

# آیا

## کوکسیب‌ها مانع ترمیم شکستگی استخوان می‌شوند؟

دکتر محسن ایمن شهیدی، رویا مهدی‌زاده

گروه فارماکودینامی و سم‌شناسی دانشکده داروسازی  
دانشگاه علوم پزشکی مشهد

مهارکنندگان انتخابی آنزیم سیکلواکسیژناز -2 (COXII) گردید. آنزیم prostaglandin G/H سنتتاز یا همان آنزیم سیکلواکسیژناز که کاتالیزکننده تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌ها است، دارای دو ایزوفرم شناخته شده یعنی سیکلواکسیژناز -1 (COX-1) و سیکلواکسیژناز -2 (COX-2) است. مهارکنندگان انتخابی COX-2 (کوکسیب‌ها)، همان‌گونه که از نامشان پیدا است به صورت انتخابی ایزوفرم سیکلواکسیژناز-2 را مهار می‌کنند در حالی که NSAIDهای قدیمی که به آنها traditional NSAIDs (tNSAIDs) گفته می‌شود

داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) یکی از پرمصرف‌ترین دسته‌های دارویی در سطح جهان هستند. این داروها با مهار آنزیم سیکلواکسیژناز، باعث کاهش ساخت پروستاگلاندین‌ها و در نتیجه القای اثر ضددردی و ضدالتهابی خود می‌شوند. اگر چه این اثرات مفید آنها هنوز مورد توجه است، عوارض جانبی گوارشی این داروها از جمله نارحتی معده، دردهای شکمی و در برخی موارد خونریزی و سوراخ شدن معده یا دوازدهه کاربرد آنها را با محدودیت مواجه کرده است. نیاز به داروهای مهارکننده ساخت پروستاگلاندین که این عوارض را نداشته باشند، منجر به تولید

استخوان موثر هستند. از جمله نشان داده شده است پروستاگلاندین‌های سری E اثر آنابولیک قابل توجهی بر روی چندین گونه حیوانی مختلف دارند به طوری که در تجویز سیستمیک می‌توانند باعث کند شدن روند از دست رفتن عمومی استخوان و اوستئوپروز گردند و در تجویز موضعی می‌توانند مانع از دست رفتن موضعی استخوان در بیماری‌های پریدنتال شوند. اما از سوی دیگر و در دوزهای بالاتر، پروستاگلاندین‌ها می‌توانند منجر به تحریک روند تحلیل (resorption) استخوانی نیز شوند. اثرات آنابولیک پروستاگلاندین‌ها در دوزهای حدود یک دهم دوزهای مورد نیاز برای اثرات تحلیلی بر استخوان ظاهر می‌شوند. بنابراین، به نظر می‌رسد محدوده سلامتی (margin of safety) مناسبی بین اثرات آنابولیک و تحلیلی پروستاگلاندین‌ها بر استخوان وجود دارد و با توسعه روش‌های تجویز موضعی مناسب، پروستاگلاندین‌ها می‌توانند به عنوان عوامل درمانی موثر برای تحریک موضعی تشکیل استخوان در بیماری‌های مختلف مطرح گردند.

طی حدود بیست و پنج سال اخیر گزارش‌ها بیانگر این است که داروهای NSAID روند بهبود شکستگی‌های استخوانی و رشد استخوان هتروتروفیک را در حیوانات آزمایشگاهی مهار می‌کنند. اما در انسان مطالعات محدودی وجود دارد که بعضی به دلیل عوامل مداخله‌گر دیگر و بعضی دیگر به دلیل گذشته‌نگر بودن مطالعه، نتوانسته‌اند به‌طور قطعی به این پرسش پاسخ دهند که آیا داروهای NSAID روند ترمیم شکستگی را در انسان مهار می‌کنند یا خیر؟ اما قبول این فرضیه

عموماً هر دو ایزوفرم را به صورت غیرانتخابی مهار می‌نمایند. ایزوفرم COX-1 به صورت ذاتی و پیوسته در بسیاری از بافت‌های بدن تولید شده و سطح پروستاگلاندین را در این بافت‌ها (به ویژه در معده) در سطح مورد نیاز برای عملکرد طبیعی آن‌ها نگه می‌دارد.

اما در مقابل ایزوفرم COX-2 در پاسخ به برخی محرک‌ها، از جمله سیتوکین‌های پیش‌التهابی فاکتورهای رشد، استرس مکانیکی و التهاب، القاء می‌شود. چون مهارکنندگان انتخابی COX-2 ایزوفرم COX-1 را مهار نمی‌کنند، با ساخت آنها این امیدواری به وجود آمد که کوکسیب‌ها درعین داشتن اثر ضدالتهابی مشابه داروهای tNSAID عوارض کمتری داشته و بیماران بهتر آنها را تحمل کنند. اگر چه از نظر عوارض گوارشی این انتظار تا حدودی برآورده شد و مطالعات انجام گرفته نشان می‌دهند که این داروها (به‌ویژه روفکوکسیب) عوارض گوارشی کمتری دارند ولی از برخی جنبه‌های دیگر مانند عوارض کلیوی، کوکسیب‌ها برتری خاصی بر داروهای tNSAID نشان نداده‌اند، مهم‌تر این که یافته‌های اخیر بیانگر آن است که کوکسیب‌ها حتی می‌توانند از برخی جهات مانند خطر بروز عوارض مهم قلبی - عروقی خطرناک‌تر از داروهای tNSAID باشند؛ اما در این بین موضوعی که در مقاله حاضر به آن پرداخته خواهد شد اثر احتمالی داروهای tNSAID (به‌ویژه مهارکنندگان انتخابی COX-2) بر روند ترمیم شکستگی‌های استخوانی است. پروستاگلاندین‌ها توسط اوستئوبلاست‌ها ساخته می‌شوند و مشخص شده است که بر روند تشکیل (formation)

مصرف می‌شوند. در مطالعه‌ای دیگر، گزارش شده است که COX-2 در تمایز سلول‌های مزانشیال در طی ترمیم استخوانی نقشی حیاتی دارد و در محیط کشت، میزان بیان شاخص‌های تمایزی در اوستئوبلاست‌ها و کندروسیت‌های به دست آمده از موش‌های فاقد COX-2 نیز کاهش یافته است و بالاخره این که مطالعه‌ای دیگر در بررسی اثر ناپروکسن و روفکوکسیب بر روند تشکیل استخوان در خرگوش، مشخص گردیده است که هر دو دارو این روند را سرکوب می‌کنند.

اگر چه در مطالعات مختلف تا حدی عدم هم‌خوانی در نتایج حاصل از داروهای مختلف وجود دارد، براینده کلی داده‌های مطالعات مختلف بیانگر این است که دست کم در مدل‌های حیوانی مهار COX-2 ترمیم استخوان را مختل می‌کند. با توجه به این که ملاحظات اخلاقی امکان اجرای یک مطالعه بالینی آینده‌نگر برای بررسی دقیق موضوع در انسان را محدود می‌کند، به نظر می‌رسد که ناچار باید تصمیم‌گیری بالینی بر اساس نتایج به دست آمده از حیوانات انجام شود. اگر بخواهیم بر مبنای یک دیدگاه محتاطانه به موضوع نگاه کنیم، منطقی به نظر می‌رسد که طی دوره ترمیم استخوان، مصرف داروهای NSAID (هم داروهای NSAID و هم کوکسیب‌ها) به صورت موقتی قطع شود.

اما از سوی دیگر برخی از محققان این دیدگاه سخت‌گیرانه و محتاطانه در مصرف داروهای NSAID را نمی‌پذیرند.

برای مثال، از دیدگاه هاجبرگ و همکارانش داده‌های حیوانی و انسانی موجود، برای نتیجه‌گیری

که داروهای NSAID اثر مهاری شدیدی بر ترمیم شکستگی دارند، به نظر سخت و غیرقابل باور می‌آید، چرا که میلیون‌ها نفر در سراسر جهان این داروها را مصرف کرده‌اند. این داروها برای برطرف کردن درد در دوران شکستگی یا درد بعد از جراحی دندان، جمجمه، صورت و ارتوپدی استفاده شده ولی عدم جوش خوردگی و اختلال در ترمیم استخوانی به عنوان یک مشکل بالینی قابل توجه و بارز در چنین مواردی به اثبات نرسیده است. البته، از سوی دیگر باید توجه داشت که چنانچه اثر این داروها به صورت ایجاد تاخیر کوتاه مدت (چند هفته‌ای) و نه مهار کامل روند ترمیم استخوانی باشد، این احتمال وجود خواهد داشت که این تاخیر مورد توجه پزشکان قرار نگیرد و یا در واقع از آن غفلت شود.

نقش ایزوآنزیم COX-2 در روند ترمیم شکستگی در چند مطالعه حیوانی نشان داده شده است. از جمله سیمون و همکارانش در مطالعه‌ای بر روی رت و به دنبال تجویز یک NSAID غیرانتخابی (ایندومتاسین) و دو داروی کوکسیب (سلکوکسیب و روفکوکسیب) گزارش کردند که هر سه دارو ترمیم شکستگی را مهار می‌کنند ولی این اثر با کوکسیب‌ها بر جسته‌تر است. آنها همچنین نشان دادند که در موش‌های دست‌کاری شده ژنتیکی که فاقد ژن COX-2 هستند، ترمیم شکست استخوانی مختل شده است. البته، در مورد این مطالعه باید به این نکته توجه داشت که از نظر طول دوره درمان در این مطالعه از مصرف مداوم و طولانی مدت این داروها (به مدت ۸ هفته) استفاده شده است. در حالی که در بیماران معمولاً به صورت کوتاه مدت (در حد چند روز یا یک هفته) برای کنترل درد حاد

اما در گروه‌های بدون NSAID، روفکوکسیب و سلکوکسیب، این میزان به ترتیب ۶/۷، ۷/۱ و ۵ درصد می‌باشد. از نظر ترمیم شکستگی در افراد بالغ، آدولفسون و همکارانش یک مطالعه دو سوکور با کنترل دارونما را بر روی زنان بعد از سن یائسگی که دچار شکستگی مچ دست شده بودند انجام داده و مشاهده کردند که پیروکسیکام باعث کاهش روند ترمیم شکستگی نمی‌شود. با ارزیابی که بر روی مجموع نتایج مطالعات فوق صورت پذیرفته چنین نتیجه‌گیری شده است که مدارک موجود در حدی نیست که بتوان گفت داروهای NSAID تاثیر مهم و قابل توجهی بر ترمیم شکستگی استخوان می‌گذارند (به استثنای نقش آنها در جلوگیری از تشکیل نابجای استخوان).

در مجموع، به عنوان نتیجه‌گیری کلی می‌توان گفت: ۱ - تعمیم نتایج حاصل از الگوهای حیوانی به انسان در این مورد امکان‌پذیر نیست، زیرا ممکن است میزان نیاز و یا حساسیت به پروستاگلاندین برای ترمیم شکستگی استخوان، در گونه‌های مختلف نسبت به انسان متفاوت باشد و نوع داروی NSAID مورد استفاده و دوز مورد استفاده نیز بر روی نتایج حاصل موثر هستند. همچنین میزان رسیدن دارو به استخوان نیز بر عملکرد آن دارو در اوستئوبلاست‌ها تاثیر دارد.

۲ - داده‌های موجود در انسان پیشنهاد می‌کند که مهار COX-2 اثری بر ترمیم استخوان در انسان ندارد و در حال حاضر، فرض تاثیر معنی‌دار مهارکننده‌های انتخابی COX-2، بر مدت دوره بهبودی در بیماران دچار شکستگی، فاقد دلایل محکم و قاطع است.

که توسط سیمون و همکارانش و همچنین اینهورن در مورد زیر سوال بودن بی‌ضرری کوکسیب‌ها طی ترمیم استخوان ارایه گردیده است، کافی نمی‌باشد. ضمن این که چندین مطالعه حیوانی نیز وجود دارند که نشان داده‌اند کوکسیب‌ها اثری بر ترمیم شکستگی استخوان ندارند و یا حتی بعضاً بیانگر کاهش تحمل استخوانی توسط این داروها هستند. در مورد داده‌های انسانی، یک مطالعه بر روی داروی کتورولاک که یک مهارکننده قوی COX-1 است، وجود چنین عارضه‌ای را به صورت مشخص نشان داده است. در این مطالعه گذشته‌نگر که توسط گلاسن و همکارانش انجام گرفته نتایج جوش خوردگی استخوان مهره‌ای ۱۲۱ بیماری که NSAID مصرف نکرده‌اند با ۱۶۷ بیماری که کتورولاک را بعد از جراحی spinal fusion مصرف کرده‌اند، مقایسه شده است. نتایج این مطالعه نشان داده است که کتورولاک به طور معنی‌داری میزان جوش خوردگی مهره‌ای را تحت تاثیر قرار می‌دهد، به طوری که در گروه بدون دارو ۵ مورد عدم جوش خوردگی (۴ درصد) و در گروه کتورولاک ۲۹ مورد عدم جوش خوردگی (۱۷ درصد) وجود داشته است. اما در مقایسه بین داروهای tNSAID و کوکسیب‌ها، ریین و همکارانش در یک بررسی گذشته‌نگر، ۳۴۲ بیمار را که بعد از عمل spinal fusion، روفکوکسیب (۱۱۲ نفر)، سلکوکسیب (۲۰ نفر) کتورولاک (۱۲۰ نفر) مصرف کرده یا NSAID مصرف نکرده بودند (۹۰ نفر) مورد مطالعه قرار دادند.

نتایج این مطالعه نشان داد که میزان عدم جوش خوردگی در گروه کتورولاک ۱۹ درصد است

### زیرنویس

۱ - در مورد جلوگیری از رشد نابجای استخوان (heterotopic bone Formation) گاهی اوقات از داروهای NSAID به عنوان عامل درمانی در جلوگیری از رشد نابجا پس از عمل جراحی استخوان هیپ استفاده می‌شود.

### منابع

1. Einhorn TA. Do Inhibitors of Cyclooxygenase-2 Impair Bone Healing. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 977-978.
2. Bombardier C, Laine L, Reicin A. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-1528.
3. Vrotsos Y, Miller SC, Marks SC Jr. Prostaglandin E-a Powerful anabolic agent for generalized or site-specific bone formation. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2003; 3: 255-263.
4. Altman RD, Latta LL, Keer R, Renfree K, Hornicek FJ, Banovac K. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on fracture healing: A laboratory study in rats. *J Orthop Trauma* 1995; 9: 392-400.
5. Pritchett JW. Ketorolac Prophylaxis against heterotopic ossification after hip replacement. *Clin Orthop* 1995; 314: 162-165.
6. Glassman SD, Rose SM, Dimar JR, Puno RK. The effect of posteroanal anti-inflammatory drug administration on spinal fusion. *Spine* 1998; 23: 834-838.
7. Simon AM, Manigrasso MB, O'Connor JP. COX-2 function is essential for bone fracture healing. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 963-976.
8. Zhang X, Xing L, Boyce BF, Puzas JE. Cox-2 is critical for mesenchymal cell differentiation during skeletal repair. *J Bone Miner Res* 2001; 16: S1-S145.
9. Goodman SB, Ma T, Ikenoue T. Cox-2 selective NSAID decreases bone in growth in vivo. Presented at the 48th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. Dallas, TX, USA, February 9-12, 2002.
10. Hochberg MC, Melin JM, Reicin A. Cox-2 Inhibitors and Fracture Healing: An argument against Such an Effect. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 583.
11. Kasukawa Y, Miyakoshi N, Srivastava AK. The selective cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib reduces bone resorption, but not bone formation, in ovariectomized mice in vivo. *Tohoku J Exp Med* 2007; 211: 275-283.
12. Reuben SS. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on osteogenesis and spinal fusion. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26: 590-591.
13. Adolphson P, Abbasradegan H, Jonsson U. No effects of piroxicam on osteopenia and recovery after Colles' fracture. *Arch Orthop Trauma Surg* 1993; 112: 127-130.

