تولید متابولیت‌های فعالی مثل فسفورامید موستارد و اکرولئین می‌کند اکرولئین که ساختمان ساده‌ای (بصورت زیر)



دارد و نیز سایر متابولیت‌های یورو-توکسیک خصوصاً متابولیت‌های ملکول اکرولئین ۴-هیدروکسی، متعاقباً بصورت دست نخورده در داخل مثانه ترشح شده و موجب بروز التهاب خونریزی دهنده مثانه (سیستیت هموراژیک) می‌گردد. حسب شیوه تجویز دوزهای بالای سیکلوفسفامید(تزریق یکباره -بولوس- یا انفوژیون مستمر در طول ۲۴ ساعت)، کیتیک ادراری متابولیت‌های آلکلیه کننده متفاوت خواهد بود. هنگامی که سیکلوفسفامید بصورت تزریق وریدی کوتاه مدت -بولوس- تجویز شود قله غلظت ادراری متابولیتها از ساعت ۸ تا ۲۴ خواهد بود، در صورتی که اگر در طول ۸ ساعت تزریق شود متابولیت‌های آلکلیه کننده به تدریج افزایش یافته در ساعت ۱۸ تا ۲۴ به قله خود می‌رسد.

در غیاب بهره‌گیری از عوامل محافظت کننده آی‌فسفامید و سیکلوفسفامید، سمیت مثانه ظاهر می‌شود که به دوز داروی مصرفی وابسته خواهد بود.

به عنوان یک ترکیب محافظ ویژه در برابر آثار سمی ناشی از اکرولئین گسترش یافت. این دارو یک ترکیب تیولی است که



آئی‌فسفامید و سیکلوفسفامید ادامه داد.

وریدی مسنا، توجهات معطوف به راههای جایگزینی تجویز مسنا منجمله راههای خوراکی یا تجویز زیرجلدی شده است. هر چند تجربیات انجام شده با تجویز مستمر زیر جلدی (انفوژیون زیر جلدی) مسنا خیلی گسترده نیست (حداقل به اندازه تجویز خوراکی نمی‌باشد)، بر مبنای مطالعات اولیه پیشنهاد کردۀ اند که تجویز دارو از این طریق عملی و موثر بوده می‌تواند جایگزین تجویز وریدی مسنا بشود.

مسنا معمولاً همراه با حداقل سمتی می‌باشد. تهوع و استفراغ خفیف ممکن است با تجویز محلول خوراکی مسنا رخ دهد که ضمناً طعم گوگرد را هم در ذائقه ایجاد می‌کند هر چند با استفاده از قرص بروز این عارضه به نحو معنی داری کمتر می‌شود. محلول مایی مسنا بایستی همراه با آب پرتقال یا نوشابه‌های گازدار داده شود.

به طور اختصار مسنا معمولاً به عنوان یک عامل محافظ مواد شیمی درمانی در بیماران تخت درمان با آئی‌فسفامید و دوزهای بالای سیکلوفسفامید تجویز می‌شود.

ORG - 2766 ه:

این ملکول آنالوگ ACTH است که در تجربیات حیوانی نشان داده که قادر است موجب کاهش آسیب اعصاب محیطی متعاقب درمان با سیس‌پلاتین و پاکلی تاکسل (Taxol) بشود. ماهیت غیر اختصاصی حفاظت پس از تجویز ORG پیشنهاد می‌کند که این ملکول مستقیماً عمل کرده موجب تسهیل ترمیم عصب می‌شود هر

قله تجمع ادراری تیول‌ها متعاقب تجویز وریدی مسنا یک ساعت است و برای تجویز از راه خوراکی ۲ ساعت می‌باشد. فراهمی زیستی تیول‌ها در ادرار موجود در مثانه ۵۰ درصد پس از یک دوز وریدی و ۳۵ درصد پس از یک دوز خوراکی است. بررسی‌های فارماکوکنیتیکی نشان دهنده ۴۰ تا ۵۰ درصد فراهمی زیستی متعاقب تجویز خوراکی مسنا می‌باشد. برای رفع مشکل تاخیر در ایجاد قله ادراری تیول، توصیه شده که بیماران یک دوز وریدی یک جا (بولوس) از مسنا، قبل از شیمی درمانی دریافت نمایند، سپس می‌توان مسنا را بصورت تزریق وریدی مستمر در حین و نیز متعاقب شیمی درمانی ادامه داد یا این که مقدار تجویز بولوس آن را در فواصل ۴ تا ۸ ساعتی به کار برد. اخیراً در پایان یک بررسی، پیشنهاد شده که می‌توان دوزهای برابری از مسنا را ۱۵ دقیقه قبل و ۴ ساعت پس از شیمی درمانی تجویز کرد بدون آن که اثر محافظت کننده‌اش دچار کاهش بشود.

دوز تام وریدی مسنا معمولاً ۶۰ درصد دوز اگزا-زا فسفرورین است هر چند در مطالعات دیگری دارو و مسنا را به نسبت یک به یک به کار برده‌اند.

تجویز شکل خوراکی مسنا، هنگامی توصیه می‌شود که نگران استفراغ بیمار نباشیم که البته در این موارد دوز اولیه آن بصورت وریدی تجویز می‌شود. با افزایش تمايل نسبت به انجام شیمی درمانی سرپایی و محدود شدن تجویز



از سمیت عصبی و کلیوی ناشی از سیس پلاتین مورد استفاده قرار می‌گیرد. بهره‌گیری از لوکورین هم امکان استفاده از دوزهای بالای MTX را فراهم نموده است.

همه این عوامل اثر حفاظتی خود را در حالی اعمال می‌کنند که نه تنها هیچگونه کاهشی را در فعالیت داروهای ضد سرطانی (که هم زمان با این داروهای محافظت تجویز می‌شوند) ایجاد نمی‌نمایند بلکه در شرایط ویژه، امکان تجویز دوزهای تجمعی بیشتر از داروی ضد سرطان را امکان‌پذیر می‌نمایند.

منابع:

1. Bryant BM, Jarman M, Ford HT. Prevention of Iso phosphamide - induced urothelial toxicity with MES-Na in patient with advanced carcinoma. Lancet. 1980; 11: 657-659
2. Budd GT, Ganapathi R, Adelstein D.J. Randomized trial of carboplatin plus amifostine versus carboplatin alone in patients with advanced solid tumors. Cancer 1997; 80: 1134-1140.
3. Lipshultz S.E. Dexrazoxane for protection against cardiotoxic effects of Antracyclines in children. J. Clin. Oncol. 1996; 14 (2): 325 - 327.
4. Seifert C.F. Nesser M.E., and Thompson D.F. Dexrazoxane in the prevention of doxorubicin - induced cardiotoxicity. The annals of pharmacotherapy. 1994; 28: 1063-1070.
5. Vander Wijgh WJF, Korst AC, Amifostine: Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in vivo. Eur J Cancer 1996; 32A (Suppl. 4): 26-30.

چند مکانیسم دقیق آن روشن نیست. در مورد اثر نداشتن این دارو بر روی رشد تومور مستندات کافی وجود ندارد در یک بررسی که روی ۲۷۴۶ بیمار انتخاب شده به صورت تصادفی انجام گرفت (بیماران مبتلا به سرطان تخمدان بوده هر یک $75\text{mg}/\text{m}^2$ سیس پلاتین و $750\text{mg}/\text{m}^2$ سیکلوفسفامید هر سه هفته دریافت می‌کردند). در این بیماران سمیت عصبی بوسیله تغییر آستانه ارتعاش (Vibration Threshold) ارزیابی شد. داروی ORG بصورت زیر جلدی بلا فاصله قبل و ۲۴ ساعت بعد از تجویز سیکلوفسفامید انجام گرفت (دوز مورد استفاده $0.25\text{ mg}/\text{m}^2$ تا $1\text{mg}/\text{m}^2$ بود). در بیمارانی که از دوز $1\text{mg}/\text{m}^2$ استفاده کرده بودند بصورت معنی داری آستانه درک لرزش پس از ۴ و ۶ دوره درمان پایین‌تر بود که نشان دهنده حفاظت عصبی در برابر نوروپاتی حاصل از سیس پلاتین بود.

به طور خلاصه شواهد فزاینده‌ای دال بر تائید نقش حفاظتی عوامل محافظ سلولی در کنترل بیمارانی است که تحت شیمی درمانی قرار دارند.

دکس رازوکسان به طور رسمی در بسیاری از کشورهای جهان به عنوان ابزاری برای کاهش سمیت قلبی ناشی از آنتراسیکلین‌ها (خصوصاً در خانمهای مبتلا به سرطان پستان) مورد تایید قرار گرفته است. مسئنا نیز به طور رسمی برای مقابله با سمیت ایجاد شده در مثانه توسط بعضی از داروهای شیمی درمانی به کار می‌رود. آمی فوستین نیز به نحوی فزاینده در پیشگیری