

نسل جدید داروهای ضدالتهابی - غیر استروئیدی « مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز - ۲ »

دکتر فرشاد روشن ضمیر گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مقدمه

در سال ۱۹۷۱ مکانیسم اثر آسپرین و سایر داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) توسط آقای Vane شرح داده شد، به پاس این تلاش ارزشمند در سال ۱۹۸۲ میلادی جایزه نوبل به ایشان تعلق گرفت. وین مهار آنزیم سیکلواکسیژناز (COX) را علت اثر ضدالتهابی آسپرین و داروهای هم‌گروهش ذکر نمود و در این مسیر روشن شد که یکی از واسطه‌های دخیل در التهاب پروستاگلاندین‌ها می‌باشند.

امروزه دو نوع آنزیم سیکلواکسیژناز شناسائی شده است: COX - 1 و COX - 2. آنزیم شماره ۱ که در بیشتر بافتها وجود دارد در هومئوستاز سلولی و سنتز PGs در پاسخ به محرکهای فیزیولوژیک، متناسب با دسترسی آن به سوبسترا (آراشیدونیک اسید) آزاد می‌شود. پروستاگلاندین‌ها در دستگاه گوارشی یک نقش حفاظتی دارند: حفظ شبکه مویرگی، تنظیم تقسیم سلولی و تولید موکوس.

آنزیم دومی یعنی COX - 2 در بیشتر بافتها و در شرایط فیزیولوژیک قابل ردیابی نیست اما در مناطق ملتهب بدن توسط سایتوکین‌ها و اندوتوکسین‌ها القاء می‌شود. در ماکروفاژها و سایر سلولهای التهابی COX - 2 دارای فعالیت

قابل توجهی است. بنابراین تولید COX - 2 موجب بروز التهاب می‌شود لذا مهار انتخابی این آنزیم می‌تواند یک هدف درمانی مطلوب به شمار آید. فروش جهانی داروهای ضدالتهابی - غیراستروئیدی (NSAIDs) در سال ۱۹۹۵ - متجاوز از یک میلیارد پوند بوده است از این جهت تمایل برای ساخت و معرفی یک مهارکننده انتخابی COX - 2 از انگیزه اقتصادی بالائی برخوردار است.

پروستاگلاندین‌ها - از اعضاء خانواده ایکوزانوئیدها - از زمره مواد چربی هستند که در پاسخ به محرکهای فیزیولوژیک پرشماری سنتز و رها می‌شوند. در جریان بیماریهای التهابی حاد و مزمن PGs در محل التهاب یعنی جائیکه آنها را واسطه‌های بروز درد و ادم - عمده‌ترین سیمپتومهای التهابی - می‌دانند، تولید می‌شوند. فسفولیپاز و یژهای فرآیند ریلیز اسیدآراشیدونیک را فعال نموده پس از آن سریعاً به مواد واسطه‌ای - اندوپراکساید (PGH2 , PGG2) - از طریق فعالیت پروستاگلاندین سینتاز یا سیکلواکسیژناز تبدیل می‌شوند. این اندوپراکساید‌های نا پایدار سپس بوسیله ایزومرازهای ویژه‌ای متابولیزه شده محصولات متفاوتی مانند PGI2, PGF2, PGE2

(پروستاگلین) و TXA2 تولید می نمایند.

تا سالهای اخیر تنها یک آنزیم منفرد سیکلواکسیژناز (COX) بعنوان مسئول تولید پروستاگلاندین ها می شناختند هر چند نوع دیگری از همان آنزیم شناسائی شده بود. آنزیم اخیر بوسیله سایتوکین های پیش التهابی (Proinflammatory) و عوامل رشد، القاء و فعال گشته به نحو ویژه ای با سلولها و بافتهای دخیل در التهاب همراه می باشد.

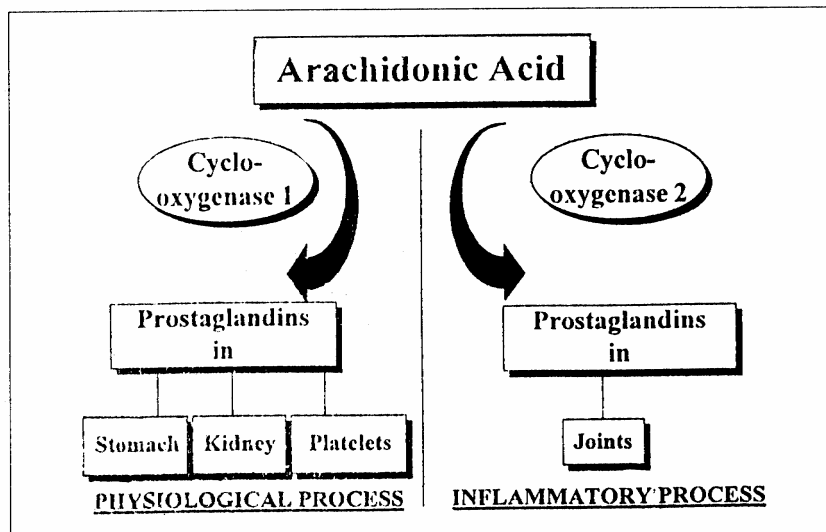
گزارش گروههای متعددی از پژوهشگران در مورد حضور و فعالیت این آنزیم جدید یعنی (COX - 2) در شرایط عادی و التهابی منجر به درک دقیقی از نقش PGs در حالات نرمال و پاتولوژیک شد. از آن پس سخن از دو نوع آنزیم COX به میان آمد:

الف - سیکلواکسیژناز اصلی (constitutive) یا COX - 1 که در بیشتر بافتها و سلولها وجود دارد.

ب - سیکلواکسیژناز القائی (Induced) یا COX - 2 که در مناطق التهابی بدن القاء شده مسئول تولید پروستاگلاندین های پیش التهابی می باشد (شکل ۱).

نقش آنزیم COX - 1 بطور معمول در دستگاه گوارش چیست؟

تولید PGE2 و PGI2 در دستگاه گوارش (GIT) با محافظت طولانی لایه مخاطی از صدمات وارده شناخته شده است. بعضی از مکانیسمها برای بیان نقش «محافظت از سلول» PGs تحریک تشکیل موکوس، افزایش جریان خون مخاطی معده و کاهش ترشح اسید زکمر شده است. در واقع کثرت بروز عوارض گوارشی ناشی از مصرف NSAIDs که به مهار موضعی سنتز PGs نسبت داده می شود (و منجر به افزایش خطر خونریزی از دستگاه گوارش و زخم شدن آن می گردد) از مسیر COX-1 وساطت می شود. شواهد اضافی برای نقش محافظ سلولی



شکل - ۱

آنزیم COX القاء پذیر یعنی COX - 2 می‌دانند از این جهت پیشنهاد شده که می‌توان ملکولهای ویژه‌ای برای مهار اختصاصی این آنزیم عرضه نمود بدون آنکه در روند تولید پروستاگلاندین‌های مسیر COX - 1 که نقش مهمی در فیزیولوژی GIT و کلیه دارند تاثیری به جا بگذارد.

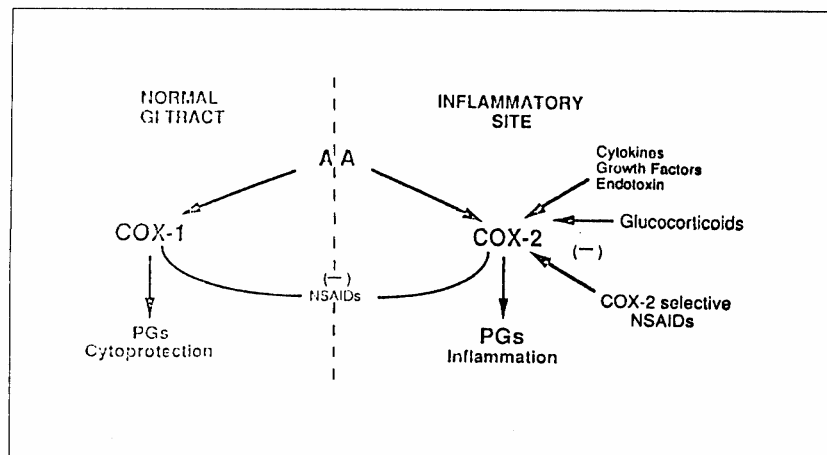
مهارکننده‌های انتخابی COX - 2 گروه جدیدی از عوامل فارماکولوژیک را عرضه می‌دارند که ضمن حفظ توان ضدالتهابی - ضددردی خود فاقد عوارض جدی در دستگاه گوارش می‌باشند.

کشف COX - 2

از اولین کسانی که وجود آنزیم القاء‌پذیر COX را مورد حمایت قرارداد Raz و همکارانش بودند. آنان گزارش کردند که بیان و تجلی سیکلوآکسیژناز بدنبال مجاور کردن

در دستگاه گوارشی از مشاهده یافته‌هایی حاصل شد که با ارزیابی یک آنالوگ با دوام یعنی میزوپروستول (Misoprostol) بدست آمد. بررسی‌های متعددی نشان دادند که مصرف همزمان میزوپروستول با یک داروی قدرتمند NSAIDs یعنی دیکلوفناک اثر ضد التهابی مطلوبی ایجاد می‌کند در حالیکه جلو بروز زخمهای گوارشی را می‌گیرد. در جریان یک واکنش التهابی، فعال شدن سریع و به‌کارگیری سلولها، کپیبرداری سایتوکین‌های متعدد و تولید واسطه پیش التهابی عدیده وجود دارد. در مطالعات فراوانی تاکید بر القاء سریع COX - 2 و تولیدکنندگی PGs پیش التهابی شده تصور می‌شود که این PGs واسطه‌های مهمی در التهاب و بروز خیز و درد باشند.

کشف COX - 2 و گزارشهای اخیر نشان می‌دهد که پروستاگلاندین‌های دخیل در التهاب و درد حاصل را ناشی از فعال شدن



شکل ۲ - نقش COX - 1 و COX - 2 در سلولهای نرمال و التهابی

(اینکوبه کردن) فیبروبلاستهای جنین انسان با سایتوکین (اینترلوکین 1β - IL) بالا می‌رود. مداخلات فارماکولوژیک با استفاده از دگزامتازون موجب مهار تجلی سیکلواکسیژناز القاء‌پذیر می‌شود بدون آنکه اثری بر فعالیت سیکلواکسیژناز پایه‌ای (بازال) داشته باشد.

مهار انتخابی COX القاء‌پذیر توسط دگزامتازون متعاقب شناسائی ژن COX - 2 تأیید شد. بیان COX - 2 به گونه‌ای انتخابی توسط دگزامتازون بلوک می‌شود در حالیکه COX - 1 تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد. در بررسی‌های متعدد نشانه‌ای از وجود COX - 2 در بافتهای نرمال بدست نیامد، در حالیکه COX - 2 به سادگی و در پاسخ به محرکهای پیش التهابی در سلولهای چون ماکروفاژها، مونوسیت‌ها، سلولها سینوویال و اندوتلیال قابل القاء کردن می‌باشد.

مهارکننده‌های انتخابی COX - 2

الف - دگزامتازون، این دارو اولین عامل فارماکولوژیک بود که مشخص شد به شیوه‌ای انتخابی القاء COX - 2 را مهار می‌کند. هنگامی که سلولها بوسیله سایتوکین‌ها، فاکتورهای رشد یا اندوتوکسین لیپوپلی ساکاریدی باکتریها تحریک می‌شوند، القاء بیان COX - 2 سریعاً توسط دگزامتازون مهار می‌شود. بهرحال شرایط فیزیولوژیک خاصی وجود دارد که در آنها سنتز PGs به فعالیت اصلی (COX - 1) وابسته است مثل کلیه و تحت این شرایط تجویز گلوکوکورتیکوئیدها تولید PGs را بصورت (In - Vivo) تغییر نمی‌دهد لذا عملکرد خاصی برای COX - 1 در این بافتها پیشنهاد می‌شود. اثر گلوکوکورتیکوئیدهای درون زا بر بیان آنزیم

COX - 2 در حیوانات نرمال و نیز در حیواناتی که تحت آدرنالکتومی قرار گرفته بودند مورد ارزیابی قرار گرفته است. نتایج این بررسی‌ها نشان داد که میزان سنتز و فعالیت COX - 2 القائی در ماکروفاژهای جدا شده از این مدل‌های حیوانی تا ۳ برابر گروه کنترل افزایش پیدا می‌کند. تجویز اندوتوکسین به این حیوانات فاقد آدرنال تجلی COX - 2، سنتز PGs و وقوع مرگ و میر را بیشتر کرد.

با مصرف گلوکوکورتیکوئیدها در حیوانات فاقد آدرنال جلو تجلی COX - 2، سنتز PGs و افزایش وقوع مرگ و میر ناشی از اندوتوکسین گرفته شد. بازده PGs کلیوی در هر سه حالت: آدرنالکتومی، تجویز اندوتوکسین و استفاده از دگزامتازون تغییری نکرد. بر مبنای این یافته‌ها پیشنهاد می‌شود که تحت شرایط فیزیولوژیک گلوکوکورتیکوئیدهای درون‌زا موجب حفظ یک تون مهاری بر تجلی COX - 2 می‌شود. تخلیه گلوکوکورتیکوئیدها با حضور یک محرک التهابی مثل اندوتوکسین موجب القاء سریع آنزیم COX - 2 شده منجر به گسترش و تشدید پاسخهای التهابی می‌شود.

اطلاعات کافی وجود دارد مبنی بر اینکه مهار COX - 2 مکانیسم اصلی برای اعمال آثار ضدالتهابی ناشی از استروئیدها می‌باشد. متأسفانه گسترش آثار فارماکولوژیک مشاهده شده پس از مصارف طولانی مدت گلوکوکورتیکوئیدها، اغلب منجر به بروز عوارض جانبی جدی می‌گردد که موجب محدود شدن بهره‌گیری بالینی از آنها می‌شود.

بازدارنده‌های انتخابی COX - 2

با کشف COX - 2 و افزایش آگاهی در مورد نقش آن در التهاب، تلاش بسیاری به عمل آمد تا یک بازدارنده انتخابی COX - 2 سنتز شود. از میان شمار فراوان ملکولهای که واجد توانائی مورد نظر بودند می‌توان از Flosolide و Nebumetone, Meloxicam نام برد. مطالعات مقدماتی انجام شده با این ترکیبات نشان داده که اثرات ضدالتهابی این ترکیبات حفظ شده ضمن آنکه از عوارض گوارشی و کلیوی آنها به شدت کاسته شده است بنابراین ذکر این نکته که زمان برای تجویز NSAIDs های انتخابی و عاری از عوارض گوارشی فرا رسیده است دور از تصور نخواهد بود.

آقای Bevis و همکاران در یک بررسی تازه انجام یافته برای ۲۵ بیمار گرفتار آرتريت روماتوئید و نیز آسیب خفیف کلیوی به مدت ۲۸ روز، روزانه یکبار و هر بار ۱۵ میلی‌گرم ملوکسی‌کام تجویز کردند. ۲۲ بیمار دوره درمان را به اتمام رسانیدند. در همه بیماران با نشانگرهای قابل اعتمادی صدمه احتمالی لوله‌های کلیوی بررسی شد. این کار قبل از درمان، روز ۱۴ و نیز ۲۸ درمان و بالاخره یک هفته بعد از ختم درمان انجام گرفت. هیچ تفاوت معنی‌داری در عملکرد کلیوی مشاهده نشد. ملوکسی‌کام به خوبی از سوی بیماران تحمل گردید. عارضه گوارشی شایع درد شکمی در ۲ نفر و دیس‌پپسی در یک نفر بود. هیچ موردی از زخم گوارشی یا خون‌ریزی مشاهده نشد.

با بررسی‌ها انجام شده در روی مدل‌های حیوانی (که در آنها با تزریق یک ماده التهاب‌زا «carrageenan» در پنجه پای موش التهاب ایجاد

می‌کردند) مشخص شد که مهارکننده‌های انتخابی COX - 2 علیرغم آنکه بطور کامل مانع تولید PGs در نواحی التهابی می‌شود، قادر به مهار تولید PGs در معده نبوده و تولید زخم نمی‌کنند. این یافته‌ها مؤید ظهور و حضور COX - 1 در دستگاه گوارش است. مهارکننده‌های COX - 2 علاوه بر آثار ضدالتهابی، فعالیت ضد دردی نیز نشان دادند. اثر ضد دردی این ترکیبات جدید معادل همان اثر از سوی ایندومتاسین و ناپروکسون بود.

بنابراین برای میلیون‌ها بیمار که ناگزیر از مصرف منظم NSAIDs می‌باشند و نگران عوارض گوارشی (مثل تهوع، سوء هاضمه، دردشکمی، خون‌ریزی و در موارد پیچیده سوراخ شدن دستگاه گوارش) ناشی از این داروها هستند، عرضه مهارکننده‌های انتخابی COX - 2 مزه‌ای قابل توجه تلقی خواهد شد و در حالیکه مصرف مهارکننده‌های غیرانتخابی سیکلواکسیژناز مثل ایندومتاسین، دیکلوفناک یا آسپیرین به شیوه‌ای وابسته به دوز موجب بروز عوارض گوارشی می‌شود، تجویز تا ۱۰۰ برابر دوز ضدالتهابی مهارکننده‌های انتخابی COX - 2 نتوانست موجب بروز عارضه گوارشی بشود.

منابع:

1. Hayllar J., Bjarnason I. NSAIDs, Cox - 2 Inhibitors & the gut The lancet Aug 26, 1995; 346: 520 - 21
2. Masgerrer JL. Isakson PC. Seibert K. Cyclooxygenase - 2 Inhibitors Gastroenterology Clinics of North America June 1996 25 (2): 363 - 369
3. Bevis PJ, Bird HA, & Lapham G. An open study to assess the safety and tolerability of meloxicam 15mg in subjects with RA & mild renal impairment. Br.J. Rheumato. 1996; 35 (suppl. 1): 56 - 60.