



معاونت درمان

راهنمای تجویز داروی

بوستان

نسخه دوم

بهار ۱۴۰۲

تنظیم و تدوین اولیه :

- آقای دکتر شیاری دبیر بورد رشته فوق تخصصی روماتولوژی کودکان
- آقای دکتر جمشیدی دبیر بورد رشته فوق تخصصی روماتولوژی بزرگسالان
- آقای دکتر طباطبائی دبیر بورد رشته فوق تخصصی ریه کودکان
- آقای دکتر مصطفی قانع دبیر بورد رشته فوق تخصصی بیماری های ریه
- آقای دکتر صبری دبیر بورد رشته فوق تخصصی قلب کودکان
- آقای دکتر ابوالقاسمی دبیر بورد رشته فوق تخصصی خون و سرطان کودکان
- آقای دکتر مرنندی دبیر بورد رشته فوق تخصصی طب نوزادی و پیرامون تولد
- آقای دکتر نوحی دبیر بورد رشته تخصصی بیماری های قلب و عروق
- آقای دکتر سروش رییس انجمن علمی روماتولوژی ایران
- دکتر سپیده تقوی
- دکتر انوشه حقیقی
- دکتر ندا بهزادینیا
- دکتر هومن شریفی
- دکتر فرید شریفی
- دکتر آویسا طبیب
- دکتر سید محمد مهدوی
- دکتر حسین شهزادی

دکتر شیما صالحی

دکتر شهناز علیمردانی

مشاور: دکتر ساناز بخشنده رییس گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی معاونت درمان

تحت نظارت فنی:

گروه استانداردسازی و تدوین راهنماهای سلامت

دفتر ارزیابی فن آوری، استانداردسازی و تعرفه سلامت

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

4

ریوی و تعیین نوع پرفشاری شریان ریوی (کلاس I و پس از اطمینان از عدم حاملگی (چک تست حاملگی) تجویز میشود. • چک آنزیمهای کبدی، عملکرد کلیوی و چک			تست عملکرد کبد (LFT) در شروع درمان و سپس ماهانه تست بارداری منفی در شروع درمان و سپس ماهانه (به علت کاهش کارایی داروهای ضد بارداری، به حداقل ۲ روش قابل اعتماد پیشگیری از بارداری نیاز است حساسیت به بوستنان (اگزیزینوفیلی، DRESS، راش، آنافیلاکسی، آنژیوادم) احتباس مایعات ادم ریوی (ثانویه به pulmonary	Raynaud phenomenon in systemic sclerosis (off-label use) رده سنی اطفال (۳ سال و بزرگتر): ۱- پرفشار خونی شریان ریوی (ایدیوپاتیک، ارثی، ثانویه به مصرف داروها و توکسین ها، ثانویه به بیماری های بافت همبند، HIV، پورتال هایپر تنشن، بیماری های مادرزادی قلبی، شیتوزومیازیس، همانژیوماتوز مویرگی ریوی، بیماری های انسدادی ورید های ریوی، PPHN) فشار خون پایدار ریوی در نوزادی ۲. هایپر تنشن شریانی ریوی ثانویه به درگیری قلب چپ (اختلال عملکرد		
--	--	--	--	--	--	--

9

اعتماد				۵. هاپیر تنشن شریانی ریوی		
پیشگیری				با مکانیسم های مولتی		
از				فاکتوریال و نامشخص:		
بارداری				اختلالات همولیتیک همانند		
نیاز است.				آئمی مزمن همولیتیک،		
• چک				اختلالات میلوپرولیفراتیو،		
CBC, LF				اسپلنکتومی، اختلالات		
T هر ۱ تا				سیستمیک همانند		
۳ ماه				سارکوئیدوز،		
تکرار				هیستوسیتوزیس		
شود.				ریوی، لنفانژئومیوماتوز،		
• تست				اختلالات متابولیک همانند		
ورزش				بیماری های ذخیره ای		
شش				گلیکوژن، بیماری گوشه،		
دقیقه ای				اختلالات تیروئید، سایر		
هر سه				اختلالات همانند انسداد		
ماه				تومورال، مدیاستینیت		
اکوکاردیو				فیروزان، نارسایی مزمن		
گرافی هر				کلیوی، هاپیر تنشن شریانی		
شش ماه				ریوی سگمنتال		
یا						

در صورت				پرفشار خونی ریوی با مکانیسم های نامشخص و/یا چند عاملی؛			
تغییر				اختلالات هماتولوژیک: کم خونی همولیتیک مزمن، اختلالات میلوپرولیفراتیو، اسپلنکتومی			
علائم				اختلالات سیستمیک: سارکوئیدوز، هیستوسیتوز ریوی، لنفانژیوپولیوموماتوز، نوروفیبروماتوز			
و کاتتریزا				اختلالات متابولیک: اختلالات متابولیک؛ بیماری ذخیره گلیکوژن، گوچر بیماری، اختلالات تیر و ئید، سایر اختلالات همانند انسداد تومورال، مدیاستینیت فیبروزان، نارسایی مزمن کلیوی، هایپر تنشن شریانی ریوی			
سیون				سگمنتال			
راست هر				۶- در بیماری های روماتولوژی کودکان، در			
سال یا در				درمان را قطع می			
صورت				میلی گرم هر ۱۲ ساعت کاهش داده شود و یا اینکه درمان قطع شود و تست های عملکرد کبدی برای حداقل دو هفته مانیتور شوند. اگر مقادیر تست های کبدی به سطوح قبل از درمان بازگشت درمان را با دوز ۶۲.۵ میلی گرم دارو هر ۱۲ ساعت ادامه داده و در طی ۳ روز آینده ارزیابی مجدد تست های عملکرد کبدی را انجام می دهیم.			
تغییر				در سن ۳ تا ۱۲ سال و وزن زیر ۴۰ کیلوگرم،			
علائم							
باید							
تکرار							
شود تا در							
صورت							
عدم							
کنترل							
بیماری							
درمان							
ترکیبی با							
سایر							
داروهای							
این دسته							

شامل			درمان موارد فشار خون		
مهار			بالای ریوی (PAH) در زمینه		
کننده			بیماری های کلاژن واسکولار		
های			بویژه سارکوئیدوز، لوپوس		
فسفودی			سیستمیک و در		
استراز ۵			اسکلرودرمی سیستمیک		
و			(SSC) استفاده می شود،		
پر و ستاک			همچنین برای جلوگیری از		
لان دین ها			ایجاد زخم های شدید یا		
هرچه			مکرر انگشتان در بیماران		
زود تر			اسکلرودرمی، در برخی		
شروع			موارد در جلوگیری از پدیده		
شود.			رینود، همچنین در درمان		
چک			موارد ایسکمی عروقی مقاوم		
pro			به داروهای خط اول بویژه		
BNP			در اسکلرودرمی (lcSSc) و		
بصورت			واسکولیت PAN) پلی		
دوره ای			آرتريت نودوزا) کاربرد		
انجام			دارد.		
شود.					
در					
بیماران					
اسکلرود					

10

11

[illegible]

13

[illegible]

[illegible]

از آنجا که داروی بوستان منجر به سمیت کبدی و ناهنجاریهای دوران جنینی میگردد، بایستی با محدودیت و نظارت کامل تجویز گردد. فالوآپ بیماران هر ۳ تا ۶ ماه انجام می شود. در هر جلسه فالوآپ، باید فانکشن کلاس بیمار مشخص شده و CPET، 6-min walk test و بررسی های تصویربرداری و آزمایشگاهی صورت پذیرد.

عوارض دارویی:

•عوارض شایعتر (بیشتر از ۱۰ درصد):

✓ افت هموگلوبین (بیشتر از 1g/dL)

✓ عفونت های سیستم تنفسی

✓ سردرد

✓ ادم

✓ نازوفارنژیت

✓ فلاشینگ

✓ افت فشار خون

✓

•عوارض کمتر شایع (بین ۱۰ تا ۱ درصد):

✓ درد قفسه سینه

✓ سنکوپ

✓ افت فشار خون

✓ سینوزیت

✓ آرترآلژی

✓ تست های کبدی اهنرمال

✓ طپش قلب

✓ آنمی

❖ مواردی از سیروز کبدی غیر قابل توجه (در درمان طولانی مدت و بیشتر از ۱ سال)، نارسائی کبدی، ازدیاد

حساسیت، DRESS، آنافیلاکسی، ترومبوسیتوپنی، راش، زردی، آنمی نیازمند ترانسفیوژن، احتقان بینی، لکوپنی و نوتروپنی گزارش شده است.

تداخلات دارویی : فلوکونازول، آمپودارون، کتوکونازول، ایتراکونازول، اریترومیاسین، دیلتیازم،

آمپرناویر

تجویز همزمان با داروی ریتوناویر:

• اگر از شروع داروی ریتوناویر حداقل ۱۰ روز گذشته است، می توان داروی بوستنان را با دوز توصیه شده بر اساس تحمل بیمار شروع نمود.

• اگر بیمار از قبل تحت درمان با داروی بوستنان بوده است، باید ۳۶ ساعت قبل از شروع ریتوناویر، داروی بوستنان را قطع نمود و پس از حداقل ۱۰ روز از شروع درمان با ریتوناویر، بوستنان را با دوز توصیه شده شروع نمود.

• اقدامات مورد نیاز قبل از تجویز (اقدامات پاراکلینیک و ...)

اکوکاردیوگرافی، اسکن پرفیوژن ریه ها، تستهای عملکرد ریوی، کاتتریزاسیون راس و تعیین نوع هیپرتانسیون پولمونر، چک CBC، Cr، LFT، تست ورزش (پیاده روی) شش دقیقه ای، تست بارداری ۱

- توصیه ها:
- *مطالعات محدودی استفاده از بوستان در طب نوزادان وجود دارد که استفاده از آنرا همراه با سیلدنافیل، داروی خط دوم می باشد بصورت داروی کمکی (adjuvant) در درمان PPHN موثر گزارش نمودند. (صرفا فوق تخصص طب نوزادی و پیرامون تولد، این اندیکاسیون را می توانند تجویز کند)
- تجویز دارو باید پس از تشخیص قطعی فشار خون ریوی و تعیین نوع آن با تست های تشخیصی مربوطه از جمله اکوکاردیوگرافی و کاتتریزاسیون قلب راست صورت گیرد. تشخیص قطعی این نوع از فشار خون شریان ریوی (دسته اول) با کاتتریزاسیون قلب راست است و اکوکاردیوگرافی به تنهایی برای تشخیص نوع هیپرتانسیون پولمونر اصلا کافی نیست. بهتر است اندیکاسیون اولیه برای شروع دارو توسط پزشکانی که در مراکز فوق تخصصی PH (PH expert centers) کار میکنند گذاشته شود و پس از تشکیل پرونده اولیه برای این بیماران که باید شامل تعیین نوع پرفشاری شریان ریوی، گزارش اکوکاردیوگرافی و کاتتریزاسیون راس قلب باشد، ضمنا بهتر است بیماران حداقل سالی یکبار به مراکز فوق تخصصی PH ارجاع داده شوند تا مجددا ارزیابی شده و در صورت نیاز به درمانهای بیشتر و جدیدتر، پرونده درمانی و دارویی بیمار تکمیل و بروز گردد.

- در کودک مشکوک به ابتلا به هایپرشن شریانی ریوی، در قدم اول برای بیمار ECG، گرافی قفسه سینه و اکوکاردیوگرافی درخواست شود. در صورت وجود شواهد درگیری قلب چپ به همراه PH، ارزیابی از نظر درگیری قلب چپ و بیماری های درجه ای انجام گردد. در صورت وجود اینورمالیتی در تست های عملکرد ریوی، DLCO و پلی سومنوگرافی، ارزیابی گسترده از نظر بیماری های ریوی، بیماری های بافت همبند، بیماری های نوروماسکولار و درگیری تحدیدی دیواره قفسه سینه انجام شود. در صورت نرمال بودن تست های عملکرد ریوی و اسکن ونتیلاسیون - پرفیوژن نرمال، بیمار کاندید کاتتریزاسیون و تست وازودیلاتوری می گردد:
- تست وازودیلاتوری مثبت، اندیکاسیون شروع داروهای خوراکی بلوک کننده کانال کلسیم می باشد.
- در صورتی که جواب تست وازودیلاتوری منفی باشد و یا بیمار به درمان دارویی بلوک کننده های کانال کلسیم پاسخ ندهد، شروع درمان آنتاگونیست رسپتور اندوتلین را می توان مد نظر قرار داد.

¹ Hormonal contraceptives, including oral, injectable, transdermal, and implantable contraceptives, should not be used as the sole means of contraception because these may not be effective in patients receiving bosentan. Obtain monthly pregnancy tests.

- فالوآپ بیماران هر ۳ تا ۶ ماه انجام می شود. در هر جلسه فالوآپ، باید فانکشن کلاس بیمار مشخص شده و CPET، 6-min walk test، بررسی های

تصویربرداری و آزمایشگاهی صورت پذیرد.

- در خانمهای مبتلا به هیپرتانسیون پولمونر بارداری ممنوع است و باید مشاوره های لازم با بیماران در این زمینه در هنگام تشخیص انجام شود. در صورت بارداری خطرات ادامه بارداری به بیمار توضیح داده شود و در صورت اصرار به بارداری این دارو باید قطع شود و بیمار به مراکز تخصصی PH ارجاع شود.
- این دارو را میتوان در CTEPH در مواردیکه امکان انجام اندارترکتومی نیست یا پس از انجام اندارترکتومی هنوز فشار شریان ریوی بالاست هم تجویز نمود. البته داروی توصیه شده در گایدلاین در این موارد Riociguat است که در ایران موجود نیست. لذا تا زمانیکه Riociguat در دسترس قرار گیرد، با توجه به مطالعات مثبتی که در مورد بوستان وجود دارد، میتوان از این دسته داروها هم استفاده کرد.

- سمیت کبدی: انسیدانس افزایش AST و ALT در کودکان کمتر از بالغین می باشد.
- در صورت افزایش تست های کبدی در کنار علائم سمیت کبدی (تهوع، استفراغ، تب، درد شکمی، زردی، لتارژی غیر معمول، خستگی) یا افزایش سطح سرمی بیلی روبین به بیشتر از ۲ برابر حداکثر میزان نرمال، دارو باید قطع شود و شروع مجدد آن مجاز نیست.

- در صورتی که افزایش تست های کبدی بیشتر از ۳ برابر حداکثر میزان نرمال و کمتر از ۵ برابر حداکثر میزان نرمال باشد:

- در سن ۳ تا ۱۲ سال و وزن زیر ۴۰ کیلوگرم، درمان قطع شود. اگر سطوح آنزیمی به مقادیر قبل از درمان بازگشت، مجددا دارو با دوز اولیه شروع شده و در طی ۳ روز آینده ارزیابی مجدد تست های عملکرد کبدی انجام شود.
- در سن بالای ۱۲ سال و وزن بالای ۴۰ کیلوگرم، میزان دوز مصرفی باید به ۲.۵ میلی گرم هر ۱۲ ساعت کاهش داده شود و یا اینکه درمان قطع شود و تست های عملکرد کبدی برای حداقل دو هفته مانیتور شوند. اگر مقادیر تست های کبدی به سطوح قبل از درمان بازگشت درمان را با دوز ۲.۵ میلی گرم دارو هر ۱۲ ساعت ادامه داده و در طی ۳ روز آینده ارزیابی مجدد تست های عملکرد کبدی انجام شود.

• در صورتی که افزایش تست های کبدی بیشتر از ۵ برابر حداکثر میزان نرمال و کمتر از ۸ برابر حداکثر میزان نرمال باشد، درمان را متوقف نموده و سطوح AST و

ALT برای حداقل ۲ هفته مانیتور شود.

- در سنین بین ۳ تا ۱۲ سال و وزن زیر ۴۰ کیلوگرم، اگر سطوح تست های کبدی به مقادیر قبل از درمان رسیدند، دارو را با دوز اولیه مجددا شروع کرده و سطوح تست های کبدی طی ۳ روز ارزیابی شود.

- در سن بالای ۱۲ سال و وزن بالای ۴۰ کیلوگرم، اگر سطوح تست های کبدی به مقادیر قبل از درمان رسیدند، مجددا دارو را با دوز ۶۲.۵ میلی گرم هر ۱۲ ساعت شروع کرده و سطوح تست های کبدی طی ۳ روز ارزیابی شود.

• در صورتی که افزایش تست های کبدی بیشتر از ۸ برابر حداکثر میزان نرمال باشد، درمان بایستی متوقف شود و مجددا شروع نگردد.

- تداخلات دارویی مازور با سیکلوسپورین، فلوکونازول، آمیودارون، ایتراکونازول، اریترومايسين، کلاریترومايسين، دوکسوروبیسین، دیلتیازم، ایوابرادین
- ملاحظات تجویز : - در بزرگسالان قرص به صورت کامل بلعیده شود. پرستار و یا همراه بیمار بعد از پوشیدن یک دستکش مجاز به تماس با قرص هستند.
- جهت آماده سازی سوسپانسیون خوراکی از قرص برای کودکان و یا بیماران با عدم توانایی بلع دارو طبق توصیه NIOSH نیاز به پوشیدن دو دستکش رویهم، گان، ماسک و عینک میباشد و محل از تهویه مناسب هوا برخوردار باشد.

منابع:

UP To Date

