



داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی

(امیدهای تازه)

دکتر محمد حسین پور غلامی

گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

خلاصه:

کشف نوع دومی از آنزیم سیکلوآکسی ژناز حیات تازه‌ای به تحقیق و پیرامون کشف داروهای جدید ضد التهاب بخشیده است. این نوع از آنزیم سیکلوآکسی در زمان سلامت غایب ولی در زمان التهاب به شدت در بدن زیاد می‌شود. ساخت این آنزیم در سلولهای مهاجر توسط

مرداد ۷۵، شماره ۷، سال هفتم، وازی / ۲۷



لیپوپلی ساکاریدهای باکتریال، سایتوکین ها و فاکتورهای رشد القاء می‌شود. آنزیم سیکلو اکسی ژناز نوع اول (COX-1)، آنزیم طبیعی بدن است که در سلامت نقش دارد در حالیکه آنزیم سیکلو اکسی ژناز نوع دوم (COX-2) آنزیمی است که در زمان صدمات بافتی ساخته و آزاد می‌شود. این دو نوع آنزیم از نظر خواص فیزیکی-شیمیائی بسیار شبیه به یکدیگر می‌باشند. داروهای شبه آسپرین کلاسیک با تأثیر گذاری بر هر دو نوع آنزیم موجب وقفه ساخت آنها در بدن می‌شوند و ضمن ایجاد اثرات درمانی، عوارض جانبی قابل توجهی را نیز سبب می‌شوند. اخیراً ترکیبات جدیدی سنتز شده‌اند که تمایل بسیار بیشتری برای COX-2 دارند تا برای وقفه COX-1 و به این دلیل امید زیادی جهت دستیابی به داروهای جدید ضد التهابی با عوارض ناچیز پیدا شده است.

مقدمه:

خوبی روشن می‌باشد.

اما در کنار این اثرات مفید درمانی-این داروها دارای طیف وسیعی از عوارض جانبی نیز می‌باشند و سؤالی که از ابتدای کشف آسپرین تاکنون مطرح بوده و می‌باشد اینست که آیا می‌توان روزی به ترکیب دارویی دسترسی یافت که ضمن حفظ این اثرات درمانی، فاقد عوارض جانبی نیز باشد.

❖ پروستاگلاندین ها ترکیبات طبیعی بدن هستند که با مقادیر بسیار جزئی در سلول های مختلف ساخته شده و دارای اثرات متعددی در بدن می‌باشند. ❖

اکنون بعد از یک قرن تحقیق، با کشف مکانیسم اثر این داروها، روزنه‌امیدی جهت دستیابی به این دارو یا داروها پیدا شده‌است. در این نوشتار به این مسئله پرداخته خواهد شد. مکانیسم اثر: طبیعتاً تنها با شناخت مکانیسم اثرات

داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs) از گروه های دارویی هستند که مصرف بسیار گسترده‌ای دارند. علت این امر عمدتاً به دلیل شیوع بالای بیماریهای روماتیسمی می‌باشد. در سال ۱۹۸۶ در آمریکا ۱۰۰ میلیون نسخه برای این گروه دارویی وجود داشته است. طی ۳۰ سال گذشته تعداد داروهای این گروه به نحو چشمگیری افزایش یافته است. سؤالی که اکنون مطرح می‌باشد این است که آیا داروهای این گروه از نظر اثربخشی و عوارض جانبی با یکدیگر تفاوت دارند. به عنوان یک گروه دارویی، این داروها علاوه بر اثرات ضدالتهابی دارای اثرات ضد درد، ضد تب و ضد تجمع پلاکتی می‌باشند.

این داروها از نظر ساختمان شیمیایی، فارماکوکینتیک و تا حدی فارماکودینامیک با هم تفاوتی دارند. از نظر اثرات درمانی، اثرات خوب این ترکیبات در تخفیف علائم التهابی، تسکین درد و اثر ضد تب آنها به



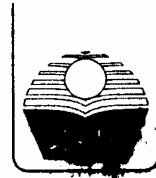
ترکیبات در بدن تحت تأثیر آنزیم سیکلواکسی ژناز از اسید آراشیدونیک ساخته می‌شوند (شکل ۱). عوامل متعددی از جمله بیماریها می‌توانند موجب تحریک ساخت و آزادسازی مقادیر بیشتر پروستاگلاندینها در بدن گردند. داروهای شبه آسپیرینی با مهار آنزیم سیکلواکسی ژناز (COX) از ساخت پروستاگلاندینها و ترومبوکسانها جلوگیری می‌کنند. پروستاگلاندینها در حالات پاتولوژیک در روند ایجاد تب، درد و التهاب نقش دارند. بنابراین داروهای شبه آسپیرین از طریق وقفه ساخت پروستاگلاندینها در درمان اختلالات فوق مؤثر واقع می‌شوند. البته علاوه بر وقفه آنزیم سیکلواکسی ژناز، مکانیسمهای دیگری نیز برای این داروها مطرح شده‌اند از جمله اینکه بعضی نظیر ایندومتاسین و دیکلوفناک ممکن است تا حدودی دارای اثرات وقفه‌ای بر روی آنزیم لیپواکسی ژناز نیز باشند. آنزیم لیپواکسی ژناز مسئول تبدیل آراشیدونیک اسید به لوکوترائینها می‌باشد (شکل ۱).

این ترکیبات نیز در پاتوفیزیولوژی بیماریهای مختلف به خصوص بیماریهای التهابی نظیر آرتريت روماتوئید، بیماری التهابی روده و حتی آسم دخالت دارند. بعضی از داروهای این گروه نظیر ایندومتاسین، پیروکسیکام، ایبوپروفن و سالیسیلاتها ممکن است موجب وقفه عملکرد نوتروفیلها نیز گردند، یا

داروست که می‌توان ضمن توجیه اثرات درمانی - عوارض جانبی دارو، به طراحی مولکولهای دارویی دارای عملکرد اختصاصی پرداخت. داروهای شبه آسپیرین اثرات بیوشیمیایی متعددی در بدن دارند که از جمله این اثرات می‌توان به وقفه بسیاری از آنزیمها از جمله دهیدروژناز، آمینوترانسفراز، دکربوکسیلاز و غیره اشاره نمود. اما هیچکدام از این اثرات نمی‌توانست جوابگوی چگونگی بروز اثرات ضد التهاب، ضد درد و ضد تب این ترکیبات باشد. در این راستا حتی بعضی محققین این ترکیبات را "ضد دفاعی" نامیده‌اند و معتقدند که مصرف این داروها از واکنشهای دفاعی طبیعی بدن علیه درد، تب و التهاب جلوگیری می‌کنند. به هر طریق تحقیق پیرامون مکانیسم اثر داروهای شبه آسپیرین ادامه داشت تا اینکه Vane و Piper گزارش کردند که این داروها از ساخت پروستاگلاندینها جلوگیری می‌کنند.

●● طبق گزارش کمیته امنیت داروها در انگلستان، حدود ۵ درصد از کل عوارض گزارش شده دارویی مربوط به داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی می‌باشد. ●●

پروستاگلاندینها ترکیبات طبیعی بدن هستند که با مقادیر بسیار بسیار جزئی در سلولهای مختلف ساخته شده و دارای اثرات متعددی در بدن می‌باشند. این



اینکه ترکیباتی نظیر پیروکسیکام ممکن است از تولید رادیکالهای آزاد نظیر پراکسید هیدروژن هم جلوگیری کنند. علاوه بر این، مکانیسمهای دیگری نظیر وقفه سنتز پروتوگلیکانها توسط کندروسیت ها، وقفه انتقال غشایی یونها و یا مکانیسمهای دیگر هم برای بعضی از داروهای این گروه پیشنهاد شده‌اند. علیرغم این، شکی نیست که عمده‌ترین مکانیسم این داروها در بروز اثرات درمانی و همینطور عوارض جانبی همان وقفه آنزیم سیکلواکسی ژناز می‌باشد.

عوارض جانبی

طبق گزارش کمیته امنیت داروها در انگلستان (CSM)، حدود ۲۵ درصد از کل عوارض گزارش شده دارویی مربوط به داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی می‌باشد.

از مهمترین تداخلات دارویی ضد التهاب‌های غیراستروئیدی شاید بتوان به کاهش اثر برخی داروهای ضد زیاده فشار خون و یا ضد نارسایی قلبی اشاره نمود.

طیف این عوارض گسترده بوده و شایع‌ترین آنها عبارتند از اختلالات گوارشی نظیر سوءهاضمه، اولسر پپتیک، عوارض کلیوی، عوارض پوستی و عوارض سیستم اعصاب مرکزی، عوارضی که با شیوع کمتر و یا به

صورت نادر گزارش شده‌اند عبارتند از اختلالات خونی مثل آنمی آپلاستیک، بعضی اختلالات پوستی نظیر اریتم مولتی فرم و کهیر - اختلالات کبدی، اختلالات نورولوژیک مثل سردرد، سرگیجه، تهوع (با مکانیسم مرکزی) و مننژیت آسپتیک. از مدتها پیش مسئله عوارض گوارشی این داروها معلوم و مشخص بوده است.

پروستاگلاندینهای E, I در محافظت از سلولهای مخاطی این مجرا در مقابل اسید معده نقشی حیاتی دارند. بنابراین ممانعت از ساخت این ترکیبات محافظ سلولی توسط داروهای شبه آسپرینی، منجر به آسیب دیدن این سلولها، اولسر، پرفوراسیون و خونریزی می‌گردد. این عارضه در بین افراد جوان و سالم خیلی شایع نیست ولی بیمارانی که سابقه ابتلا به اولسر دارند و سالمندان در معرض خطر بیشتری نسبت به ابتدا به این عارضه قرار دارند. اما عارضه سوءهاضمه گوارشی - عارضه‌ای بسیار شایع در بین مصرف کنندگان این گروه دارویی می‌باشد. مسئله بسیار مهمی که در سالهای اخیر توجه زیادی را جلب نموده، عوارض کلیوی داروهای شبه آسپرینی می‌باشد. پروستاگلاندینها در برقراری جریان خون مناسب کلیوی، فیلتراسیون گلومرولی و انتقالات آب و یونها در توبولهای کلیوی نقش مهمی دارند. لذا ممانعت از ساخته شدن این ترکیبات در محیط کلیوی می‌تواند منجر به بروز عوارض کلیوی گردد. از جمله عوارض گزارش



دردهای بعد از جراحی، دردهای سرطانی، پروتئین اوری، دیسمنوره و بالاخره جلوگیری از ساخته شدن لخته (آسپرین) به تایید رسیده است.

تداخلات دارویی

گزارشات متعددی پیرامون تداخلات دارویی این گروه با سایر گروه های درمانی وجود دارد. از مهمترین این تداخلات شاید بتوان به کاهش اثر برخی داروهای ضد زیادی فشار خون و یا ضد نارسایی قلبی اشاره کرد. بعضی از این داروها به خصوص ایندومتاسین می تواند اثر داروهای نظیر تیازیدها، فوروزماید، بتا-بلاکرها و وقفه دهندهای ACE را کاهش دهد.

آینده

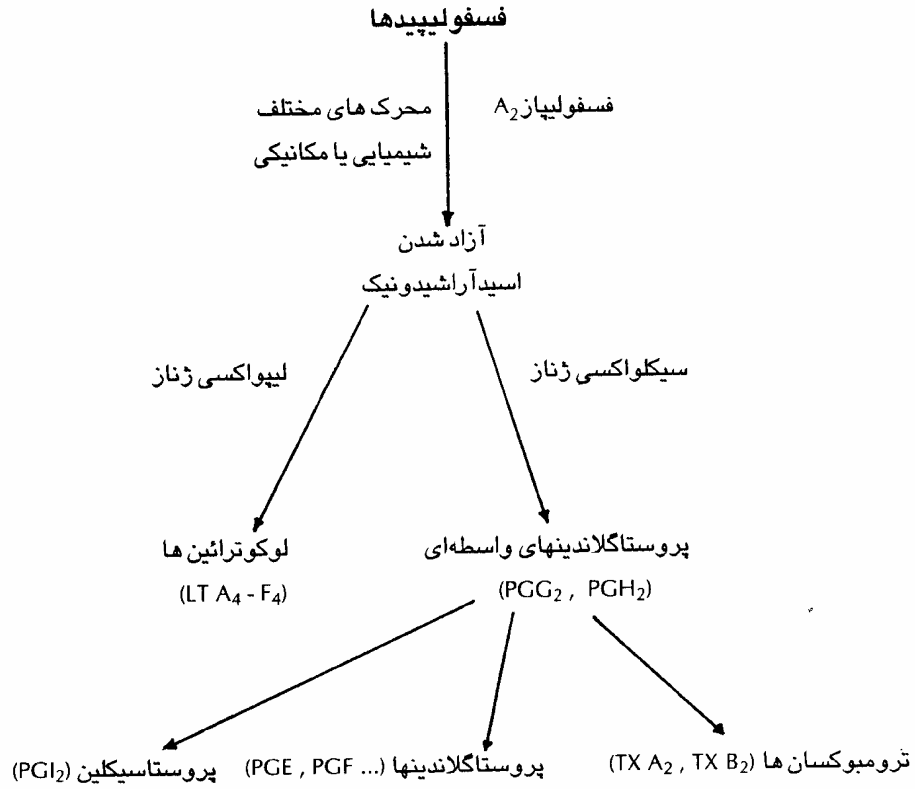
در سالهای اخیر با کشف این مهم که دو نوع متفاوت از آنزیم سیکلواکسی ژناز در بدن ساخته می شود، امید زیادی جهت دستیابی به داروهای ضدالتهابی اختصاصی پیداشده است. این دو نوع آنزیم را COX-1 و COX-2 نامیده اند. آنزیم COX-1 فرم طبیعی آنزیم است که در حالت سلامتی در ساخته شدن پروستاگلاندینها جهت تنظیم فعالیت های طبیعی سلول نقش دارد. در حالت سلامت، غلظت این آنزیم در بافت های مختلف بدن معمولاً در حد ثابتی می باشد، در حالیکه در همین حالت طبیعی میزان آنزیم نوع دوم یعنی COX-2 در بدن بسیار اندک می باشد. در حالت بیماری غلظت COX-2 برحسب نوع

شده می توان به اختلال در فیلتراسیون گلومرولی، نارسایی حاد کلیوی، ادم، نفریت سلولهای بینابینی، نکروز پاپیلری، نارسایی مزمن کلیوی و هیپرکالمی اشاره نمود.

کاهش فیلتراسیون گلومرولی به خصوص در افرادی که دچار هیپوولمی (کاهش حجم مایعات بدن) هستند به دلیل تخلیه نمک یا پائین بودن غلظت آلبومین مشهود می باشد. این عوارض در افراد مسن، بیماران با سابقه قبلی کلیوی، مبتلایان به آترواسکلروز، اختلالات کلیوی ناشی از بالابودن فشار خون و دیگر اختلالات کلیوی از اهمیت بیشتری برخوردار است. البته باید متذکر شد که پاسخدهی بیماران نسبت به اثرات درمانی و همینطور عوارض جانبی بسیار متفاوت است.

● در سال های اخیر با کشف این مهم که دو نوع متفاوت از آنزیم سیکلواکسی ژناز در بدن ساخته می شود، امید زیادی جهت دستیابی به داروهای ضد التهابی اختصاصی پیدا شده است. 66

از طرف دیگر امروزه این گروه دارویی نه تنها در بیماری های فوق الذکر بلکه در موارد دیگر نیز مورد استفاده قرار می گیرند و به طور کلی از نظر درمانی موارد استفاده از این گروه دارویی به شدت رو به افزایش است به طوری که در چند سال گذشته اثربخشی این داروها در تسکین



PG = پروستاگلاندین

LT = لوکو ترائین

TX = ترومبوکسان

شکل ۱: مسیر ساخته شدن ترکیبات مختلف از فسفولیپیدها



نیز اثر وقفه‌ای بیشتری بر COX-1 از خود نشان داده‌اند. در این میان پیروکسی‌کام، آسپرین، تولمتین و ایندومتاسین به ترتیب بیشترین تمایل را برای وقفه COX-1 از خود نشان داده‌اند. سپس براساس اطلاعات بدست آمده و با کشف ساختمان COX-2، ترکیباتی طراحی و ساخته شده‌اند که تمایلشان برای وقفه COX-2 بیشتر از COX-1 می‌باشد. بنابراین، این ترکیبات می‌بایست در انسان نیز ضمن دارا بودن اثرات درمانی، دارای حداقل عوارض باشند. از میان این ترکیبات می‌توان به اشاره SC-581, DUP-697, MELOXICAM نمود که از نظر طی مراحل آزمایشگاهی و مطالعات بالینی ترکیب آخر MELOXICAM تمامی راه را با موفقیت پیموده و تاکنون در چندین کشور اروپایی، نیز به ثبت رسیده است.

بنابراین به نظر میرسد که در آینده‌ای بسیار نزدیک، گروه دارویی جدیدی را در اختیار داشته باشیم که ضمن حفظ اثرات درمانی شبه آسپرینی‌ها، فاقد عوارض جانبی آنها باشند.

بیماری در نواحی مختلف بدن افزایش می‌یابد و موجب ظاهر شدن نشانه‌های بیماری می‌گردد. بنابراین جهت جلوگیری از اثرات COX-2 می‌بایست این آنزیم را دچار وقفه نمود. از نظر فارماکولوژیک تفاوت‌هایی بین COX-1 و COX-2 وجود دارد و این تفاوتها زمینه طراحی و ساخت داروهایی که بتوانند به طور اختصاصی COX-2 را مهار نمایند را فراهم ساخته است. این چنین دارویی با وقفه COX-2 از افزایش ساخت پروستاگلاندینها در حالات پاتولوژیک ممانعت کرده اما به علت تمایل پائین یا عدم تمایل برای وقفه COX-1، موجب بروز عوارض جانبی نخواهد گشت.

قبل از ساخت چنین دارویی ابتدا تک تک داروهای شبه آسپرینی موجود از نظر میزان تأثیر گذاری بر COX-1 و COX-2 مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج بدست آمده با تابلوی بالینی اثر بخشی - عوارض جانبی این داروها تطابق دارد، به این ترتیب که آندسته از داروهایی که در بیمار بیشترین یا شدیدترین عوارض جانبی را سبب می‌شوند در آزمایشگاه

منابع:

1. Brooks, p. m. & Day, R.G. O. : Nonsteroidal anti-inflammatory drugs - differences and similarities N.Engl.J.med. 324 : 1716 - 25,1991 .

2. Vane, J.R. & Botting, R.M. : New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs . Inflamm Res . 44 : 1 - 10, 1995 .

