فیبروز ریوی
و
درمان دارویی متداول آن

دکتر محمود قاضی خوانساری: گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
علی محمدی کرکانی: کارشناس ارشد سم‌شناسی بیمارستان تامین اجتماعی البرز، کرج

■ مقدمه

فیبروز به سبب تجمع فراوان پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی (ECM) که در ارگانیسم‌های چندسلولی به آن بافت همبندی می‌گویند، رخ می‌دهد. این رسوب شامل کلاژن، فیبرهای الاستیک، فیبرونکتین، لامینین و نیدوژن می‌باشد که کلاژن از همه مهم‌تر و فراوان‌تر می‌باشد. فیبروز می‌تواند در اغلب ارگان‌ها و بافت‌های بدن به وجود آید اما بیشتر کبد، کلیه‌ها، ریه‌ها و پوست را درگیر می‌نماید و هر ساله باعث رنج و عدم توانایی و مرگ میلیون‌ها قربانی در سراسر جهان می‌شود.

به علت این که درمان موثر و قاطعی، صرف نظر از راه‌های درمانی گران‌قیمت همانند پیوند عضو و دیالیز در مراحل پایانی نارسایی کلیوی، برای فیبروز وجود ندارد لذا تحقیقات بر روی طیف وسیعی از داروها برای اثبات خاصیت ضدفیبروزی در حال انجام است. در سال‌های اخیر به موازات پیشرفت در زمینه بیولوژی مولکولی، درمان‌های جدید ضدفیبروز در حال انجام می‌باشد (۱، ۱۰، ۳، ۲).

فیبروز ریوی یک بیماری ریوی مزمن همراه با فیبروز بینابینی است این بیماری دارای پیش‌آگهی بد و پاسخ ضعیف به درمان بوده

به‌طوری که مرگ و میر آن در حدود ۵۰ درصد در ۵ سال می‌باشد. (در مقایسه با سرطان پستان ۲۰ درصد در ۵ سال، سرطان پروستات ۱۵ درصد در ۵ سال، سرطان ریه ۸۵ درصد در ۵ سال و انفارکتوس میوکارد ۲۵ درصد در ۵ سال) (۷). عوامل پاتوبیولوژی متعددی در ایجاد آن نقش دارند. عواملی همچون آسیب ریوی ناشی از استنشاق ذرات، اشعه، داروها و بیماری‌های سیستمیک و ریوی، اختلالات بافت همبندی، سارکوئیدوز و عفونت‌هایی همانند سل، مایکوپلاسما پنوموکوزیس (جدول ۱). با این وجود عموم محققین اعتقاد دارند که در فیبروز ریه زمینه ژنتیکی به همراه یک بیماری زمینه‌ای فرد را مستعد بیماری می‌نماید (۱، ۲، ۳).

■ بیماری‌زایی فیبروز ریوی

علی‌رغم گستردگی و گوناگونی عوامل ایجاد کننده فیبروز ریوی، بیماری‌زایی این عوامل با تابلوی کلنیکی و پاتوبیولوژیکی یکسانی همراه است. امروزه اعتقاد بر این است که شروع فیبروز معمولاً از یک آسیب ایجاد شده توسط عواملی همانند عفونت‌های حاد و مزمن، دیابت، افزایش فشار خون، خود ایمنی، مواد شیمیایی سمی و داروها، ذرات محرک و تروما است که باعث ارتشاح سلول‌های التهابی به همراه سیتوکاین‌ها و پروتئین‌های موجود در خون به فضای بینابینی می‌شود. مطالعات میکروسکوپ الکترونی نشان‌دهنده آن است که آسیب اندوتلیال عروق و اپی‌تلیال بافت ریه از اولین اختلالات قابل مشاهده است که منجر به

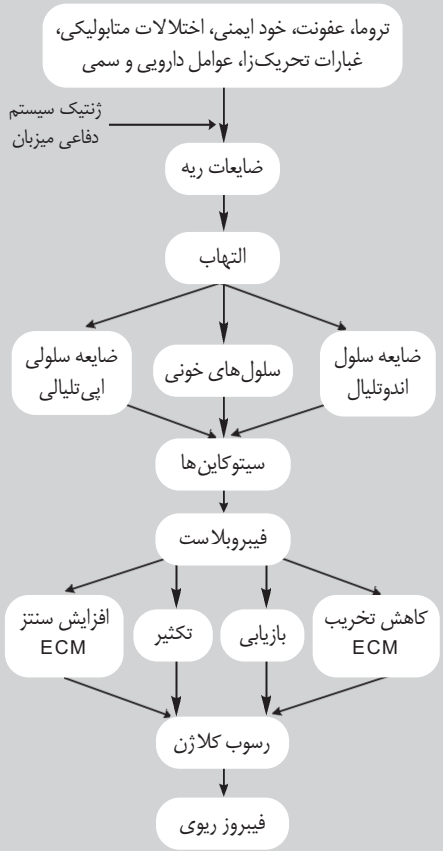
جدول ۱ ـ عوامل به‌وجود آورنده فیبروز ریوی

مشکوک	اثبات شده	عامل
ویروس‌های هپاتیت C و اپشتن بار	سل، هیستوپلاسموزیس، سرخک	عفونی باکتریایی، قارچی، ویروسی
سندرم هرمانسکی ـ پودلاک (HPS)	اورمی	متابولیکی
واکنش‌های آلرژیکی (Atopy)	کلاژن القا شده توسط آرتریت (CIA) فامیلیال	ژنتیکی
	کارسینومای آلوئولاری	بدخیمی
	تشعشع	فیزیکی
	بلئومایسین، آمیوداروون	دارویی
آلودگی هوا؟	سیلکوزیس، آزبستوزیس	ذرات آلی و غیرآلی تنفسی
آنتی‌بادی‌های ضدآلوئولی در التهاب آلوئولی فیبروزی با منشا نامشخص (CFA)	آرتریت روماتویید منجر به فیبروز	خود ایمنی
	سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS)، نقص بطن چپ	همودینامیکی

التهاب و ادم ریوی می شود (۱، ۱۰). سیتوکائین های محلول در خون به همراه سیتوکائین های آزاد شده توسط سلول های التهابی ـ پلاکت فعال شده، منوسیت، ماکروفاژ، ائوزینوفیل و نوتروفیل ـ به فضای بینابینی نفوذ کرده و باعث تحریک و فعال شدن فیبروبلاست ها و سایر سلول های تولیدکننده کلاژن برای بازیابی، تکثیر و تولید کلاژن می شوند. تولید و تجمع نامناسب کلاژن در فضای بینابینی باعث تجمع و تراکم فیبروتیک در محل ضایعه می شود (شکل ۱).

با توجه به این که تبادلات گازی در میان فضای آلوئولاری و مویرگ های ریوی به وسیله یک انتشار مثبت رخ می دهد و ظرفیت آن متناسب با ضخامت فضای آلوئولی ـ مویرگی که در حدود ۵۰۰ nm است، می باشد لذا افزایش ضخامت این فضا به علت جایگزین شدن بافت فیبروز بدون عملکرد، باعث کاهش انتقال گازهای خون و ایجاد هایپوکسی در این بیماران می شود (۱).

شکل ۱ ـ مراحل ایجاد فیبروز ریوی (۱۰، ۲، ۱)



■ سیتوکاین های دخیل در فیبروز ریوی شامل موارد ذیل می باشد

PDGF: (فاکتور رشد مشتق از پلاکت)

TGF–β: (فاکتور مبدل رشد β در سه ایزوفرم)

CTGF: (فاکتور شد همبند)

EGF: (فاکتور رشد اپی درمال)

TGF–α: (فاکتور رشد مبدل α)

bFGF: (فاکتور رشد فیبروبلاستی اصلی)

IGF: (فاکتور رشد شبه انسولینی)

IL1: (اینترلوکین I)

ET1, 2, 3: (اندوتلین ها)

ATII: (آنژیوتانسین II)

در ریه طبیعی بین سیتوکاین های تحریک کننده کلاژن و سیتوکاین های مهاری تعادل وجود دارد اما در فیبروز ریه این تعادل به سمت سیتوکاین های تحریکی سوق پیدا می کند و یا این که ممکن است نقصی در ژن سرکوب کننده فیبروژنز ایجاد شود. در روند فیبروز ریوی شناخت کمتری درباره نقش راه های مهاری

همانند تخریب اجزای ماتریکسی به وسیله مهار کننده های بافتی متالوپروتئازها (MPPs) ، مهار کننده های سنتز کلاژن، مهار کننده های سنتز سیتوکاین های محرک فیبروز و سیتوکاین های مهاری بالقوه همانند PGE2 وجود دارد و تحقیقات در این زمینه ادامه دارد (۱، ۵، ۱۰).

■ متابولیسم کلاژن

در حدود ۱۹ نوع کلاژن شناخته شده است تمامی آن ها دارای ساختمان مارپیچی سه تایی تکرار شونده (Gly–X–Y)n هستند. پرولین در X و هیدروکسی پرولین در Y قرار می گیرند اما اسیدهای آمینه دیگری هم می توانند جایگزین شوند. ۱۱ نوع کلاژن در ریه وجود دارند که اغلب از نوع I و III هستند. ۹۰ درصد از رشته های فیبری بینابینی از نوع I و III با نسبت دو به یک می باشند. کلاژن نوع IV بیشتر در غشا پایه آلوئولی ـ مویرگی وجود دارد و انواع دیگر کلاژن در مقادیر کم و با توزیع نامشخص در ریه وجود دارند (۱، ۳).

در مراحل ابتدایی فیبروز، افزایش نسبی در کلاژن نوع III نسبت به نوع I مشاهده می شود اما در فیبروز پایدار افزایش کلاژن نوع I دیده می شود. این تغییرات نوع کلاژن در بیماری زایی فیبروز اهمیت نداشته و تنها افزایش مقدار کمی کلاژن دارای اهمیت می باشد. افزایش ساخت کلاژن از چندین راه مختلف از جمله اندازه گیری افزایش مقدار پپتید پروکلاژن، اندازه گیری افزایش میزان ظهور ژن کلاژن نوع I و اندازه گیری میزان C ترمینال پپتید پروکلاژن قابل بررسی می باشد. سنتز و تخریب کلاژن به صورت مداوم و پیوسته بوده لذا همیشه در حال تعادل است. فیبروبلاست ها تولید کننده اصلی کلاژن در ریه می باشند اگر چه سلول های اندوتلیالی، سلول های اپی تلیالی، سلول های آلوئولاری نوع II و سلول های ماهیچه ای صاف هم قابلیت تولید کلاژن را دارا هستند. افزایش تعداد فیبروبلاست ها را هم در مدل های انسانی و هم در مدل های حیوانی در مراحل مختلف فیبروز ریوی شاهد هستیم. بنابراین تجمع کلاژن در نواحی فیبروزی به علت تکثیر فیبروبلاست ها و یا افزایش تولید کلاژن به وسیله سلول های ساکن و یا سلول های مهاجر به ناحیه آسیب دیده می باشد.

■ سیتوکاین های دخیل در فیبروز ریوی

همان گونه که قبلاً اشاره شد این واسطه ها توسط سلول های ایمنی در حال گردش همانند مونوسیت ها، نوتروفیل ها، لنفوسیت ها و ائوزینوفیل ها، همچنین توسط سلول های ایمنی ساکن در ریه همانند ماکروفاژها، سلول های اپی تلیال ریوی و سلول های اندوتلیالی آزاد می شوند. عملکرد اتوکرینی و پاراکرینی این واسطه های پلی پپتیدی محلول، نقش مهمی در کنترل و فعالیت های فیبروبلاست ها در vitro in داشته و می تواند در فهم پاتوژنز بیماری فیبروز ریوی کمک نماید (۱، ۲، ۳، ۵، ۱۰).

■ فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF)

این واسطه باعث تحریک تکثیر فیبروبلاست ها می شود. از خنثی سازی آنتی بادی های ضد PDGF برای اثبات فعالیت

فیبروژنیک آن در بیماری های گلومرول اسکلروزیس استفاده می شود. استفاده از این آنتی بادی ها ممکن است در محدود کردن زخم موضعی بعد از ضربه یا سوختگی مفید باشد ولی در درمان فیبروز مزمن در یک اندام اصلی موثر نخواهد بود. مهار روند سیگنال نسخه برداری که پس از اتصال PDGF به گیرنده اختصاص خود بر سطح فیبروبلاست صورت می گیرد، کار جدیدی در درمان فیبروز می باشد.

■ فاکتور مبدل رشد β (TGF-β)

این سیتوکاین دارای سه ایزوفرم β1، β2، β3 بوده و در مراحل فیبروز نقش مهمی را ایفاد می کند. β3 دارای عملکرد متفاوتی نسبت به بقیه بوده و دارای خاصیت ضدزخم با مکانیسم ناشناخته است. TGF-β باعث افزایش نسخه برداری ژن پروکلاژن، افزایش پایداری mRNA، کاهش تخریب داخل سلولی کلاژن، کاهش تخریب خارج سلولی کلاژن به وسیله مهار ترکیبات کلاژناز و تحریک ترکیبات مهاری متالوپروتئازها می شود.

■ فاکتور رشد بافت همبند (CTGF)

ظهور ژن CTGF تحت القا TGF-β1 صورت می گیرد. CTGF واسطه فعالیت های میتوژنتیک و کیموتاکسی بوده و در حین بهبودی زخم در محل فیبروز به میزان زیادی تشکیل می شود.

■ فاکتور رشد اپی درمال (EGF)

نقش EGF در روند فیبروز هنوز به طور کامل مشخص نشده است اما ممکن است در افزایش تکثیر فیبروبلاست ها و تجمع کلاژن در زخم نقش داشته باشد.

■ فاکتور رشد شبه انسولینی (IGF-1)

این سیتوکاین سبب تحریک سنتز کلاژن می شود. مسئول فعالیت میتوژنتیک فیبروبلاست ها در (Alveolar Lavage Broncho) BAL بیماران مبتلا به اسکلروزیس سیستمیک می باشد.

■ اندوتلین ها (ET)

این سیتوکاین ها دارای خاصیت فیبروژنیک به همراه خاصیت انقباض عروقی قوی هستند و باعث افزایش سنتز کلاژن و کاهش سنتز کلاژناز می شوند.

■ آنژیوتانسین II (ATII)

آنژیوتانسین II پپتید اصلی در سیستم رنین - آنژیوتانسین (RAS) می باشد. احتمال فیبروژنیک بودن ATII برای اولین بار در مطالعات پاتولوژیکی هایپرتروفی بطن چپ مطرح شد. هایپرتروفی بطن چپ در اثر فیبروز بینابینی شدید در قلب ایجاد می شود که به دنبال آن قدرت انقباضی میوکارد کاهش می یابد. در موش هایی که به دلیل هایپرتروفی بطن چپ دچار افزایش فشار خون هستند می توان با استفاده از مهار کننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین همانند کاپتوپریل و لیزینوپریل از فیبروز پیشگیری نمود.

آنژیوتانسین II علاوه بر تاثیر در افزایش

فشار خون، مستقیماً فیبروژنیک می‌باشد. این اثر آنژیوتانسین II به واسطه TGF-β صورت می‌گیرد. اثر فیبروژنیک آنژیوتانسین II توسط مسدود کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین II و سارالاسین (Saralasin) به طور نسبی کنترل می‌شود.

■ داروهای ضد فیبروز (۲، ۳، ۴، ۶، ۸، ۹، ۱۰)

با توجه به مراحل روند ایجاد فیبروز تحقیقات متعددی بر روی داروهای موثر بر فیبروز انجام شده است. این داروها می‌توانند از راه‌های مختلف شامل محدود کردن آسیب‌های پروتئولیتیک و اکسیداتیو، مهار کردن مهاجرت سلول‌های التهابی به ریه، مهار سنتز کلاژن و مهار واسطه‌های التهابی عمل نمایند (جدول ۲).

■ کلشی‌سین (Colchicine)

کلشی‌سین یک آلکالوئید گیاهی حاصله از colchicine autumnale می‌باشد و جهت درمان

جدول ۲ ـ درمان‌های دارویی جدید فیبروز ریوی (۱۰)

گروه	مثال
آنتی اکسیدانت	Ambroxol - SOD - NAC
مهارکننده پروتئازی	Blmh - TIMP - SLPI
تعدیل‌کننده سیتوکائینی	Il_{10} - INF-γ anti - MIP 2 antibody
مهارکننده مولکول‌های چسبنده	Anti - CD_{40} antibody - anti - ICAM - 1 antibody
داروهای ضدالتهاب جدید	Diphosphoate
داروهای ضدفیبروتیک	کلشی‌سین ـ پرفنیدون
مهارکننده فاکتورهای رشد	مهارکننده PDGF ـ رسپتور محلول Smad7 - TGF
تخریب‌کننده بافتی	تورین ـ نیاسین ـ HGF - KGF
مهارکننده آپوپتوزیس	HMG - Coa reductase Inhibitor - ACEi anti Fas Ligand antibody
ژن درمانی	IPF - related genetic factors

NAC: N ـ استیل سیستئین
KGF: Keratinocyte Growth Factor
IL: اینترلوکین
ICAM: Intercellular Adhesion Molecule
HGF: فاکتور رشد هپاتوسیتی
HMG-Coa: ۳ ـ هیدروکسی ـ ۳ متیل گلوتارتیل کوآنزیم A
TIMP: Tissue Inhibitor of Metaloprotease
IPF: Interstitial Pulmonary Fibrosis
SLPI: Secretory Leuko Proteinaseinhibitor
INF: اینترفرون
SOD: سوپراکسید دیسموتاز
ACE: آنزیم مبدل آنژیوتانسین
PDGF: فاکتور رشد مشتق از پلاکت
Blmh: Bleomycin Hydrolase
MIP: Macrophage Inflammatory Protein

نقرس به‌کار می‌رود. خواص ضد فیبروزی کلشی‌سین از طریق مهار سنتز کلاژن و مهار فاکتورهای رشد مورد نیاز تکثیر فیبروبلاست ها می باشد. کلشی سین گیرنده های TNF-α موجود بر روی ماکروفاژها را Down Regulate کرده و التهاب ناشی از فیبروز را کاهش و همچنین فعالیت TNF را تنظیم می‌نماید. کلشی‌سین همچنین در vitro in مانع کموتاکسی فیبروبلاست ها و در نتیجه باعث کاهش حرکت سلول های مزانشیالی در فضای آلوئولی می شود. کلشی سین فعالیت آنزیم های مرتبط با سنتز کلاژن (آنزیم لیزیل اکسیداز و پرپیل هیدروکسیلاز) و آنزیم کلاژناز را کاهش می‌دهد. از دیگر اثرات مهم این دارو می‌توان به کاهش تجمع هیدروکسی پرولین در ریه اشاره نمود. دوز مصرفی آن روزانه ۰/۶ - ۱۲ میلی‌گرم از راه خوراکی می‌باشد.

■ فاکتور رشد هپاتوسیت (HGF) Hepatocyte Grouth Factor

HGF دارای دو قسمت α و β بوده و توسط سلول های مزانشیالی تولید می شود. این سیتوکاین یک ماده میتوژنیک قوی جهت رشد هپاتوسیت ها می باشد. سطح HGF در مایع BAL مبتلایان به فیبروز ریوی ایدیوپاتیک (IPF) نسبت به افراد سالم افزایش یافته است همچنین طی تحقیقات انجام شده درمان هم‌زمان IFN-γ با HGF می‌تواند جهت آسیب های ریوی حاد موثرتر باشد. HGF یک داروی جدید جهت درمان فیبروز ریه بوده و تحقیقات بر روی آن ادامه دارد.

■ پروستاگلاندین E2 (PGE2) E2 Prostaglandine

PGE2 می‌تواند موجب مهار لکوسیت ها، لنفوسیت ها و فیبروبلاست ها در مراحل آسیب ریوی و التهابی شده و باعث ترمیم شود. طی تحقیقات انجام شده سطح PGE2 در مایع BAL مبتلایان به IPF نسبت به افراد سالم پایین‌تر بوده و ممکن است با افزایش سطح PGE2 بر روی آسیب های ریوی اثر حفاظتی داشته و باعث کاهش فیبروز ریوی شود.

■ تورین و نیاسین Taurine / Niacin

نیاسین می‌تواند از تخریب ریه و فیبروز ریوی حاصله از پاراکوات و بلئومایسین جلوگیری نماید. همچنین تورین و نیاسین می‌تواند از طریق کاهش mRNA پروکلاژن باعث کاهش تجمع کلاژن در فیبروز ریوی حاصله از بلئومایسین شوند.

■ لوواستاتین Lovastatin

لوواستاتین یک مهار کننده HMG-COA ردوکتاز بوده و در درمان هایپرکلسترمی کاربرد دارد. طی تحقیقات به عمل آمده لوواستاتین می‌تواند باعث آپوپتوزیس فیبروبلاست های طبیعی و فیبروژنیک بشود که این عمل ممکن است جهت مهار پرولیفراسیون فیبروبلاست ها و تولید کلاژن به‌کار گرفته شود.

■ N استیل سیستئین (N-Acetylcysteine) (NAC)

NAC از طریق تحریک سنتز گلوتاتیون که

آنتی اکسیدانت اصلی ریه می باشد اثر ضد فیبروزی خود را اعمال می کند. همچنین NAC می تواند باعث مهار فاکتورهای رشد و کاهش تکثیر فیبروبلاست ها در in vitro شود. دوز این دارو روزانه ۱۸۰۰ میلی گرم از راه خوراکی می باشد.

■ مهار کننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE i)

مهار کننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین با مهار این آنزیم باعث کاهش سطح آنژیوتانسین II می شوند که آنژیوتانسین II محرک تکثیر فیبروبلاست ها از طریق TGF-β می باشد. طی تحقیقات متعددی که صورت گرفته ملاحظه شده که فیبروز ریوی ایجاد شده توسط بلئومایسین با ACEi ها در موش سوری کاهش یافته است همچنین کاپتوپریل می تواند باعث کاهش فیبروز ریوی ایجاد شده توسط Monocrotaline و مهار تجمع کلاژن و ماست سل ها در ریه آسیب دیده توسط اشعه شود. کاهش فیبروز ریوی توسط کاپتوپریل می تواند به علت جلوگیری از آپوپتوزیس سلول های اپی تلیال ریوی باشد (۶).

■ آنتاگونیست های رسپتورهای اندوتلین

Bostentan یک نوع آنتاگونیست رسپتورهای اندوتلین می باشد که در درمان IPF مصرف دارد. هم اکنون تحقیقاتی بر روی این دارو جهت درمان فشار خون بالا و محافظت در برابر گلومرول اسکلروزیس در موش صحرایی در حال انجام می باشد.

■ اینترفرون ها

اینترفرون ها مولکول های پلی پپتیدی هستند که برای اولین بار به خاطر توانایی در درمان عفونت های ویروسی به کار برده شدند. به دلیل تفاوت گیرنده های اینترفرون α و β با γ این دو دسته جداگانه مورد بررسی قرار می گیرند ولی همه آن ها دارای خواصی از قبیل جلوگیری از تکثیر سلولی و افزایش تولید کلاژناز هستند.

■ اینترفرون β_1a

INF-β_1a باعث مهار تکثیر کموتاکسی و تولید کلاژن فیبروبلاست های انسانی در in vitro می شود. INF-β_1a همچنین با تولید کلاژناز باعث کاهش تجمع کلاژن و با مهار تجمع شبکه کلاژن باعث جلوگیری از فیبروز مجدد ریوی می شود. دوز این دارو ۶۰ ـ ۱۵ میکروگرم دو بار در هفته می باشد.

■ اینترفرون γ

INF-γ ترجمه ژن TGF-β را مهار کرده و باعث محدود شدن تکثیر فیبروبلاست ها و مهار سنتز کلاژن در in vitro می شود. فیبروبلاست های ریه انسان در پاسخ به INF-γ به صورت وابسته به دوز، سنتز کلاژن را کاهش می دهند. همچنین IFN-γ می تواند به عنوان فاکتور پیشرفت فیبروبلاست ریه انسان باشد و همان گونه که ملاحظه می شود اثرات میتوژنیک IFN-γ بر روی تکثیر فیبروبلاست ها وابسته به وجود و یا عدم وجود سایر فاکتورها می باشد. تجویز روزانه IFN-γ به موش سوری تحت درمان با بلئومایسین سبب کاهش ظهور

TGF-β، پروکلاژن، ظهور mRNA کلاژن نوع III و I و کاهش تجمع هیدروکسی پرولین می‌شود. دوز این دارو ۲۰۰ ـ ۱۰۰ میکروگرم سه بار در هفته و به‌صورت تزریق زیر جلدی می‌باشد.

■ پنی سیلامین (d-Penicillamine)

ایزومر D پنی سیلامین یک شلاته کننده بوده و خاصیت ضد فیبروزی آن از طریق سرکوب فعالیت T-cell ها، مهار کموتاکسی نوتروفیل ها و مونوسیت ها، اختلال در سنتز کلاژن از طریق ایجاد اتصالات فرعی و گلیکوزیلاسیون کلاژن می‌باشد. به دلیل این که می‌توانند در بعضی از افراد تحت درمان عوارض جانبی شدیدی ایجاد نماید لذا بایستی با احتیاط تجویز شود. دوز مصرفی آن روزانه ۱۵۰۰ ـ ۷۵ میلی‌گرم از راه خوراکی می‌باشد.

■ پرفنیدون (Pirfenidone)

این دارو از داروهای جدید ضد فیبروز می‌باشد. مطالعات متعدد in vitro نشان‌دهنده خاصیت ضد فیبروزی آن می‌باشد. این دارو از طریق مهار سنتز کلاژن وابسته TGF-β، کاهش تولید ماتریکس خارج سلولی، توقف اثرات میتوژنیک سیتوکاین‌های پروفیبروتیک و مهار تکثیر فیبروبلاست‌ها دارای اثر ضد فیبروزی است. پرفنیدون باعث کاهش تجمع هیدروکسی پرولین در ریه موش‌های سوری که سیکلوفسفامید دریافت کرده‌اند پس از ۲۱ روز می‌شود.

همچنین در هامسترهایی که هم زمان پرفنیدون و بلئومایسین دریافت کرده‌اند نسبت به آن‌هایی که فقط بلئومایسین دریافت نموده‌اند کاهش فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دسموتاز و میلواکسیداز را شاهد هستیم که این امر نشان دهنده خواص ضد التهابی و آنتی اکسیدانی این دارو هم می‌باشد. حداکثر دور روزانه این دارو ۳۶۰۰ میلی‌گرم از راه خوراکی می‌باشد.

■ ریلکسین (Relaxin)

Relaxin در زمان حاملگی توسط Loteum Corpos و جفت ترشح می‌شود و باعث شل شدن ناحیه عانه و تسهیل عمل زایمان می‌شود.

Relaxin باعث مهار TGF-β و افزایش میزان کلاژناز می‌شود. همچنین در طی تحقیقات جهت درمان اسکلرو درما استفاده شده است.

■ دکورین (Decorine)

دکورین یک پروتئو گلیکان بوده که به TGF-β متصل شده و مانع عمل و فعالیت آن می‌شود. این ویژگی سبب شده که از دکورین تغییر یافته انسان در درمان فیبروز ریوی مزمن استفاده شود (۳).

■ مهار کننده گیرنده اختصاصی تیروزین کیتازها (RDTKs)

مجموعه‌ای از ترکیبات با وزن مولکولی پایین به نام Tyrphostins باعث مهار گیرنده PDGF یا EGF و مهار تیروزین کیتاز می‌شود. اخیراً ترکیباتی به نام Anilinoquinazoline-4 قادر به مهار کردن رسپتور EGF تیروزین کیناز بوده

و مانع تکثیر سلول های KB محیط کشت که قبلاً با EGF تحریک شده بودند، می شوند. محدوده وسیعی از مصرف درمانی RSTKs وجود دارد که می تواند در درمان فیبروز نیز به کار روند (۳).

منابع

1. Marshall, RP. Mc Anulty, RJ. Laurent, GJ. The Pathogenesis of Pulmonary Fibrosis: is there a Filasis Gene? Int. J. Biochem. Cell Biol. 1997; 29(1): 107-120.

2. Franklin, TJ. Therapeutic Approaches to organ Fibrosis. Int. J. Biochem. Cell Biol. 1997; 29(1): 79-89.

3. Fanklin, TJ. Current Approaches to the therapy of Fibrotic Diseases. Biochemical Pharmacology. 1995; 49(3): 267-273.

4. Lasky, JA. Ortiz, LA. Anti fibrotic therapy for the Teatment of pulmonary Fibrosis. Am. J. Med. Sci. 2001; 322(4): 213-211.

5. Coker, RK. Laverent, GJ. Pulmonary Fibrosis; Cytokines in the balance. Eur. Respir. J. 1998; 11: 1218-1221.

6. Wurfel, M. Raghu, G. Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: New Directions. http://www.chestnet.org/education/online/pccu/vol 16/Lessons 13.php.

7. Mason, RJ. Schwarz, MI. Hunninghake, GW. Musson, RA. Pharmacological Therapy for idioparthic pulmonary Fibrosis past, present, and Future. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 1771-1777.

8. Goldstein, RH. Fine, A. Potential Therapeutic Initiatives for Fibrogenic Lung Diseases. The Cardiopulmonary and critical care joural. 1995; 108(3): 848-855.

9. Acharya, PS. Zisman, DA. Antifibrotic therapy for pulmonary Fibrosis. Clin. Pulmonary Med. 2001; 8(6): 327-334.

10. Kuwano K. Hagimoto, N. Hara, N. Molecular Mechanisms of Pulmonary Fibrosis and Current Treatment. Current Molecular Medicine. 2001; (1): 551-573.