

داروهای جدید تضعیف کننده سیستم ایمنی

دکتر لیلا مُعزّی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه

در سال‌های اخیر تعداد زیادی از مولکول‌های کوچک و بزرگ کشف شده، به عنوان داروهای تضعیف کننده ایمنی جدید در پیوند اعضا مورد استفاده قرار گرفته‌اند. در این مقاله داروهای مایکوفنولات موفتایل، لفلونرماید، سیرولیموس و تاکرولیموس که در بیماران خاصیت تضعیف کننده سیستم ایمنی دارند، مورد بحث و بررسی قرار خواهد گرفت.

در درمان‌های معمول تضعیف سیستم ایمنی، عموماً موجب کاهش دفع پیوند، همراه با افزایش بروز عفونت و بدخیمی است. اما داده‌های آماری حاصل از فاز III داروهای مذکور نشان می‌دهد کاهش دفع حاد پیوند در این داروها در سال اول پس از پیوند، با افزایش بروز عفونت و بدخیمی همراه نبوده است. چون اغلب

داروهای جدید با مکانیسم‌های متفاوت عمل می‌نمایند، طبیعتاً سمیت‌های متفاوتی نیز خواهند داشت. از این رو، مصرف هم‌زمان این داروها، فرصت استفاده از ترکیباتی را می‌دهد که مسیرهای مختلف ایمنی را مهار نموده‌اند، در حالی که سمیت آن‌ها با یکدیگر هم‌پوشانی ندارد. به این ترتیب گسترش داروهای جدید پزشکان را قادر خواهد ساخت تا درباره هر بیمار، رژیم درمانی خاص آن بیمار را تعیین نمایند (۱).

مایکوفنولات موفتایل

(Mycophenolate) (Mofetil) (Cellcept®)

مایکوفنولیک اسید (MPA) برای اولین بار در سال ۱۸۹۶ از کشت پنی سیلیوم به دست آمد، سپس اثرات ضد قارچ، ضد باکتری، ضد تومور و ضد پسونریازیس این دارو آشکار گردید، اما

هیچ کدام منجر به استفاده کلینیکی نگردید. پس از آن استر MPA، مایکوفنولات موفتایل (MMF) که فراهمی زیستی بیشتری نسبت به MPA دارد اثرات امیدوارکننده‌ای در پیوند کلیه و کبد از خود نشان داد. MMF در سال‌های ۱۹۹۵ و ۱۹۹۸، به ترتیب جهت استفاده در دفع حاد پیوند آلوگرافت کلیه و قلب توسط FDA مورد تأیید قرار گرفت. علیرغم حضور داروهای جدید پورینی و پیریمیدینی، در حال حاضر MMF، مهم‌ترین کاندیدا در جایگزین شدن به جای آزاتیوپرین می‌باشد.

فارماکوکینتیک

MMF، ۲-مورفولین اتیل استر MPA یک پیش دارو بوده، در فرم خوراکی به سرعت و به‌طور کامل توسط استرازهای پلاسما به متابولیت فعال خود MPA هیدرولیز می‌شود. MMF به‌طور کامل در الکل محلول بوده و همچنین کمی محلول در آب می‌باشد. حجم توزیع این دارو در تجویز خوراکی یا وریدی ۲/۶ L/kg می‌باشد. MPA، تقریباً به‌طور کامل (۹۹ درصد) به آلبومین پلاسما متصل شده، در کبد به وسیله آنزیم اوریدین دی‌فسفات-گلوکوزونوزیل ترانسفراز به مایکوفنولیک اسید گلوکوزونید (MPAG) متابولیزه می‌شود که از نظر فارماکولوژیکی فعالیت کمی دارد. تقریباً ۸۷ درصد دارو از کلیه و ۶ درصد از مدفوع دفع می‌شود (۱). MPA، چرخه روده‌ای-کبدی دارد که منجر به سمیت این دارو در دستگاه گوارش می‌شود. MPAG به‌وسیله آنزیم‌های مخاطی و فلور روده به MPA تبدیل شده و بازجذب می‌گردد که باعث افزایش غلظت ثانویه در مطالعات فارماکوکینتیک پس از ۶ تا ۱۲ و ۲۴ ساعت می‌شود.

نیمه عمر نهایی MPA با در نظر گرفتن چرخه روده‌ای-کبدی ۱۵/۸ ساعت می‌باشد (۱).

اشکال دارویی

MMF به‌صورت قرص‌های ۵۰۰ mg و کپسول‌های ۲۵۰ mg و در فرم داخل وریدی به‌صورت ملح هیدروکلراید موجود است (۲).

مکانیسم عمل

MPA، مهارکننده انتخابی غیر رقابتی و برگشت‌پذیر آنزیم اینوزین منوفسفات دی‌هیدروژناز (IMPDH)، آنزیم حیاتی در بیوسنتز de novo گوانوزین تری‌فسفات می‌باشد. مهار IMPH سبب تخلیه نوکلئوتید گوانین می‌شود. لنفوسیت‌های در حال رشد از این جهت که کاملاً به هر دو مسیر بیوسنتز پورین یعنی مسیر de novo و Salvage وابسته هستند، با اکثر سلول‌های دیگر که می‌توانند تنها با مسیر Salvage فعالیت خود را حفظ کنند متفاوت می‌باشند. بنابراین MPA یک مهارکننده بسیار اختصاصی لنفوسیت است. MPA، پرولیفراسیون لنفوسیت‌های B و T را مهار می‌کند (۱) که با اضافه نمودن گوانین، گوانوزین یا دیوکسی‌گوانوزین خارجی، منابع GTP و dGTP بازسازی شده، این اثر مهار بر داشته می‌شود. تاکنون دو ایزو فرم از آنزیم IMPDH (نوع I و II) شناسایی گردیده است. نوع I به‌صورت ساختمانی بیان شده، در سلول‌های نرمال در حال استراحت وجود دارد در حالی که نوع II به‌طور انتخابی در سلول‌های سرطانی و در حال تکثیر مشاهده می‌شود. MPA و MPAG هر دو ایزو فرم آنزیم را مهار می‌کنند.

تخلیه ذخیره GTP در لنفوسیت و منوسیت باعث مهار گلیکوزیلاسیون گلیکوپروتئین‌های

غشای حاوی گروهای فوکوز و مانوز می‌شود. این عمل منجر به کم شدن اثر مولکول‌های چسبیده (adhesion molecules) شده که این مولکول‌ها برای حضور گلبول‌های سفید در محل التهاب یا دفع پیوند ضروری می‌باشند. به علاوه در موش سوروی و صحرایی نشان داده شده است که MMF به صورت وابسته به دوز باعث مهار تشکیل آنتی‌بادی می‌شود. همچنین به نظر می‌رسد کاهش پرولیفراسیون ماهیچه صاف و اندوتلیال سل در جلوگیری از دفع مزمن پیوند MMF نقش داشته باشد (۲).

مصرف کلینیکی

MMF به همراه مهارکننده‌های کلسی نورین و پردنیزون (اما نه با آزاتیوپرین) در پیوند مورد استفاده قرار می‌گیرد. با وجود این که این دارو با سیرولیموس هم می‌تواند مصرف شود، تداخل دارویی نیاز به مونیتورینگ دقیق غلظت دارو دارد. در پیوند کلیه این دارو به میزان یک گرم به صورت خوراکی یا داخل وریدی، ۲ بار در روز استفاده می‌شود. در بیماران پیوند کلیه آفریقایی - آمریکایی و همچنین پیوند قلب، این دارو به میزان ۱/۵ گرم دو بار در روز مصرف می‌شود (۳).

مطالعات کلینیکی، نتایج امیدوار کننده‌ای از مصرف این دارو در پیوند پانکراس - کلیه، پیوند کبد و پیوند ریه، ترمبوسیتوپنی اتوایمون، آرتریت روماتوئید، واسکولیت، بیماری کرون، سیروز صفراوی اولیه، پسوریازیس و میاستنی گراویس ارائه نموده است که مصرف این دارو در این بیماری‌ها در مرحله تحقیقات می‌باشد (۲).

عوارض جانبی

عمده‌ترین عوارض جانبی این دارو،

اختلالات گوارشی شامل اسهال، درد شکم، تهوع و استفراغ می‌باشد. این عوارض با دوز دلو در ارتباط بوده، به سرعت پس از کاهش دوز بهبود می‌یابد. عوارض جانبی معمولاً مدت کوتاهی پس از درمان با MMF آغاز می‌شود. لوکوپنی - آنمی و افزایش بروز بعضی عفونت‌ها به خصوص سپزیس با سیتومگالوویروس از جمله عوارض این دارو می‌باشد (۲).

تداخلات دارویی

تجویز هم‌زمان آن‌تی‌اسیدهای حاوی آلومینیوم یا منیزیم هیدروکسید منجر به کاهش جذب MMF شده و نباید هم‌زمان مصرف شوند. کلستیرآمین یا دیگر داروهایی که بر چرخه روده‌ای - کبدی اثر می‌گذارند، باعث کاهش غلظت پلاسمایی MPA می‌شود. آسیکلوویر و گانسیکلوویر ممکن است با MPAG، در ترشح توپولار کلیوی رقابت کنند که می‌تواند باعث افزایش غلظت MPAG و همچنین داروهای ضد ویروس در خون گردد (۳).

تاکرولیموس (FK 506) (Tacrolimus)

اثر ایمنولوژیکی تاکرولیموس، دارویی که از *Streptomyces tsukubaensis* به دست می‌آید، برای اولین بار در سال ۱۹۸۷ در پیوند آلوگرافت قلب موش صحرایی آشکار گردید و به زودی به عنوان یک داروی مهم جایگزین سیکلوسپورین، به پزشکی معرفی گردید. تاکرولیموس نسبت به سیکلوسپورین، کمتر باعث دفع پیوند شده و باید گفت بروز مقاومت به استروئید و دفع واسکولار کمتری دارد. همچنین تاکرولیموس، سطح لیپید کمتر و فشار خون کمتری نسبت به سیکلوسپورین ایجاد می‌کند

(۴). درمان با تاکرولیموس از ۶ ساعت بعد از پیوند آغاز شده و توصیه می‌شود درمان ابتدایی بیمار با فرم کپسول تاکرولیموس باشد.

فارماکوکینتیک

به علت حلالیت کم در آب، فرآورده‌های وریدی تاکرولیموس در الکل فرموله می‌شوند. جذب تاکرولیموس، پس از مصرف خوراکی ناکامل است. فراهمی زیستی دارو ۶۰-۱۰ درصد و نیمه عمر آن ۲۴-۸ ساعت می‌باشد، همچنین بیشترین غلظت پلاسمایی دارو پس از ۲-۱ ساعت مشاهده می‌شود. دوز خوراکی استفاده شده باید بیش از دوز مورد مصرف وریدی باشد (۱). تاکرولیموس به میزان ۹۹-۷۵ درصد به پروتئین‌های پلاسما از جمله آلبومین، α_1 -اسید گلیکوپروتئین (۳)، گلبول‌های قرمز خون و لنفوسیت‌ها متصل می‌شود. در اغلب اعضا به خصوص ریه، قلب، کلیه، پانکراس، طحال و کبد غلظت بالای تاکرولیموس مشاهده می‌شود. قسمت اعظم متابولیسم این دارو در دیواره روده و کبد به وسیله سیتوکروم P450 صورت می‌گیرد. حداقل ۱۵ متابولیت این دارو شناسایی گردیده است که تعدادی از آن‌ها فعالیت فارماکولوژیک دارند. تاکرولیموس ایندکس درمانی پایین داشته و باید مونیتورینگ غلظت دارو (TDM) در مورد آن انجام گیرد (۱).

اشکال دارویی

تاکرولیموس به صورت کپسول‌های ۵ mg و ۱، ۵/۰ و فرم تزریقی وریدی ۵ mg/ml موجود می‌باشد (۵).

مکانیسم عمل

مکانیسم عمل تاکرولیموس و سیکلوسپورین مشابه می‌باشد. تاکرولیموس به

ایمنوفیلین‌های سیتوپلاسم، یعنی FKBP که به نظر می‌رسد در عملکرد تاکرولیموس، FKBP12 نقش داشته باشد متصل می‌شود. کمپلکس تاکرولیموس - FKBP باعث مهار فعالیت کلسی نورین که یک سرین-ترئونین فسفاتاز است می‌شود که باعث جلوگیری از دفسفریلاسیون و انتقال NF-AT به هسته می‌گردد. تاکرولیموس در نهایت باعث مهار رونویسی ژنی سیتوکین‌های IL_2 و IL_3 و IL_4 و IL_5 و IL_6 و $INF\alpha$ و $INF\delta$ و GM-CSF و رسپتورهای IL_2 و IL_7 می‌شود. تاکرولیموس در آزمایش‌های *in vitro* ۱۰ تا ۱۰۰ برابر سیکلوسپورین باعث مهار فعال شدن لنفوسیت می‌شود. دیگر اثرات تضعیف ایمنی تاکرولیموس شامل مهار نمودن پرولیفراسیون سلول‌های T و مهار اولیه یا ثانویه پرولیفراسیون سلول سیتوتوکسیک در *in vitro* می‌باشد. همچنین تاکرولیموس فعال شدن لنفوسیت‌های B را به صورت *in vitro* مهار می‌نماید که هم شامل کاهش تولید ایمنوگلوبین و هم پرولیفراسیون سلول‌های B تحریک شده است. در مطالعات *in vivo*، تاکرولیموس باعث مهار پاسخ‌های پرولیفراتیو و سیتوتوکسیک به آلوآنتی‌ژن‌ها شده، پاسخ‌های اولیه آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های وابسته به T-Cell را مهار می‌کند. در مقابل، پاسخ‌های ثانویه آنتی‌بادی و پرولیفراسیون سلولی تحریک شده به وسیله IL_2 توسط تاکرولیموس مهار نمی‌شود.

مصرف بالینی

تاکرولیموس در پیوند کلیه اعضا مورد آزمایش قرار گرفته، تاکنون استفاده از آن در درمان اولیه پیوند کبد و کلیه مورد تأیید قرار گرفته است. این دارو برای اولین بار در سال

۱۹۸۹ در پیوند کلیه مورد استفاده قرار گرفت. در حالی که اغلب گزارش‌ها، مصرف هم‌زمان این دارو با کورتیکواستروئیدها را توصیه می‌نمایند، تاکرولیموس در دفع پیوندهای مقاوم به استروئید نیز کارآیی فراوانی از خود نشان داده است. در جدیدترین مطالعه انجام شده بر روی ۴۱۲ بیمار، اثر تاکرولیموس یک سال پس از پیوند و زنده ماندن بیماران، معادل سیکلوسپورین بوده، در حالی که تعداد و شدت بیوپسی‌های حاکی از دفع حاد پیوند در مصرف تاکرولیموس به میزان کمتری مشاهده شد. پس از ۳ سال باز هم بقای پیوند در هر ۲ گروه یکسان بود، ولی تعداد مشکلات پیوند که منجر به مرگ بیماران می‌شد در گروه تاکرولیموس کمتر از سیکلوسپورین بود. در این مطالعه مشاهده شد بیماران که تاکرولیموس مصرف کرده بودند، بیشتر دچار دیابت قندی پس از پیوند شدند (۱). همچنین دفع واسکولار حاصل از تاکرولیموس کمتر از سیکلوسپورین گزارش شده است (۴).

عوارض جانبی

نوروٹوکسی سیتی و نوروٹوکسی سیتی (لرزش، سردرد، اختلالات حرکتی و تشنج) از عوارض شایع این دارو می‌باشد. به نظر می‌رسد مهار کلسی نورین فسفاتاز دلیل نوروٹوکسی سیتی تاکرولیموس می‌باشد، در حالی که عوارض کلیوی به کاهش جریان خونی گلوبولولی و کورتکس و افزایش مقاومت عروق کلیوی که مربوط به افزایش ترومبوکسان A_2 و اندوتلین و یا تحریک تولید رنین می‌باشد، نسبت داده می‌شود.

کاردیومیوپاتی، کم خونی، اسهال مزمن و آلرژی در اثر مصرف این دارو گزارش شده است

(۱). تاکرولیموس بر روی سلول‌های بتای پانکراس اثر منفی داشته، عدم تحمل گلوکز و دیابت قندی از شناخته‌ترین عوارض تاکرولیموس می‌باشد (۳). در مقایسه با سیکلوسپورین افزایش کلسترول خون و فشار خون کمتر مشاهده شده همچنین می‌توان گفت هیپرپلازی لثه و هیرسوتیزم تقریباً در افرادی که تاکرولیموس دریافت می‌کنند، مشاهده نمی‌شود (۱).

تداخلات دارویی

چون سمیت کلیوی تاکرولیموس زیاد است، سطح خونی دارو و عملکرد کلیه باید دقیقاً مونیتور شود، به ویژه وقتی که تاکرولیموس همراه با سایر داروهای نفروتوکسیک مصرف شود. تجویز هم‌زمان با سیکلوسپورین باعث اثر افزایشی یا سینرژیک در نوروٹوکسی سیتی می‌شود، بنابراین چنانچه قصد تعویض داروی بیمار از سیکلوسپورین به تاکرولیموس را داشته باشیم، باید ۲۴ ساعت بین این تعویض فاصله وجود داشته باشد. چون تاکرولیموس عمدتاً به وسیله CYP_{3A} متابولیزه می‌شود، موادی که مهارکننده این آنزیم هستند، باعث کاهش متابولیسم و در نتیجه افزایش غلظت تاکرولیموس می‌شوند. از جمله این مواد مهارکننده‌های کانال کلسیم (وراپامیل و نیکار دپین)، آنستی بیوتیک‌ها (مانند اریترومایسین)، گلوکوکورتیکوئیدها (مانند متیل پردنیزولون)، مهارکننده‌های پروتئاز ویروس ایدز (indinavir) و سایر داروها (آلوپورینول و متوکلوپرامید) می‌باشند. به علاوه داروهایی که باعث افزایش فعالیت CYP_{3A} می‌شوند، می‌توانند باعث افزایش متابولیسم تاکرولیموس شده، سطح خونی آن را کاهش

دهند. این داروها شامل آنتی‌بیوتیک‌ها (مانند نفسیلین و ریفاکسیمین)، ضدتشنج‌ها (فنوباریتال و فنی‌تویین) و دیگر داروها (اکتریوتاید و تیکلوپیدین) می‌باشد (۳).

سیرولیموس (Sirolimus)

خاصیت ضد قارچ سیرولیموس (Rapamycin) که از اکستینومایسیت *Streptomyces hygroscopicus* مشتق می‌شود، اولین بار در اواسط دهه ۷۰ میلادی کشف شد. چون خاصیت مهارکننده ایمنی این دارو آشکار گردید، مصرف آن به‌عنوان آنتی‌بیوتیک ادامه پیدا نکرد (۱). در سال ۱۹۹۹، سیرولیموس به‌عنوان داروی مورد استفاده در پیوند کلیه مورد تأیید قرار گرفت (۶). تخمین زده می‌شود که سیرولیموس در مدل‌های حیوانی پیوند قلب، کلیه و روده کوچک، ۲۷ برابر قوی‌تر از تاکرولیموس است (۵).

فارماکوکینتیک

پس از مصرف خوراکی، سیرولیموس به سرعت جذب شده، یک ساعت پس از یک دوز مصرفی در انسان سالم و دو ساعت در پیوند کلیه به بالاترین سطح خونی می‌رسد. فراهمی زیستی دارو ۱۵ درصد است. غذای چرب، سطح پلاسمایی دارو را ۳۴ درصد کاهش می‌دهد. سیرولیموس در پلاسما حدود ۴۰ درصد به پروتئین‌ها به‌خصوص آلبومین متصل می‌شود. سیرولیموس به میزان زیاد توسط CYP3A4 متابولیزه می‌شود و به‌وسیله p-گلیکوپروتئین منتقل می‌شود (۳). بیش از ۱۰ متابولیت برای این دارو شناسایی گردیده که بعضی از آن‌ها در *in vitro* خاصیت خفیف تضعیف‌کننده ایمنی دارند (۱). نیمه عمر

دارو پس از چندین بار مصرف دارو در بیمارانی که در وضعیت پایداری از لحاظ پیوند کلیه قرار دارند ۶۲ ساعت می‌باشد (۳).

مکانیسم عمل

چون سیرولیموس لیپوفیل است به راحتی از غشای سلول‌ها عبور نموده، حلقه ماکرولاکتام آن که مانند حلقه تاکرولیموس می‌باشد، به FKBP12 متصل می‌شود (۱)، اما این کمپلکس اثری بر فعالیت کلسی نورین نداشته، بلکه *mTOR* که یک آنزیم کلیدی در پیشرفت چرخه سلولی است را مهار می‌نماید و باعث مهار رشد سلولی در فاز S → G₁ می‌شود (۳).

هم‌چنین سیرولیموس می‌تواند به‌طور انتخابی موجب مهار سنتز پروتئین‌های ریپوزومی و مهار القای mRNA در سنتز پروتئین‌های جدید ریپوزومی گردد، بنابراین فاصله بین G₁/S در سیکل سلولی طولانی شده که این اثرات به‌وسیله غیر فعال کردن P70S6kinase اعمال می‌شود. از سوی دیگر سیرولیموس باعث مهار چندین مسیر مقاوم به سیکلوسپورین در لنفوسیت‌های B و T می‌شود. سیرولیموس باعث مهار سنتز ایمونوگلوبین توسط سلول B، مهار سیتوتوکسی سیتی سلول وابسته به آنتی‌بادی و سلول‌های NK می‌شود. یکی از مهم‌ترین مشخصات سیرولیموس توانایی این دارو در مهار سیگنالینگ فاکتورهای رشد در سلول‌های ایمنی و غیر ایمنی است که شامل سلول‌های فیبروبلاست، سلول‌های اندوتلیال، هپاتوسیت‌ها و سلول‌های ماهیچه صاف است. این اثر آنتی‌پرولیفراتیو، حداقل در تئوری، نوید ترکیبی در جلوگیری از دفع مزمن را می‌دهد (۱).

اشکال دارویی

این دارو به صورت محلول خوراکی ۱ mg/ml و قرص ۱ mg موجود می‌باشد (۵).

مصرف بالینی

سیرولیموس برای جلوگیری از دفع پیوند اعضا به خصوص کلیه استفاده می‌شود. تولید کنندگان این دارو معتقد هستند بهتر است هم‌زمان با سیکلوسپورین و کورتیکواستروئید مصرف شود، چرا که رژیم‌های حاوی سیکلوسپورین و کورتیکواستروئید بسیار مؤثرتر از رژیم‌های ترکیبی آزاتیوپرین یا دارونما در ترکیب با سیرولیموس و کورتیکواستروئیدها در دفع حاد و یا مرگ پس از ۶ ماه پیوند شده‌اند. مصرف هم‌زمان سیرولیموس و سیکلوسپورین اثرات افزایشی در مهار ایمنی داشته، اجازه می‌دهد دوز سیکلوسپورین و یا کورتیکواستروئید کاهش داده شود. سیرولیموس یک بار در روز مصرف می‌شود و بهتر است اولین دوز مصرفی تا حد ممکن نزدیک به زمان پیوند باشد. معمولاً دوز بارگیری ۶ mg و دوز نگهدارنده ۲ mg در مورد این دارو استفاده می‌شود. با وجودی که دوز بارگیری ۱۵ mg و نگهدارنده ۵ mg نیز در کلینیک استفاده شده و مؤثر بوده است، هیچ سودی از نظر کارایی درمانی در کل جمعیت مشاهده نشده است. این که آیا این دارو نیاز به مونیتورینگ درمانی دارد یا نه در مرحله تحقیقات است.

عوارض جانبی

مصرف سیرولیموس در بیماران پیوند کلیه به صورت وابسته به دوز باعث افزایش سطح سرمی کلسترول و تری‌گلیسرید می‌شود که

ممکن است نیاز به درمان داشته باشد. در حالی که مصرف سیرولیموس به تنهایی نفروتوکسیک نیست. بیمارانی که هم‌زمان با سیکلوسپورین و تاکرولیموس درمان می‌شوند در مقایسه با بیمارانی که سیکلوسپورین و یا آزاتیوپرین را به تنهایی مصرف می‌کنند، اختلال بیشتری در عملکرد کلیه دارند، بنابراین عملکرد کلیه باید مونیتور شود (۵). سایر عوارض جانبی شامل کم خونی، هیپوکالمی و یا هیپرکالمی، تب، اختلالات گوارشی (۳)، افزایش فشار خون، کپیر، آکنه، آرترالژی، اسهال و ترومبوسیتوپنی می‌باشد (۵). مانند سایر داروهای مهارکننده ایمنی، افزایش خطر سرطان به خصوص لنفوم و عفونت در اثر مصرف این دارو مشاهده می‌شود. در مصرف این دارو پیشگیری برای پنوموسیتیس کریینی و سیتومگالوویروس توصیه می‌شود (۳). مصرف ۵ mg در مقایسه با ۲ mg دارو باعث افزایش بروز کم خونی، لوکوپنی، ترومبوسیتوپنی، هیپوکالمی، افزایش تری‌گلیسرید خون، تب و اسهال می‌شود. به نظر می‌رسد سطح تری‌گلیسرید و کلسترول و کاهش تعداد پلاکت و هموگلوبین با دوز سیرولیموس و یا سطح خونی دارو در ارتباط باشد (۵).

تداخل‌های دارویی

سیرولیموس، سوبسترای سیتوکروم CYP3A4 بوده، به وسیله P-گلیکوپروتئین منتقل می‌شود، بنابراین باید در هنگام مصرف این دارو با مهارکننده‌های CYP3A4 شامل نیکاردیپین، وراپامیل، کلوتریمازول، فلوکونازول، ایتراکونازول، کلاریترومایسین، اریترومایسین، سیزاپراید، متوکلوپرامید، برموکریپتین،

سایمتیدین، دانازول و مهارکننده‌های پروتئاز ویروس ایدز و القاکننده‌های CYP3A4 شامل کاربامازپین، فنوباریتال، فنی‌توین و ریفابوتین دقت لازم را به عمل آورد.

به علت تداخلات فارماکوکینتیکی موجود (افزایش غلظت سرمی سیرولیموس و سیکلوسپورین) مصرف سیرولیموس باید ۴ ساعت با مصرف خوراکی سیکلوسپورین فاصله داشته باشد. تنظیم دوز اثر این دارو معمولاً در مصرف هم‌زمان سیرولیموس با دیلتیازم و ریفامپین باید انجام گیرد (۳). در مصرف هم‌زمان سیرولیموس و داروهای مهارکننده HMGCOA ردوکتاز، رابدومیلین اتفاق می‌افتد که باید مورد توجه قرار گیرد (۵). به نظر می‌رسد تنظیم دوز اثر دارو در مصرف هم‌زمان آن با آسیکلویر، دیگوکسین، گلیبوریید، نیفدیپین، پردنیزولون یا کوتریموکسازول لازم نیست (۲).

لفلونوماید (Leflunomide)

لفلونوماید و مالونیتریلو آمیدها، دسته جدیدی از داروهای تعدیل‌کننده سیستم ایمنی هستند که در پیوند مورد استفاده قرار می‌گیرند. در سال ۱۹۵۸ نشان داده شد که خواص ضد التهابی و تعدیل‌کننده سیستم ایمنی لفلونوماید با سایر داروهای ضد التهاب و مهارکننده ایمنی متفاوت است. اثرات مهارکننده ایمنی لفلونوماید به‌طور وسیع در مدل پیوندی حیوانات آزمایشگاهی مورد مطالعه قرار گرفته است. به علت طولانی بودن نیمه عمر لفلونوماید در انسان، استفاده کلینیکی از دارو محدود به بیماران مبتلا به بیماری‌های خود ایمنی مانند

آرتریت روماتوئید است. مطالعات جدید شروع به استفاده از آنالوگ‌های لفلونوماید HMR 715 و HMR 279 نموده‌اند که این آنالوگ‌ها بسیار مشابه متابولیت اصلی لفلونوماید A 77 1726 بوده و ممکن است فارماکوکینتیک بهتری داشته باشد (۱).

فارماکوکینتیک

این دارو پس از مصرف خوراکی به سرعت در موکوس دستگاه گوارش و کبد به A77 1726 تبدیل می‌شود و در عرض ۱۲-۶ ساعت پیک پلاسمایی غلظت دارو مشاهده می‌شود.

از HPLC برای اندازه‌گیری غلظت پلاسمایی A77 1726 و دیگر مالونیتریلو آمیدها استفاده می‌شود (۱). حجم توزیع A77 1726، ۱/۳ l/kg می‌باشد. در انسان سالم این متابولیت بیش از ۹۹ درصد به پروتئین‌های پلازما متصل می‌شود. در حالی که این متابولیت در انسان سالم و فرد مبتلا به آرتریت روماتوئید به میزان زیاد به پروتئین متصل می‌شود. میزان متصل نشده دارو، کمی در آرتریت روماتوئید بیشتر است. مشخص نشده که آیا A77 1726 از جفت انسان عبور می‌کند و یا در شیر ترشح می‌شود.

همان‌گونه که ذکر شد، لفلونوماید پس از جذب خوراکی به سرعت به A77 1726، متابولیت سیانواستیک اسید و بسیاری متابولیت‌های دیگر تبدیل می‌شود که A77 1726 بیش از ۹۰ درصد متابولیت‌های آن را تشکیل می‌دهد. نیمه عمر حذف پلاسمایی این متابولیت ۱۴ تا ۱۸ روز است که نیمه عمر طولانی آن به خاطر اتصال زیاد به پروتئین و چرخه روده‌ای-کبدی این متابولیت است.

حذف کلیوی در ۹۶ ساعت اول مهم‌ترین راه

حذف دارو می‌باشد، اما پس از آن دفع کلیوی مهم‌ترین راه دفع خواهد بود. در یک دوره ۲۸ روزه پس از یک دوز مصرف دارو، ۴۳ درصد دارو از ادرار و ۴۸ درصد از مدفوع دفع می‌شود. لفلونامید گلوکوکورونید و مشتقات اگزالیک اسید A77 1726 اساسی‌ترین متابولیت‌های ادرار و مهم‌ترین متابولیت مدفوع می‌باشد (۵).

مکانیسم عمل

لفلونامید یک عامل ایمنونومادولاتور با اثر ضدالتهابی و مهارکننده ایمنی است که پیش دارو بوده، پس از مصرف خوراکی در کبد و روده و تقریباً به‌طور کامل به متابولیت فعال خود A77 1726 تبدیل می‌شود که در *in vivo*، مسؤوول همه فعالیت فارماکولوژیکی دارو می‌باشد (۵). این متابولیت هیدروفیلیک می‌باشد و به خوبی در آب محلول است (۱).

لفلونامید به‌صورت برگشت‌پذیر باعث مهار آنزیم میتوکندریال dihydroorotate dehydrogenase (DHoDH) می‌شود که یک آنزیم مهم در تولید *de novo* پیریمیدین ریبونوکلئوتید اوریدین مونوفسفات (rUMP) می‌باشد. ریبونوکلئوتیدهای پیریمیدین از جمله rUMP، یا از مسیر سنتز *de novo* که نیاز به DHoDH دارند تولید می‌شوند، یا از مسیر Salvage که نیازی به این آنزیم ندارد. چون لنفوسیت‌های فعال شده نیاز به میزان بیشتری rUMP و دیگر پیریمیدین‌ها دارند تا فاز رشد سلولی از G_۱ به S برسد، لنفوسیت‌های فعال شده به هر دو مسیر *de novo* و Salvage وابسته هستند. مهار DHoDH به‌وسیله A77 1726 باعث جلوگیری از تولید rUMP به‌وسیله مسیر *de novo* شده این مهار منجر به کاهش سطح rUMP،

کاهش سنتز DNA و RNA، مهار پرولیفراسیون سلولی و متوقف شدن سیکل سلولی در فاز G_۱ می‌شود. بنابراین لفلونامید باعث مهار پرولیفراسیون لنفوسیت‌های T اتوایمون و تولید اتوآنتی‌بادی به‌وسیله لنفوسیت‌های B می‌شود (۵).

به‌نظر می‌رسد لنفوسیت‌های اتوایمون بیشتر به مرحله توقف سیکل سلولی حساس باشند، چون تقسیم سریع آن‌ها باعث افزایش امکان آسیب به DNA در هنگام کاهش میزان پیریمیدین می‌شود (۷). چون مسیر Salvage، سلول‌ها را در فاز G_۱ متوقف نگه می‌دارد، فعالیت لفلونامید سیتواستاتیک است نه سیتوتوکسیک. دیگر اثرات کاهش rUMP شامل تداخل با چسبیدن لنفوسیت‌های فعال شده به سلول‌های اندوتلیال رگ در ناحیه سینویال و افزایش سنتز TGF- β می‌باشد.

به‌نظر نمی‌رسد لفلونامید اثری بر سلول‌های غیر لنفوییدی داشته باشد، زیرا سلول‌های در حال تکثیر در دستگاه گوارش و سیستم هماتوپوئیک می‌توانند سطح پایه هموستاتیک خود را حفظ کنند و هم‌چنین نیازهای تقسیم سلولی برای نوکلئوتید پیریمیدین را با استفاده از مسیر Salvage که وابسته به DHoDH نیست تأمین می‌کنند.

لفلونامید در *in vitro* باعث مهار فعالیت تیروزین کیناز در سلول‌های تقسیم شده فعال می‌شود و پیشنهاد شده که ممکن است مهار تیروزین کیناز مسؤوول اثر درمانی در موش باشد اما مهار تیروزین کیناز نسبت به مهار DHoDH، نیاز به دوزی حدود ۵ تا ۱۰۰ برابر دارد.

در *in vitro*، با استفاده از فیبروبلاست و سلول‌های اندوتلیال آلوده به سیتومگالوویروس نشان داده شده است که A77 1726 اثر ضد ویروسی دارد، ولی اهمیت کلینیکی آن نامشخص می‌باشد. در یکی از مطالعات انجام شده نشان داده شده است که این متابولیت بر سیتومگالوویروس‌های حساس و غیر حساس به گانسیکلوویر حساس است. مکانیسم ضد ویروسی این متابولیت هنوز مشخص نیست، اما مکانیسم عمل آن با سایر داروهای ضد سیتومگالوویروس مانند فوسکارنت و گانسیکلوویر تفاوت دارد، چون به نظر نمی‌رسد A77 1726 اثری بر سنتز DNA سیتومگالوویروس داشته باشد. مدارکی وجود دارد که دارو ممکن است از طریق مهار فسفریلاسیون پروتئین سیتومگالوویروس باعث جلوگیری از بلوغ و تجمع ویرون گردد.

اشکال دارویی

این دارو به صورت قرص‌های ۱۰، ۲۰ و ۱۰۰ mg موجود می‌باشد.

مصرف بالینی

لفلونامید برای درمان علایم آرتریت روماتوئید و به تأخیر انداختن آسیب‌های ساختمانی مربوط به آن در بزرگسالانی که به نوع حاد، متوسط یا شدید این بیماری مبتلا هستند مصرف می‌شود. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که لفلونامید به اندازه متوترکسات یا سولفاسالازین در درمان آرتریت روماتوئید بزرگسالان مؤثر است و ممکن است جان‌نشینی مناسب برای داروهای *disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)* باشد، اما تجربه مصرف طولانی مدت این دارو وجود

ندارد و نقش واقعی دارو در درمان این بیماری در آینده بیشتر مشخص خواهد شد. با وجودی که داروهای NSAIDs ممکن است در درمان علایم اولیه آرتریت روماتوئید مفید باشند، DMARDs توان زیادی در کاهش و یا جلوگیری از آسیب مفصل دارند و باید در آغاز بیماری مصرف شوند و نباید مصرف آن‌ها تا ۳ ماه بعد از فاز حاد که NSAIDs مصرف می‌شود به تأخیر بیفتد. بیماران آرتریت روماتوئید که در فاز حاد بیماری هستند، علیرغم مصرف کافی NSAIDs، کاندیدای درمان با DMARDs مانند آزانتیوپرین، *etanercept*، هیدروکسی کلروکین، لفلونامید، متوترکسات و ... می‌باشند. در حالی که عوامل زیادی در انتخاب DMARDs مهم هستند. متوترکسات اساساً کارآیی درمانی بیشتری نسبت به سایر DMARDsها دارد، چون التهاب معمولاً در بیمارانی که ماکزیمم دوز یک داروی DMARDs را می‌گیرند باقی می‌ماند، بسیاری از بیماران آرتریت روماتوئید کاندیدای استفاده از چند دارو برای رسیدن به نقطه اپتیمم درمان هستند. با وجود این که ترکیب مناسب این داروها هنوز مشخص نیست، رژیم حاوی ترکیب متوترکسات و سیکلوسپورین، هیدروکسی کلروکین، سولفاسالازین، لفلونامید، *etanercept* و *infliximab* اثرات بهتری از خود نشان داده‌اند. مطالعات بالینی نشان داده‌اند که لفلونامید بسیار مؤثرتر از پلاسبو عمل می‌کند و به اندازه متوترکسات یا سولفاسالازین در درمان R.A بزرگسالان مفید است. پاسخ به این دارو معمولاً یک ماه پس از شروع درمان بوده، بیشترین اثر درمانی در عرض ۳-۶ ماه به دست می‌آید.

درمان با لفلونامید باعث کاهش تعداد مفصل‌های متورم، درد و طول زمان سفتی صبحگاهی، بهبود کیفیت زندگی و کاهش علائم آزمایشگاهی بیماری از جمله ESR و CRP می‌شود. به علاوه لفلونامید در عکس رادیوگرافی در به تأخیر انداختن پیشرفت بیماری بسیار مؤثرتر از پلاسبو بوده به اندازه متوترکسات مؤثر می‌باشد. لفلونامید هم‌زمان با متوترکسات در عده محدودی از بزرگسالانی که از آرتريت روماتويد رنج می‌برند، استفاده شده و مدارکی وجود دارد که اضافه نمودن لفلونامید می‌تواند در بیمارانی که پاسخ ناکافی به متوترکسات دارند، مفید باشد. با وجود این که بعضی مطالعات نشان داده‌اند که مصرف این دو دارو با هم نه تنها تفاوتی در اثر درمانی نداشته، بلکه باعث افزایش سطح سرمی آنزیم‌های کبدی نیز می‌شود، به نظر می‌رسد مصرف هم‌زمان این دو دارو هنوز به مطالعات بیشتری نیازمند است. نتایج مطالعات حیوانی پیوند نشان می‌دهد که ممکن است لفلونامید اثرات مفیدی در مصرف هم‌زمان با داروهای دیگر در جلوگیری از دفع پیوند داشته باشد. مطالعات *in vitro* نشان داده است که در فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اندوتلیال انسان عفونی شده با سیتومگالو ویروس،

1726 A77 اثر ضدویروس داشته است. بر اساس این مطالعات پیشنهاد می‌شود که لفلونامید ممکن است نقش مهمی به عنوان مهارکننده سیستم ایمنی و ضدویروس در بیماران پیوندی داشته باشد. با وجود این که سلامت و اثربخشی دارو در پیوند اعضا هنوز تأیید نشده است، دارو به وسیله FDA به عنوان

یک داروی Orphan در جلوگیری از دفع حاد و مزمن پیوند بافت مورد تأیید قرار گرفته است. از سوی دیگر بر اساس مطالعات *in vitro* لفلونامید و متابولیتش دارای اثر ضد تومور در برابر انواع خطوط سلولی تومور و انواع تومور هستند و این دارو در حال تحقیق جهت استفاده در بیماران تومورهای Solid مانند سرطان تخمدان و پروستات می‌باشد.

لفلونامید در درمان آرتريت روماتويد بزرگسالان با دوز بارگیری ۱۰۰ mg یک بار در روز به مدت ۳۰ روز استفاده می‌شود. چنانچه این دوز بارگیری استفاده نشود، رسیدن به غلظت پلاسمایی ثابت ممکن است ۲ ماه یا بیشتر طول بکشد. دوز لفلونامید پس از دوز بارگیری اولیه به ۲۰ mg یک بار در روز تقلیل داده می‌شود. اگر این دوز دارو تحمل نشود (مثلاً به دلیل افزایش آنزیم‌های کبدی) دوز دارو می‌تواند به ۱۰ mg یک بار در روز کاهش داده شود. به علت این که بروز بعضی عوارض جانبی در بیمارانی که دوز بالا (۲۵ mg) یک بار در روز می‌گیرند بیشتر است، دوزاژ بالای ۲۰ mg روزانه توصیه نمی‌شود (۵).

عوارض جانبی

مصرف لفلونامید با افزایش برگشت‌پذیر آنزیم‌های کبدی همراه است که معمولاً کمتر از ۲ برابر بوده، با کاهش دوز دارو میزان آن کاهش می‌یابد. اگر آزمایش‌های کبدی بیمار به بیش از ۳ برابر رسید، لفلونامید باید قطع شده و کلتیرامین تجویز شود (۷). اسهال، تهوع، درد شکم و دیس پپسی در مصرف کنندگان این دارو مشاهده می‌شود (۵). اسهال معمولاً موقتی بوده با کم کردن دوز دارو به میزانی که در آغاز مصرف استفاده

می شده است، بهبود می یابد (۷).

طاسی برگشت پذیر در ۱۰ درصد بیماران
که این دارو را مصرف می کنند، مشاهده
می شود. آکنه و خارش نیز به ترتیب به میزان ۱۰
درصد و ۴ درصد در این افراد مشاهده می شود.
سر درد، سرگیجه، عفونت تنفسی، برونشیت،
افزایش فشار خون، درد پشت، اختلال مفصل و
عفونت دستگاه ادراری سایر عوارض این دارو
می باشد. عوارض جانبی خونی در ۳ درصد
بیماران شامل کم خونی و اکیموز، ائوزینوفیلی،
ترومبوسیتوپنی موقت، لکوپنی و یا پان
سیتوپنی می باشد که به ندرت اتفاق می افتد. اغلب
موارد پان سیتوپنی هنگامی که دارو همزمان و یا
بلافاصله پس از سایر داروهای DMARD
مصرف می شود و یا زمانی که درمان از
لفلونامید به داروی دیگر DMARD که سمیت
هماتولوژیک دارد مانند متوترکسات تغییر کرده
است، مشاهده می شود. تاری دید و آب مروارید
و کاهش وزن سایر عوارض گزارش شده این
دارو می باشد.

تداخل های دارویی

A77 1726، باعث مهار سیتوکروم P 450
ایزوزیم 2c9 می شود، بنابراین لفلونامید
فارماکوکینتیک بسیاری از داروها را می تواند
تغییر دهد که از جمله آن ها NSAID_s است که
به وسیله این ایزوآنزیم متابولیزه می شوند، اما
اهمیت کلینیکی این مسأله هنوز نامشخص است.
مصرف همزمان لفلونامید با داروهایی که سمیت
کبدی دارند (از جمله متروترکسات) باعث
افزایش عوارض کبدی دارو می شود. مطالعات in
vitro نشان داده است که وارفارین اثری بر
اتصال پروتئینی A77 1726 ندارد. تجویز

کلستیرآمین یا چارکول فعال باعث کاهش سطح
پلاسمایی دارو می شود.

تجویز یک دوز خوراکی mg ۱۰۰ لفلونامید
در بیماران که mg ۶۰۰ یک بار در روز به مدت ۸
روز ریفامپین می گیرد باعث ۴۰ درصد افزایش
پیک غلظت پلاسمایی A77 1726 می شود.
همچنین مطالعات in vitro نشان داده است که
A77 1726 باعث افزایش اتصال پروتئینی
تولیونامید به میزان ۵۰-۱۲ درصد می شود، ولی
اهمیت بالینی آن هنوز نامشخص است (۵).

منابع

1. Gummert JF, Ikonen T, Morris RE. Newer Immunosuppressive Drugs, A Review. J Am soc Nephrol. 1999, 10: 1366 - 1380.
2. Smak Gregoor PJH, Gelder TV, Weimar W. Mycophenolate Mofetil, cellcept[®], A New Immunosuppressive Drug with Great potential in Internal Medicine. The Netherlands J Med. 2000, 57: 233 - 246.
3. Krensky AM, Strom TB, Bluestone JA. Immunomodulators. Goodman Gilman A. The pharmacological basis of Therapeutics. Tenth ed. McGraw - Hill. 2001, 1461 - 1485.
4. Berloco P, Rossi M, pretagostini R, Socio - Foca Cortesini N, Cortesini R. Tacrolimus as cornerstone Immunosuppressant in kidney Transplantation. Transplantation proceedings. 2001, 33: 994 - 996.
5. AHFS Drug Information. American society of Health System pharmacists. 2001, 3648-54, 3609-3615.
6. Aspes let LJ, Yatscoff RW. Requirements for therapeutic Drug Monitoring of Sirolimus, an Immunosuppressive Agent used in Renal Transplantation. Clinical Therapeutics. 2000, 22: B86 - B92.
7. Schattenkirchner M. The Use of leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: An Experimental and clinical Review. 2000, 47: 291 - 298.