

## استئوآرتريت و داروهای مهارکننده اختصاصی CoX-2

دکتر عباس پوستی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

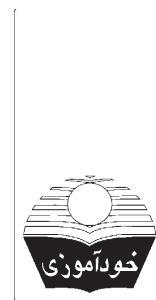
### ■ مقدمه

استئوآرتريت یکی از شایع‌ترین شکل ورم مفصلی است که منجر به ناتوانی شخص می‌گردد. تنها در آمریکا ۲۱ میلیون نفر از افراد میانسال و مسن گرفتار این بیماری می‌باشند به طوری که حدود ۷۰ درصد از آن‌ها بالای ۷۰ سال دارند. محل‌هایی از بدن که بیشتر دچار می‌شوند شامل گردن، کمر (قسمت پایین پشت)، زانوها، مفصل ران و بالاخره انگشتان دست می‌باشند. خانم‌ها معمولاً در سنین جوان‌تر از مردان بیماری را تجربه می‌کنند. اگر بیماری معالجه نشود ضایعات غیر قابل برگشتی در مفاصل بجا می‌گذارد. همان طوری که سن پیری بالا می‌رود بیماری استئوآرتريت هم یک معضل مهم سلامتی جامعه می‌شود.

کنترل بالینی مناسب احتیاج به تشخیص زودرس و فاکتورهای درگیری دارد که ممکن است آن را تشدید کنند و درمان بیماری هم تا اندازه‌ای موثر است.

### ■ پاتوفیزیولوژی

استئوآرتريت (OA) نتیجه یک دژنراسانس و تحلیل غضروف مفصل است. با وجودی که علل این بیماری به طور کامل روشن نیست ولی ادعا شده است که در استئوآرتريت یک عامل ژنتیک هم دخالت دارد ولی عوامل دیگری مثل وزن، سن، فعالیت بیوشیمی در مفصل که به دنبال آن ساییدن و پاره شدن مفصل را در بر دارد نیز مورد تحقیق قرار گرفته‌اند. پاتوفیزیولوژی شامل مخلوطی از مکانیسم‌های مکانیکی،



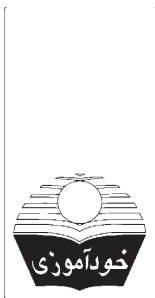
پدیده التهاب ممکن است نقش مهمی در پاتوژنز استئوآرتريت داشته باشد. در این مطالعه ماکروفاژها را به عنوان یک منبع انحصاری التهاب به حساب آوردند. ولی عده‌ای دیگر امکان این که فعالیت عملکرد T.cells در التهاب دخیل باشند در مد نظر دارند. بدین ترتیب تئوری سابق را که در پاتوفیزیولوژی استئوآرتريت التهاب دخالتی ندارد مورد سوال و بازبینی مجدد قرار می‌دهد. ضمناً نقش Tcells و آنتی‌ژن‌های مورد قبول در شروع و انتشار این بیماری را نیز نباید از نظر دور داشت (۱).

### ■ تشخیص

معمولاً یک بیمار مبتلا به استئوآرتريت در سنین متوسط یا پیری بوده و از درد زانو، مفصل ران، دست و یا ستون فقرات شکایت دارد. در بیشتر موارد این افراد درد و خشکی مفصل را در اطراف مفصل گرفتار تجربه کرده و عملکرد و حرکت مفصل مربوطه محدود و کاهش می‌یابد که علایم آن در جدول ۱ آمده است. شروع این علایم بی‌سر و صدا و غافلگیر کننده است. از خصوصیات این دردها آن است که با کار مفصل زیاده‌تر می‌شوند و معمولاً با استراحت بهبود می‌یابند. درد در موقع استراحت یا درد شبانه مربوط به شدت بیماری است و ممکن است در استئوآرتريت پیشرفته دیده شود. برای مثال سفتی مفصل صبحگاهی که کمتر از ۳۰ دقیقه طول می‌کشد در این بیماری

سلولی و بیوشیمیایی است. اینترلوکین - ۱ و فاکتور B نکروز دهنده تومور ممکن است باعث فعال شدن آنزیم‌هایی شوند که در تجزیه پرتئولیتیک غضروف درگیرند. فاکتورهای رشد (مثل فاکتور B رشد نسج) احتمال دارد نقشی در تسریع ترمیم نسج کولاژن داشته باشد. در این بیماری متاسفانه کاتابولیسم از ترمیم غضروف پیشی گرفته و عملاً ایجاد پارگی غضروف و در نتیجه منجر به تغییرات دژنراتیو می‌گردد. ثابت شده است که هر چه مفصل بیشتر کار کند از نظر فیزیولوژیک بیشتر موجب تحریک ماتریکس شده و مستقیماً به فعالیت کندروسیت و تغییرات داخلی مفصل کمک می‌نماید. کاهش کار مفصل منجر به تغییرات ترکیب ماتریکس و از دست رفتن عملکرد نسج می‌شود. از سرگیری و ادامه کار مفصل ممکن است به باقی ماندن خواص مفصل طبیعی کمک کند.

رابطه بین سن و استئوآرتريت ممکن است بهترین توجیه برای تغییرات وابسته به سن در ترکیب ماتریکس و کاهش عملکرد کندروسیت و جواب به تحریک باشد. این تغییرات ممکن است با تغییرات داخلی ادامه داده شده و در نگهداری نسج دخالت کنند و در نتیجه منجر به از دست رفتن غضروف شوند. مرمت غیرطبیعی باعث تشکیل استئوفیت و کیست‌های ساب‌کندرال بعدی شده و بیمای پیشرفت نماید جدیداً Pelletier و همکارانش پیدا کردند که



جدول ۱- مناظر بالینی استئوآرتریت

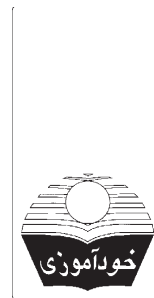
علائم قابل رویت در بیمار	نشانه‌های مورد شکایت بیمار
پهن شدن استخوان‌های مفاصل گرفتار محدود شدن حرکات مفصل صدای به هم خوردن استخوان‌های مفصل درد به همراه حرکت مفصل تغییر شکل یا بدخیمی مفصل	درد مفصل خشکی و سفتی صبحگاهی مفصل که کمتر از ۳۰ دقیقه طول می‌کشد. عدم ثبات و چرخش مفصل از دست رفتن عملکرد مفصل

استئوآرتریت پیشنهاد کرده‌اند. آموزش بیمار، جای مناسب، آموزش خانواده و دوستان بیمار از درمان‌های تکمیلی برای بیمار مبتلا به OA به حساب می‌آیند. بیماران را بایستی تشویق کرد تا در برنامه‌های کنترل بیماری توسط خود بیمار که توسط بنیادهای علمی پیشنهاد شده است شرکت کنند. زیرا اجرای این برنامه‌ها موجب کاهش درد مفصل، کم شدن مراجعه بیماران به پزشکان جهت درمان آرتروز آن‌ها، افزایش فعالیت بدنی و به طور کلی کیفیت زندگی آن‌ها بهبود می‌یابد. به بیماران باید آموخته شود که از استرس و فشار زیاد به روی مفصل گرفتار پرهیز کنند و برای حمل اشیا از مفاصل بزرگ‌تر و قوی‌تر استفاده کنند. توصیه برای استفاده از وسایل کمک‌کننده مثل عصا ممکن است در کاهش فشار به مفصل کمک کند.

از آنجایی که وزن زیاد بیمار جایی در گرفتاری مفصل دارد به همین جهت باید بیماران را تشویق به حرکات بدنی منظم و دقیق نمود

شایع است در حالی که در آرتروز روماتوئید (RA) سفتی و سختی صبحگاهی مفصل بیش از ۴۵ دقیقه طول می‌کشد. استئوآرتریت معمولاً مچ، آرنج و یا شانه‌ها را گرفتار نمی‌سازد. معذک در برخی انواع زیر گروه بیماری، مفاصل متعددی دچار بیماری می‌شوند. بیماران همچنین ممکن است از مشکلاتی مانند افزایش وزن، خشکی مفصل ران، بی‌ثباتی و یا پیچ خوردن زانو و درد قسمت تحتانی پشت (اگر خمیدگی ستون فقرات دچار شده باشد) شکایت داشته باشند. امتحان فیزیکی بیمار شامل ارزیابی مفاصل درگیر و نسوج اطراف آن می‌باشد. اختلالات اطراف مفصل مثل غازی شکل شدن بایستی از این مقوله خارج شود زیرا ممکن است با استئوآرتریت اشتباه شود. یافته‌های رادیوگرافی نیز ممکن است به تشخیص کمک کند.

وسایل درمانی غیرفارماکولوژیک طبق نظریه کارشناسان بین‌المللی روماتولوژی جدول ۲ را به عنوان راهنما برای درمان غیرفارماکولوژیک



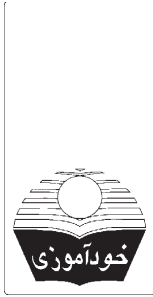
تا وزن آن‌ها کاهش یابد یا این که لا اقل وزن ثابت باقی بماند. در یک آزمایش بالینی که به طور اتفاقی انجام شد و بیماران تحت رژیم کم کالری و تمرینات بدنی منظم قرار گرفتند بعد از ۶ هفته بهبود کاملاً مشخص در استئوآرتريت زانو ملاحظه گردید. تمرینات و حرکات بدنی از اهمیت خاصی برخوردارند و می‌توانند تحت نظر یک متخصص فیزیوتراپی انجام گیرد. بنیادهای مربوط به ورم مفاصل توصیه می‌کنند که از تمرینات بدنی در آب بهتر می‌توان استفاده کرد زیرا تمرین در داخل آب می‌تواند حرکت و قدرت ایجاد حرکت را افزایش داده و ساییدگی و پاره شدن تاندون‌های مفاصل گرفتار را کاهش دهد. در جدول ۳ فعالیت متوسط برخی

جدول ۲. درمان غیر فارماکولوژیک بیماران مبتلا به استئوآرتريت

- آموزش بیمار
- برنامه‌های کنترل بیماری توسط خودبیمار
- حمایت‌های اجتماعی شخصی به توسط تماس تلفنی
- کاهش وزن
- برنامه ورزشی در هوای آزاد
- درمان فیزیکی به توسط حرکات و تمرینات بدنی
- تمرینات برای تقویت عضلات بدن
- وسایل کمکی برای حرکت
- پوشش مناسب ساق پا
- بستن حائل
- کشیدن مایع از زانو
- درمان حرفه‌ای
- حفاظت مفصل و ذخیره انرژی
- وسایل کمکی برای فعالیت‌های روزانه زندگی

حرکات آمده است. جراحان عمومی معتقدند که فعالیت فیزیکی در کاهش خستگی و تقویت عضلات و استخوان‌ها و افزایش قابلیت انعطاف و تحمل مفاصل مفید می‌باشد و علی‌العموم باعث بهبودی احساس عمومی شخص و حالت خوشحالی وی می‌گردد. در جدول ۳ که انستیتو بهداشت جهانی توصیه کرده است مقدار و شکل تمرینات بدنی باید بسته به مفصل گرفتار، مقدار التهاب و پایداری مفاصل رنجور ارزیابی و انجام شود.

در مروری که توسط برخی محققین انجام شده نشان داده‌اند که تمرینات بدنی در استئوآرتريت پیشرفته می‌تواند ناتوانی شخص را کاهش دهد. آن‌ها خاطر نشان ساختند که حرکت ناکافی، سفتی و خشکی مفصل و اختلال کار عضلات موجب تشدید علائم OA می‌گردند. آن‌ها توصیه می‌کنند که بایستی تمرینات بدنی با طرح و برنامه ریزی مناسب شامل آموزش بیمار برای تقویت و تحمل و بردباری وی انجام گردد (۲). ضعف عضله چهار سررانی که در بیماران مبتلا به OA زانو شایع می‌باشد ممکن است یک تظاهر آتروفی عضله بوده یا در افرادی مشاهده گردد که بدون سابقه درد زانو، تغییرات رادیوگرافی مفصل زانو دیده شود یا در بیمارانی که توده عضلانی انتهایی پایین مفصل افزایش یابد. ضعف عضلات چهار سررانی یک فاکتور خطرناک برای توسعه OA زانو می‌باشد.



و سایر میوه‌جات این گروه، منابع خوبی از اسید فولیک هستند که معتقدند موجب بهبود برخی علائم همراه با OA می‌شوند.

### ■ فارماکو تراپوتیک استئوآرتروز

با وجودی که درمان قاطعی برای OA وجود ندارد ولی به هر حال برای کاهش درد و نگهداری بهتر حرکات مفصل، می‌توان یک دارو درمانی بر حسب هر بیمار به طور اختصاصی طرح ریزی کرد. بایستی تاکید کرد که کلید کنترل OA استفاده از مصرف توام دخالت‌های فارماکولوژیک و غیر فارماکولوژیک است. یک دوره درمان با داروهای NSAid یا سایر مواد مثل مهارکننده‌های اختصاصی سیکلوآکسیژناز - ۲ (COX-2) تایید می‌شود. ماده انتخابی بایستی بر مبنای عوامل خطرناک بیمار مانند اختلالات گوارشی یا سمیت کلیوی ارزیابی شود. فاکتورهای اضافی دیگر برای انتخاب دارو شامل وجود ناخوشی‌های همراه، توام بودن با داروهای دیگر، احتمال عوارض دارویی و هزینه درمانی است. یافته‌های مربوط به مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که در بین افراد بالای ۶۵ سال، ۲۰-۳۰ درصد آن‌هایی که در بیمارستان به علت بیماری زخم پپتیک بستری شده‌اند مربوط به مصرف NSAids بوده است. عوامل خطر برای خونریزی قسمت فوقانی لوله گوارش در بیماران درمان شده با NSAids شامل مواردی مانند سن بالای ۶۵

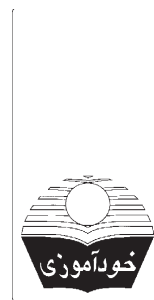
### جدول ۳- مثال‌هایی از مقادیر متوسط فعالیت بدنی

- ۱- با شدت کمتر و مدت طولانی‌تر:
  - شستشو و تمیز کردن اتومبیل به مدت ۴۵ - ۶۰ دقیقه
  - بازی والیبال به مدت ۴۵ دقیقه
  - بازی با زدن به توپ فوتبال به مدت ۴۵ دقیقه
  - باغبانی به مدت ۳۰ - ۴۵ دقیقه
  - قدم زدن (۲۰ دقیقه / هر مایل) به مدت ۳۵ دقیقه یا ۲ مایل در دقیقه در ۳۰ دقیقه
  - دوچرخه سواری ۵ مایل به مدت ۳۰ دقیقه
  - شنا کردن به مدت ۳۰ دقیقه
  - بسکتبال (شوت بسکت) به مدت ۱۵ - ۲۰ دقیقه
  - طناب زدن به مدت ۱۵ دقیقه
  - دویدن (۱/۵ مایل) به مدت ۱۵ دقیقه
- ۲ - چنانچه فعالیت شدید باشد باید از مدت انجام حرکات کاسته شود

اثرات مفید تقویت عضلات چهار سررانی و تمرینات بدنی در آزمایشات متعدد به اثبات رسیده است و محققین پیدا کردند که در اثر تمرینات فیزیکی بهبود مشخص در درد و محدودیت مفصل به دست می‌آید.

در مطالعه جدیدتری گزارش کردند که تاثیر پذیری یک برنامه تمرینات فیزیکی، در بهبود تقویت عضلانی، حرکت مفصل و تطابق آن در بیماران OA در هر دو مفصل زانو و ران حاصل می‌شود به علاوه موجب می‌شود که بیمار مقدار داروی کمتری مصرف کند و یا کمتر به پزشک متخصص مراجعه کند.

تاثیر تمرینات فیزیکی در بیماران مبتلا به OA در مفصل زانو و ران مشابه است. اهمیت ویتامین C و سایر مواد آنتی‌اکسیدان در کاهش خطر OA و پیشرفت آن قابل توجه است. پرتقال



موارد استعمال مهارکننده های اختصاصی CoX-2 در جدول ۴ آمده است.

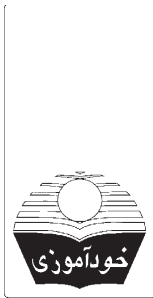
با وجودی که NSAIDs و مهارکننده های اختصاصی CoX-2 از نظر شیمیایی با هم اختلاف دارند ولی وجه مشترکی در بسیاری از موارد درمانی با آسپیرین دارند. سیکلواکسیژناز (CoX) اسید آراشیدونیک را که در غشاهای سلولسی وجود دارد به پروستاگلاندین ها تبدیل می کند که این مواد اهمیت زیادی در بروز علایم و عملکردهای بدن به خصوص در پلاکت ها، لوله گوارش، ریه ها و کلیه ها دارند. در ابتدا CoX به عنوان آنزیم پایدار بیان شده بود و فکر می شد که بیوسنتز آن به میزان محدود از ماده اسید آراشیدونیک در دسترس قرار می گیرد. جدیداً پیدا کردند که تولید آنزیم های CoX به طور قابل توجهی متغیرند و می توانند توسط ترکیبات شیمیایی تحریک یا مهار شوند. تجربیات *in vivo* در روی نسوج سینوویال حیواناتی که به طور تجربی دچار التهاب مفصل شده اند و همچنین در بیماران مبتلا به RA نشان داده است که میزان CoX در مفاصل ملتهب افزایش می یابد. این یافته ها منجر به کشف دو نوع مختلف CoX در انسان و حیوانات گردید. یکی از آن ها که از نظر ساختمانی CoX-1 بیان شده است اهمیت زیادی در نگهداری عملکردها دارد و دیگر شامل اینزوفورم CoX-2 می باشد. پیدا کرده اند که

سال، سابقه بیماری زخم پپتیک، یا خونریزی قسمت فوقانی گوارش، مصرف توام بسسا گلوکوکورتیکوسترئوئیدها یا ضدانعقادی ها، حضور موارد ناخوشی دیگر و احتمالاً مصرف دخانیات و الکل می باشد. عوامل خطر دیگر برای عود نارسایی کلیه در بیماران با بیماری داخلی کلیه (معمولاً با غلظت کراتینی سرم بیش از ۲ میلی گرم / ۱۰۰ میلی لیتر خون) و یا بیمارانی که با داروهای NSAIDs درمان شده اند شامل: افراد بالای ۶۵ سال، افزایش فشار خون، نارسایی احتقانی قلب و مصرف توام دیورتیک ها و مهارکننده آنزیم مبدل آنژتانسین می باشد.

### ■ مفهوم مهارکننده های اختصاصی CoX-2

برای بیماران دچار OA که در معرض خطر بیشتر عوارض جدی قسمت فوقانی لوله گوارش مثل خونریزی، سوراخ شدن و انسداد هستند، استعمال مهارکننده های اختصاصی CoX-2 بایستی مدنظر قرار گیرند.

در مصرف این داروها که موجب عوارض گوارشی مختصر می شوند به طور قانونی بایستی این عوارض ثبت و پیگیری شوند. داروهای مورد مصرف این گروه در برخی کشورهای پیشرفته شامل: Celecoxib، Rofecoxib و Valdecoxib می باشد که برای درمان OA و RA مصرف دارند.

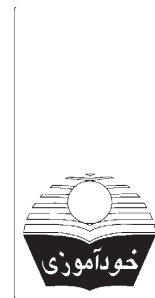


شده است. هر دو CoX-1 و CoX-2 را در نسوج سینوویال بیماران مبتلا به ورم مفصل پیدا کرده‌اند. CoX-1 به طور ثابت در سینوویال بیان شده است و به توسط التهاب تغییری نمی‌کند. بر عکس CoX-2 در آستر مفصل و مونوسیت‌های سینوویال بیماران مبتلا به التهاب مفصل افزایش می‌یابد. بعد از آسیب وارده به نسج، در رابطه با نقش فیزیولوژیک CoX-2 در ترمیم نسج، مقدار آن زیاد می‌شود

CoX-1 برای عملکرد و نگهداری پلاکت‌ها و مخاط دست نخورده معده لازم است ولی به نظر نمی‌رسد نقش مهمی در درد و التهاب داشته باشد و داروهای مسدودکننده انتخابی CoX-1 در جوانان مبتلا به ورم مفاصل تغییر مشخصی در التهاب و درد مفصل آن‌ها نمی‌دهند. داروهای غیر انتخابی NSAID در عمل هر دو CoX-1 و CoX-2 تاثیر می‌گذارند ولی بیشترین اثرات درمانی به توسط داروهای بلوک‌کننده CoX-2 به دست می‌آید که در شکل ۱ منعکس

جدول ۴ - دیدگاه‌های بالینی مهارکننده‌های اختصاصی CoX-2

نام دارو	مورد استعمال	مقدار	موارد منع استعمال	عوارض
Celecoxib	۱ - استئوآرتریت ۲ - آرتریت روماتوئید ۳ - ضد درد (دیسمنوره اولیه) ۴ - پولی‌پوز آدنوماتوز فامیلیال	۱۰۰ میلی‌گرم (۴ بار در روز) ۲۰۰ میلی‌گرم (۲ بار در روز) ۴۰۰ میلی‌گرم (دو بار در روز)	افزایش حساسیت به دارو راکسیون آلرژیک به سولفونامیدها آسم، کهیر، آلرژی به آسپیرین و NSAIDs	اختلال گوارشی سر درد، عفونت قسمت فوقانی مجرای تنفسی، بثورات جلدی، سرگیجه، اسهال، درد پشت
Rofecoxib	۱ - OA ۲ - RA ۳ - ضد درد (دیسمنوره) ۴ - دردهای حاد	۱۲/۵ میلی‌گرم ۵۰ میلی‌گرم (چهار بار در روز)	افزایش حساسیت به این دارو آسم کهیر، راکسیون آلرژیک بعد از مصرف NSAIDs	اسهال، عفونت قسمت فوقانی مجرای تنفسی، سرگیجه بثورات جلدی، اختلالات گوارشی، درد پشت
Valdecoxib	۱ - OA ۲ - RA ۳ - دیسمنوره	۱۰ میلی‌گرم چهار بار در روز ۲۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز	افزایش حساسیت به دارو کهیر، آلرژی به آسپیرین، NSAIDs در سه ماهه اول حاملگی در بیماری کلیوی نباید داد	اسهال، سوء هضم، سر درد، نفخ، عفونت قسمت فوقانی مجرای تنفسی



در یک آزمایش بالینی وسیع که در روی ۸۰۰۰ بیمار مبتلا به OA که داروی Rofecoxib (۵۰ میلی گرم/روز) دریافت می کردند با ناپروکسن (۱۰۰۰ میلی گرم/روز) مقایسه شد در بیمارانی که از داروی رفکوکسیب استفاده کرده بودند وفور عوارض خونریزی گوارشی، سوراخ شدن معده و انسداد کمتر از ناپروکسن بود.

اثرات آنتیژن صدری، وقایع عروق محیطی و به طور کلی عوارض ترمبوآمبولیک با این دو دارو، ضد و نقیض و قابل بحث است. و پس از آزمایشات زیاد محققین نتیجه گرفتند که در بیماران تحت درمان با رفکوکسیب و ناپروکسن، خطر وقایع قلبی - عروقی ترمبوآمبولیک و کاهش خونریزی زخم پپتیک در بیماران با سابقه یا بدون سابقه این عارضه در افراد جوان و سالمند مشابه بوده است.

همچنین پیدا کردند که داروی Celecoxib در استئوآرتریت زانو و لگن در مقایسه با پلاسبو و ناپروکسن موثرتر بوده است در حالی که رفکوکسیب از پلاسبو موثرتر و از نظر تاثیربخشی با آیبوپرفن و دیکلوفناک در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو و لگن قابل مقایسه می باشد (۴).

مطالعات اندوسکوپیک نشان داده است که سلوکسیب و رفکوکسیب نسبت به داروهای NSAIDs در ایجاد زخم های معده - دوازدهه وفور کمتری دارد. بدین ترتیب پیشنهاد می شود کسه از نظر سلامت دارو،

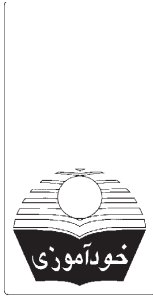
خصوصاً در لوله گوارش CoX-2 به طور مشخص در جواب به آسیب حاد یا مزمن آن ازدیاد پیدا می کند. با وجودی که به طور مشخص عمل CoX-2 در نگهداری مخاط طبیعی لوله گوارش هنوز مورد بحث است، مطالعات حیوانی نشان داده است که مهارکننده انتخابی CoX-2 موجب به تاخیر انداختن بهبود التهاب و زخم ها می گردد. امکان دارد که CoX-1 نقش بزرگ تری در نگهداری مخاط طبیعی معده روده ای داشته باشد در حالی که CoX-2 به طور مشخص تری موجب بهبود مخاط آسیب دیده لوله گوارش می شود.

## ■ سلامتی و تاثیرپذیری

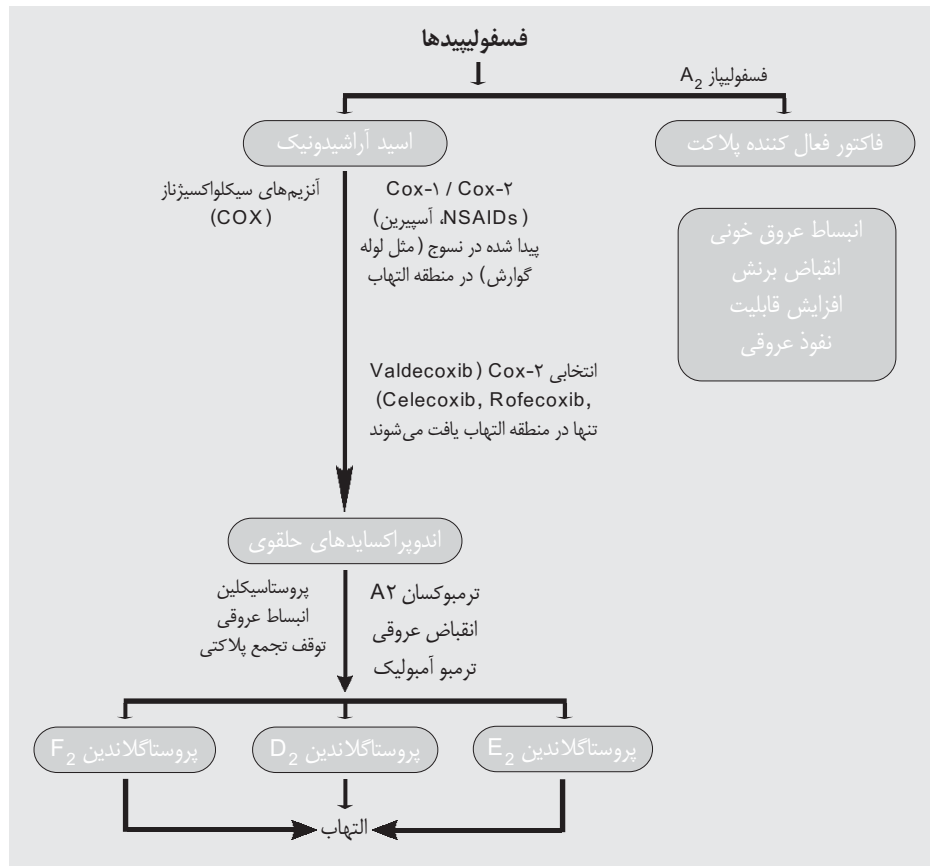
### مهارکننده های اختصاصی CoX-2

آزمایشات بالینی متعددی که در مورد مهارکننده های اختصاصی CoX-2 انتخابی در درمان درد و التهاب انجام شده است این هیپوتز را پیشنهاد کرده است که این داروها به اندازه داروهای NSAIDs موثرند اما عوارض گوارشی آن ها کمتر است. در مطالعه ای که روی بیماران با OA انجام گرفته نشان داده اند که پس از اندوسکوپي در آن ها وفور اولسر ثابت شده بیش از ۳ میلی متر بعد از ۱۲ هفته درمان با پلاسبو ۱۰ درصد، با Rofecoxib (۲۵ میلی گرم) حدود ۴ درصد و رفکوکسیب (۵۰ میلی گرم) ۷ درصد و آیبوپرفن (۸۰۰ میلی گرم سه بار در روز) ۲۸ درصد بوده است (۳).





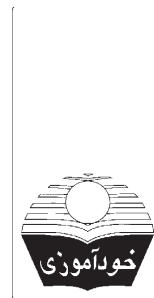
شکل ۱ - محل انسداد سیکلواکسیژنازها به توسط مسددهای Cox-۱ و Cox-۲



ناپروکسن موثرتر بوده و از نظر وجود عوارضی مانند عوارض زخم معدی مثل خونریزی، سوراخ شدن و انسداد از ناپروکسن و آیبوپروفن سالم‌ترند.

مطالعاتی که برای ارزیابی پتانسیل سلوکسیب جهت ایجاد اولسر در لوله گوارش انجام گرفت. محققین بیماران با خطر بالا را

مهارکننده‌های اختصاصی Cox-۲ در مقایسه با داروهای NSAIDs به خصوص در بیماران با خطر بالا مزیت دارند. ثابت شده است که مهارکننده‌های اختصاصی Cox-۲ از نظر کلینیکی اثر مشخصی روی تجمع پلاکتی و زمان خونریزی ندارند ولی به طور کلی به نظر می‌رسد این داروها از آیبوپروفن، دیکلوفناک و



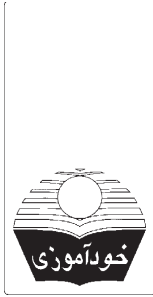
است. در یک مطالعه دوسوکوره نشان داده شده است که برای تسکین درد دندان مقدار ۵۰ میلی گرم رفکوکسیب از ۲۰۰ میلی گرم سلوکسیب موثرتر است. در مطالعه ای دیگر خاطرنشان ساختند که ضمن این که داروهای مهارکننده اختصاصی CoX-2 در درمان OA و RA موثرتر و کم ضررتر از داروهای NSAiD می باشند از نظر هزینه درمانی هم با توجه به عوارض گوارشی، جراحی و یا مصرف طولانی مدت NSAiDs به صرفه نزدیک ترند.

#### □ مواد متفرقه

ترامادول یک ماده ضد درد خوراکی با اثر مرکزی است. این یک آگونیست اپیوئید است که به طور صنعتی در دسترس است و باعث مهار بازجذب نورآدرنالین و سروتونین هم می شود. این دارو توسط FDA برای درمان دردهای متوسط تا شدید تایید شده است و می توان آن را در بیمارانی که داروهای مهارکننده اختصاصی CoX-2 برای آن ها ممنوع شده است و یا در بیماران کلیوی که نمی توانند از NSAiDs استفاده کنند به کار برد. مطالعات متعددی برای مصرف ترامادول به عنوان ضد درد عمومی وجود دارد ولی برای استفاده از این دارو در OA آزمایشات بالینی محدود و کم است. ولی به عنوان یک داروی کمکی در OA در مواردی که علائم بیماری توسط NSAiDs چندان قابل کنترل نیست مورد استفاده قرار می گیرد. عوارض ترامادول شامل

انتخاب کردند. این بیماران سابقه خونریزی گوارشی و زخم، بیماری قلبی - عروقی، سابقه مصرف آسپرین و سن بالای ۷۵ سال داشتند. بعد از آنالیز یافته ها، برخلاف انتظار عده کمی از بیماران فاکتورهای خطر را برای پتانسیل عوارض نامطلوب داشتند. این عوامل در وفور پتانسیل اثرات نامطلوب داروها تاثیرگذار بودند ولی از نظر آماری نتوانستند اختلافات مشخصی در وفور زخم های پیچیده (همراه با عوارض) بین سلوکسیب و بیماران مصرف کننده آیبوپروفن و دیکلوفناک نشان دهند. ولی در انتهای این آزمایشات در جمع نشان دادند که سلوکسیب از نظر آماری به طور مشخص عوارض کمتری نسبت به داروهای NSAiDs سنتی نشان می دهند. همچنین تایید کردند که عوارض کبدی و کلیوی سلوکسیب از سایرین کمتر است و به طور کلی دیدگاه مهارکننده های اختصاصی CoX-2 نسبت به NSAiDs سالم تر است (۵).

مهارکننده های اختصاصی CoX-2 ممکن است باعث سمیت کلیوی شوند. به علاوه در تجویز آن ها به بیماران مبتلا به افزایش فشار خون و نارسایی احتقانی قلب باید احتیاط کرد. مصرف آن ها در بیماران با بیماری کلیوی پیشرفته توصیه نشده است و در بیماران با سابقه آلرژی به سولفونامیدها نیز استعمال سلوکسیب قدغن است. آزمایشات مقایسه ای با این داروها محدود



به لوپوس اریتماتوز به ارزیابی‌های بیشتری نیاز است.

به هر حال نسل بعدی مهارکننده‌های اختصاصی CoX-2 افق جدیدی را می‌گشایند و به صورت تزیقی و خوراکی در دسترس قرار می‌گیرند و به نظر می‌رسد اثر اختصاصی تری از مهارکننده‌های CoX-2 جاری داشته باشند و امید است بتوانند باعث بهبودی بیشتری در درمان بسیاری از بیماری‌ها شوند. اخیراً داروی گلوکوزامین سولفات را در کاهش پیشرفت OA خانم‌های یائسه موثر دانسته‌اند به طوری که مصرف طولانی آن بعد از ۲ سال موجب به تاخیر انداختن علائم نرمال OA و تغییر ساختمانی زانوی مبتلایان گشته است (۶).

### ■ نقش دکتر داروساز در کنترل بیماران با OA

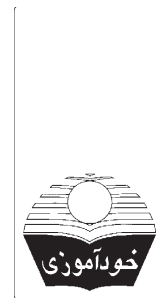
دکتر داروساز نقش کلیدی را در کنترل بیماران OA بازی می‌کند، این وظیفه بیشتر در ارتباط دادن بیمار به پزشک است. داروساز لازم است علائم زخم معده و سوراخ شدن آن را بشناسد و بیمار که مدت طولانی از داروهای مهارکننده CoX-2، آسپیرین، استامینوفن یا NSAIDs مصرف می‌کند تحت نظر داشته باشد. در برخی اوقات که ممکن است بیمار از سوزش سردل یا علائم ناراحتی گوارشی دیگر شکایت دارد بداند آیا مربوط به غذا است یا ممکن است

تهوع، یبوست و خواب‌آلودگی است. ولی به طور کلی مصرف ترامادول در OA محدود است.

### ■ راهنمایی‌های آینده

چند سوال در مورد مصرف مهارکننده‌های اختصاصی CoX-2 باقی مانده است. مانند تأثیر این مواد در اختلالات التهابی روده‌ها که مطالعه نشده است زیرا NSAIDs این بیماری را تشدید می‌کنند در حالی که ممکن است اثری مشابه مهارکننده‌های CoX-2 داشته باشند. در مطالعات روی انسان نشان داده‌اند که روفکوکسیب موجب کاهش از دست رفتن خون از راه مدفوع نسبت به آیبوپرفن می‌شود ولی معلوم نیست که مهارکننده‌های CoX-2 در بهبود ناراحتی گوارشی دخالت داشته باشند. همچنین لازم است در تأثیر مهارکننده‌های اختصاصی CoX-2 روی کلیه‌های بیماران با سابقه بیماری کلیوی کنترل بیشتری به عمل آید. زیرا در برخی آزمایشات دیده‌اند روفکوکسیب با مقادیر زیاد باعث افزایش وفور اختلالات لوله گوارشی، خیز پاها، نارسایی قلب، افزایش فشار خون شده است بنابراین در مصرف این دارو در بیماران کلیوی باید احتیاط کرد.

به علاوه معلوم نشده است این مواد مانند NSAIDs در نقرس حاد و اسپوندیلیت آنکیلوزانت موثر باشند و برای بیماران مبتلا



#### منابع

1. Pelletier JP, Martel - Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 1237-1247.
2. van Baar ME, Dekker J, Oostendorp RA. The effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a randomized clinical trial. *J Rheumatol.* 1998; 25: 2432-2439.
3. Laine L, Harper S, Simon T. Gastroenterology. 1999; 117: 776-783.
4. Clemett D, Goa KL. Celecoxib: a review of its use in osteoarthritis rheumatoid arthritis and acute pain. *Drugs.* 2000; 59: 957-980.
5. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The CLASS study: a randomized trial. *J Am Med Assoc.* 2000; 284: 1247-1255.
6. Hit A. Glucosamin sulfate reduces osteoarthritis progression in postmenopausal women with knee osteoarthritis. *Menopause.* 2004; 112: 138-143.

به عوارض ثانوی این داروها باشد و بیمار را از عوارض زودرس و دیررس این مواد باخبر کند و به بیمار توصیه کند هر نوع داروی جدیدی اعم از داروهای OTC یا با تجویز نسخه که دریافت می کند پزشک خود یا دکتر داروساز را با اطلاع سازد و داروساز لازم است یک دیدگاه جدید برای تمام بیماران نگه دارد که این عمل به او اجازه می دهد در شناسایی هر تداخل دارویی که ممکن است پتانسیل عوارض جانبی داشته باشد تاثیرگذار باشد.

#### نتیجه

داروهای مهارکننده های اختصاصی CoX-2 ترکیبات جدیدی هستند که دارای اثر ضد التهاب، ضد درد و ضد تب قابل مقایسه با داروهای سنتی NSAID می باشند. مهم ترین مزایای این داروها بر NSAIDs شامل کاهش ظرفیت آن ها برای ضایعات گوارشی و عدم فعالیت ضد پلاکتی است. Rofecoxib و Celecoxib و Valdecoxib از نظر موارد استعمال، فارماکوکینتیک، تداخلات دارویی، ساختمان شیمیایی و مقدار مصرف با هم تفاوت دارند. این موضوع در ادامه دادن درمان با این مواد در بیماران با خطر بیماری همراه با اختلالات لوله گوارشی با اهمیت تلقی می شود.