

مروری بر اثرات بالینی سلکوکسیب

واحد علمی شرکت کارخانجات داروپخش

مقدمه

داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs) یکی از پرنسخه‌ترین داروها در سراسر جهان بشمار می‌روند به طوری که روزانه ۳۰ میلیون نفر در سراسر دنیا از این داروها استفاده می‌کنند، با این وجود علی‌رغم سودمندی آن‌ها در درمان دردهای روماتیسمی و اختلالات التهابی، مصرف این داروها به دلیل عوارض گوارشی اجتناب‌ناپذیرشان تا حدودی دچار محدودیت گردیده است طبق آمار موجود در کشور آمریکا سالانه ۲-۴ درصد افراد مبتلا به خونریزی‌های گوارشی از مصرف کنندگان NSAIDs هستند که سالانه ۲۰۰۰۰۰-۱۰۰۰۰۰۰

مورد بستری و ۲۰۰۰۰-۱۰۰۰۰۰ مورد مرگ و میر را گزارش می‌نمایند. طبق تحقیقات اخیر طی دو ماه مصرف NSAIDs از هر ۶ نفر مصرف کننده، یک نفر دچار اولسر گوارشی می‌شود که این به صورت اندوسکوپی تشخیص داده شده است. طی دو ماه مصرف از هر ۷۰ نفر مصرف کننده، یک نفر دچار زخم گوارشی دردناک، از هر ۱۵۰ نفر، یک نفر دچار خونریزی گوارشی و از هر ۱۲۰۰ نفر دچار مرگ ناشی از خونریزی گوارشی و مشکلات دیگر می‌شود لذا محققین همواره به دنبال داروهای جدیدتری بوده‌اند تا ضمن برخورداری از اثرات ضد درد و ضد التهاب NSAIDs، وضعیت ایمن‌تری را برای

بیماران تامین نمایند. یکی از این گروه‌های درمانی که طی چند سال گذشته وارد بازارهای جهانی گردیده و چهره گذشته درمان درد را دگرگون نموده است مهارکننده‌های اختصاصی سیکلواکسیژناز (Cox-2 Specific inhibitors) می‌باشند. از آنجایی که سلکوکسیب با نام تجاری® Celexib توسط شرکت کارخانجات داروپخش تولید و عرضه گردیده است، این مقاله مروری نیز، جهت آشنایی هر چه بیشتر با مکانیسم اثر، میزان اثربخشی، کاربردها، ایمنی (Safety) و ویژگی‌های اختصاصی سلکسیب تدوین گردیده است.

آنزیم سیکلواکسیژناز و تئوری مهار اختصاصی آن

آنزیم سیکلواکسیژناز (COX) کاتالیز کننده اکسیژناسیون آراشیدونیک اسید به پروستاگلاندین H₂ است که در نخستین مرحله سنتز پروستاگلاندین‌ها، پروستاگلین‌ها و ترومبوکسان‌ها در سلول‌های پستانداران عمل

می‌کنند. دو شکل مختلف از این آنزیم تاکنون شناخته شده است Cox1 که شکل عمده آنزیم است و در بافت‌های طبیعی و طی روندهای معمول زیستی بیان می‌گردد Cox2 در ترومبوژنیز (Thrombogenesis) و هموستاز دستگاه گوارش و کلیه دارای نقش حیاتی است.

شکل دیگر این آنزیم Cox2 می‌باشد. Cox2 ایزوفرم مجزایی از Cox1 است که توسط ژن دیگری کد می‌گردد. این ایزوفرم در حالات پاتولوژیک مختلف القا گردیده، دچار up regulation می‌شود. این حالات پاتولوژیک عمدتاً التهابات و نئوپلازی هستند که توام با افزایش تولید پروستاگلاندین‌ها طی روند پاسخ‌های فیزیولوژیک نظیر التهابات درد و تب آنزیم باعث القا Cox2 می‌گردند.

جدول ذیل به مقایسه این دو ایزوفرم آنزیمی می‌پردازد:

بنابر جدول فوق مهار Cox-1 می‌تواند یکی از دلایل بروز عوارض گوارشی، پلاکتی و کلیوی

جدول ۱ - تفاوت‌های عمده فیزیولوژیک میان Cox-1 و Cox-2

خصوصیات	COX-1	COX-2
محل قرارگیری (Localization)	غالب بافت‌های بدن شامل دستگاه گوارشی و کلیه	به‌طور معمول در بافت‌ها قابل اندازه‌گیری نمی‌باشد مگر در التهابات به‌طور طبیعی در مغز، کلیه و ارگان‌های تناسلی زنان وجود دارد.
القایبری	ندرتاً القا می‌شود	به شدت القا می‌گردد
عملکردهای احتمالی	نقش حفاظتی در تولید PG در مخاط GI هموستاز عروقی، عملکرد پلاکتی	تولید پروستاگلاندین در پاسخ‌های التهابی
تأثیرات احتمالی ناشی از مهار توسط (NSAIDs)	زخم‌های معدی، خونریزی‌های گوارشی، کاهش تجمع پلاکتی	اثرات ضد التهابی و ضد دردی

داروهای NSAIDs که به طور غیر اختصاصی هر دو این فرم را مهار می نمایند باشد. برعکس در رابطه با Cox-2 که عمدتاً در مناطق دچار التهاب بیان می گردد، به طور تئوریک می توان توقع داشت که مهار اختصاصی Cox-2 در کارآیی هر چه بیشتر داروهای ضد درد و ضد التهاب مطلوب باشد. NSAIDs معمول عمدتاً به طور اختصاصی این فرم Cox-1 را مهار می کنند مانند ایندومتاسین و پیروکسیکام که به ترتیب ۲۲ و ۹ برابر برای Cox-1 اختصاصی تر می باشند نالبوتتان که یک NSAID نسبتاً محافظت کننده دستگاه گوارش می باشد جهت مهار Cox-2 ۷ برابر اختصاصی تر عمل می کند اما Celecoxib یکی از اختصاصی ترین مهار کننده های Cox2 است که تمایل آن به مهار Cox2، ۳۷۵ برابر بیشتر از Cox-1 می باشد.

کارآیی های درمانی سلوکسیب

استئوآرتریت (O.A)

سلوکسیب از نظر اثربخشی بالینی در افراد مبتلا به استئوآرتریت با پلاسیبو، ناپروکسن و دیکلوفناک مقایسه شده است.

طی این مقایسه هر سه دارو از پلاسیبو اثر بخش تر بوده اند و طی این مطالعات نیز میزان اثربخشی (efficacy) سلوکسیب و سایر NSAIDs ذکر شده تقریباً یکسان بوده است. در این مطالعات دوز مینا جهت ارزیابی سلوکسیب 100 gm bid و یا 200 mg QD بوده است. سلوکسیب جهت درمان O.A به تایید FDA رسیده است. دوز توصیه شده در این بیماری 200 mg در روز است که می تواند به صورت تک دوز یا دوز منقسم مورد استفاده قرار گیرد.

سلوکسیب در بیماران مبتلا به استئوآرتریت که به درمان با استامینوفن و دو NSAIDs دیگر پاسخ نداده اند و یا طی مصرف دچار عارضه جانبی جدی گردیده اند توصیه می شود به علاوه در افراد دارای سابقه مشکلات گوارشی جدی نظیر خونریزی و یا Perforation نیز به عنوان داروی انتخابی مطرح می باشد.

آرتریت روماتوئید (R.A)

سلوکسیب جهت درمان آرتریت روماتوئید مصرف گردیده که میزان اثربخشی آن در این بیماری با پلاسیبو، ناپروکسن و دیکلوفناک مقایسه شده است. سلوکسیب با دوزهای مختلف دارای کارایی درمانی مشابه با ناپروکسن با دوز 500 mg bid و دیکلوفناک SR با دوز 75 mg در روز بوده است. سلوکسیب جهت درمان R.A به تایید FDA رسیده است. دوز توصیه شده آن R.A 100 mg bid است که تا 200 mg bid نیز در صورت لزوم قابل افزایش می باشد. اثربخشی سلوکسیب در این بیماری به صورت بطئی مشهود می گردد. سلوکسیب در افراد مبتلا به R.A که به دو NSAIDs مرسوم پاسخ مناسبی نداده اند و یا دچار عارضه جانبی جدی شده اند توصیه می شود به علاوه در افراد دارای سابقه مشکلات گوارشی جدی نظیر خونریزی و یا Perforation نیز به عنوان داروی انتخابی مطرح می باشد.

دردهای حاد (A.P)

سلوکسیب با دوز ۴۰۰ و ۱۰۰ mg با دوز ۶۵۰ mg از A.S.A در درمان دردهای دندان حاد مقایسه شده است. سلوکسیب در این مطالعات مشابه با A.S.A ۶۵۰ mg و بهتر از پلاسیبو عمل نموده است.

سلوکسیب در درمان دیسمنوره و تب‌های شدید نیز مورد بررسی قرار گرفته است که اثربخشی آن مانند سایر NSAIDs بوده است. به‌طور کلی سلوکسیب قابل تجویز در کنترل دردهای حاد چه به‌صورت تجویز مقطعی و چه به‌صورت مزمن می‌باشد.

پیشگیری از سرطان‌های کولورکتال

افزایش بیان Cox-2 در آدنوکارسینومای کولورکتال انسانی در مقایسه با بافت‌های طبیعی به اثبات رسیده است. این افزایش بیان به‌صورت افزایش mRNA و یا پروتئین بوده است که حتی در تماس با کارسینوژن‌ها نیز در مدل‌های حیوانی رؤیت شده است. این مشاهدات این فرضیه را پیشنهاد نمود که افزایش بیان Cox-2 که با افزایش سطح پروستاگلندین در آدنوما توأم می‌گردد، ایجاد یک مکانیسم قابل توجه در رشد تومور می‌نماید.

امروزه استفاده از استراتژی Chemoprevention در سرطان‌های کولورکتال مورد توجه زیادی قرار گرفته است. با توجه به اثبات نقش Cox-2 در پروسه کارسینوژنز کولورکتال و طی مطالعات متعدد، سلوکسیب جهت Chemoprevention در پولیپ‌های آدنوماتوز خانوادگی یا Familial adenomatous polyposis به‌تایید رسیده است و تحقیقات بیشتری جهت ارزشمندی آن در پیشگیری از سایر انواع کانسرها کولورکتال به‌خصوص در افراد دارای ریسک بالاتر در جریان می‌باشد.

پیشگیری از بیماری آلزایمر

طبق تحقیقات کنونی آنزیم Cox-2 در پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر دارای نقش

می‌باشد. میزان بیان Cox-2 اعم از mRNA و یا پروتئین آن در مغز افراد مبتلا به این بیماری افزایش می‌یابد. به‌نظر می‌رسد تا مهار آنزیم Cox-2 می‌تواند نقش حفاظت‌کنندگی از سلول‌های عصبی داشته باشد. بنابراین به‌نظر می‌رسد تا یکی از جایگاه‌های آتی درمانی این دارو در پیشگیری از روند پیشرفت بیماری آلزایمر باشد.

اثرات بر شیزوفرنی

شواهدی وجود دارند که نشان می‌دهند سلوکسیب قادر است تا میزان اثربخشی ریسپریدون را در کاهش علائم شیزوفرنی افزایش بخشد.

عوارض گوارشی سلوکسیب

مطالعات حیوانی

مطالعات حیوانی اولیه در موش صحرایی و سگ با دوزهای تا سقف 200mg/kg، هیچگونه عارضه گوارشی را ایجاد ننموده است اما سایر مطالعات نشان داده‌اند که در موش صحرایی با دوز ۱۲-۶ برابر دوز درمانی می‌تواند ایجاد سمیت گوارشی و مرگ نماید. سمیت گوارشی سلوکسیب از نظر مرنولوژیکی مشابه با NSAIDs کلاسیک می‌باشد و نشان می‌دهد که سلوکسیب در دوزهای بسیار بالا در مدل‌های حیوانی نیز پتانسیل سمیت گوارشی را دارا می‌باشد.

اطلاعات بالینی حاصل از مطالعات

Premarketing

■ مطالعات کارآیی بالینی

بر اساس سه مطالعه بالینی موجود بر روی ۴۰۱-۲۳۰ بیمار در دوره زمانی ۴-۲ هفته طی فاز II مطالعاتی میزان کارآیی سلوکسیب در

OA و RA ارزیابی گردید که در هر سه مطالعه سلوکسیب با دوز 100 mg به طور قابل توجهی موثر از پلاسبو بود. عوارض گزارش شده طی این مطالعه که ارتباطی با دوز نیز نداشتند شامل سر درد، اسهال، رینیت، تهوع، سینوزیت، سوءهاضمه، دردهای شکمی و اختلالات بینایی بوده است. در این محدوده مطالعاتی خونریزی گوارشی و PUD مشاهده نگردید. میزان قطع داروی ناشی از سلوکسیب نیز بیشتر از پلاسبو نبوده است که نشان می دهد سلوکسیب تا سقف ۴ هفته به خوبی تحمل می شود.

■ مطالعات آندوسکوپیک

طی ۶ مطالعه انجام شده جهت بررسی قابلیت ایجاد زخم های گوارشی سلوکسیب با استفاده از آندوسکوپ نتایج ذیل حاصل گردیده اند:

طی دوره های زمانی ۶-۳ ماهه در جمعیت های زیاد (۱۲۱۵ - ۵۳۷) نفر، به صورت اتفاقی، مقایسه ای و سه سویه نگر کور، سلوکسیب به طور هم زمان با ناپروکسن، دیکلوفناک یا ایبوپروفن مورد مقایسه واقع شد. در هر ۶ مطالعه میزان وقوع زخم در دوزهای سلوکسیب قابل مقایسه با پلاسبو بوده است بطوری که در گروه سلوکسیب ۰-۵۰۹ درصد و در گروه پلاسبو ۰-۲۰۳ درصد بوده است. میزان وقوع زخم های گوارشی که طی مطالعات آندوسکوپیک به تایید رسیدند در گروه سلوکسیب کمتر از ناپروکسن و ایبوپروفن بوده معادل یا کمتر از دیکلوفناک قرار گرفت.

■ جمع بندی کلیه مطالعات

بر اساس کلیه مطالعات انجام شده بر روی سلوکسیب طی پریودهای زمانی ۶-۱ ساله و

دوزهای روزانه حداقل 200 mg سازنده اصلی این ماده گزارش نمود که از میان ۵۲۸۵ بیمار درمان شده تنها ۲ بیمار (۰/۰۴ درصد) دچار خونریزی های شدید گوارشی گردیدند. این دو مورد طی روزهای ۱۴ و ۲۲ درمان با دوزهای 200 mg bid و 100 mg bid رخ دادند.

■ مطالعات مرتبط با مجمع پلاکتی

طی مطالعات انجام شده که مجموعاً دو مطالعه کوتاه مدت و در جمعیت اندک بوده اند، سلوکسیب تاثیری بر تجمع پلاکتی در مقایسه با پلاسبو، ناپروکسن یا ASA نداشته است.

نتایج مطالعات Postmarketing

به طور کلی طبق گزارشات واصله از FDA که بر مبنای 3.6 میلیون نسخه Celecoxib طی یک پریود زمانی ۳ ماهه جمع آوری شده است میزان وقوع عوارض جانبی ناشی از این دارو به طور قابل توجهی اندک بوده است بطوری که آمار آن بر مبنای خونریزی های گوارشی ۰/۰۱۵ عدد در هر ۱۰۰ بیمار طی دوره های مصرف بوده است.

بر اساس مطالعه CLASS (Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study) که یکی از طویل الزمان ترین مطالعات بالینی بر روی سلوکسیب بوده است، این دارو باعث کاهش وقوع عوارض گوارشی جدی در بیمارانی می شود که هم زمان از دوز Cardioprotective داروی A.S.A استفاده نکرده باشند. کاهش نسبی بروز عوارض گوارشی در این افراد بیش از ۴۰ درصد و کاهش مطلق این ریسک بیش از ۷۸ درصد بوده است. بر اساس نتایج این مطالعه استفاده هم زمان A.S.A با سلوکسیب باعث

تضعیف و یا حتی موثرات برتر سلکوکسیب در محافظت از دستگاه گوارشی می‌گردد، بدین منظور پیشنهاد شده است تا در افراد دارای ریسک بالا جهت بروز عوارض گوارشی که به‌طور هم‌زمان از NSAIDs / Coxibs و A.S.A استفاده می‌کنند از یک ماده محافظت‌کننده دستگاه گوارش مانند مهارکننده‌های پمپ پتاسیم یا misoprostol استفاده شود.

طی وسیع‌ترین مطالعه بالینی اخیر تحت نام (Successive Celecoxib efficacy Safety) SUCCESS I که بر روی بیش از ۱۳۰۰۰ فرد مبتلا به استئوآرتریت زانو، دست و لگن از ۲۹ کشور و ۶ قاره مختلف صورت گرفت میزان اثربخشی و ایمنی دوزهای ۲۰۰ mg و ۴۰۰ mg روزانه بررسی گردید که قابل مقایسه با ۱۰۰۰ mg ناپروکسن و ۱۰۰ mg دیکلوفناک بود.

نتایج مطالعه SUCCESSI ضمن تایید مطالعه قبلی Class، نشان داد که در مصرف‌کنندگان سلکوکسیب نسبت به مصرف‌کنندگان NSAIDs معمول ۲۴٫۵ درصد تهوع و ۲۲٫۵ درصد دردهای شکمی کمتر دیده می‌شود و به‌طور کل ۲۳٫۵ درصد قطع دارو (به دلیل عوارض جانبی) کمتر از مصرف‌کنندگان NSAIDs بوده است.

طبق آخرین آمار مطالعات بالینی دانشگاه Ontario و دانشگاه‌های McMaster بر روی میزان تحمل‌پذیری سلکوکسیب، میزان قطع دارو و میزان عوارض گوارشی افراد مبتلا به OA و R.A نتایج ذیل حاصل گردیدند.

میزان قطع دارو در اثر گوارشی ۴۶ درصد کمتر از مصرف‌کنندگان NSAIDs بوده است. (95% Confidence interval 27% to 58%: NNT at three Months)

میزان وقوع عوارض گوارش قابل‌ردیابی با آندوسکوپی ۷۱ درصد کمتر از مصرف‌کنندگان NSAIDs بوده است.

(59% to 79%, NNT 6 at three months)

میزان وقوع زخم، خونریزی، Perforation و انسداد ۳۹ درصد کمتر از مصرف‌کنندگان NSAIDs بوده است.

(4% to 61%, NNT 208 at six Months)

نتیجه‌گیری

سلکوکسیب به‌عنوان یک ضد درد ارزشمند در کنترل استئوآرتریت، روماتوئید آرتریت و سایر دردها قابل‌تجویز است علاوه بر این که در پیشگیری سرطانی‌های کولورکتال در افراد دارای ریسک ابتلاء موثر شناخته شده است. آنچه باعث افتراق این دارو از سایر مهارکننده‌های غیر اختصاصی Cox-2 (NSAIDs) می‌شود، عوارض گوارشی کمتر، عدم تأثیر بر تجمع پلاکتی، سازگاری بهتر بیماران و ایمنی (Safety) کلی داروست. ایمنی این دارو عمدتاً با دلایل ذیل مطرح می‌باشد:

- دارو به خوبی توسط بیماران تحمل می‌شود.
- میزان وقوع عوارض جانبی آن به‌طور عموم کمتر از NSAIDs و بیشتر از پلاسیبو بوده است.
- تأثیرات آن بر تست‌های آزمایشگاهی مشابه با پلاسیبو بوده است.
- میزان اثرات آن بر تست‌های کبدی و افزایش Lft کمتر از دیکلوفناک بوده است.
- اثرات کلیوی آن مشابه با NSAIDs است.
- تأثیری بر فشار خون ندارد.
- اثرات گذاری آن بر کاهش ترشح سدیم مانند ناپروکسن است.

□ میزان بروز ادم با آن اندک است.

□ عوارض متابولیکی جدی ندارد.

□ هیچگونه اثری بر سطح ترومبوکسان سرم، عملکرد پلاکتی و زمان خونریزی با دو برابر دوز درمانی ندارد.

به طور کلی با توجه به تحقیقات اخیر به این صورت می توان نتیجه گیری نمود که سلکوکسیب نسبت به NSAIDs مرسوم از تحمل پذیری گوارشی بهتری برخوردار بوده، بیماران با سازگاری بهتری آن را مصرف می کنند و تعداد بیمارانی که به دلیل رویارویی با عوارض جانبی آن را قطع می نمایند محدود می باشد.

با این وجود خطر بروز عوارض گوارشی با آن قابل چشم پوشی نمی باشد. این دارو در افراد مبتلا به هیپرتانسیون، افراد مسن (علی الخصوص بالای ۷۵ سال)، افراد دارای سابقه قبلی ابتلا به زخم یا PUD (Peptic ulcer disease)، افرادی که به طور هم زمان از کورتیکواستروئیدها، A.S.A یا وارفارین استفاده می کنند، افراد الکلی، افراد مبتلا به بیماری های قلبی، کلیوی و کبدی بایستی با احتیاط مصرف شود و در افراد آلرژیک به سولفانامیدها کنتراندیکه است.

منابع

1. Carson JL, Willet LR. Toxicity of nonsteroidal anti - inflammatory drugs. An overview of epidemiological evidence. *Drugs* 1993; 46 (Suppl 1): 243 - 248.
2. Gabriel SE, Jaakimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to nonsteroidal anti - inflammatory drugs. A Meta - analysis. *Ann intern med* 1991; 115: 787 - 796.
3. Hawkey CJ. Cox-2 inhibitors. *Lancet* 1999; 353: 307 - 314.
4. Jouzeau, J-Y, Telain B, Abid A, A, et al. Cyclooxygenase isoenzymes how recent findings affect thinking about nonsteroidal anti - inflammatory drugs. *Drugs* 1997; 53: 563 - 582.

اشاره: علاقمندان به مطالعه دیگر منابع این مقاله می توانند به دفتر مجله مراجعه نمایند.

