

سندروم‌های روماتولوژی ناشی از دارو

دکتر محمد عباسی نظری^۱، بردیا جمالی^۲
۱. گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲. دانشجوی داروسازی

■ مقدمه

میوزیت یا واسکولیت ارتباط داشته باشند که منشا این سندروم‌ها اغلب ناشناخته است (۱). سندروم‌های روماتولوژی ناشی از دارو بسیار متفاوت هستند و شامل طیف وسیعی از رایج‌ترین انواع مانند SLE ناشی از دارو تا سندروم‌های کمتر شناخته شده مانند واسکولیت و میوزیت می‌باشند. تعداد رو به افزایش گزارش‌ها و بررسی سندروم‌های روماتولوژی ناشی از دارو طی چند سال گذشته احتمالاً به دلیل تعداد زیاد داروهای جدید تازه‌ای است که در کارآزمایی‌های بالینی به کار می‌روند. ویژگی‌های سندروم‌های ایجاد شده توسط دارو به

چندین دهه از معرفی سندروم‌های ناشی از دارو درمانی می‌گذرد و ورود روزافزون داروهای جدید در سال‌های اخیر با افزایش گزارش‌ها در مورد سندروم‌های مزبور همراه بوده است. در معرفی سندروم‌های ناشی از دارو باید گفت این سندروم‌ها موقتی هستند و با شروع مصرف دارو ایجاد شده و علائم و نشانه‌های عمومی آن‌ها با قطع دارو از بین می‌روند. انواع کلاسیک و بسیار رایج، بیماری‌های شبه SLE و یا اسکلرودرمی می‌باشند. به علاوه، این گونه به نظر می‌رسد برخی داروهای جدیدتر با بروز

گونه‌ای است که بیمار باید با داروی مورد نظر مواجه شود و شاهد آزمایشگاهی و بالینی مرتبط با سندروم روماتولوژی در وی ایجاد گردد. ضمناً این علائم باید بدون شواهد قبلی ناراحتی‌های سندروم باشند و با قطع دارو علائم و شاخص‌های سرولوژی سریع بهبود یابند (۱).
در ادامه به معرفی این سندروم‌ها و داروها پرداخته می‌شود.

ضدرشته دوتایی DNA ظاهر می‌شود (۴-۱).
اگر چه که میزان ابتلای مرد به زن در SLE ناشناخته ۹ به ۱ است، در SLE ناشی از دارو احتمال ابتلای زنان و مردان یکسان می‌باشد (۱).
جدول [۱] ویژگی‌های سندروم SLE ناشی از دارو را به طور خلاصه نشان می‌دهد.
SLE ناشی از دارو به دو صورت ظاهر می‌شود:
۱ - همراه با سروزیت و ایجاد آنتی‌بادی‌های ضد هیستون که بروز آن با پروکابین آمید،

از شناخت اولین مورد داروی ایجاد کننده SEL در سال ۱۹۴۵ در یک بیمار مصرف کننده سولفادiazین، تاکنون بیش از ۸۰ دارومعرفی شده‌اند که با ایجاد سندروم‌های مشابه لوپوس یا شدیدتر شدن لوپوس ارتباط داشته‌اند (۴-۱). دسته داروهایی که با ایجاد لوپوس مرتبط هستند شامل داروهای آنتی‌هیپرتانسیو، آنتی‌بیوتیک‌ها، ضدالتهاب‌ها، ضد تشنج‌ها، ترکیبات سرکوب کننده سیستم ایمنی، سایتوکاین‌های نوترکیب، ترکیب‌های روان گردان، داروهای ضد تیروئید و داروهای هورمونی می‌باشد (۳).
SLE ناشی از دارو سندرومی مشابه SLE ناشناخته خفیف می‌باشد که به طور رایج بعد از مواجهه با داروی ایجاد کننده به صورت درد یا التهاب مفاصل، درد عضلانی، سروزیت، تب، بزرگی طحال و کبد، بثورات پوستی و حضور آنتی‌بادی ضد هسته (ANA) و دیگر اتوآنتی‌بادی‌ها مانند آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین‌های هیستون یا آنتی‌بادی‌های

■ داروهای ایجاد کننده SLE

جدول ۱ - ویژگی‌های سندروم لوپوس ناشی از دارو

<ul style="list-style-type: none"> ◆ التهاب مفاصل ◆ تب ◆ حساسیت به نور ◆ درد عضلانی ◆ بثورات ◆ التهاب پلور 	علائم بالینی
<ul style="list-style-type: none"> ◆ زن به مرد: یک به یک 	جنسی درگیری
<ul style="list-style-type: none"> ◆ ANA مثبت ◆ وجود آنتی‌بادی‌های ضد هیستون ◆ وجود آنتی‌بادی‌های ضد DNA (به ندرت) 	علائم آزمایشگاهی
<ul style="list-style-type: none"> ◆ پروکابین آمید ◆ هیدرالازین ◆ ایزونیازید 	ایجاد کننده داروهای کلاسیک
<ul style="list-style-type: none"> ◆ اتانرسپت ◆ مینوسیکلین ◆ سولفاسالازین 	ایجاد کننده عوامل جدیدتر

هیدرالازین، مینوسیکلین و ایزونیازید ارتباط دارد. ۲- همراه با ایجاد آنتی‌بادی‌های ضد (SS-A) RO که به صورت ویژه‌ای با هیدروکلروتیازید و مسددهای کانال کلسیم ایجاد می‌گردد (۲).

لوپوس ناشی از دارو به صورت معمول با قطع دارو به سرعت بهبود می‌یابد و درمان خاصی نیاز ندارد. البته، در برخی از مواقع (مثلاً اگر علائم مدت زمان طولانی باقی بماند یا بیمار به طور معنی‌داری علامت‌دار باشد) یک دوره کوتاه مدت پردنیزولون با دوز کم تا متوسط سودمند خواهد بود (۲).

داروهای مرسوم می‌شوند که سبب SLE می‌شوند شامل پروکابین‌آمید، هیدرالازین، کلرپرومازین، ایزونیازید، متیل‌دوپا، پنیسیلامین، کینیدین و سولفادیازین می‌باشند (۲). داروهای ایجاد کننده لوپوس و میزان خطر بروز این سندروم در جدول [۲] ذکر شده است (۳).

در مورد مکانیسم لوپوس ناشی از دارو باید گفت احتمالاً این بیماری توسط متابولیت‌های فعال داروها ایجاد می‌شود. مکانیسم پیشنهادی در مورد ۱۰ داروی ایجاد کننده لوپوس این چنین است که این داروها با تغییر اکسیداتیوی که توسط نوتروفیل‌ها انجام می‌گیرد به متابولیت‌های فعال تبدیل می‌شوند که می‌توانند در فعال شدن سلول‌های ایمنی و T-cellها نقش داشته باشند (۳، ۵).

در بین داروها، بیشترین گزارش لوپوس ناشی از داروها با پروکابین‌آمید است که سبب بروز این سندروم در تقریباً ۱/۳ از بیمارانی می‌شود که بیش از یک سال این دارو را مصرف کرده‌اند و شروع لوپوس ناشی از دارو می‌تواند از یک ماه

تا ۱۲ سال پس از آغاز درمان با پروکابین‌آمید متغیر باشد. داروی رایج دیگر هیدرالازین می‌باشد که گزارش‌هایی بین ۲۱ - ۲ درصد با محدوده وسیعی از تفاوت در طول درمان، دوز و فنوتیپ استیل کننده از آن در دسترس است، البته به نظر می‌رسد بروز عارضه با دوز بیشتر از ۲۰۰mg در روز یا دوز تجمعی ۱۰۰ گرم هیدرالازین ارتباط داشته باشد (۲). در بین داروهای جدید تربینافین و سلوکسیب نیز سبب بروز این سندروم می‌شوند، در مورد سلوکسیب نکته مهم این است که این دارو مهار کننده COX-2 می‌باشد و به طور وسیعی در درمان آرتریت روماتوئید به کار می‌رود (۲).

یکی از داروهایی که به تازگی به‌عنوان عوامل ایجاد کننده SLE شناخته شده است، مینوسیکلین می‌باشد. مینوسیکلین مشتق تتراسیکلین است که به صورت بسیار رایج در درمان آکنه التهابی به کار می‌رود. در یک مطالعه آینده‌نگر جدید، ۲۰ بیمار اسکاتلندی با SLE ناشی از مینوسیکلین بررسی شدند. در این مطالعه بیماران به مدت متوسط حداقل ۲۵ ماه (محدوده ۳ تا ۶۰ ماه) مینوسیکلین را برای درمان آکنه به کار می‌بردند. در بیماران نسبت ابتلا زن به مرد ۳ به ۱ بود. تمام آن‌ها التهاب مفصل، ANA مثبت و حداقل یک نشانه خارج مفصلی شامل بی‌حالی، درد عضلانی، تب، پدیده رینود، درد شکمی و راش‌های ویژه پروانه‌ای شکل داشتند. علامت‌ها در تمام بیماران پس از قطع مینوسیکلین به طور متوسط پس از ۱۶ هفته (محدوده ۵۶ - ۲ هفته) برطرف شد (۱).

اخیراً چندین گزارش، داروهای گوناگون دیگری را به‌عنوان ایجاد کننده SLE ناشی از دارو ذکر

جدول ۲ - داروهای رایجی که می‌توانند لوپوس ناشی از دارو ایجاد کنند

میزان خطر	دارو	میزان خطر	دارو
کم	پروپیل تیواوراسیل	زیاد متوسط بسیار کم بسیار کم	پروکابین آمید کینیدین دیزوپرامید پروپافتون
کم کم بسیار کم	دی‌پنی سیلامین سولفاسالازین فنیل بوتازون	زیاد کم کم کم بسیار کم	هیدرالازین متیل دوپا کاپتوپریل آسوتولول انالپریل
بسیار کم بسیار کم	کلرتالیدون هیدروکلروتیازید	بسیار کم بسیار کم بسیار کم بسیار کم بسیار کم بسیار کم بسیار کم	کلونیدین آنتولول لابتالول پیندولول مایوکسیدیل پرازوسین
کم کم بسیار کم	ایزونیازید مینوسیکلین نیتروفورانتوین	کم بسیار کم بسیار کم بسیار کم بسیار کم	کلرپرومازین پرفنازین فنلزین کلرپروتیکسن لیتیم کربنات
بسیار کم بسیار کم بسیار کم بسیار کم بسیار کم	لوستاتین و دیگر استاتین‌ها لوودوپا آمینوگلوتماید قطره چشمی تیمولول اینترفرون آلفا	کم بسیار کم بسیار کم بسیار کم بسیار کم	کاربامازپین فنی توین تری‌متادیون پریمیدون اتوسوکسیماید

تازگی احتمال می‌رود آمیودارون که یک داروی ضدآریتمی است، در دو مورد SLE ناشی از دارو ایجاد کرده باشد. یک بیمار که آمیودارون را به مدت ۲ سال مصرف می‌نموده دچار علائم درد مفصل،

کرده‌اند. سیمواستاتین با چندین مورد سندروم شبه SLE ناشی از دارو ارتباط داده شده است. این بیماران پس از آغاز مصرف عامل کاهنده کلسترول دچار درد مفصل و پلوریت شدند. به

RO داشتند. بثورات پوستی در تمام بیماران پس از قطع مصرف تریینافین از بین رفت. همچنین در بررسی اخیر گذشته‌نگری دو نفر از ۹ بیماری که مسدد کانال کلسیم را برای ۶ ماه تا ۱۱ سال مصرف می‌کرده‌اند، دچار SCLÉ ناشی از دارو شده بودند و تمام این بیماران با قطع دارو بهبود کامل یا معنی‌داری یافتند. همچنین اخیراً در یک بیمار اتانسپت به‌عنوان عامل ایجاد‌کننده سندروم مشابه SCLÉ معرفی شده است (۱).

■ داروهای ایجاد‌کننده واسکولیت

اخیراً چندین گزارش مینوسیکلین را با ایجاد آنتی‌بادی‌های دور هسته‌ای ضدنوتروفیل سیتوپلاسمیک (ANCA) و پلی‌آرتريت‌ندوزا پوستی مرتبط می‌نمایند. در یکی از این گزارش‌ها دو زن جوان که مینوسیکلین را به ترتیب به مدت ۴۴ و ۶۵ ماه مصرف می‌نمودند، ذکر شده‌اند که دچار لیویدورتیکولاریس و ندول‌های زیر پوستی شدند. هر دو زن ANA و ANCA دور هسته‌ای مثبت داشتند و بافت‌شناسی پوستی با تشخیص پلی‌آرتريت‌ندوزا سازگار بود. علائم این بیماران با قطع مینوسیکلین و مصرف یک دوره کوتاه پردنیزولون بهبود یافت. در گزارش دیگری یک بیمار پس از مصرف مینوسیکلین به مدت دو سال دچار واسکولیت پوستی به همراه افزایش آنزیم‌های کبدی، ANA مثبت و واسکولیت نکروز شونده دهانه رحم گردد. اگرچه که مکانیسم واسکولیت ایجاد‌ی توسط مینوسیکلین مشخص نیست، این گونه فرض می‌شود که میلوپراکسید از (آنزیمی که در نوتروفیل‌ها یافت می‌شود) مینوسیکلین را

اندوکاردیت بدون باکتری، تجمع مایع در پلور و پریکارد و افزایش پروتئین C فعال شده و ANA مثبت گردید. وی به سرعت پس از قطع آمیودارون شروع به بهبودی نمود و نتایج آزمایشگاهی وی پس از یک سال طبیعی گشت. لیزینوپریل (مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین) به تازگی در یک بیمار ایجاد آنتی‌بادی‌های ضدهیستون، تب، درد عضلانی و تجمع مایع در پریکارد نموده است. گزارش شده است زفیرلوکاست (آنتاگونیست لکوترین که در درمان آسم به کار می‌رود) سبب ایجاد SLE ناشی از دارو در کودکی شده است. در این کودک، هشت روز پس از آغاز دارو تب، درد عضلات و مفاصل، خستگی، زخم دهانی، سر درد و همانند آنتی‌بادی‌های ضدهیستون ایجاد شده و علائم وی در مدت ۲ ماه پس از قطع دارو بهبود یافته است (۱).

■ داروهای ایجاد‌کننده لوپوس اریتماتوز پوستی تحت حاد

لوپوس اریتماتوز پوستی تحت حاد (SCLE) مشابه سندروم لوپوس است که با اریتماتوز، خارش، حساسیت به نور، بثورات پوستی با بافت‌شناسی واضح، با یا بدون ANA در سرم و اغلب با آنتی‌بادی‌های ضد-RO و ضد-La مشخص می‌شود. به تازگی در گزارشی تریینافین به‌عنوان عامل القای SCLE شناخته شده است. در این گزارش ۴ بیمار توصیف شده‌اند که به مدت ۷ - ۵ هفته تریینافین مصرف می‌نمودند و بثورات واضح SCLE داشتند. تمام ۴ بیمار میزان بالای الگوی هموزن ANA و آنتی‌بادی‌های ضدهیستون و ضدآنتی‌ژن

ANCA مثبت به دنبال درمان با پروپیل تیواوراسیل یا هیدرالازین توصیف شده است. مکانیسم واسکولیت ناشی از پروپیل تیواوراسیل مشخص نیست اما ممکن است به این گونه باشد که میلوپراکسیداز آندروژن به گونه‌ای آنتی‌بادی‌های ضد میلوپراکسیداز را تحریک می‌نماید که شاید سبب دگرانوله شدن نوتروفیل و آسیب عروقی شوند (۱).

■ داروهای ایجاد کننده اسکرودرمی

داروهای ایجاد کننده اسکرودرمی عمومی با اسکروزیس یا سفتی پوست به خصوص در ناحیه دست و پا، درگیری کلیه، اعصاب، کبد و

به متابولیت‌های فعال اکسید می‌کند که شاید ایجاد ANCA دور هسته‌ای می‌نمایند (۱).

تا به حال بیش از ۲۰ مورد ایجاد واسکولیت به همراه ANCA مثبت را با داروهای ضد تیروئید از جمله پروپیل تیواوراسیل و به مقدار کمتر با متی‌مازول و کربی‌مازول ذکر کرده‌اند. گزارش اخیر مرد جوانی را معرفی می‌نماید که پروپیل تیواوراسیل را به مدت هشت سال مصرف می‌نموده و دچار پلی‌آرتریت مهاجرت کننده، پریکاردیت و بثورات پوستی به همراه ANCA دور هسته‌ای و میزان بسیار بالای آنتی‌بادی‌ها ضد میلوپراکسیداز شده است. میزان بالای آنتی‌بادی‌های ضد میلوپراکسیداز در برخی بیماران با واسکولیت ناشی از دارو به همراه

جدول ۳ - ویژگی‌های سندروم مشابه اسکرودرما ناشی از دارو

<ul style="list-style-type: none"> ◆ پیچ‌های اسکرودرما ◆ اسکروز دست‌ها و پاها ◆ Peikiloderma ◆ پدیده رینود ◆ اتوزینوفیلی - درد عضلانی 	<p>علائم بالینی</p>
<ul style="list-style-type: none"> ◆ ANA مثبت ◆ وجود آنتی‌بادی‌های ضد Scl-70 	<p>علائم آزمایشگاهی</p>
<ul style="list-style-type: none"> ◆ تریپتوفان ◆ بلئومایسین ◆ کلرید وینیل 	<p>داروها و سموم کلاسیک ایجاد کننده</p>
<ul style="list-style-type: none"> ◆ فوزینوپریل 	<p>عوامل ایجاد کننده جدیدتر</p>

ACEI₅ و وقوع تقریباً نادر سندروم اسکرودرما پیشنهاد می‌کند که اگر این یک ارتباط حقیقی باشد وقوع آن نادر است (۱).

■ داروهای ایجاد کننده میوزیت

مهارکننده‌های بتا - هیدروکسی متیل گلوکوتاریل CoA (HMG-CoA) ردوکتاز یا استاتین‌ها در دهه گذشته به‌طور وسیعی به کار رفته‌اند تا میزان بیوسنتز کلسترول را کاهش داده و در نتیجه، خطر بیماری‌های عروق کرونر را کم نمایند. در گزارش اخیری تخمین زده می‌شود ۱۴ - ۶ درصد از بیمارانی که مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز را دریافت می‌کنند، دچار درد عضلانی می‌شوند و تعداد بسیار کمتری از این بیماران دچار آسیب عضلانی و رابدومیولیز می‌گردند. مکانیسم استاتین‌ها در ایجاد آسیب عضلانی ناشناخته است اما فرض می‌شود که استاتین‌ها تولید ATP میتوکندری را مهار می‌کنند و یا در سنتز گلیکوپروتئین در غشای عضلات وقفه ایجاد می‌نمایند. این فرضیه بر اساس بررسی قسمتی از بیوپسی عضله بیمارانی که دچار آسیب عضلانی ناشی از استاتین‌ها شده‌اند بیان گردیده که در این بررسی شواهدی مبتنی بر آسیب عضلانی میتوکندریایی به دست آمده است. خطر آسیب عضلانی در بیمارانی که داروهای مهارکننده متابولیسم استاتین‌ها مانند ایتراکونازول، سیکلوسپورین و اریترومایسین دریافت می‌کنند و افرادی که میزان فعالیت سیتوکروم P4503A4 در آن‌ها کمتر است، بیشتر می‌باشد. چون این ایزوآنزیم نقش اصلی در تغییر زیستی مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز دارا

سیستم‌های عضلانی اسکلتی، وجود اتوآنتی‌بادی‌ها به‌صورت متغیر و برطرف شدن یا معکوس شدن روند بعد از قطع ماده مورد نظر مشخص می‌شوند [جدول ۳] (۱).

بسیاری از داروها در ایجاد حالات مشابه اسکرودرمی نقش دارند و احتمالاً شناخته شده‌ترین آن‌ها ال - تریپتوفان می‌باشد که یک اسید آمینه برای درمان بی‌خوابی است و با بروز زیاد ناهنجاری‌های مشابه اسکرودرمی ارتباط داشت. همچنین گزارش شده است ال - تریپتوفان سبب بروز سندروم ائوزینوفیلی - درد عضلانی شده است. این سندروم بیماری حاد با درد شدید عضلانی، ائوزینوفیلی و تب همراه با ضایعات اسکرودرماتوز می‌باشد که ناحیه دست و پا را شامل نمی‌شود (۱).

به تازگی فوزینوپریل (مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین) به‌عنوان ایجاد کننده اسکرودرمی ناشی از دارو شناخته شده است. گزارش جدیدی دو بیمار دچار این عارضه با فوزینوپریل را توصیف می‌نماید. مورد اول زن ۸۳ ساله‌ای است که ۶ ماه پس از آغاز مصرف فوزینوپریل دچار اسکروز انتهاها، ANA مثبت و آنتی‌بادی SCI-70 شده است و مورد دوم زن ۵۹ ساله‌ای است که ۵ ماه پس از شروع فوزینوپریل دچار التهاب ائوزینوفیلی که اسکروز پخش شونده دارد، همراه با بافت‌شناسی واضح پوستی و افزایش میزان ائوزینوفیل شده است. نقشی که برای ACEI₅ پیشنهاد می‌گردد به این دلیل است که در هر دو مورد علائم در مدت چند ماه بعد از آغاز درمان ایجاد شده و پایداری پس از قطع دارو ذکر گردیده بود. مصرف فراوان

■ نتیجه‌گیری

ورود داروهای جدید و معرفی کاربردهای نوین برای داروهای قدیمی، منجر به گزارش‌های جدید و بررسی‌هایی در مورد سندروم‌های روماتولوژیک ناشی از دارو شده است. بسیار سخت است تا متخصصان سندروم‌هایی که با دارو ارتباط دارند را بشناسند، چون قطع داروی ایجاد کننده اغلب منجر به بهبود بالینی افراد می‌گردد. مطالعه‌های بیشتری بر روی مواد مسبب و مکانیسم آن‌ها نیاز است تا شاید بهتر متوجه شد چرا این سندروم‌های روماتولوژی ناشی از دارو به وجود آمده‌اند و احتمالاً عوامل دخیل ناشناخته آن‌ها چیست.

می‌باشد. به علاوه، تداخل الکترولیت‌ها، عفونت، ضربه و هیپوکسی ممکن است بیماران را مستعد سمیت عضلانی ناشی از استاتین‌ها نمایند. اگرچه آسیب عضلانی ناشی از استاتین‌ها، یک اثر ناشی از دسته دارویی باشد، پیشنهاد می‌گردد که خطر آسیب عضلانی شاید در بیمارانی که با سیمواستاتین درمان می‌شوند، نسبت به پراواستاتین بیشتر باشد. به غیر از نگرانی در مورد افزایش مسمومیت عضلانی، عوارض جانبی جدی نادر است. به علاوه، استاتین‌ها به طور کلی برای استفاده در بیماران با ناراحتی‌های عصبی - عضلانی بی‌خطر هستند (۱).

منابع

1. Brogan B, Olsen J. Drug - induced rheumatic syndroms. *Rheumatol*. 2003; 15: 76-80.
2. Koda - Kimble M. *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*. 8th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2004: 44-3.
3. Rubin R. Etiology and mechanisms of drug-induced lupus. *Curr Opin Rheumatol*. 1999; 11(5): 357.
4. Vergne P. Drug-Induced Rheumatic Disorders. *Drug Safety*. 2000; 23(4): 193-279.
5. Pichler W. Drug - induced autoimmunity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003; 3: 249-253.

