

معرفی چند داروی جدید ضدآرتрит روماتوئید

دکتر ناهید نبات دوست

دکتر داروساز

(COXs) در سینوویوم و غضروف بحث می‌کنند (۱ و ۲).

درمانهای رایج RA در جدول [۱] نشان داده شده است. ضد دردها و ضدالتهابهای غیراستروئیدی به منظور تخفیف درد و التهاب ناشی از بیماری به کار می‌روند و کمترین اثر را بر پیشروی بیماری دارند ولی سایر گروههای دارویی به درجات مختلف پیشروی بیماری و سایندگی استخوان را به تأخیر انداخته و ظرفیت تعدیل سیر بیماری را دارند (DMARDs). در اینجا به معرفی اجمالی داروهای جدید از گروههای مختلف داروهای ضد RA می‌پردازیم (۱).

جدول ۱ - درمانهای رایج RA

<p>ضددردها داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی داروهای ضدآرتريت روماتوئید (SAAROss, DMARDs, TARTs)* کورتیکواستروئیدها داروهای سرکوبگر ایمنی مواد بیولوژیک</p>
<p>* SAARDs (slow-acting anti-rheumatic drugs), DMARDs (disease modifying anti-rheumatic drugs), TARTs (temporary anti-rheumatic treatments)</p>

آرتريت روماتوئید (RA) یک اختلال التهابی مزمن است که با هیپرپلازی سلولهای سینوویال همراه با ارتشاح سلولی مشخص می‌شود. علیرغم تظاهرات سیستمیک زیاد، وجه مشخصه آن سینوویت التهابی مداوم و پایدار است که معمولاً مفاصل محیطی را با توزیع متقارن درگیر می‌کند. این بیماری نه تنها موجب ناتوانی قابل توجه، بلکه موجب مرگ و میر نیز می‌شود به طوری که مرگ و میر ناشی از RA فعال، مشابه با دیابت، بیماری هوجکین و بیماری سه شریان کرونری برآورد شده است (۱).

هر چند عوامل اتیولوژیک واقعی ایجاد RA مشخص نیست، لیکن در سالهای اخیر دانشته‌های زیادی در مورد وقایع اولیه در فعالیت سلولی و نقش سیتوکین‌های مختلف مثل انترلوکین‌ها (ILs) و فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) و دخالت سلولهای B و T در بروز آن به دست آمده است. استعداد ژنتیکی در تعیین شدت بیماری پیشنهاد گردیده، همچنین نقش پروتئین مربوط به رترو ویروس (HTLV-1 Tax) در بیماریزایی برای اولین بار به اثبات رسیده است. عده‌ای از محققان نیز از نقش فرم قابل القای نیتریک اکسید (iNOS) و سیکلواکسیژنازها

داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs)

ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی در حد وسیعی در سراسر جهان جهت درمان آرتريت روماتوئید (RA) و استئوآرتريت (OA) تجویز می‌شوند. این داروها درد و التهاب را با مهار آنزیم سیکلواکسیژناز (Cox) که سنتز اندوپروکسیدهای حلقوی از آراشیدونیک اسید را برای تشکیل پروستاگلاندین‌ها کاتالیز می‌کند، تسکین می‌دهند (۱، ۳، ۴).

در مخاط معدی پروستاگلاندین‌ها (PGs) تشکیل سد حفاظتی مخاط و بیکربنات را تحریک و سنتز اسید معدی را کاهش می‌دهند و نیز تولید گلوکوتایون را که جهت زدایش سوپراکسیدها لازم بوده و جریان کافی خون را جهت رفع نیازهای سلولهای مخاط معدی تحریک می‌کند، موجب می‌شوند. پروستاگلاندین‌ها در کلیه در تنظیم جریان پلاسمایی داخل کلیوی و تعادل کلیوی نقش دارند (۳).

در سالهای اخیر دو ایزوآنزیم سیکلواکسیژناز به نام‌های Cox-1 و Cox-2 شناسایی شده‌اند. ایزوفریم Cox-1 به صورت یک آنزیم ساختمانی در مخاط معدی و پارانشیم کلیوی حضور داشته و تولید پروستاگلاندین‌هایی را که در عملکرد گوارشی نقش دارند تنظیم می‌کند و تنها ایزوفریم قابل دسترس در پلاکت‌ها است، در حالی که سیستم Cox-2 در شرایط التهابی القا شده و منجر به تولید پروستاگلاندین‌هایی می‌شود که التهاب، درد و تب را واسطه‌گری می‌کنند. این ایزوفریم در مغز نیز یافت می‌شود. متاسفانه NSAIDs رایج، اختصاصی نبوده و هر دو ایزوفریم Cox-1 و Cox-2 را مهار می‌کنند و از آنجا که

Cox-1 تنها ایزوفریم موجود در مخاط گوارشی است، مهار آن توسط NSAIDs سمیت گوارشی این داروها را موجب می‌شود (۴، ۵، ۶).

مصرف NSAIDs رایج با خطر قابل توجه سمیت گوارشی از جمله پرفوراسیون، ایجاد زخم، خون‌ریزی و انسداد در ۳۰-۱۵ درصد مصرف‌کنندگان همراه است (۶، ۷). از دیگر عوارض آنها می‌توان به نارسایی کلیوی اشاره کرد (۱، ۳).

برای مقابله با عوارض گوارشی NSAIDs چاره‌اندیشی‌های مختلفی صورت گرفته است از آنجا که مهار پروستاگلاندین‌ها عامل اصلی آسیب گوارشی ناشی از این داروها است، اخیراً دارویی به نام Arthrotec® 50 یا Arthrotec® 75 ارایه شده است که حاوی ۲۰۰ میکروگرم میزوپروستول (misoprostol) و ۵۰ یا ۷۵ میلی گرم دیکلوفناک می‌باشد. میزوپروستول یک مشتق سنتتیک پروستاگلاندین است که در درمان و پیش‌گیری از زخم معده - دوازدهه ناشی از NSAIDs موثر می‌باشد. ترکیب آن با دیکلوفناک یک مقدار مناسب داروهای حفاظت‌کننده دستگاه گوارشی همراه با دوز موثر NSAIDs می‌باشد. ترکیب آن با دیکلوفناک یک مقدار مناسب داروهای حفاظت‌کننده دستگاه گوارشی همراه با دوز موثر NSAID را در یک قرص برای بیماران فراهم می‌کند. کاهش حدود ۵۰ درصد در ایجاد زخم‌های گوارشی با مصرف این دارو در مقایسه با مصرف دیکلوفناک به تنهایی به اثبات رسیده است. اسهال و درد شکم به عنوان عوارض محدودکننده مصرف میزوپروستول گزارش شده‌اند (۳) اما در حالت کلی برای پیش‌گیری از بروز عوارض (و نه درمان آنها) در سالهای اخیر

سعی شده است، ۴ عامل زیر در رایۀ NSAIDs جدید رعایت شود تا قابلیت تحمل و سلامتی گوارشی آنها تأمین شود:

۱- به کارگیری پیش داروهای غیراسیدی
۲- فقدان گردش خون داخل کبدی (در صورت ورود به گردش خون کبدی دارو دوباره در مخاط گوارشی ظاهر شده و احتمال آسیب‌رسانی بیشتر می‌شود).

۳- نیمه عمر پلاسمایی کوتاه (در نیمه عمر طولانی هرچند دوز کمتری مصرف می‌شود اما احتمال افزایش خطر نارسایی کلیوی و گوارشی نیز وجود دارد).

۴- مهار ترجیحی Cox-2

با همین اهداف، سه داروی جدید به نام‌های اکس‌اپروزین (Oxaprozin)، نابومتون (Nabumetone) و اتودولاک (Etodolac) وارد بازارهای دارویی آمریکا شده است. «اکس‌اپروزین» با نیمه عمر بیش از ۵۰ ساعت هرچند گزارش شده است که بهتر از آسپیرین و پیروکسیکام تحمل می‌شود ولی به نظر روماتولوژیست‌ها و گاستروانترولوژیست‌ها از نظر آسیب‌رسانی به مخاط گوارشی در رده NSAIDs با خطر بالا قرار دارد.

«نابومتون» علاوه بر این که یک پیش‌داروی غیراسیدی است که تحت گردش داخل کبدی قرار نگرفته و مهارکننده ترجیحی Cox-2 است، در مجموع به نظر می‌رسد از سالمترین NSAIDs باشد که در دوزهای ۱۰۰ میلی‌گرم در روز با آسیب گوارشی قابل توجهی همراه نیست.

«اتودولاک» نیز به علت انتخاب ترجیحی Cox-2 و گردش داخل کبدی حداقل و نیمه‌عمر کوتاه در مطالعات بالینی به عنوان یک NSAID

سالم گزارش شده است (۵).

دو داروی اخیر به خاطر این که ادعا می‌شود Cox-2 را بیشتر مهار می‌کنند، سالم‌تر هستند نابومتون ۱۷ بار و اتودولاک ۱۰ بار Cox-2 را بیشتر از Cox-1 مهار می‌کنند (۳).

ملوکسیکام (meloxicam) نیز از مهارکننده‌های ترجیحی Cox-2 می‌باشد (۱).

با این حال تلاش‌ها برای رایۀ مهارکننده‌های انتخابی‌تر و اختصاصی Cox-2 متمرکز شده است و کشف گروه جدیدی از داروها به نام مهارکننده‌های اختصاصی Cox-2 امیدهای جدیدی را در صنعت داروسازی در تسکین درد و التهاب آرتروز و حالات مشابه برانگیخته است. در حال حاضر هدف سازندگان ساخت داروهای است که ۵۰۰-۱۰۰ بار بیشتر از Cox-1 روی Cox-2 اثر مهاری داشته باشند. این گروه دارویی به نظر می‌رسد در کاهش وقوع نئوپلازی روده و احتمالاً بیماری آلزایمر نیز مفید باشند (۳، ۱).

مهارکننده‌های اختصاصی Cox-2

دو دارویی که از این گروه رایه شده و مورد توجه واقع شده‌اند، روفکوکسیب و rofecoxib (Vioxx)^R و سلوکوکسیب (celecoxib) (celebrex)^R نام دارند (۶، ۷).

سلوکوکسیب با مهار اختصاصی Cox-2 با عوارض اندک گوارشی موجب تسکین درد و التهاب می‌شود و اثر بخشی آن در مطالعات مرحله II و III در تخفیف درد دندان و علایم استئوآرتروز و آرتروز روماتوئید ثابت گردیده است. نتایج مطالعات Lefkowitz حاکی از آن است که سلوکوکسیب با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم دوبار در روز در OA و با دوز دو برابر در RA موثر می‌باشد.

قابلیت تحمل آن مطلوب و عوارض جانبی آن قابل توجه نبوده و اسهال عارضه شایع آن است که البته وابسته به دوز نبوده است. اثرات گوارشی آن با ناپروکسن مقایسه شده و وقوع ساییدگی معده در مورد ناپروکسن ۷۲ درصد و در مورد سلوکسیب ۱۲-۹ درصد و ساییدگی دوازدهه در مورد ناپروکسن ۱۹ درصد گزارش شده است، در حالی که این عارضه با سلوکسیب ۲۰۰ میلی گرم تنها ۲ درصد بوده و در مورد سلوکسیب ۱۰۰ میلی گرم مشاهده نشده است. این مطالعه همچنین حاکی از آن می باشد که تجمع پلاکتی در پاسخ به سلوکسیب دست نخورده باقی مانده ولی در اثر مصرف آسپیرین کاهش قابل توجهی نشان می دهد (۴).

روفکوکسیب نیز یک مهارکننده اختصاصی Cox-2 است که مهار وابسته به دوز Cox-2 در مورد آن مشابه با سایر NSAIDs برآورده شده است ولی حتی در دوزهای ۴۰-۱۵ برابر دوزهای درمانی اثر مهارری روی Cox-1 نشان نداده است. NSAIDs رایج به واسطه مهار Cox موجب کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی GFR و کاهش دفع سدیم و در نهایت، احتباس مایع و ادم می شوند. این عارضه در رابطه با روفکوکسیب نیز مشاهده شده اما برخلاف NSAIDs رایج، پس از ادامه درمان برطرف می شود. همچنین با مصرف دارو اثرات قابل توجهی روی فشار دیاستولی و یا سیستولی و مقادیر کراتینین سرمی مشاهده نگردیده است (۷).

آنتاگونیست های TNF- α

اتانرسپت (Enbrel)^R

اهمیت TNF در روند ایجاد RA با مشاهده این

که وقفه فعالیت TNF ممکن است علائم RA را بهبود بخشیده و پیشروی بیماری را کند سازد، معلوم گردید. نقش TNF در آرتریت در حیوانات نشان داده شده است. همچنین در غلظت بالا به سینوویوم و مایع سینوویال در بیماران مبتلا به RA یافت شده و میزان آن با درجه سینوویت و ساییدگی استخوان ارتباط دارد.

TNF موجب پرولیفراسیون سینوویت ها و تولید سایر سیتوکین های التهابی نظیر IL-1، IL-6، و GM-CSF (فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت - ماکروفاژ) شده، تولید متالوپروتئینازها را تحریک و ظهور ملکولهای چسبندگی را افزایش می دهد. به علاوه، تولید PGE₂ توسط سینوویت ها افزایش می یابد که در ارتباط با IL-1، IL-6 و خود TNF پرولیفراسیون و فعالیت استئوکلاست ها را افزایش داده و منجر به تخریب استخوان می شود. هرچند نظریه وقفه فعالیت TNF از اواسط دهه ۱۹۸۰ مدنظر بود، کشف این که غشای مربوط به رسپتورهای TNF در اشکال محلول (sTNFR) وجود دارد، منجر به توسعه دیدگاه نسبتاً جدیدی در رابطه با خنثی سازی TNF گردید. ترکیبات مبتنی بر sTNFR نیاز به ترادف های آمینواسید غیرانسانی ندارند و همین امر قدرت آنتی ژنی آنها را کاهش داده و احتمال ایجاد آنتی بادی در افراد مصرف کننده آن را به حداقل می رساند، همچنین شامل موادی است که به طور موثری ملکولهای TNF در گردش را خنثی می سازند. این امر آنها را از آنتاگونیست های رسپتوری که بواسطه تداخل با رسپتور مانع فعالیت شده اما لیگاند فعال را در جریان خون به جای می گذارند، متمایز می سازد. دو ملکول متمایز رسپتور TNF وجود دارد که با تمایل زیادی به TNF اتصال می یابند: p55 یا

TNFR تیپ I و p75 یا TNFR تیپ II.

اشکال محلول هر دو نوع رسپتور شناسایی شده‌اند که به‌عنوان مهارکننده‌های طبیعی فعالیت TNF عمل می‌کنند. به‌نظر می‌رسد تعادلی بین TNF و ظهور sTNFR در التهاب و تخریب مفصل در RA وجود داشته باشد. کشت (cloning) ژنهای TNFR امکان ظهور رفرم‌های نو ترکیب sTNFR را فراهم ساخته که دارویی به‌نام etanercept محصول این روش است (۸). اتانرسپت یک نسخه نو ترکیب رسپتور محلول TNF - p75 است که به بخش Fc ایمونوگلوبولین انسانی (IgG1) متصل شده است. تمایل آن به TNF بیشتر از sTNFR بوده و حضور بخش Fc مربوط به ایمونوگلوبولین انسانی نیمه عمر دارو را ۴-۸ برابر افزایش می‌دهد (۸، ۹).

اتانرسپت به‌طور رقابتی اتصال TNF به رسپتورهایش را در سطح سلولی مهار می‌کند و به‌طور قابل برگشتی فعالیت بیولوژیک TNF به‌خصوص فرآیند التهابی ناشی از آن را در RA مهار می‌کند. مطالعات فاز II و III در بیماران مبتلا به مرحله پیشرفته RA که به متوترکسات (MTX) و سایر DMARDs پاسخ نداده‌اند، نتایج بالینی مثبت این دارو را نشان می‌دهد.

اثرات درمانی آن وابسته به دوز بوده و واکنش‌های خفیف ناحیه تزریق و عوارض خفیف مربوط به دستگاه تنفس فوقانی با مصرف آن گزارش شده است. عوارض سمی محدودکننده و بروز هیچ‌گونه آنتی‌بادی در سرم مشاهده نشده است. مطالعات نشان می‌دهد مصرف آن همراه با متوترکسات (MTX) بهبودی قابل توجهی را در بیماران که پاسخ نسبی به MTX به تنهایی داشته‌اند، موجب می‌شود (۸، ۹، ۱۰) و در این

حالت نیز آسیب کبدی و کلیوی و بروز آنتی‌بادی یا بیماری‌های خود ایمن مشاهده نشده است ولی مصرف توام با احتیاط در بیماران دارای عفونت جدی توصیه گردیده است (۸).

اینفلیکسیماب (Remicade)^R infliximab

اینفلیکسیماب یک آنتی‌بادی منوکلونال کیمریک TNF است و اولین آنتی‌بادی منوکلونال بود که در درمان RA مورد بررسی قرار گرفت و اثربخشی آن در مطالعات بالینی گزارش شد. به‌نظر می‌رسد ترکیب این دارو با MTX به خاطر اثر سرکوب ایمنی آن مدت پاسخ درمانی را افزایش می‌دهد. این دارو جهت مصرف در بیماری کرون نیز تایید شده است (۸، ۹).

مهارکننده‌های پیریمیدین

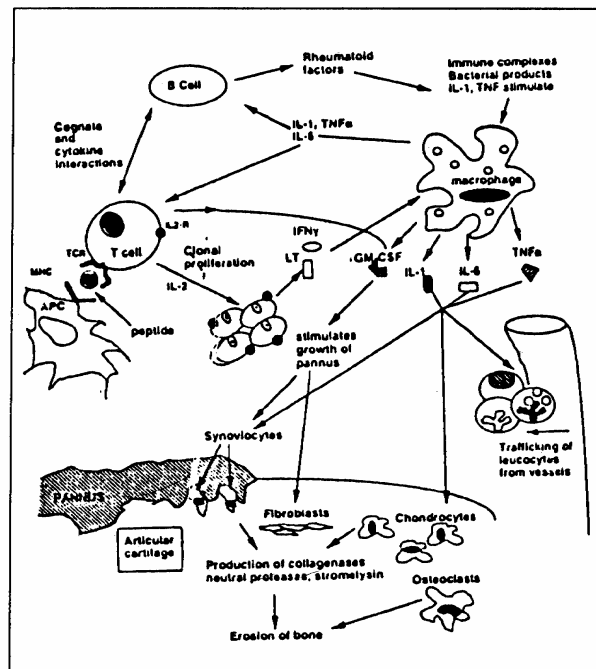
لفلونومید (Arava)^R Leflunomide

لفلونومید یک داروی جدید ضد RA تعدیل کننده بیماری (DMARD) از گروه ایزوکسانول است (۱۱). این دارو یک مهارکننده جدید سنتز پیریمیدین با خواص تنظیم کننده ایمنی می‌باشد (۹). متابولیت فعال لفلونومید (A77 1726)، دی‌هیدرواورواتات دهیدروژناز (آنزیم حیاتی در تولید پیریمیدین) را مهار می‌کند. به‌نظر می‌رسد پیریمیدین در پرولیفراسیون ناشی از میتوز سلول T به عنوان یک مرحله کلیدی در پاتوژنز RA نقش داشته باشد (۱۱).

لفلونومید هرچند سنتز پیریمیدین را مهار می‌کند، ممکن است مهار تیروزین کیناز نیز بخشی از مکانیسم اثر آن باشد. اثربخشی آن در مطالعات مراحل II و III با دوزهای ۲۵-۱۰ میکروگرم در روز اثبات شده است (۹ و ۱۲).

جدول ۲- به کارگیری فرآورده‌های ایمونولوژیک در RA

Cytokine modulation	TNF- α monoclonal antibody Soluble TNF- α receptor IL-1 receptor antagonist IL-6 monoclonal antibody IL-2 monoclonal antibody Interferon- γ IL-10 Immunoconjugate to IL-2 receptor
T-cell modulation	CD ₄ -monoclonal antibody CD ₅ -monoclonal antibody-ricin?? CD ₇ -monoclonal antibody CD W52-monoclonal IL-2 -monoclonal IL-2 + diphtheria toxin
Vaccination	With T cells With T-cell receptor peptides With HLA peptides With antigens



شکل ۱- پاتوژنز RA

آمیناز (که تنها در صورت ترکیب دو دارو مشاهده می‌شود) گزارش گردیده است (۱۱).

منابع:

1. Brooks PM. The Heberden oration 1997 treatment of rheumatoid arthritis; From symptomatic relief to potential cure. *Br J Rheumatol.* 1998; 37: 1265 - 1271
2. Gay S. Rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 1999; 11: 185 - 187.
3. Simon LS. The evolution of arthritis anti-inflammatory care: Where are we today? *J Rheumatol.* 1999; 26 (suppl): 11 - 17.
4. Lefkowitz JB. Cyclooxygenase - 2 specificity and its clinical implications. *Am J Med.* 1999; 106: 435 - 505.
5. Rothstein R. Safety profiles of leading nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 1998; 105: 395 - 435.
6. Hawkey C. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Arthr Rheumatol.* 2000; 43: 370 - 377.
7. Grant W. Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium. *Arthr Rheumatol* 2000; 43: 978 - 987.
8. Garrison L. McDonnell ND. Etanercept: therapeutic use in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheumatol Dis.* 1999; 58 (suppl I): 165 - 169.
9. Keystone EC. The role of tumor necrosis factor antagonism in clinical practice. *J Rheumatol.* 1999; 26 (suppl): 22 - 28.
10. Choy EHS. Kingsley GH. Panayi GS. Monoclonal antibody therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1998; 37: 484 - 490.
11. Weinblatt ME. Pharmacokinetics safety and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthr Rheumatol.* 1999; 42: 1322 - 1328.
12. Sharp JT. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheumatol* 2000; 43: 495 - 505.

گزارش شده است در بیمارانی که بالغ بر ۱۸ ماه آن را مصرف کرده‌اند به خوبی تحمل می‌شود و عوارض جدی آن شامل ناراحتی‌های گوارشی، کاهش وزن، واکنش‌های راش - آلرژیک و آلویسی قابل برگشت می‌باشد (۹، ۱۱). نتایج کارهای Sharp و همکاران در ۳ مطالعه کنترل شده در بیماران مبتلا به RA فعال حاکی از آن است که همانند متوترکسات و سولفاسالازین (از گروه DMARDs)، پیشروی RA را با کند ساختن یا وقفه تخریب مفصل (که با پرتونگاری ارزیابی می‌شود) به تاخیر می‌اندازد (۱۲).

مطالعاتی نیز که در رابطه با درمان ترکیبی لفلونومید به اضافه متوترکسات صورت گرفته است، حاکی از بهبودی قابل توجه و عوارض کمتر نسبت به منوتراپی است. به نظر می‌رسد متوترکسات با چندین مکانیسم در RA موثر باشد که شامل مهار بیوسنتز پورین، مهار سنتز سلولی پلی‌آمینها، تنظیم فعالیت سیتوکین، تحریک ریلیز آدنوزین و تحریک آپوپتوزیس سلولهای T فعال شده است که اثر اخیر ممکن است مکمل اثر لفلونومید در محدودسازی سلول T و در نهایت، کاهش التهاب و تخریب مفصلی باشد و در بیمارانی که پاسخ کافی به متوترکسات به تنهایی نداشته‌اند به عنوان درمان جایگزین مناسب به کار رود.

در مطالعه Winblatt و همکاران این درمان ترکیبی به خوبی تحمل شده و عوارض شایع آن ناراحتی‌های خفیف تا متوسط گوارشی و تنفسی و غیرطبیعی بودن آزمونهای کبدی مشابه با مصرف هر یک از داروها به تنهایی و مهمترین عارضه جانبی افزایش سطح سرمی ترانس