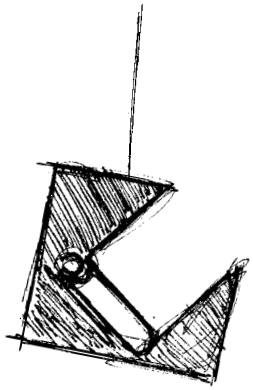


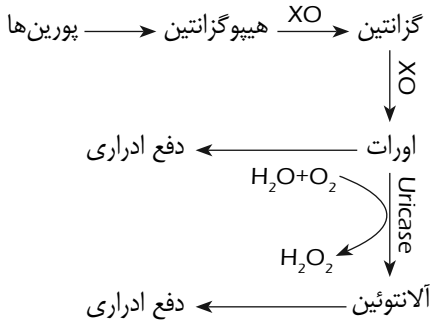
پگ لوتیکاز (Pegloticase):
پیشرفت جدید در درمان نقرس

دکتر مرتضی ثمینی
استاد فارماکولوژی

■ **مقدمه**

نقرس یک بیماری متابولیک است که منجر به ساخته شدن و رسوب کریستال‌های منوسدیم اورات (MSU) می‌شود. این بیماری همراه با حملات راجعه درد و التهاب حاد مفصلی مربوط به رسوب کریستال‌های MSU در مایع سینویال (شکل ۱) می‌باشد. علاوه بر اثرات مشاهده شده در مفاصل پوست یا بافت‌های زیرجلدی (شکل ۲) و کلیه‌ها نیز ممکن است به وسیله رسوب توفوس یا ذرات اورات نفروپاتی اورات و سنگ‌های کلیوی تحت تاثیر قرار گیرند. در اغلب موارد، علت شناخته شده‌ای برای نقرس وجود ندارد ولی عوامل متابولیک مثل کاهش عملکرد کلیوی، چاقی و استفاده از داروهای مدر یا سالیسیلات‌ها در تجمع اورات (اسید اوریک) در بدن سهیم می‌باشند. هیپراوریسمی ممکن است از چند سال یا از چند دهه قبل از بروز اولین علایم حملات نقرس وجود داشته باشد و بنابراین، یک بیماری در ارتباط با افزایش سن می‌باشد. منشا اورات در بدن بازهای پورین (از غذا یا تجزیه شدن سلول‌ها) است که تولید هیپوگزانتین و گزانتین می‌کنند. این متابولیت‌های محلول‌های در آب توسط آنزیم گزانتین اکسیداز (XO) تبدیل به اسید اوریک (اورات) خیلی کم محلول در آب می‌شود که از ادرار دفع می‌شود. انسان، شامپانزه و گوریل از پستاندارانی هستند که اسید اوریک را به‌عنوان متابولیت نهایی پورین‌ها از ادرار دفع می‌کنند، زیرا

فاقد آنزیم uricase (اورات اکسیداز) می‌باشند. این آنزیم در بقیه پستانداران می‌تواند اسید اوریک را به ماده بی‌ضرری به نام آلانتوئین (allantoin) تبدیل کند که ۵ تا ۱۰ برابر محلول تراز اسید اوریک بوده و به خوبی دفع می‌شود:

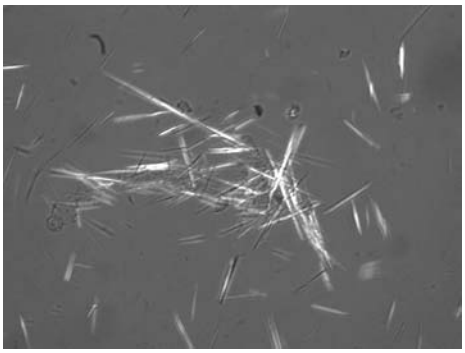


هیپراوریسمی به حالتی گفته می‌شود که در آن اسید اوریک پلاسما بیشتر از ۷ میلی‌گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر تا بیشتر از ۴۲۰ میکرومول در لیتر باشد و تقریباً در ۵ درصد مردم وجود دارد. اسیداوریک پلاسما مهم‌ترین ریسک فاکتور برای پیدایش نقرس است و در صورتی‌که اورات پلاسما به‌طور مداوم بالا باشد، عامل خطری برای ایجاد آرتریت نقرسی حاد، پیدایش نقرس توفوسی (tophaceous gout) و سنگریزه‌های اسیداوریک در نفرون‌ها است ولی تعداد زیادی از بیماران مبتلا به هیپراوریسمی هرگز حمله نقرسی نشان نداده و نیاز به درمان پیدا نمی‌کنند.

درمان نقرس مزمن نیاز به کم کردن طولانی‌مدت اسیداوریک پلاسما تا حد زیر غلظت اشباع (saturation level) دارد. داروهای کاهش‌دهنده اورات که برای درمان نقرس مزمن به کار می‌روند شامل داروهای زیر می‌باشند:

- داروهای اوریکوزوریک (uricosuric drugs) مثل پروبنسید، بنزبرومارون، سولفین پی‌رازون فنوفیبرات میکرونایزد و لوسارتان.
- داروهای اوریکواستاتیک یا مهارکننده‌های گزانتین اکسیداز (مثل آلوپورینول و فبوکسواستات).
- داروهای اورولیتیک (urolytic drugs) یا شبیه اورات اکسیداز (اوریکاز) مثل راس‌بوریکاز (Rasburicase) و پگ‌لوتیکاز (Pegloticase).

آلوپورینول آنالوگ هیپوگزانتین است که در ۴۰ سال گذشته به‌عنوان تنها مهارکننده گزانتین اکسیداز در درمان هیپراوریسمی و نقرس مصرف شده است. این دارو در مواردی که هیپراوریسمی مربوط به تولید زیاد اسیداوریک یا دفع کم اسیداوریک باشد موثر است که با دوز متوسط



شکل ۱ـ کریستال‌های اسیداوریک از یک نمونه مایع سینویال

۳۰۰mg در روز از راه خوراکی مصرف می‌شود. به علت طولانی بودن نیمه عمر متابولیت این دارو (اُکسی‌پورینول)، آلوپورینول می‌تواند یک بار در روز مصرف شود. برای کم کردن اثرات سمی این دارو دوز دارو باید با توجه به سرعت کلیرنس کره آتی‌نین تنظیم شود. آلوپورینول نسبتاً خوب تحمل می‌شود ولی حدود ۵ درصد بیماران به علت اثرات جانبی قادر به تحمل این دارو نبوده و به ندرت عوارض تهدیدکننده زندگی مثل سیندرم هایپرسنسیتویته به آلوپورینول (AHS) مشاهده شده است.

فبوکسواستات (Adenuric) یک مهارکننده غیرپورینی گزانتین اکسیداز است که در ژاپن و آمریکا به‌صورت قرص‌های خوراکی ۸۰ و ۱۲۰ میلی‌گرمی تولید می‌شود و با دوز متوسط ۴۰ تا ۸۰ میلی‌گرم در روز در بیماران هیپراوریسمیک با نقرس مزمن مصرف می‌شود. این دارو مزایایی نسبت به آلوپورینول دارد. اولاً این دارو در کم کردن و ابقای غلظت اسیداوریک در بیماران با آسیب کلیوی موثرتربوده و ثانیاً توسط بیمارانی که آلوپورینول را تحمل نمی‌کنند به خوبی تحمل می‌شود. در ضمن دوز آن کوچک‌تر از آلوپورینول بوده و اورات خونی را بهتر و سریع‌تر کاهش می‌دهد ولی به علت کم کردن سریع غلظت اورات در خون افزایش gout flares با آن بیشتر از آلوپورینول بوده و در ضمن گران‌تر از آلوپورینول می‌باشد و در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی ـ عروقی باید با احتیاط مصرف شود.

■ اوریکازهای نوترکیب

این داروها برای درمان نقرس مقاوم به

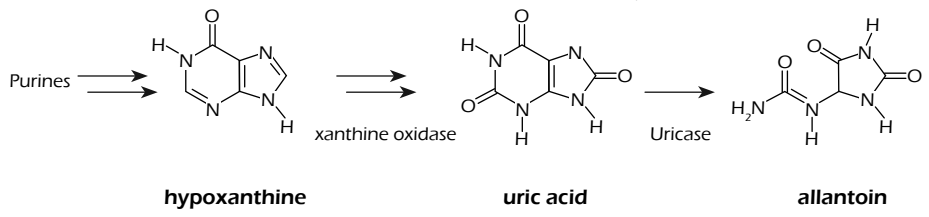
شکل ۲ـ نقرس مزمن tophaceous
(آتروپاتی مخرب)

درمان (treatment-refractory gout) یا TFG (treatment-failure fout) به کار می‌روند. به‌طوری‌که اشاره اوریکاز یا اورات اکسیداز آنزیمی است که اسیداوریک را تبدیل به آلانتوئین می‌کند و این آنزیم در انسان وجود ندارد. راسبوریکاز (rasburicase) یک اوریکاز یا اورات اکسیداز نوترکیب (recombinant) است که اکسیداسیون کاتالیتیک اسیداوریک به آلانتوئین را کاتالیز می‌کند و مصرف آن برای درمان و پیشگیری از هیپراوریسمی حاد تایید شده که باعث جلوگیری از آسیب کلیوی در بیماران مبتلا به سرطان‌های لنفوپرولیفراتیو می‌شود زیرا تعداد زیادی سلول‌های بدخیم با شروع شیمی درمانی لیز شده (tumor lysis syndrome) و باعث ایجاد هیپراوریسمی شدید می‌شود.

پگ‌لوتیکاز به نام تجاری krystexx یا puricase تولید می‌شود. یک پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) ـ اوریکاز می‌باشد که محل تاثیر آن در شکل ۳ مرحله آخر یعنی مرحله‌ای که آنزیم اوریکاز

آن‌را کاتالیز می‌کند، می‌باشد.

پگ‌لوتیکاز در سال ۲۰۱۰ توسط FDA برای resubmission جهت تایید مصرف در درمان بیماران مبتلا به نقرس مزمن مقاوم پذیرفته شده است. این دارو مثل راس‌بوریکاز یک اوریکاز recombinant است که باعث تبدیل اسیداوریک به آلانتویین شده و خطر رسوب اورات را کاهش می‌دهد زیرا آلانتویین ۵ تا ۱۰ مرتبه بیشتر از اسیداوریک در آب حل می‌شود. پگ‌لوتیکاز برعکس راس‌بوریکاز آنزیم pegylated است که اتصال PEG به آنزیم اوریکاز باعث افزایش نیمه عمر از ۸ ساعت به ۱۰ تا ۲۴ روز شده و در ضمن ایمونوژنیسیته اوریکاز بیگانه (از منشا خوک) را در طولانی‌مدت کاهش می‌دهد. این تغییرات اجازه می‌دهد که پگ‌لوتیکاز هر ۲ تا ۴ هفته، یک بار مصرف شده و برای درمان طولانی‌مدت مناسب باشد. این دارو از راه داخل وریدی ۸ میلی‌گرم هر ۲ تا ۴ هفته انفوزه می‌شود. به‌طوری که اشاره شد این فرآورده یک مولکول نوترکیب است که به روش مهندسی ژنتیک تولید شده است. در این مولکول PEG به آنزیم اوریکاز پستانداران (porcine-like) متصل شده است و به‌طوری که اشاره شد این مولکول اسیداوریک را به آلانتویین محلول متابولیزه می‌کند که به راحتی از طریق کلیه دفع می‌شود. محصول فرعی این واکنش اکسیداتیو هیدروژن پراکساید و کربن دی‌اکساید می‌باشند. در یک مطالعه فاز I، پگ‌لوتیکاز به‌صورت تک دوز از راه داخل وریدی در ۲۴ نفر تزریق شده و نتیجه‌گیری شده که موثرترین دوز برای کم کردن اورات پلاسما ۴، ۸ و ۱۲ میلی‌گرم بوده است. حجم توزیع دارو بین ۵ تا ۱۰ لیتر و نیمه عمر دارو ۱۶۳ تا ۳۳۲ ساعت بوده است. در ضمن نشان داده شده که در بیمارانی که علیه پگ‌لوتیکاز آنتی‌بادی IgG تولید می‌شود سرعت کلیرنس دارو افزایش می‌یابد. در یک مطالعه فاز II روی ۴۱ بیمار نیز نشان داده شده که پگ‌لوتیکاز با دوز ۸ میلی‌گرم هر ۲ یا ۴ هفته یک بار در طول ۱۲ هفته اثر لیتیک خوب یعنی کاهش سریع و مداوم اسیداوریک در پلاسما را داشته است. ۴ میلی‌گرم هر ۲ هفته چندان موثر نبوده و ۱۲ میلی‌گرم هر ۴ هفته نیز اثر بهتر از ۸



شکل ۳ـ نحوه تبدیل پورین‌ها به اسیداوریک و تبدیل اسیداوریک به آلانتوئین توسط اوریکاز و پگ‌لوتیکاز

میلی‌گرم هر ۴ هفته نداشته است. اکثر بیماران در برابر پگ‌لوتیکاز تولید آنتی‌بادی‌ها (IgG و IgM) می‌کنند. واکنش‌های انفوزیون همراه با وجود یک پاسخ آنتی‌بادی بوده است.

با توجه به سالم بودن و کارایی پگ‌لوتیکاز در مطالعات فاز II، مطالعات فاز III برای این دارو آغاز شد و در این مطالعه دوز ۸ میلی‌گرم از راه داخل وریدی (رقیق شده در ۲۵۰ میلی‌لیتر در زمان ۱۲۰ دقیقه) هر ۲ هفته (۸۵ نفر) یا هر ۴ هفته (۸۴ نفر) یک بار به مدت ۶ ماه مصرف گردید. برای پیش‌گیری از تشدید حملات نقرس، کلشی‌سین یا NSAIDs و برای جلوگیری از واکنش‌های انفوزیون از فکسوفنادین خوراکی، پاراستامول خوراکی و ۲۰۰ میلی‌گرم هیدروکورتیزون وریدی قبل از انفوزیون استفاده شده‌اند. در این مطالعه نشان داده شد که این دارو اثر لیتیک روی اسیداوریک پلاسما داشته و باعث حل شدن tophi در ۴۰ درصد بیمارن شده است. سرعت حل شدن سریع‌تر از داروهای دیگر بوده است. در ضمن این دارو قابلیت تحمل و سلامتی خوبی داشته است. FDA به سه مورد در باره این دارو تاکید کرده است: زیادتر بودن حوادث قلبی ـ عروقی در مقایسه با دارونما وقوع واکنش‌های مربوط به سرعت انفوزیون و واکنش‌های آلرژیک و ایمونوژنیستیه پگ‌لوتیکاز.

با توجه به اطلاعات بالینی پگ‌لوتیکاز نقش مهمی در درمان نقرس مقاوم به درمان دارد. پس از حل کردن موفقیت‌آمیز tophi، رژیم درمانی کمتر سخت‌گیرانه مثل استفاده از فبوکسوستات برای ابقای یک تعادل منفی اورات کافی خواهد بود. پگ‌لوتیکاز توسط FDA برای resubmission جهت تایید مورد پذیرش قرار گرفته و می‌تواند یک روش مهم و جدید برای درمان بیماران مبتلا به نقرس مزمن مقاوم باشد.

توصیه ۱ ـ بیمارن نقرسی می‌توانند با نوشیدن مقدار زیاد آب و احتمالاً اضافه کردن یک عامل قلیایی‌کننده مثل جوش‌شیرین یا آب قلیایی حلالیت اسیداوریک را افزایش دهند. بالا بردن pH خون باعث می‌شود که کریستال‌های MSU کمتر رسوب کند.

توصیه ۲ ـ ویتامین C با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم در روز غلظت اسیداوریک را کاهش می‌دهد. اسیدفولیک نیز اثر حفاظتی در برابر نقرس دارد.

توصیه ۳ ـ رژیم غذایی بیماران نقرسی باید حاوی مقدار زیادی آنتی‌اکسیدان باشد. وقتی سیستم ایمنی به کریستال‌های MSU حمله‌ور می‌شوند مقدار زیادی رادیکال‌های آزاد تولید می‌شوند که باید توسط آنتی‌اکسیدان‌ها خنثی شوند. ویتامین‌های A، C، E، سلنیوم، کوآنزیم Q_{10}، فلاونوییدها و آنتوسیانین‌ها برای این منظور سودمند هستند.

منابع

1. Reinders MK. Jansen TL. New advances in the treatment of gout: review of pegloticase. Ther Clin Risk Manag 2010; 6:543-550.

2. Reinders MK. Jansen TL. Management of hyperuricemia in gout: focus on febuxostat. Clin Interv Aging 2010; 5: 7-18.

3. http://en.wikipedia.org/wiki/pegloticase

4. http://www.EMEA. europa.eu:CHMP assessment report for febuxostat (Adenuric)/2008;1/51-10/51.