

بزرگی خوش خیم پروستات (Benign Prostatic Hyperplasia یا BPH)

BPH مشکل شایعی است که در اکثر مردان بالای ۵۵ سال اتفاق می‌افتد و باعث اختلالاتی مانند باریک شدن ادرار، اشکال در ادرار کردن، سختی در شروع ادرار، تکرر و فوریت ادرار می‌گردد. انسداد جریان ناشی از BPH از قدیم با جراحی درمان و اصلاح شده است (جراحی باز و یا تراشیدن پروستات از طریق پیشابراه). در یک مرد ۵۰ ساله احتمال اینکه در طی عمر خود نیاز به درمان طبیی یا جراحی بعثت علائم ناشی از BPH داشته باشد حدود ۳۵٪ است. در بیمارانیکه اختلالات انسدادی خفیف تا متوسط داشته یا تمایل به جراحی ندارند و یا اینکه ریسک عوارض جراحی در آنها زیاد است درمان داروئی، جایگزین مفیدی برای جراحی می‌باشد. داروهای مصرفی عبارتند از: آلفابلوکرها، آدرنرژیک مانند ترازوسین و پرازوسین که عضلات صاف گردن مثانه را شل کرده و باعث بهبود جریان ادرار می‌گردند و نیز مهارکننده های α -۵ ردوکتاز مثل فیناستراید که تبدیل تستوسترون به دی‌هیدروتستوسترون را مهار کرده و از تحریک آندروژنیک پروستات ممانعت میکنند. مطالعات نشان داده که ترازوسین در بهبود علائم BPH نسبت به فیناستراید مؤثرتر بوده و تجویز همزمان ترازوسین و فیناستراید مؤثرتر از فیناستراید به تنهایی نمی‌باشد. ولی مطالعات بیشتری لازم است تا این موضوع را ثابت کند. ترازوسین ممکن است اثرات سودمندی بیشتری روی علائم ادراری بیمار بویژه در کوتاه مدت داشته باشد ولی این دارو هیچگونه اثری روی اندازه پروستات ندارد در حالیکه فیناستراید میتواند حجم پروستات را تا ۲۵٪ کاهش دهد. در این شماره به بحث راجع به فیناستراید و دیگر موارد مصرف آن و همچنین سیلندنافیل (داروی مؤثر در اختلالات نعوظی) می‌پردازیم.

فیناستراید (Finasteride)

| نام ژنریک | نام تجارتي | شکل داروئی | واحد داروئی | محل توزیع |
|------------|---|------------|--------------|------------------|
| فیناستراید | Fincar , proscar Prostide , propecia | Tablet | ۱۰۵ میلی‌گرم | کلیه داروخانه ها |

فیناستراید به شکل قرصی یک میلی‌گرم با نام تجارتي Propecia و قرص ۵ میلی‌گرم روکشدار (Coated) با نامهای تجارتي Fincar, proscar و Prostide وجود دارد اما در بازار داروئی ایران تنها قرص ۵ میلی‌گرم تولید داخل با نام فیناستراید (هر عدد ۱۵۰۰ ریال) و قرص ۵ میلی‌گرم وارداتی با نام Fincar (هر عدد ۱۶۷۳ ریال) توزیع می‌گردد.

دسته داروئی: آنتی آندروژن

فارماکودینامیک:

فیناستراید پودر کریستالی سفیدرنگی است که به آسانی در کلروفورم و به میزان کمتر در حلالهای الکلی حل می‌شود اما در آب نامحلول است. این دارو ترکیبی از ۴-آزاستروئید است که بطور اختصاصی و رقابتی آنزیم α -۵ ردوکتاز تیپ II (آنزیم مبدل تستوسترون به دی‌هیدروتستوسترون (DHT) در غدد پروستات، کبد و پوست) که مسئول تولید دوسوم DHT گردش خون است را مهار می‌کند. فیناستراید روی گیرنده‌های آندروژنی تأثیری نداشته و به نظر نمی‌رسد که روی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-بیضه اثری داشته باشد. همچنین روی کورتیزول، تیروکسین، TSH و چربی‌های پلاسما شامل کلسترول توتال، LDL، HDL، تری‌گلیسیرید و دانسیته استخوان تأثیری ندارد.

توسعه و تکامل غده پروستات وابسته به DHT است که یک آندروژن قوی می‌باشد.

فیناستراید با مهار α -۵ ردوکتاز وابسته به دوز سبب کاهش قابل توجه DHT سرمی (تقریباً ۷۰٪) و پروستاتی همچنین کاهش سطح سرمی و پروستاتی آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA) می‌گردد. لیکن سطح تستوسترون سرم و پروستات افزایش می‌یابد ولی معمولاً این میزان در محدوده نرمال است.

پوست سر مردان مبتلا به آلپسی آندروژنیک در مقایسه با گروه با رشد طبیعی مو از فولیکولهای کوچک و مقادیر افزایش یافته DHT تشکیل شده است. پس از تجویز فیناستراید، میزان DHT سرم و پوست سر کاهش یافته و از این جهت ریزش موی مردانه کنترل می‌گردد.

فارماکوکینتیک:

| جذب | توزیع | متابولیسم و دفع | نیمه عمر | پیوند پروتئین |
|--|---|--|---|---------------|
| سریع، زیست دست یابی قرص ۵ میلی گرم ۶۳٪ و قرص ۱ میلی گرم ۶۵٪ است. غذا روی زیست دست یابی دارو مؤثر نمی باشد. | گسترده، از سدخون و مغز عبور می کند. در مایع منی نیز وارد می گردد. | متابولیسم دارو در کبد اتفاق می افتد. متابولیت های آن نسبت به داروی اصلی ۲۰٪ فعالیت مهارتی α-۵ دوکنتاز دارند. ۵۷٪ به صورت متابولیت از طریق مدفوع و ۳۹٪ آن به صورت متابولیت از طریق ادرار دفع می گردد. | ۶-۵ ساعت و در افراد مسن بالای ۷۰ سال ۸ ساعت * | ۹۰٪ |

* سرعت دفع فیناستراید در افراد مسن (۷۰ سال و بیشتر) کاهش می یابد ولی تعدیل دوز از ضروری نیست.

موارد مصرف و دوزاژ:

هیپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH). فیناستراید در درمان هیپرپلازی خوش خیم و علامت دار پروستات اندیکاسیون دارد. ۶۰٪ بیماران دریافت کننده فیناستراید افزایش بیش از ۱۰٪ در جریان ادرار و ۳۰٪ آنها بهبود علائم BPH را تجربه می کنند. نشان داده شده است که فیناستراید حجم پروستات را به میزان متوسط ۲۵٪ در اکثر بیماران درمان شده کاهش می دهد. از آنجائیکه فیناستراید باعث بهبود اندکی در علائم می گردد، احتمالاً در بیماران با علائم شدید نسبت به بیماران با علائم خفیف تا متوسط کمتر مفید است.

اثرات درازمدت فیناستراید در کاهش انسیدانس جراحی، انسداد حاد ادراری یا سایر عوارض BPH کاملاً مشخص نشده است. لذا مطالعات بیشتری لازم است تا اثربخشی و نقش فیناستراید را در درمان درازمدت BPH بررسی نماید.

در اکثر بیماران مبتلا به BPH پس از ۶-۲۴ ماه درمان مداوم با فیناستراید حجم پروستات به میزان ۳۰-۲۰٪ کاهش می یابد و در عرض چندین ماه (تقریباً ۳ ماه) پس از قطع دارو به میزان اولیه برمی گردد.

حداقل دوره درمانی با این دارو جهت رسیدن به اثرات کامل درمانی ۶ ماه است و ممکن است درمان برای بقیه عمر بیمار لازم باشد و دوزاژ فیناستراید در BPH، ۵ میلی گرم یکبار در روز است که برای افزایش تحمل به دارو بهتر است سعی شود هر روز در یک زمان مشابه مصرف گردد.

آلوپسی آندروژنیک: فیناستراید در درمان ریزش مو با الگوی مردانه (آلوپسی آندروژنیک) و تنها در مردان اندیکاسیون دارد. مصرف آن در زنان و کودکان توسط FDA تصویب نشده است. ایمنی و اثربخشی در مردان ۱۸-۴۱ سال با ریزش خفیف تا متوسط مو در ناحیه فرق سر و قسمت قدامی و یا میانی اسکالپ مشخص شده است. این دارو از طریق پیشگیری از کوچک شدن فولیکولهای مو و جلوگیری از پیر شدن آنها، ریزش مو را متوقف کرده و رشد مجدد موهای ریخته شده کمک می کند. لوسيون موضعی فیناستراید به صورت تجارتي در دسترس نیست ولیکن تأثیر آن به اندازه قرص نمی باشد. بدلیل حلالیت پائین فیناستراید نباید از قرصهای دارو جهت تهیه لوسيون استفاده نمود.

دوزاژ دارو در آلوپسی آندروژنیک ۱ میلی گرم یکبار در روز است و حداقل ۳ ماه باید مصرف گردد تا اثرات آن دیده شود. بهبود فقط تا زمانی که درمان با دارو ادامه می یابد دوام دارد و قطع دارو باعث معکوس شدن اثرات آن در عرض یک سال می گردد. تحقیقات نشان داده اند که ترکیب فیناستراید خوراکی و لوسيون ماینوکسیدیل موضعی نتایج بهتری نسبت به مصرف هر کدام از آنها به تنهایی ایجاد می کند.

هیرسوتیسم: فیناستراید جهت درمان هیرسوتیسم بکار رفته است ولی بعلت ریسک بالقوه آن برای جنین مذکر، در زنان در سنین باروری باید با احتیاط مصرف گردد (اثربخشی این دارو در هیرسوتیسم ثابت نشده است).

سرطان پروستات: فیناستراید جهت درمان سرطان پروستات بکار رفته است ولی اثربخشی آن در این مورد ثابت نشده است. ریزش موی تمپورال دوطرفه: اثر فیناستراید در این مورد ثابت نشده است.

عوارض جانبی: فیناستراید معمولاً خوب تحمل میشود و عوارض جانبی ناشی از آن اکثراً خفیف و گذرا است. شایعترین عوارض آن عبارتند از: ناتوانی جنسی، کاهش میل جنسی، کاهش حجم انزال، درد شکمی و درد پشت.

عوارض با شیوع کمتر عبارتند از: ژنیکوماستی، واکنشهای ازدیاد حساسیت (بثورات جلدی و تورم لبها)، اسهال، سرگیجه و سردرد. ژنیکوماستی از ۱۴ روز تا ۲/۵ سال پس از شروع درمان با ۵ میلی گرم فیناستراید گزارش شده است و در اکثر موارد قطع مصرف دارو منجر به رفع کامل و یا جزئی ژنیکوماستی گردیده است. درصد کمی از بیماران نیاز به ژنیکوماستی داشته‌اند. مطالعات بالینی نشان داده‌اند که ژنیکوماستی و واکنشهای حساسیت همراه با مصرف ۱ میلی گرم فیناستراید در روز نسبت به مصرف پلاسیبو تفاوتی نداشته است.

عوارض جنسی این دارو در ۶۰٪ موارد با ادامه درمان برطرف می‌گردد. حجم انزال ممکن است تا ۲۰٪ کاهش یابد اما به نظر نمی‌رسد که در عملکرد طبیعی جنسی تداخل نماید. تعداد کل اسپرم در انزال، تحرک اسپرم، ساختمان اسپرم، نشانگرهای بیوشیمیایی استاندارد آن معمولاً تحت تأثیر فیناستراید قرار نمی‌گیرند.

موارد منع مصرف:

- حساسیت به دارو.
- حاملگی (گروه X) و شیردهی.
- کودکان.

موارد احتیاط:

- اختلالات کبدی.
- بیماران با حجم ادرار باقیمانده زیاد و یا جریان بشدت کاهش یافته ادرار باید از نظر اروپاتی انسدادی بدقت پایش گردند. چرا که این افراد ممکن است کاندید درمان با فیناستراید نباشند.
- قبل از شروع درمان با فیناستراید، عفونت، سرطان پروستات، مثانه هیپوتونیک (شل) و سایر اختلالات نورولوژیک که علائم مشابه BPH را دارند باید رد شوند.

مسمومیت:

در مطالعات بالینی دوزهای واحد فیناستراید تا ۴۰۰ میلی گرم و دوزهای متعدد آن تا ۸۰ میلی گرم در روز به مدت ۳ ماه عوارض جانبی ایجاد نکرده است البته مطالعات بیشتری در این زمینه باید انجام شود. در حال حاضر درمان خاصی برای مسمومیت با فیناستراید توصیه نمی‌شود.

تداخلات دارویی:

تداخلات دارویی با اهمیت بالینی تا به حال از این دارو گزارش نشده است. فیناستراید ظاهراً روی سیستم آنزیمی متابولیزه کننده داروهای وابسته به سیتوکروم P450 مؤثر نیست.

توصیه‌ها:

- تجویز فیناستراید در دوران بارداری ممکن است اختلالات دستگاه تناسلی خارجی در جنین مذکر ایجاد کند بدین دلیل در حاملگی و یا در صورت احتمال وجود حاملگی حتی به قرصهای شکسته شده نباید دست زده شود.
- جهت تشخیص احتمال سرطان پروستات، معاینه رکتال قبل از مصرف و نیز به صورت دوره‌ای در طی درمان با فیناستراید باید صورت گیرد.
- عوارضی مثل ژنیکوماستی و واکنشهای حساسیتی با دوز ۵ میلی گرم دارو شایعتر است.
- دارو باید در دمای زیر ۳۰ درجه و در ظروف دربسته و دور از نور نگهداری گردد.
- در طی درمان باید علائم عینی و ذهنی بهبود BPH پایش گردند که شامل بهبود جریان ادرار، کاهش علائم فوریت ادرار و بهبود سختی ادرار کردن می‌باشد.

- قبل از شروع درمان باید سایر مواردیکه علائم مشابه BPH را دارند مانند عفونت، سرطان پروستات، اروپاتی انسدادی، مثانه هیپوتونیک و سایر اختلالات نورولوژیک بررسی گردند.
- از آنجا که تمام بیماران به درمان با فیناستراید پاسخ نمی‌دهند، بیماران با حجم زیاد باقیمانده ادرار و یا کاهش شدید جریان ادرار باید بدقت از نظر اروپاتی انسدادی پایش گردند. این دسته از بیماران ممکن است کاندید درمان با این دارو نباشند.
- بیماران مبتلا به BPH علاوه بر مصرف فیناستراید باید از نوشیدن مایعات خصوصاً قهوه یا الکل در غروب اجتناب کنند تا شب‌ادراری کاهش یابد.
- در نارسائی کلیوی تعدیل دوز لازم نیست چون هرچند دفع ادراری متابولیتها کاهش یافته لیکن دفع مدفوعی آنها افزایش می‌یابد.
- در صورت فراموش شدن یک‌دوز از دارو در صورت یادآوری هرچه زودتر مصرف گردد ولی اگر زمان دوز بعدی است نباید مصرف گردد و دوز بعدی نیز نباید دوبرابر گردد.
- فیناستراید را می‌توان همراه با غذا و یا بدون غذا مصرف نمود.
- قرصهای روکشدار Fincar قابل نصف کردن می‌باشند.
- فیناستراید به صورت بلیسترهای ۱۰ عددی توزیع می‌شود.
- قرص فیناستراید در صورتیکه توسط پزشکان متخصص اورولوژی تجویز شده باشد موردتعهده سازمان بیمه تأمین اجتماعی می‌باشد و در مورد سایر پزشکان، نسخه باید به تأیید سازمانهای بیمه تأمین اجتماعی برسد و در مورد اداره بیمه خدمات درمانی و بیمه خدمات درمانی نیروهای مسلح در صورتیکه این دارو توسط پزشکان متخصص داخلی، غدد، اورولوژی، نفرولوژی و جراحی عمومی تجویز گردید مورد تأیید می‌باشد.

References:

- 1)USPDI FOR HEALTH CARE PROFESSIONAL- 1999.
- 2)UP TO DATE- 1999.
- 3)www.hairsite.Com/medihair. Html.
- 4)www.yahoo.com/drug/rxlist.

سیلدنافیل (SILDENAFIL)

سیلدنافیل یک داروی خوراکی برای درمان اختلالات نعوظی مردان است که ابتدا به‌عنوان یک عامل ضدآنژین ساخته شد ولی معلوم شد که در درمان ناتوانی جنسی مردان مفیدتر است. تصویب آن در ۲۷ مارس ۱۹۹۹ توسط FDA سبب شد که طیف گسترده‌ای از بیماران و گاهاً افراد سالم به خیل مصرف کنندگان این دارو پیوندند.

اختلالات نعوظی به ناتوانی مردان در بدست آوردن یک حالت ایده‌آل در آلت تناسلی در طی فعالیت جنسی اطلاق می‌شود و ممکن است این اختلالات علی‌رغم وجود میل جنسی مطلوب و اسپرم طبیعی حادث شود.

از جمله عوامل ایجادکننده این اختلالات می‌تواند علل ارگانیکی (۷۰٪ موارد را شامل می‌شود و مهمترین علت آن نیز اختلالات عروقی ناشی از سیگار کشیدن، فشارخون و دیابت می‌باشد)، عصبی (نوروپاتی دیابتی، سکته مغزی، آسیب نخاع و M.S) و دارویی (مصرف الکل، آنتی‌هیستامینها، ضدافسردگیها و داروهای ضدفشارخون) باشد.

فیزیولوژی نعوظ آلت:

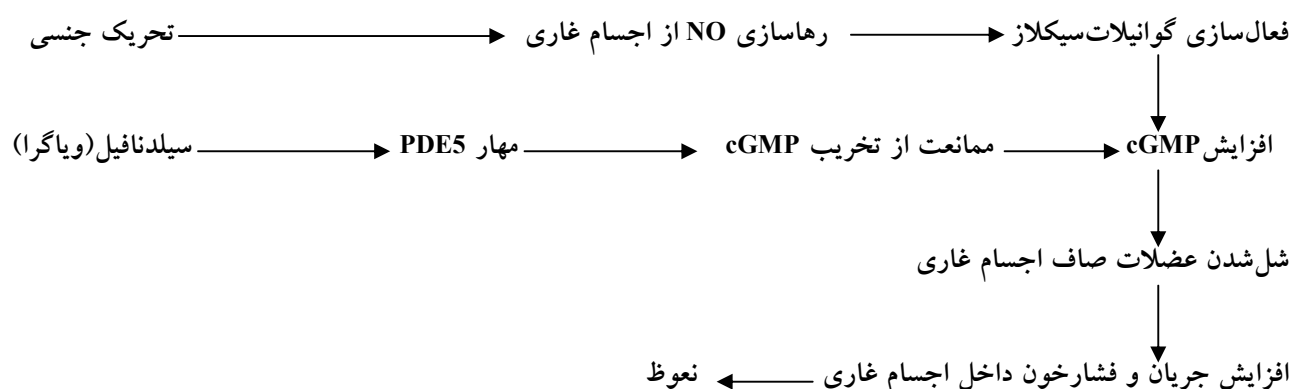
نعوظ طبیعی در جواب به تحریک عصبی لگنی و هیپوگاستریک و آزاد شدن NO و نهایتاً تحریک آنزیم گوانیلات سیکلاز و ایجاد cGMP بوجود می‌آید. cGMP سبب تخلیه ذخایر داخل سلولی کلسیم و شل شدن ماهیچه‌های صاف می‌شود در نتیجه آن شریانچه‌ها و عضلات صاف اجسام غاری منبسط شده و با پرخون شدن فضاهای درونی اجسام غاری و در نتیجه افزایش فشار داخل آنها، یک نعوظ ایده‌آل ایجاد می‌گردد.

| | | | | |
|-----------|------------|------------|-------------------|------------------|
| نام ژنریک | نام تجارتي | شکل داروئی | واحد داروئی | محل توزیع |
| سیلدنافیل | Viagra | Tab. | ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم | کلیه داروخانه‌ها |

سیلدنافیل به شکل بلیسترهای دو عددی با قیمت هر دو عدد قرص ۱۰۰ میلی گرم ۸۰۴۵۰ ریال و هر دو قرص ۵۰ میلی گرم ۵۳۶۳۰ ریال با نام تجارتي Lemanika توزیع می‌گردند.

فارماکو دینامیک:

سیلدنافیل یک مهارکننده انتخابی فسفودی استراز تیپ ۵ (PDE) است. PDE5 مسئول تخریب cGMP در اجسام غاری است و با مهار آن غلظت PDE5 در اجسام غاری بالا رفته و منجر به نعوظ می‌شود. این دارو اثرات شل‌کننده مستقیم اجسام غاری را ندارد و تنها قادر است اثرات NO را تقویت کند به همین دلیل برای ایجاد اثرات آن وجود NO لازم می‌باشد (تحریکات جنسی سبب آزاد شدن NO می‌شود).



۱۹ دقیقه پس از مصرف سیلدنافیل قوام آلت در قسمتهای پایه تا ۶۰٪ و در قسمتهای ابتدائی تا بیش از ۸۰٪ و نیز زمان بقاء نعوظ نسبت بحالت کنترل افزایش می‌یابد. در بیماران با آسیب نخاعی نیز در جواب به تحریکات جنسی در ۸۰٪ افراد در ابتدای آلت سختی دیده شده و باقی ماندن در حالت نعوظ نسبت به گروه کنترل بیشتر می‌شود. همچنین مصرف سیلدنافیل میتواند سرعت ایجاد نعوظ را بالا برد. مطالعات Invitro نشان می‌دهد که این دارو روی PDE نسبت به سایر فسفودی استرازا اثر اختصاصی دارد (بیشتر از ۸۰ برابر نسبت به PDE1 و بیش از ۱۰۰۰ برابر نسبت به PDE2, PDE3, PDE4). اختصاصیت ۴۰۰۰ برابر دارو برای PDE نسبت به PDE3 مهم است چون PDE در کنترل انقباض پذیری قلب دخیل است. اختصاصیت ۱۰ برابر سیلدنافیل روی PDE5 نسبت به PDE که در شبکه وجود دارد تصور می‌شود که اساس ایجاد اختلات وابسته به دید رنگ باشد که دوزهای بالا و یا سطوح بالای پلاسمائی دارو دیده می‌شود. فارما مو کینتیک:

| جذب | نیمه عمر | زمان رسیدن به حداکثر اثر | پیوند پروتئین | متابولیسم* | **توزیع و دفع |
|--|----------|--------------------------|---------------------------------------|---|---|
| سریع، غذای چرب سبب کاهش سرعت جذب دارو و ماکزیم غلظت پلاسمائی می‌شود اما AUC (مقدار دارو در خون) را کاهش نمی‌دهد. | ۳-۵ ساعت | بطور متوسط ۶۰ دقیقه | ۹۶٪ برای سیلدنافیل و متابولیت اصلی آن | سیلدنافیل عمدتاً از طریق سیتوکروم P450 کبدی از نوع CYP3A4 (عمده) و CYP2C9 (جزئی) متابولیزه می‌گردد. | سیلدنافیل توزیع وسیعی در اکثر بافتهای بدن دارد. دفع آن بصورت متابولیت در مدفوع (۸۰٪) و ادرار (۱۳٪) اتفاق می‌افتد. |

* متابولیت اصلی این دارو N-متیل سیلدنافیل است که یک متابولیت فعال بوده و توانائی آن در مهار PDE در Invitro حدود ۵۰٪ داروی اصلی است و مسئول ۲۰٪ فعالیت دارو می‌باشد.

** کلیرانس سیلدنافیل در افراد مسن (بالای ۶۵ سال) و با نارسائی حاد کلیوی (CLer<30ml/min) و سیروز کبدی کاهش می‌یابد.

موارد مصرف و دوزاژ:

سیلدنافیل در درمان اختلالات نعوظ ناشی از علل مختلف و یا نامعلوم، اختلال نعوظ ناشی از دیابت، آسیب نخاعی و یا مصرف داروها استفاده می‌گردد و می‌تواند سبب افزایش قوام نعوظ، طولانی کردن مدت نعوظ و افزایش فرکانس مقاربت گردد.

این دارو بطور کلی در ۷۰٪ بیماران و در ۹۰٪ موارد ناتوانی جنسی با منشأ روحی مؤثر بوده است. دوز توصیه شده برای اکثر بیماران ۵۰ میلی گرم خوراکی از ۳۰ دقیقه الی ۴ ساعت قبل از فعالیت جنسی است. براساس اثربخشی و یا مقاومت به دارو محدوده دوزاژ ۱۰۰-۲۵ میلی گرم و حداکثر یکبار در روز توصیه شده است. کارآئی، تحمل و نیز عوارض جانبی سیلدنافیل وابسته به دوز است اگرچه بسیاری از بیماران احتیاج به دوز ۱۰۰ میلی گرم دارند.

در افراد مسن (سن بالاتر از ۶۵ سال)، نارسائی کبدی (مانند سیروز کبدی طبقه A, B از طبقه بندی child-Pugh)، نارسائی شدید کلیوی (CLer<30 ml/min) و مصرف همزمان مهارکننده های قوی آنزیم سیتوکروم P450-3A4 مثل اریترومايسين، ریتوناویر، کتوکونازول، ایتراکونازول با سیلدنافیل دوز شروع ۲۵ میلی گرم توصیه شده است و در صورت مصرف همزمان با ریتوناویر بطور همزمان با سیلدنافیل نباید حداکثر دوزاژ از ۲۵ میلی گرم در طول مدت ۴۸ ساعت تجاوز کند.

سیلدنافیل به میزان زیادی به پروتئین های پلاسما متصل می‌گردد و برداشت آن توسط همودیالیز قابل توجه نیست. برای بیماران دیالیزی دوز ۲۵ میلی گرم توصیه می‌گردد.

عوارض جانبی:

مطالعات نشان داده اند که میزان قطع درمان با سیلدنافیل ناشی از عوارض جانبی ۲/۵٪ بوده که نسبت به پلاسبو چندان تفاوتی نداشته است. اصولاً عوارض آن موقت و در حد ملایم تا متوسط می‌باشد. شایعترین عوارض سیلدنافیل عبارتند از: سردرد، گرگرفتگی، سوءهاضمه، احتقان بینی، عفونت ادراری، اختلال دید، اسهال، گیجی و راش.

وقوع این عوارض وابسته به دوز بوده و در دوزهای بالای ۱۰۰ میلی گرم بیشتر اتفاق می‌افتد. سوءهاضمه و اختلال دید در دوز ۱۰۰ میلی گرم بیشتر اتفاق می‌افتد. اختلال دید، ملایم و موقت می‌باشد که بیشتر به صورت احساس نقطه نورانی در دید (Tinge) و افزایش حساسیت به نور بروز می‌کند. معمولاً افراد با زمینه اختلال قبلی شبکیه (رتینوپاتی دیابتی، گلوکوم) بیشتر در معرض خطر عوارض چشمی این دارو می‌باشند. توصیه شده است که این دارو در بیماران با رینیت پیگمیتوزا با احتیاط مصرف شود.

عوارضی مانند عفونت تنفسی، درد پشت، سندرم شبه آنفولانزا و دردمفصل با این دارو مشاهده شده که وقوع آن مشابه پلاسبو بوده است. لازم به ذکر است که عوارض بسیار متعددی گزارش گردیده که واقعاً معلوم نیست که مربوط به سیلدنافیل باشد.

پس از وارد شدن به بازار (Post-Marketing) عوارض قلبی-عروقی جدی شامل انفارکتوس میوکارد، ایست ناگهانی قلب، آریتمی بطنی، خونریزی عروق مغزی، حمله ایسکمیک گذرا و هیپرتانسیون با این دارو گزارش شده است. اکثر این موارد در بیماران اتفاق افتاده که ریسک فاکتورهای قلبی-عروقی داشته اند. بسیاری از این وقایع در طول یا مدت کوتاهی بعد از فعالیت جنسی گزارش شده اند و در تعداد کمی مدت کوتاهی بعد از مصرف سیلدنافیل بدون فعالیت جنسی اتفاق افتاده است. مواردی نیز ساعتها تا روزها بعد از مصرف سیلدنافیل و فعالیت جنسی گزارش شده اند. در حقیقت معلوم نیست که این وقایع مستقیماً مربوط به سیلدنافیل، فعالیت جنسی یا بیماریهای زمینه ای قلبی-عروقی بیمار یا ترکیبی از این فاکتورها یا فاکتورهای دیگر می‌باشد. عوارض دیگر گزارش شده با این دارو پس از وارد شدن به بازار عبارتند از: تشنج، اضطراب، نعوظ طولانی، پریاپیسم (نعوظ دردناک طولانی تر از شش ساعت)، هماچوری، دو بینی، کاهش یا فقدان موقتی دید، قرمزی، سوزش، ورم و افزایش فشار داخل چشم، بیماریهای عروق شبکیه یا خونریزی عروق شبکیه، انقباض و جدا شدن زجاجیه، ادم اطراف ماکولای شبکیه.

نعوظ طولانی تر از چهار ساعت و پریاپیسم گاهاً با این دارو گزارش شده است که باید فوراً در جهت درمان این موارد اقدام شود چراکه آسیب بافت و از دست رفتن دائمی توانائی جنسی را می‌تواند به دنبال داشته باشد.

موارد منع مصرف:

- حساسیت به سیلدنافیل یا هریک از اجزای قرص.
- سیلدنافیل با تأثیر روی مسیر cGMP/NO اثرات کاهنده فشارخون نیتراها را افزایش می‌دهد بنابراین تجویز آن در بیماران مصرف کننده نیترات به هر شکلی، متناوب یا مداوم منع مصرف دارد. گرچه سطح پلاسمائی سیلدنافیل ۲۴ ساعت پس از مصرف بسیار پائینتر از ماکزیمم غلظت پلاسمائی آن می‌باشد اما معلوم نیست که در این نقطه زمانی آیا تجویز نیترات ایمن می‌باشد یا نه.
- زنان، شیرخوران و کودکان.

موارد احتیاط:

- بیماران با سابقه انفارکتوس میوکارد، سکته، آریتمی در عرض ۶ ماه گذشته.
- بیماران با فشارخون پائین ($BP < 90/50$) یا بالا ($BP > 170/11$) در حالت استراحت.
- نارسائی قلبی یا بیماری عروق کرونر ایجادکننده آنژین ناپایدار.
- رتینیت پیگمنتوزا (به علت اینکه تعداد کمی از این بیماران دچار اختلال ژنتیکی فسفودی استراز شبکیه هستند).
- بیماران تحت درمان با داروهای ضد فشارخون.
- اختلالات خونریزی دهنده و اولسرپپتیک فعال.
- اختلالات آناتومیکی آلت تناسلی مانند آنکولاسیون آلت، فیروز جسم غاری و بیماری پرونی.
- بیماران مستعد پریایسزم مانند آنمی داسی شکل، لوسمی و مولتیپل میلوما.

مسمومیت:

در افراد سالم دوزهای تا ۸۰۰ میلی گرم عوارضی مشابه با دوزهای پائینتر ایجاد نموده‌اند لیکن میزان وقوع بیشتر بوده است. در موارد مسمومیت با سیلدنافیل درمانهای حمایتی توصیه می‌شود. دیالیز کلیوی بخاطر پیوند پروتئینی بالای سیلدنافیل مفید نمی‌باشد.

تداخلات دارویی:

سیلدنافیل اصولاً توسط سیستم سیتوکروم P450-3A4 (بیشتر) و P450-2C9 (کمتر) متابولیزه می‌گردد. مهارکننده‌های این آنزیم‌ها ممکن است کلیرانس آن را کاهش دهند.

سایمتیدین: (یک مهارکننده غیراختصاصی سیتوکروم) با دوز ۸۰۰ میلی گرم در صورت همزمان با ۵۰ میلی گرم سیلدنافیل می‌تواند باعث افزایش ۵۶٪ در غلظت پلاسمائی سیلدنافیل گردد.

اریترومایسین: مهارکننده اختصاصی (CYP3A4) با دوز ۵۰۰ میلی گرم دوبار در روز به مدت ۵ روز در صورت مصرف همزمان با ۱۰۰ میلی گرم سیلدنافیل منجر به افزایش ۱۸۲٪ در میزان سیلدنافیل در خون می‌گردد.

مهارکننده‌های قویتر CYP3A4 مانند کتوکونازول و ایتراکونازول اثرات قویتری روی کلیرانس سیلدنافیل دارند.

سایر مهارکننده‌های CYP3A4 عبارتند از:

سیکلوسپورین، دانازول، دلتیازیم، فلوکونازول، فلوکستین، فلووکسامین، لوراتادین، مایکونازول، نیاسین، امپرازول، ماکرولیدها (کلاریترومایسین)، پروپوکسی فن، کینیدین، کینین، تستوسترون، وراپامیل و مهارکننده‌های پروتئاز HIV مانند ساکیناویر و ایندیناویر، مایف پرستون (RU-486)، ریتوناویر (مهارکننده پروتئاز HIV) که یک مهارکننده بسیار قوی سیتوکروم P450 است کاهش قابل ملاحظه‌ای در کلیرانس سیلدنافیل ایجاد می‌کند.

محرك‌های آنزیم CYP3A4. باعث کاهش سطوح پلاسمائی این دارو می‌گردند. گرچه مطالعات کامل در این زمینه صورت نگرفته است.

این داروها عبارتند از: کاربامازپین، دکزامتازون، فنوباربیتال، فنی توفین، ریفامپین و تروگلیتازون.

سیزاپراید: یک سوبسترای آنزیم CYP3A4 است از طریق تغییر متابولیسم سیلدنافیل می تواند باعث ایجاد عوارض جانبی گردد. از این جهت مصرف همزمان این دو دارو باید با احتیاط صورت گیرد.

تولبوتامید و وارفارین: علی رغم اینکه این داروها توسط CYP2C9 متابولیزه می گردند تداخل قابل توجه و مهمی از آنها با این دارو مشاهده نشده است.

نیترازا: بعلا اثر سیلدنافیل روی مسیر eGMP/NO این دارو باعث تقویت اثرات هیپوتانسیون نیترازا می گردد. بنابراین نباید بطور همزمان با نیترازاها آلی و یا هرشکلی از نیتريت ها مصرف گردد.

آب گریپ فورت: گزارش شده است که آب گریپ فورت باعث کاهش متابولیسم داروهائی که از طریق CYP3A4 متابولیزه می گردند می شود از این طریق ممکن است سطوح پلاسمائی سیلدنافیل را افزایش دهد.

سیلدنافیل افزایش زمان خونریزی ایجاد شده توسط آسپرین و اثرات هیپوتانسیون الکل را تقویت نمی کند.

توصیه ها:

- سیلدنافیل از نظر مصرف در حاملگی توسط FDA جزء گروه B طبقه بندی شده است.
- درجه ای از ریسک قلبی همراه با فعالیت جنسی در بیماران با ریسک فاکتورهای زمینه ای قلبی- عروقی وجود دارد. بیمارانی که با شروع فعالیت جنسی دچار علائمی مانند آنژین صدری، گیجی یا تهوع می شوند بایستی هشدار داده شوند که از فعالیت جنسی خودداری نمایند. از این جهت قبل از شروع هرگونه درمانی برای اختلالات نعوظی باید وضعیت قلبی- عروقی بیمار در نظر گرفته شود.
- سیلدنافیل می تواند بدون توجه به غذا مصرف گردد.
- بیماران باید آگاهی یابند که این دارو در برابر بیماریهای مقاربتی حفاظتی ایجاد نمی کند و مشاوره در مورد روشهای حفاظتی بویژه حفاظت در برابر HIV باید مدنظر قرار گیرد.
- قیمت سیلدنافیل جزء تعهدات بیمه ای سازمانهای بیمه گر نمی باشد.

ارزیابی:

مهمترین توصیه انجمن اورولوژی آمریکا (AUA) در مصرف این دارو تشخیص آندسته از اختلالات نعوظی است که هیچ منع استعمالی برای مصرف این دارو در آن وجود نداشته باشد. در درمان این اختلالات قبل از ورود سیلدنافیل به بازار، پروتزهائی که با خلاء کار می کنند و آلپروستادیل در خط اول درمان قرار داشت. از خصوصیات مفید وسایلی که با خلاء کار می کنند این بود که با روش غیرتهاجمی عمل کرده و عوارض جانبی سیستمیک نداشت ولی توسط بعضی از بیماران قابل پذیرش نبود.

چنانچه استفاده از دارو بعنوان خط اول درمان فرض می شد انتخاب اول داروئی آلپروستادیل بود که به صورت تزریق داخل اجسام غاری بکار می رفت و از عوارض آن درد، نعوظ دائم و تخریب بافتی بود.

سایر درمانهای داروئی نظیر پاپاورین و فتولامین هزینه کمتری در برداشته و درد کمتری نسبت به آلپروستادیل ایجاد می کنند ولی ممکن است نعوظ طولانی و دردناک و فیروز ایجاد نمایند.

سیلدنافیل با توجه به قابل اعتماد بودن، نداشتن نسبی عوارض جانبی، استفاده آسان و نیز کارآئی بالا بعنوان خط اول درمان داروئی در بسیاری موارد مطرح می باشد.

References:

1) www.yahoo.com/drug/rxlist

2) UP TO DATE-1999

3) Langtry H.D, markham A. sildenafil: A review of its use in erectile dysfunction. drug, 1999. 5(6):967-989

4) Riley MR, Onlin BR. Drug facts and comparison. 5th edition, 2000:582-584

قابل توجه داروسازان محترم

نظر به اینکه بسیاری از داروها علاوه بر اثرات شاخص درمانی، واجد بعضی اثرات خاص و یا عوارض می‌باشند که جنبه درمانی داشته و گاهی با این اهداف تجویز می‌گردند همانند تجویز قرص متفورمین (داروی ضد دیابت) در بعضی از رژیمهای درمانی نازائی و یا کپسول آموکسی سیلین، مترونیدازول، فورازولیدون (آنتی بیوتیک) در درمان اولسر پپتیک ناشی از هلیکوباکتر پیلوری، اریترومايسين (آنتی بیوتیک) بعنوان پروکیتیک دستگاه گوارش و مثالهای متعدد دیگر و یا تجویز یک دارو به عنوان پلاسبو که ممکن است دور از ذهن کارکنان داروخانه باشد. لذا بهتر است ترتیبی اتخاذ گردد که پاسخ سئوالات داروئی بیماران فقط توسط مسئولین فنی داروخانه و با در نظر گرفتن جوانب فوق صورت پذیرد تا هیچگونه خللی در روند درمان وارد نگردد و از ایجاد شک و شبهه در بیماران جلوگیری شود.

توجه

با توجه به اینکه پیمانه‌های ۵cc اکثر شربت‌ها و سوسپانسیونها مانند سوسپانسیون آموکسی سیلین، اریترومايسين، سفیکسیم و غیره معمولاً به پیمانه‌های بالاتر از ۱۰cc تبدیل شده است لذا جهت تنظیم هرچه بهتر دوزها و جلوگیری از مسمومیت ناشی از مصرف over dose دارو بهتر است دوزها کلیه شربت‌ها، سوسپانسیونها و یا محلولهای خوراکی بصورت حجمی (cc,ml) تنظیم گردد و میزان مصرف دارو توسط مسئولین فنی داروخانه‌ها به صورت شفاف به بیماران توضیح داده شود.

سئوالات برگزیده:

- ۱- اندیکاسیون فیناستراید در بیماران BPH چیست؟
- ۲- دوز فیناستراید در درمان داروئی BPH چیست؟
- ۳- در عرض چه مدت پس از قطع فیناستراید اندازه پروستات به میزان قبلی می‌رسد؟
- ۴- مصرف فیناستراید در حاملگی و شیردهی چگونه است؟
- ۵- شایعترین عوارض فیناستراید چیست؟
- ۶- شایعترین عوارض سیلدنافیل چیست؟
- ۷- کنترا اندیکاسیون ویاگرا چیست؟
- ۸- تداخل داروئی سیلدنافیل با نیتراها چگونه است؟