

## نقش تتراسیکلین‌ها در روماتولوژی

دکتر محمد عباسی نظری: گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
عطیه هاشمی سلطانیه: دانشجوی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

شده و استفاده از آن‌ها رو به افزایش است. سولفاسالازین از آنتی‌بیوتیک‌های بررسی شده در درمان آرتریت روماتوئید است که ظاهراً اثرات ضد باکتریایی آن نیز در درمان این بیماری موثر می‌باشد. مولکول سولفاسالازین از دو قسمت سولفاساپیریدین و ۵-آمینوسالیسیلیک اسید تشکیل شده است. قسمت سولفاساپیریدین نیز در درمان موثر است و گزارش شده که فلور طبیعی روده را تغییر می‌دهد. سولفاسالازین اثرات ایمونولوژیک هم دارد که احتمالاً در اثر درمانی آن نقش دارد.

علیرغم پیشرفت‌های بسیار در تشخیص و درمان آرتریت روماتوئید، پاتوفیزیولوژی این بیماری هنوز به خوبی مشخص نیست. احتمال دخالت یک عامل عفونی به عنوان محرک شروع بیماری همواره مطرح بوده و ارگانیزم‌هایی مانند مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، مایکوپلاسما، استرپتوکوک‌ها و حتی ویروس‌هایی چون ویروس سرخک، ایشترین بار را در اتیولوژی بیماری موثر می‌دانند. بنابراین، استفاده از داروهایی چون سولفاسالازین و تتراسیکلین‌ها در درمان این بیماری موثر واقع

بیماران مبتلا به Reactive Arthritis و همچنین ایجاد Chronic Lyme Arthritis ناشی از ابتلا به بورلیا بورگدوفری زمینه مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها را در بیماران مبتلا به آرتریت التهابی فراهم کرد. قوی‌ترین عامل بررسی مجدد تتراسیکلین‌ها، وجود شواهدی مبنی بر اثر ضدآلرژیک و ضدالتهابی مناسب آن‌ها در کنار اثر ضد میکروبی بود. بسیاری از این مدارک از مطالعه بر روی ژنوتیپ که پاتوژنزی مشابه آرتریت روماتوئید دارد، به دست آمده بود. گزارش شده تتراسیکلین‌های معمول و تتراسیکلین‌های تغییر یافته از نظر ساختار شیمیایی که فاقد فعالیت ضد میکروبی هستند، به خاطر مهار کلاژناز در درمان ژنوتیپ موثر می‌باشند. در نهایت، به دنبال انتشار نتایج مثبت سه مطالعه کنترل شده در مورد ماینوسیکلین در درمان آرتریت روماتوئید، مصرف آن‌ها به عنوان عوامل آنتی روماتوئید تثبیت گردید (۲).

### ■ مکانیسم اثرات احتمالی

اگرچه ممکن است برخی اثرات درمانی تتراسیکلین‌ها در آرتریت روماتوئید ناشی از اثرات آنتی بیوتیکی باشد. تتراسیکلین‌ها به خصوص ماینوسیکلین و داکسی‌سیکلین غیر از اثرات آنتی بیوتیکی، عملکردهای مختلف دیگری نیز دارند. اثر مهاری متالوپروتئیناز ماتریکس (MMPs)، مهار پلی مورفونوکلئرها، اثرات تنظیمی بر سیستم ایمنی، تنظیم میانجی‌های التهابی و مهار آنژیوژنز از جمله مکانیسم‌های مطرح می‌باشند. در جدول [۱] این

دایسون که از ترکیبات سولفا می‌باشد با موفقیت‌های در درمان آرتریت روماتوئید نیز همراه بوده است (۱).

اولین بار تتراسیکلین‌ها در دهه ۱۹۶۰ بر اساس گزارش‌های پراکنده جهت درمان آرتریت روماتوئید مطرح شدند (۱). McPherson از حامیان شدید استفاده از تتراسیکلین‌ها می‌باشد. وی از آنتی‌بیوتیک‌های متفاوت از جمله تتراسیکلین‌های طولانی اثر با رژیم‌ها و روش‌های تجویز مختلف در درمان آرتریت روماتوئید استفاده کرد. گرچه این بررسی‌ها کنترل شده نبود، آنتی بیوتیک درمانی میان گروهی از پزشکان و مردم رواج یافت. از آنجا که مدارک و مطالعات زیادی نشان می‌دادند که مکانیسم‌های ایمنی در ایجاد آرتریت روماتوئید در درجه اول اهمیت قرار دارند، نظریه عفونی بودن علت این بیماری ضعیف شد و تمایل پزشکان به مصرف آنتی بیوتیک‌ها در درمان این بیماری کاهش یافت.

در سال ۱۹۷۱، مقاله‌ای منتشر شد که گزارش می‌داد در یک مطالعه کنترل شده در ۲۷ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید مصرف تتراسیکلین‌ها تاثیر نداشته است. اگرچه این مطالعه با محدودیت‌هایی نظیر تعداد کم بیماران و دوز پایین تتراسیکلین (۲۵۰ میلی‌گرم در روز) همراه بود، در آن مقطع به عنوان سند عدم تاثیر تتراسیکلین‌ها پذیرفته شد. در دهه ۸۰ عواملی سبب شدند که دیدگاه پزشکان در مورد آنتی بیوتیک‌ها و تتراسیکلین‌ها به عنوان عوامل ضدالتهاب مفاصل تغییر کند. یافتن باکتری‌ها، آنتی ژن‌ها و اسیدهای نوکلئیک در مفاصل

جدول ۱ - مکانیسم های غیر آنتی بیوتیکی تتراسیکلین ها

اثر مهاری بر MMPs	مهار مستقیم MMPs، کاهش سنتز MMPs، مهار پروکلاژنازها
اثر مهاری PMNs	مهار کموتاکسی و فاگوسیتوز
اثر تنظیم سیستم ایمنی	کاهش تمایز لنفوسیت های T، مهار تولید $TNF-\alpha$ و انترفرون گاما، کاهش پاسخ های IgM و IgG، مهار واکنش های حساسیت تاخیری
تنظیم میانجی های التهابی	جمع آوری رادیکال های اکسیژن، مهار نیتریک اکسید، مهار فسفولیپاز $A_2$
مهار آنژیوژنز	

MMPs: Matrix metalloproteinane  
TNF $\alpha$ : Tissue necrosis factor

PMNs: Poly morphonuclears

ماینوسیکلین یا دارونما دریافت می کردند. در مطالعه Dutch بیماران در طول مطالعه (Disease Modifying Anti – Rheumatoid Drugs) DMARDs داروی تجویزی خود را مصرف نمودند ولی در مطالعه MIRA بیماران حداقل چهار هفته قبل از شروع مطالعه، DMARDs را قطع می کردند. البته شدت بیماری در افراد وارد شده به مطالعه Dutch شدیدتر از افراد مطالعه MIRA بود. مقایسه این دو مطالعه نشان دهنده بهبودی قابل ملاحظه در بیماران تحت درمان با ماینوسیکلین بود. بهبودی در گروه دارونما در مطالعه MIRA در هفته ۲۴ به سطح ثابتی رسید، در حالی که در بیماران گروه ماینوسیکلین تا هفته ۴۸ روند بهبودی ادامه داشت. ضمن آن که علت پاسخ زیاد گروه دارونما در این مطالعه مصرف زیاد استروئیدهای خوراکی و تزریقی در مقایسه با گروه مصرف کننده دارونما بود. در هر دو مطالعه بهبودی قابل توجهی در فراسنج های آزمایشگاهی نظیر ESR،

مکانیسم های غیر آنتی بیوتیکی به طور خلاصه درج شده اند. دقیقاً مشخص نیست کدامیک از این مکانیسم ها مستقیماً مسوول اثر درمانی آنها در بیماران آرتریت روماتوئیدی می باشد (۱،۲).

### ■ اثرات درمانی در آرتریت روماتوئید

مطالعات McPherson که تقریباً بر روی ۱۰۰ بیمار انجام شده نشان دهنده نتایج مفید درمانی در اغلب بیماران است ولی این نتایج به علت آنتی بیوتیک های متفاوت و رژیم های دارویی مختلف به سختی قابل تفسیر است.

در تعداد زیادی از مطالعات اخیر از ماینوسیکلین جهت درمان آرتریت روماتوئید نیز استفاده شده است.

در بررسی اثر ماینوسیکلین در درمان آرتریت روماتوئید دو مطالعه وسیع به نام های Study Dutch و (Minocycline In Rheumatoid Arthritis) MIRA انجام شده است. در این دو مطالعه که به ترتیب ۲۶ هفته و ۴۸ هفته طول کشیدند، بیماران

(Canine model) مبتلا به استئوآرتریت، تجویز داکسی‌سیکلین به صورت مداوم آسیب غضروفی را کاهش داده است. همچنین در سگ‌هایی که داکسی‌سیکلین دریافت کرده‌اند، کاهش چشمگیری در فعالیت کلاژنولیتیک و ژلاتینولیتیک عصاره‌های غضروفی مشاهده شده است.

در پژوهشی که بر روی بیماران مبتلا به استئوآرتریت جمجمه‌ای به مدت سه ماه با دوز ۷۵۰ میلی‌گرم در روز انجام شد، در علایم دو سینوویال تمام بیماران پس از درمان کاهش سطح فعالیت ژلاتینازو کلاژناز مشاهده گردید. پس این احتمال وجود دارد که داکسی‌سیکلین بتواند روند طبیعی استئوآرتریت را تغییر دهد (۲).

#### ■ اثرات درمانی در استئوپورز

به منظور بررسی اثر تتراسیکلین‌ها در کاهش تراکم استخوان دو گروه رت (rat) دچار استئوپورز استفاده شدند. این دو گروه رت عبارت بودند از:

۱- موش‌هایی که تخمدان‌هایشان برداشته شده بودند.

۲- موش‌هایی که با استفاده از استرپتوزوسین مبتلا به دیابت شده بودند.

کمبود استروژن و یا دیابت ملیتوس طولانی مدت سبب افزایش شدت استئوپورز می‌شوند. در هر دو مدل، تجویز تتراسیکلین‌ها (شامل داکسی‌سیکلین، ماینوسیکلین، تتراسیکلین‌های تغییر یافته از نظر شیمیایی) سبب مهار کاهش

C – Reactive Protein، شمارش پلاکتی، سطح هموگلوبین و Rheumatoid Factor (RF) در گروه دریافت‌کننده ماینوسیکلین نسبت به گروه دریافت‌کننده دارونما مشاهده گردید. هم‌چنین با در نظرگیری معیارهای کالج روماتولوژی آمریکا میزان پاسخ‌دهی گروه دارونما کاهش و اختلاف محسوسی در بهبودی بین گروه گیرنده ماینوسیکلین و دارونما مشاهده گردید.

مطالعات جداگانه‌ای جهت مقایسه ماینوسیکلین و متوترکسات یا سایر DMARDs انجام نیافته است، گرچه اطلاعات در دسترس بیانگر این است که اثر بخشی ماینوسیکلین از متوترکسات کمتر است. در برخی بیماران ممکن است مصرف ماینوسیکلین سبب کاهش تعداد مفاصل درگیر، افزایش انرژی و کاهش در تغییر ظاهر مفاصل گردد. اگرچه تاکنون ماینوسیکلین همراه با DMARDs جهت درمان آتریت روماتوئید به کار نرفته است، این الگوی درمانی می‌تواند در بیماران که با وجود مصرف DMARDs دچار التهاب هستند، به کار رود.

هنوز نقش احتمالی داکسی‌سیکلین یا تتراسیکلین‌های تغییر یافته از نظر شیمیایی در درمان آتریت روماتوئید بررسی نشده است (۲).

#### ■ اثرات درمانی در استئوآرتریت

فعالیت ماتریکس متالوپروتئیناز (MMPs) در مفاصل درگیر استئوآرتریت افزایش می‌یابد. داکسی‌سیکلین در غلظت‌های ایجاد شده در vivo فعالیت کلاژناز را در غضروف هموژن شده انسان مهار می‌کند و نیز در مدل سگ

جهت درمان پریودنتیس تثبیت شده است. هنوز هم مطالعات برای پاسخ به این سؤال که آیا مصرف داکسی سیکلین در دوزهای کمتر از دوزهای ضد میکروبی در حفظ تراکم استخوان در خانم‌های یائسه موثر است یا نه، ادامه دارد (۲).

#### منابع

1. Odell JR. Is there a role for antibiotics in the treatment of patients with rheumatoid arthritis? *Drugs*. 1999; 57: 279-282.
2. Copper SM. Tetracyclines. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (Eds). *Kelley's textbook of rheumatology*. Sixth ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001: 913-920.

تراکم استخوان در استخوان‌های دراز و بخش‌های پریودنتال شدند.

مکانیسم تتراسیکلین‌ها در مهار کاهش تراکم استخوان‌ها به خوبی مشخص نیست. تجمع تتراسیکلین‌ها در استخوان و فعالیت آن ممکن است منجر به افزایش سنتز و تشکیل استخوان و سبب کاهش باز جذب استخوان نیز شود. مهار کاهش تراکم استخوانی توسط تتراسیکلین‌ها با مهار ماتریکس متالوپروتئیناز ارتباط دارد اما علاوه بر آن، نظریه اثر مستقیم بر فعالیت استئوکلاست هم مطرح شده است.

مطالعات نشان داده‌اند که داکسی سیکلین سبب مهار فعالیت ماتریکس متالوپروتئیناز در بافت لثه بیماران مبتلا به پریودنتیس می‌گردد. همچنین یک رژیم داکسی سیکلین با دوز کم

