



معاونت درمان

راهنمای تجویز داروی

بوستان

نسخه دوم

بهار ۱۴۰۲

تنظیم و تدوین اولیه :

آقای دکتر شیاری دبیر مورد رشته فوق تخصصی روماتولوژی کودکان

آقای دکتر جمشیدی دبیر مورد رشته فوق تخصصی روماتولوژی بزرگسالان

آقای دکتر طباطبایی دبیر مورد رشته فوق تخصصی ریه کودکان

آقای دکتر مصطفی قانعی دبیر مورد رشته فوق تخصصی بیماری های ریه

آقای دکتر صبری دبیر مورد رشته فوق تخصصی قلب کودکان

آقای دکتر ابوالقاسمی دبیر مورد رشته فوق تخصصی خون و سرطان کودکان

آقای دکتر مرنندی دبیر مورد رشته فوق تخصصی طب نوزادی و پیرامون تولد

آقای دکتر نوحی دبیر مورد 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 طیب

دکتر سید محمد مهدوی

دکتر حسین شهزادی

دکتر شیما صالحی

دکتر شهناز علیمردانی

مشاور: دکتر ساناز بخشنده ریسی 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

بسمه تعالی
راهنمای تجویز داروی بوستان

شرایط تجویز	دوز و تواتر انجام	محل تجویز	شرط تجویز		*افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	کاربرد دارو	نام دارو
			منع مصرف و احتیاطات	موارد مصرف			
در بیماران با اندیکاسی و ن های ذکر شده پس از تشخیص قطعی با کاتتریزا سیون راست و اندازه گیری مستقیم فشار خون شریان	•دوز شروع دارو: نصف دوز نگهدارنده می باشد. وزن زیر ۱۰ کیلوگرم: ۲ میلی گرم به ازای وزن / ۲ بار در روز وزن ۱۰ تا ۲۰ کیلوگرم: ۳۱,۲۵ میلیگرم / ۲ بار در روز وزن بیشتر از ۲۰ تا ۴۰ کیلوگرم: ۶۲,۵ میلی گرم / ۲ بار در روز وزن بیشتر از ۴۰ کیلوگرم: ۱۲۵ میلی گرم / ۲ بار در روز	سرپایی بستری	موارد منع مصرف: ازدیاد حساسیت / بارداری / احتیاطات: مصرف همزمان سیکلوسپورین، سطح بوستان را افزایش می دهد و بوستان غلظت پلاسمایی گلیبوراید را کاهش می دهد و شانس افزایش آنزیم های کبدی با گلیبوراید وجود دارد.	*Pulmonary Arterial Hypertension1: -Idiopathic -Heritable -Drugs and toxins induced PAH -PAH associated with: 1-Connective tissue disease 2-HIV infection 3-Portal hypertension 4-Congenital heart disease 5- Schistosomiasis *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) *Digital ulcer	متخصص قلب و عروق فوق تخصص ریه فوق تخصص روماتولوژی کودکان و بزرگسالان فوق تخصص قلب کودکان فوق تخصص روماتولوژی کودکان فوق تخصص ریه کودکان	آنتاگونیست رسپتوراندوتلین است و موارد مصرف شامل: -درمان فشار خون ریوی - پیشگیری از بروز زخم جدید در بیماران اسکرودرمی	بوستان Bosentan Tablet 62.5 mg 125 mg

<p>ریوی و تعیین نوع پرفشاری شریان ریوی (کلاس ۱) و پس از اطمینان از عدم حاملگی (چک تست حاملگی) تجویز میشود. • چک انزیمهای کبدی ، عملکرد کلیوی و چک</p>			<p>تست عملکرد کبد (LFT) در شروع درمان و سپس ماهانه</p> <p>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 بوستتان (اُوزینوفیلی، DRESS، راش، آنافیلاکسی، آنژیوادم)</p> <p>احتباس مایعات</p> <p>ادم ریوی (ثانویه به pulmonary</p>	<p>Raynaud phenomenon in systemic sclerosis (off-label use)</p> <p>رده سنی اطفال (۳ سال و بزرگتر):</p> <p>۱- پرفشار خونی شریان ریوی (ایدیوپاتیک، ارثی ، ثانویه به مصرف داروها و توکسین ها، ثانویه به بیماری های بافت همبند، HIV، پورتال هایپرتنشن، بیماری های مادرزادی قلبی، شیتتوزومیازیس، همانژیوماتوز مویرگی ریوی، بیماری های انسدادی ورید های ریوی، PPHN)</p> <p>فشار خون پایدار ریوی در نوزادی)</p> <p>۲. هایپرتنشن شریانی ریوی ثانویه به درگیری قلب چپ (اختلال عملکرد</p>			
--	--	--	--	--	--	--	--

<p>هموگلوبو لین قبل درمان الزامی است . • تست حاملگی به صورت دوره ای و حتی تا ۱ ماه بعد از قطع دارو چک شود وبه علت کاهش کارایی داروهای ضد بارداری، به حداقل ۲ روش قابل</p>		<p>disease (venooclusive چک Hb در ماه اول و سوم پس از شروع دارو، سپس هر ۳ ماه یکبار ترا توژ نیسیته نازایی مردانه احتمال کاهش سطح سرمی سیلدنافیل انسیدانس افزایش ALT و AST در کودکان کمتر از بالغین می باشد. در صورت افزایش تست های کبدی در کنار علایم هیپاتوتوکسیسیته) تهوع / استفراغ / تب /</p>	<p>سیستولیک ، اختلال عملکرد دیاستولیک ، بیماری های دریچه ای ، کاردیومیوپاتی های مادرزادی ، انسداد مادرزادی / اکتسابی مدخل و مخرج قلب چپ) ۳. هایپرتنشن شریانی ریوی ثانویه به بیماری های ریوی / و یا هایپوکسی : COPD/ILD/ سایر بیماری های ریوی با الگوی مختلط تحدیدی و انسدادی / اختلالات خواب / اختلالات هایپو ونتیلیسیون آلوتولی / زندگی طولانی مدت در ارتفاعات بالا/ بیماری های تکاملی ریوی) ۴. هایپرتنشن شریان ریوی مزمز ترومبوآمبولیک</p>			
---	--	---	---	--	--	--

<p>اعتماد پیشگیری از بارداری نیاز است.</p> <p>• چک CBC,LF T هر ۱ تا ۳ ماه تکرار شود.</p> <p>• تست ورزش شش دقیقه ای هر سه ماه اکوکاردیو گرافی هر شش ماه یا</p>		<p>درد شکمی / زردی / الترژی 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.</p> <p>در صورتیکه افزایش تست های کبدی بیشتر از ۳ برابر حداکثر میزان نرمال و کمتر از ۵ برابر حداکثر میزان نرمال باشد:</p> <p>در سن بالای ۱۲ سال و وزن بالای ۴۰ کیلوگرم، میزان دوز مصرفی باید به ۶۲,۵</p>	<p>۵.هایپر تنشن شریانی ریوی با مکانیسم های مولتی فاکتوریال و نامشخص: اختلالات همولیتیک همانند آنمی مزمن همولیتیک، اختلالات میلوپرولیفراتیو، اسپلنکتومی، اختلالات سیستمیک همانند سار کوئیدوز، هیستوسیتوزیس ریوی، لنفانژ یومیوماتوز، اختلالات متابولیک همانند بیماری های ذخیره ای گلیکوژن، بیماری گوشه، اختلالات تیروئید، سایر اختلالات همانند انسداد تومورال، مدیاستینیت فیروزان، نارسایی مزمن کلیوی، هایپر تنشن شریانی ریوی سگمنتال</p>			
---	--	--	---	--	--	--

در صورت تغییر علائم و کاتتریزا سیون راست هر سال یا در صورت تغییر علائم باید تکرار شود تا در صورت عدم کنترل بیماری درمان ترکیبی با سایر داروهای این دسته		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.	پرفشار خونی ریوی با مکانیسم های نامشخص و/یا چند عاملی: • اختلالات هماتولوژیک: کم خونی همولیتیک مزمن، اختلالات میلوپروولیفراتیو، اسپلنکتومی • اختلالات سیستمیک : سارکوئیدوز، هیستوسیتوز ریوی، لنفانژیولیومیوماتوز، نوروفیبروماتوز • اختلالات متابولیک: بیماری ذخیره گلیکوژن، گوچر بیماری، اختلالات تیروئید، سایر اختلالات همانند انسداد تومورال، مدیاستینیت فیبروزان، نارسایی مزمن کلیوی، هایپر تنشن شریانی ریوی سگمنتال ۶-در بیماری های روماتولوژی کودکان، در		
---	--	---	---	--	--

<p>شامل مهاری کننده های فسفودی استراز ۵ و پروستاگ لانیدینها هرچه زودتر شروع شود. چک pro BNP بصورت دوره ای انجام شود. در بیماران اسکلرود</p>		<p>کنیم. اگر سطوح آنزیمی به مقادیر قبل از درمان بازگشت، مجددا دارو را با دوز اولیه شروع کرده و در طی ۳ روز آینده ارزیابی مجدد تست های عملکرد کبدی را انجام می دهیم. در صورتیکه افزایش تست های کبدی بیشتر از ۵ برابر حداکثر میزان نرمال و کمتر از ۸ برابر حداکثر میزان نرمال باشد، در مان را متوقف نموده و سطوح AST و ALT را برای حداقل ۲ هفته مانیتور می نماییم:</p>	<p>درمان موارد فشار خون بالای ریوی (PAH) در زمینه بیماری های کلاژن واسکولار بویژه سارکوئیدوز، لوپوس سیستمیک و در اسکلرودرمی سیستمیک (SSC) استفاده می شود، همچنین برای جلوگیری از ایجاد زخم های شدید یا مکرر انگشتان در بیماران اسکلرودرمی، در برخی موارد در جلوگیری از پدیده رینود، همچنین در درمان موارد ایسکمی عروقی مقاوم به داروهای خط اول بویژه در اسکلرودرمی (lcSSc) و واسکولیت PAN) پلی آرتریت نودوزا) کاربرد دارد.</p>			
---	--	--	--	--	--	--

<p>رمی نیازی به انجام RHC سالانه نیست.</p>		<p>-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 را طی ۳ روز ارزیابی می نمائیم.</p> <p>-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 را</p>	<p>• کاردیومیوپاتی های مادرزادی، انسداد مادرزادی / اکتسابی • همانژیوماتوز مویرگی ریوی، بیماری های انسدادی وریدهای ریوی</p>			
--	--	---	--	--	--	--

		<p>طی ۳ روز ارزیابی می نمائیم.</p> <p>• در صورتی که افزایش تست های کبدی بیشتر از ۸ برابر حداکثر میزان نرمال باشد، درمان را متوقف کرده و مجددا شروع نمی نمائیم.</p> <p>در کودک مشکوک به ابتلا به هایپر تنشن شریانی ریوی، در قدم اول برای بیمار ECG ، گرافی قفسه سینه و</p>				
--	--	---	--	--	--	--

			<p>اکوکار دیوگرافی درخواست می نمائیم:</p> <p>• در صورت وجود شواهد درگیری قلب چپ به همراه PH ، ارزیابی از نظر درگیری قلب چپ و بیماری های دریچه ای انجام می گردد.</p> <p>• در صورت وجود ابنورمالیتی در تست های عملکرد ریوی، DLCO و پلی سومنوگرافی، ارزیابی گسترده از نظر بیماری های</p>			
--	--	--	---	--	--	--

			<p>ریوی، بیماری های بافت</p> <p>همبند ، بیماری های نوروماسکولار و درگیری تحدیدی دیواره قفسه سینه انجام می شود.</p> <p>•در صورت نرمال بودن تست های عملکرد ریوی و اسکن ونتیلیسیون -</p> <p>پرفیوژن نرمال، بیمار کاندید کاتتریزاسیون و تست وازودیلاتوری می گردد:</p>			
--	--	--	---	--	--	--

			<p>تست وازودیلاتوری مثبت، اندیکاسیون شروع داروهای خوراکی بلوک کننده کانال کلسیم می باشد.</p> <p>در صورتی که جواب تست وازودیلاتوری منفی باشد و یا بیمار به درمان</p> <p>دارویی بلوک کننده های کانال کلسیم پاسخ ندهد، شروع درمان آنتاگونیست رسمپتور اندوتلین را می توان مد نظر قرار داد.</p>			
--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--	--

هشدار:

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، 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 ۱ تا ۱۰ درصد) :

✓ درد قفسه سینه

✓ سنکوپ

✓ افت فشار خون

✓ سینوزیت

✓ آرترآلژی

✓ تست های کبدی ابنرمال

✓ طپش قلب

✓ آنمی

❖ مواردی از سیروز کبدی غیرقابل توجیه (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، آمیودارون، کتوکونازول، ایتراکونازول، اریترومايسين، ديلتياز م،

آمپرنایویر

تجویز همزمان با داروی ریتوناویر:

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

• اگر بیمار از قبل تحت درمان با داروی بوستتان بوده است، باید ۳۶ ساعت قبل از شروع ریتوناویر، داروی بوستتان را قطع نمود و پس از حداقل ۱۰ روز از شروع درمان با ریتوناویر، بوستتان 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 راست و تعیین نوع هیپرتانسیون پولمونر، چک LFT، Cr، CBC، تست ورزش (پیاپیاده روی) شش دقیقه ای، تست بارداری ۱

• توصیه ها:

- *مطالعات محدودی استفاده از بوسنتان 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. (صرفاً فوق تخصص طب نوزادی و پیرامون تولد، این اندیکاسیون را می توانند تجویز کنند)
- 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 اصلاً 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 راست قلب باشد، ضمناً بهتر است بیماران حداقل سالی یکبار به مراکز فوق تخصصی PH ارجاع داده شوند تا مجدداً 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 هایپرتنشن 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 دریاچه ای انجام گردد. در صورت وجود ابنورمالیتی 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.

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

- در خانمهای مبتلا به هیپرتانسیون پلومونر 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 اندارتراکتومی نیست یا پس از انجام اندارتراکتومی 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، مجدداً 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 ۶۲,۵ 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 ۶۲,۵ 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 مجدداً 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، مجدداً 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 مجدداً شروع نگردد.

- تداخلات دارویی ماژور با سیکلوسپورین، فلوکونازول، آمیودارون، ایتراکونازول، اریترومايسين، کلاریترومايسين، دوکسوروبیسین، دیلتیازم، ایوآبرادین
- 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

