



پیشرفت‌های جدید در مدیریت سیستمیک فیبروزیس

دکتر نیایش محبی

گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ خلاصه

است، اما هنوز بیماران با کاهش امید به زندگی و بار سنگین درمان مواجه هستند. این مقاله درباره پیشرفت‌های درمان بیماری ریوی سیستمیک فیبروزیس در طی ۳-۴ سال گذشته است. ما با بررسی اجمالی پاتوژنز بیماری (جزئیات بیشتر، موجود در) بحث را آغاز می‌کنیم و بر مواردی که به‌وسیله داروهای جدید هدف قرار داده می‌شوند، تاکید می‌کنیم.

سیستمیک فیبروزیس^۱ بیماری است که هنوز سبب کاهش امید به زندگی و طول عمر بیماران می‌شود. ترکیب چندگانه داروهای خوراکی، استنشاقی و همچنین فیزیوتراپی به صورت روزانه، برای افراد مبتلا درمان سنگینی محسوب می‌شود. در این مقاله، ما به بررسی اجمالی پاتوژنز بیماری و این که چگونه پاتوژنز می‌تواند به انتخاب‌های درمانی منجر شود، می‌پردازیم و نیز بعضی از درمان‌های نوین موجود را مورد بررسی قرار می‌دهیم. همه این‌ها در جهت افزایش امید به زندگی و کاهش بار درمان است.

■ زمینه

■ **پاتوژنز سیستمیک فیبروزیس**
سیستمیک فیبروزیس به دلیل نقص در ژن CFTR^۲، روی بازوی بلند کروموزوم ۷، ایجاد می‌گردد. این نقصان منجر به فقدان پروتئین طبیعی CFTR می‌شود که یک نوع کانال یون کلرید تنظیم شونده با آدنوزین منوفسفات حلقوی است^۳ و انتقال یون‌های کلرید را از عرض غشای سلولی تنظیم می‌کند. تقریباً ۲۰۰۰ جهش از ژن CFTR شناخته شده‌اند که می‌توانند بر اساس اثرشان روی

سیستمیک فیبروزیس بیش از ۸،۰۰۰ نفر در انگلستان و حدود ۱۰۰،۰۰۰ نفر را در جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد. طی چند دهه گذشته، پیش‌آگهی راجع به این بیماری در سطح وسیعی بهبود یافته

می‌کند. پروتئازها و سایر محصولات التهابی سلول، در حالی که احتمالاً مسؤول محدود کردن عفونت راه‌های هوایی هستند، منجر به التهاب دیواره راه هوایی، شکل‌گیری مجدد^۸ راه هوایی و در نهایت برونکواکتازیس برگشت‌ناپذیر می‌شوند. علی‌رغم درمان‌های موجود، تقریباً ۹۰ درصد بیماران به علت نارسایی ریه فوت خواهند کرد مگر این‌که پیوند ریه دریافت کنند.

■ شیوه‌های درمان

شیوه‌های جدید درمان، مراحل گوناگون را در این روند مورد هدف قرار می‌دهد. این روش‌ها شامل موارد زیر هستند:

الف - ژن درمانی

ب - تعدیل پروتئین CFTR

ج - آبرسانی مجدد سطح راه هوایی و یا موکولیتیک‌ها

د - ضدالتهاب‌ها

ه - عوامل ضد عفونت

■ ژن درمانی CFTR

از زمان اکتشاف ژن CFTR، تلاش‌های فراوانی برای برطرف کردن نقصان اساسی به‌وسیله انتقال ژن انجام شده است. آزمایش‌های برون‌تنی، در ترمیم انتقال یون هم با حامل‌های ویروسی اصلاح شده و هم با روش‌های سنتتیک انتقال ژن، موفقیت‌آمیز بوده است، اما دست یافتن به موفقیت مشابه، در حوزه بالین چالش‌برانگیز بوده است. اکثر کارآزمایی‌های بالینی تک‌دوز بوده‌اند که غالباً برای سهولت کار از طریق ژن درمانی

بیان / عملکرد پروتئین به ۶ گونه طبقه‌بندی شوند. جهش‌های گونه I جهش‌های بی‌معنی^۴ هستند و شامل کدون‌های پایان زودرسی هستند که از ساخته شدن پروتئین جلوگیری می‌کنند. جهش‌های گونه II شایع‌ترین حالتی هستند که شناسایی می‌شوند و شامل جهش Phe508del هستند، که حداقل یک کپی از آن در ۷۰ درصد تمام بیماران سیستمیک فیبروزیس یافت می‌شود. در این جهش‌ها پروتئین به صورت اشتباه پیچ می‌خورد، بنابراین، نمی‌تواند از غشای رأسی سلول عبور کند، اما در داخل لیزوزم‌ها دست‌خوش تخریب می‌شود. در جهش‌های گونه III، پروتئین به‌طور صحیح روی سطح سلول قرار می‌گیرد ولی قادر به باز شدن در پاسخ به سیگنال‌های داخل سلولی نیست. در جهش‌های گونه IV، باز شدن کانال طبیعی است، اما هدایت کلرید به‌دلیل عادی نبودن منفذ، کاهش می‌یابد. در جهش‌های گونه V، اشکالی در پیرایش^۵ وجود دارد که به کاهش مقدار پروتئین CFTR روی سطح سلول منجر می‌شود. جهش‌های گونه VI سبب ایجاد پروتئینی می‌شوند که نیمه عمر کوتاهی دارد. فقدان CFTR با عملکرد طبیعی باعث کاهش ترشح کلرید و (به‌دلیل فقدان ارتباط مهارتی طبیعی با کانال سدیم اپی‌تلیال) افزایش جذب سدیم از عرض سطح اپی‌تلیال می‌شود. نتیجه اصلی این اتفاق، تخلیه مایع سطح راه هوایی^۶ و اختلال در کلیرانس مخاطی - مژکی^۷ است. عفونت و التهاب به‌زودی شروع می‌شود و سپس به فرم مزمن تبدیل می‌گردد؛ در مرحله بعدی تجمع DNA و اکتین آزاد شده از نوتروفیل‌های فراخوانده شده، ویسکوزیته موکوز را افزایش می‌دهد و کلیرانس را ضعیف

و پتانسیل بیان طولانی مدت است، که به تجویز غیرمکرر دوز منجر می‌شود. مشخصاً این روش به سنجش دقیق سمیت پیش بالینی و بهینه‌سازی قبل از شروع کارآزمایی‌های بالینی نیاز دارد، در نتیجه این روش، تا حدودی دور از دسترس است.

■ تعدیل‌کننده‌های CFTR

□ داروهایی که بر ترجمه ریبوزوم تأثیر می‌گذارند. آتالورن^{۱۴} به‌عنوان دارویی با فراهمی زیستی خوراکی توسعه یافته است که به ریبوزوم اجازه می‌دهد تا جهش پایانی زودرس را ترجمه کند، اما بدون ویژگی سمیت آمینوگلیکوزیدها که این ویژگی اولین بار برای آن‌ها کشف شد. تعداد زیادی کارآزمایی‌های فاز II اجرا شدند، که به نظر می‌رسید برای اثبات مفهوم به‌طور عمده تغییرات الکتروفیزیولوژیکی بینی (اختلاف پتانسیل) را مبنای قرار دادند. اخیراً یک کارآزمایی وسیع، فاز III و چند مرکزی به اتمام رسیده است؛ متأسفانه، در کل برای گروه، نه پیامد اولیه (FEV₁) نه پیامدهای ثانویه بین گروه‌های درمان و دارونما به‌طور قابل ملاحظه‌ای تفاوت نداشت. اگرچه، یک تجزیه تحلیل جالب در زیرگروه بعدی تداخل بالقوه‌ای با توبرامایسین استنشاقی را نشان داده است. به‌نظر می‌رسد بیمارانی که به‌طور هم‌زمان این دو دارو را دریافت نمی‌کردند، اثر درمانی آتالورن را نشان دادند. در حال حاضر کارآزمایی‌های دیگری طراحی می‌شوند تا این موضوع دقیق‌تر آزمایش شود.

□ تقویت‌کننده‌ها

جهش‌های کلاس III منجر به تولید پروتئینی می‌شود که به‌درستی داخل سلول قرار می‌گیرد

به اپی‌تلیوم بینی اجرا شده‌اند. تعداد زیادی از این کارآزمایی‌ها بر اساس بیان ترانس ژن^{۱۵} (mRNA) و الکتروفیزیولوژی (اختلاف پتانسیل بینی) موفقیت‌آمیز گزارش شده‌اند، اما نتایج قابل تغییر و بیانگر مدت‌زمان کوتاه کارآزمایی بوده است. تحقیقات در مورد مقادیر مصرف مکرر تأیید کرده است که حامل‌های ویروسی که اخیراً به‌کار برده شده‌اند سبب ایجاد پاسخ‌های ایمنی در بدن می‌شوند و اثربخشی تجویز بعدی را محدود می‌کنند. انجمن‌های معدودی وجود دارند که هنوز در این زمینه مشغول به کار هستند. در حال حاضر کنسرسیون ژن درمانی سیستمیک فیروزیس انگلستان^{۱۶}، مشغول انجام یک کارآزمایی وسیع درباره ژن درمانی CFTR با واسطه لیپوزم کاتیونی است. این کارآزمایی فاز IIb مقدار مصرف مکرر، تصادفی و دارونما - شاهد است. مقادیر مصرف نیولایزشونده با فاصله زمانی یک ماه برای مدت یک سال، با پیامد اولیه تغییرات در FEV₁ تجویز می‌شوند. پیامدهای ثانویه شامل شاخص کلیرانس ریه^{۱۷}، سی‌تی‌اسکن‌ها، پرسش‌نامه‌های معتبر کیفیت زندگی و شاخص‌های التهابی خلط / سرم است. یک زیرگروه از طریق بینی دارو دریافت خواهند کرد و تحت سنجش‌های اختلاف پتانسیل بینی یا سنجش‌های الکتروفیزیولوژیکی مشابه توسط برونکوسکوپی قرار خواهند گرفت. به‌طور موازی با این طرح بالینی، کنسرسیون موج دومی از محصول را توسعه می‌دهد، به‌نظر می‌رسد که برخلاف اکثر حامل‌های ویروسی یک لنتی ویروس پسودوتاوپ^{۱۸}، به‌صورت مکرر قابل تجویز است. مزایای این روش، سطوح بالای ترا آلودگی^{۱۹}

نامیده می‌شوند، مورد تحقیق قرار گرفته‌اند و بیشتر آن‌ها در مرحله پیش بالینی قرار دارند. لوماکافتور^{۱۸} برای بیماران سیستمیک فیبروزیس بزرگسال، هموزیگوت برای Phe508del، در مطالعه فاز II به صورت تک‌دارویی تجویز شده است. هدف اولیه، بررسی ایمن بودن و تحمل دارو و اهداف ثانویه، عملکرد CTRF (کلرید عرق و اختلاف پتانسیل بینی) و اسپرومتری بود. در مقادیر مصرف بالاتر دارو، کاهش کم ولی قابل توجهی از لحاظ آماری در مقادیر کلرید عرق ایجاد شد، اما هیچ تغییری در سایر نتایج دیده نشد. اخیراً، لوماکافتور در ترکیب با داروی تقویت‌کننده ایواکافتور که ممکن است از اهمیت بیشتری برخوردار باشد در حال بررسی است. اخیراً بیمارگیری در یک طرح فاز III وسیع با بیش از ۱۰۰۰ نفر به اتمام رسیده است که مشتاقانه منتظر نتایج آن هستیم. به طور موازی، یک داروی اصلاح‌کننده دوم، VX-661، به همراه ایواکافتور و دیگر مولکول‌های توسعه یافته با شرکت ورتکس^{۱۹} در فاز II کارآزمایی قرار دارد و تعدادی از سایر شرکت‌های دارویی در مراحل پیش بالینی یا بررسی ایمنی از توسعه دارویی هستند.

■ آب‌رسانی مجدد سطح راه هوایی

افزایش حجم مایع سطح راه هوایی و در نتیجه بهبود کلیرانس موکوسی - مژگی روشی است که با آن عوامل اسموتیک، مؤثر واقع می‌شوند که متداول‌ترین نوع استفاده شده آن سالین هیپرتونیک (معمولاً ۷ درصد) است. گرچه تأثیر این روش روی عملکرد ریه به طور واضح مشخص نشده، سابقاً کاهش نرخ‌های تشدید را نشان داده است.

و تمایل به تقویت شدن با داروهایی را دارد که احتمال باز شدن را افزایش می‌دهند. ایواکافتور^{۱۵} تقویت‌کننده CFTR است که به خوبی مطالعه روی آن انجام شده، هم‌اکنون با نام تجاری کالیدکو^{۱۶} در دسترس بیماران با جهش Gly551Asp (G551D) قرار دارد. دو کارآزمایی فاز III، دوسویه کور و دارونما - شاهد در بیماران G551D، بالای ۱۲ سال و گروه سنی ۶ تا ۱۱ به اتمام رسیده است. هر دو مطالعه افزایش قابل ملاحظه و مهمی از لحاظ بالینی در FEV₁ (حدود ۱۰ درصد)، افزایش قابل توجه وزن و کاهش کلرید عرق را نشان دادند. همچنین کارآزمایی وسیع‌تری از این دو مطالعه روی بیماران در گروه سنی بالاتر انجام گرفت که کاهش نرخ تشدید و افزایش قابل ملاحظه کیفیت زندگی را بر اساس پرسش‌نامه معتبر نشان داد، این CFQR^{۱۷}. این دارو به همراه برخی عوارض جانبی مشابه در هر دو گروه درمان و همچنین دارونما، به خوبی تحمل شد. اخیراً ایواکافتور در بیماران با سایر جهش‌های کلاس III و در جهش R117H از کلاس IV مورد آزمایش قرار می‌گیرد.

□ اصلاح‌کننده‌ها

جهش‌های کلاس II، همان‌طور که با دستاوردهای اخیر مورد توجه قرار گرفته‌اند، چالش‌های قابل توجهی را نیز به وجود آورده‌اند. حداقل دو مرحله جداگانه اشتباه پیچ خوردن، ممکن است نیاز به تصحیح در CFTR Phe508del داشته باشد. تاکنون این جهش‌ها متداول‌ترین جهش‌ها در بیماران سیستمیک فیبروزیس در جهان بوده‌اند. بنابراین، این روش از اهمیت قابل توجهی برخوردار است؛ اگرچه تعدادی از داروهایی که «اصلاح‌کننده»

بود. تعداد کمی از بیماران به دلیل این عوارض جانبی از گروه مطالعه حذف شدند. توجه داشته باشید که دارونما استفاده شده در این کارآزمایی، مانیتول با مقدار مصرف کمتر از مقدار درمانی بود (۵۰ mg دو بار در روز). در کارآزمایی‌های قبلی مانیتول، دوز غیرتنفسی مانیتول استفاده شده بود. خصوصاً استفاده از مانیتول در افراد ۶ تا ۱۸ سال در اروپا و کانادا به صورت متقاطع و دوسویه کور مورد بررسی قرار می‌گیرد. پیش از این مانیتول به صورت روتین در سراسر جهان در افراد بالغ و در کودکان استرالیایی استفاده می‌شد.

دنوفوسل تتراسدیم^{۲۲} یک ترکیب در دست تحقیق است که روی گیرنده‌های P2Y₂ واقع در سطح سلول اپی‌تلیال راه هوایی اثر می‌کند. این ترکیب، کانال کلرید جایگزین را فعال می‌کند، جذب سدیم را مهار می‌کند و فرکانس ضرب مغزگانی را افزایش می‌دهد. پیش‌بینی می‌شود که تمام این اعمال به کلیرانس مخاطی - مژکی بهبود یافته منجر خواهد شد و بنابراین، عملکرد ریه را افزایش و نرخ‌های تشدید را کاهش می‌دهد. یک کارآزمایی مقدماتی ۴۸ هفته‌ای، دوسویه کور و دارونما - شاهد در بیماران ۵ ساله و بزرگ‌تر از ۵ سال با FEV₁ پیش‌بینی شده بیش از ۷۵ درصد، افزایش کم اما قابل توجهی را در FEV₁ طی ۲۴ هفته اول نشان داد. این مطالعه ۲۴ هفته دیگر به صورت برچسب باز ادامه یافت. اگرچه، این افزایش کمتر از یک دوم مقداری بود که توسط گروه تحقیق پیش‌بینی شده بود. متأسفانه، نتیجه یک کارآزمایی مجدد با جمعیت بیماران مشابه منفی بود و توسعه بیشتر این دارو بعید به نظر می‌رسد.

سالمین هیپرتونیک اخیراً به عنوان یک عامل مفید برای کودکان کم سن مطرح شده است. اولین کارآزمایی برای بررسی تأثیر آن در کودکان ۴ ماه تا ۵ سال در طی دوره ۴۸ هفته با هدف اولیه نرخ‌های تشدید انجام گرفت. همچنین عملکرد ریه‌های یک زیرگروه از کودکان ۴ تا ۱۶ ماهه به هنگام بیمارگیری مانند عملکرد ریه‌های یک نوزاد بود. نتایج کلی، هیچ تغییری در نرخ‌های تشدید بین گروه‌های درمان و دارونما نشان نداد، اما بهبود قابل توجهی در FEV_{0.5} در زیرگروه نوزادان، همچنین کاهش قابل توجهی در شاخص کلیرانس ریه^{۲۰} آن‌ها وجود داشت. این نتایج ممکن است دشواری تشخیص تغییرات عملکرد ریه در بیماران با حداقل بیماری ریه را منعکس نماید. توجه داشته باشید که سالمین ۷ درصد همانند دارونما بدون افزایش نرخ‌های عوارض جانبی تحمل شد.

مانیتول، در تجویز به صورت پودر خشک، به تازگی در کارآزمایی فاز III (دوسویه کور، دارونما - شاهد) ارزیابی شده است. بیماران، ۶ ساله و بزرگ‌تر از ۶ سال بودند و FEV₁ آن‌ها از ۳۰ درصد تا ۹۰ درصد پیش‌بینی شده بود؛ ابتدا برای ۲۶ هفته، سپس برای ۲۶ هفته دیگر به صورت برچسب باز^{۲۱} بررسی شدند. طی ۲۶ هفته اول افزایش قابل توجهی در FEV₁ (حجم مطلق) وجود داشت، در نتیجه، مطالعه برای ۵۲ هفته ادامه یافت. این مطالعه مستقل از این بود که آیا بیمار در ناز آلفا به صورت درمان پایه استفاده کرده است یا خیر. افزایش نرخ عوارض جانبی دارو در گروه مانیتول ایجاد شد که این عوارض عمدتاً سرفه، درد فارتزو لارنژیال و هموپتیزیس

■ موکولیتیک‌ها

درناز آلفا (پالموزایم)^{۳۳}، یک دئوکسی ریبونوکلیئاز (DNase) نوترکیب انسانی است. این ترکیب DNA خارج سلولی موجود در راه هوایی را می‌شکند، باعث کاهش ویسکوزیته موکوز و بهبود کلیرانس مخاطی - مژکی می‌شود؛ از زمانی که کارآزمایی‌ها اثربخشی آن را تأیید کرده‌اند بخشی از مراقبت‌های استاندارد بوده است. یک مطالعه اخیر، تأثیر درناز آلفا روی افراد ۶ تا ۱۸ ساله مبتلا به سیستمیک فیبروزیس و بیماری خفیف ریه با $FEV_1 \geq 80\%$ را مورد بررسی قرار داده است. شاخص کلیرانس ریه، که عموماً به‌نظر می‌رسید از FEV_1 حساس‌تر است، در مقایسه با دارونما پس از ۴ هفته درمان با درناز آلفا بهبود یافت. آگاهی درباره این‌که این دارو ممکن است نقش ضدالتهابی داشته باشد رو به افزایش است و احتمالاً این دارو باید در شروع بیماری مورد استفاده قرار گیرد تا بتواند از التهاب ناشی از آسیب راه‌های هوایی جلوگیری کند.

■ عوامل ضدالتهاب

به‌دلیل اهمیت التهاب راه هوایی در بیماری سیستمیک فیبروزیس، عوامل ضدالتهاب مدت طولانی هدف درمانی بوده‌اند. ایبوپروفن سرعت پیشرفت بیماری ریه را در کودکان کاهش می‌دهد، اما نگرانی‌ها در مورد عوارض جانبی، استفاده گسترده از این دارو را محدود کرده است. اخیراً بر اساس یک مطالعه پایلوت، با نگاهی به بیومارکرهای جدید جراحی کلیه می‌توان از ایبوپروفن در گروه خاص بیماران (< 6 سال و $FEV_1 \geq 60\%$) با اطمینان قابل استفاده کرد، گرچه

هنوز توصیه می‌شود که در صورت استفاده بیمار از آمینوگلیکوزیدهای وریدی به‌طور موقت ایبوپروفن قطع شود. یک داروی دیگر، آزیترومایسین، به‌نظر می‌رسد که حداقل تا حدودی اثر ضدالتهابی داشته است و تأثیر آن روی بیماران مبتلا به عفونت مزمن پسودوموناس آئروژینوزا یا فاقد این عفونت به اثبات رسیده است. مطالعات اخیر تأثیر آزیترومایسین در نوزادان با بیماری سیستمیک فیبروزیس، خصوصاً اثر آن در گسترش برونکتکتازیس ریه را نشان می‌دهد^{۳۴}. گلوکاتایون یک آنتی‌اکسیدان اصلی است که سطح آن در ریه‌های بیماران سیستمیک فیبروزیس کاهش می‌یابد. بر اساس یک کارآزمایی اخیر درباره گلوکاتایون استنشاق شده در کودکان بالای ۸ سال و بزرگسالان، هیچ بهبودی در عملکرد ریه و یا نرخ‌های تشدید آن گزارش نشد. گروه دیگری از داروهای مؤثر، مهارکننده‌های فسفودی استراز^{۳۵} هستند. علاوه بر تأثیرات احتمالی بر پروتئین به اشتباه پیچ خورده CFTR، شواهدی مبنی بر کاهش التهاب در نوعی موش (mice) مبتلا به سیستمیک فیبروزیس وجود دارد. یک کارآزمایی بالینی بر روی سیلدنافیل به‌عنوان عامل ضدالتهابی در بیماران سیستمیک فیبروزیس بالای ۱۲ سال در یک مرکز آمریکایی^{۳۶} به ثبت رسید. SB-656933 یک آنتاگونیست CXCR2 است که باعث مهار به‌کارگیری و فعال‌سازی نوتروفیل‌ها در ریه می‌شود. این دارو در یک مطالعه دوسویه کور و دارونما - شاهد در ۱۴۶ فرد بزرگسال مبتلا به سیستمیک فیبروزیس به خوبی تحمل شده است. و طی مطالعه ۲۸ روزه، شاخص‌های التهابی خلط کاهش اما شاخص‌های التهابی خون افزایش

یافته است. ارزیابی بیشتر این دارو و تأثیرات بالقوه آن در حال انجام است. مطالعه اخیر بر روی نوعی موش (murine) کاهش التهاب اما افزایش تعداد پseudomonas و باکتری‌می به دنبال درمان با آنتاگونیست لکوترین B_{12/84} را نشان می‌دهد. این مطالعه نه تنها عوارض جانبی که منجر به قطع کارآزمایی بالینی این عامل می‌شود را مورد بررسی قرار می‌دهد، بلکه باعث می‌شود احتیاط بیشتری برای بررسی ضدالتهاب‌ها در درمان سیستمیک فیبروزیس به کار گرفته شود، بیماری که با بار عفونت باکتریایی زیادی مشخص می‌شود.

■ درمان‌های ضد عفونت

هیچ آنتی‌بیوتیکی به تازگی شناخته نشده است، اما کارآزمایی‌های زیادی روش‌های دیگر دارورسانی را مورد بررسی قرار داده‌اند. مزایای داروهای استنشاقی، افزایش غلظت دارو در راه‌های هوایی در نواحی تهویه ریه و به حداقل رساندن عوارض جانبی سیستمیک است. شایع‌ترین پاتوژن در کودکان بزرگ‌تر و بزرگسالان، پseudomonas آئروژینوزا است؛ عفونت مزمن با کاهش عملکرد ریه، ناتوانی و مرگ و میر در ارتباط است.

توبرامایسین برای سال‌ها به عنوان محلول استنشاقی نبولایز شونده توبرامایسین (TIS)^{۲۸} استفاده شده است، اکنون دارورسانی به صورت پودر خشک استنشاقی توبرامایسین (TIP)^{۲۹} توسط Podhaler می‌تواند سریع‌تر انجام شود. TIP از لحاظ تغییرات عملکرد ریه و دانسیته پseudomonas آئروژینوزا خلط می‌تواند با محلول نبولایز شونده مقایسه شود. TIP می‌تواند در کودکان ۶ ساله و بزرگ‌تر استفاده

شود اما نسبت به TIS با نرخ‌های بالاتر سرفه و ایجاد اشکال در صحبت کردن^{۳۰} همراه است. به طور مشابه، یک فرمولاسیون جدید کلومیسین (Colobreathe) به صورت پودر خشک که از طریق دستگاه Turbosin استنشاق می‌شود، برای بیماران حداقل ۶ سال ساخته شده است. در یک کارآزمایی فاز III، تصادفی و برچسب باز هیچ تفاوتی در عملکرد ریه، مقاومت به کلیستین یا عوارض جانبی در طول ۲۴ هفته وجود نداشت، که نسبت به TIS از موقعیت پایین‌تری برخوردار باشد و بیماران پودر خشک را ترجیح دادند.

آزترئونام^{۳۱} به شکل دارویی نبولایز شونده، azreoname برای محلول استنشاقی (AZLI) درد دسترس است. در یک مطالعه برچسب باز، دارونما - شاهد و ۱۸ ماهه (سیکل‌های ۲۸ روزه روشن/خاموش) دوزهای دو و سه بار در روز مورد مقایسه قرار گرفت. بهبود بیشتری در عملکرد ریه با مقدار سه بار در روز وجود داشت، اما در پایان دوره «خاموش»، عملکرد ریه در تمام بیماران به مقدار پایه نزول کرد. کاهش در دانسیته باکتری و افزایش وزن در تمام مدت دوره مطالعه، پایدار باقی ماند. یک مطالعه دیگر، پیامدهای اولیه و ثانویه مشابه را در بیماران با FEV₁ پیش‌بینی شده بیش از ۷۵ درصد سنجش کرد. بیش از ۵۰ درصد شرکت‌کننده‌های این مطالعه ۱۸-۶ ساله بودند. نتایج، مشابه اما تا حدی کمتر بود، که احتمالاً به دلیل خفیف‌تر بودن بیماری است. یک مطالعه مقایسه‌ای بین TIS و AZLI، در طول دوره‌های درمان ۳×۲۸ روز، در بیماران ۶ ساله و بزرگ‌تر با FEV₁ > ۷۵٪، AZLI را از نظر افزایش عملکرد

بهبود عملکرد ریه خود را از فاز بررسی AZLI حفظ کردند، که این در گروه دارونما - شاهد اتفاق نیفتاد. کاهش قابل ملاحظه‌ای در دانسیته پسودوموناس آئروژینوزا خلط وجود داشت و ترکیب این دارو ایمن به نظر رسید.

افزایش جهانی مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های متداول، باعث شده است که روش‌های جایگزین، مورد بررسی قرار بگیرند. یکی از این روش‌ها که در حال حاضر در سیستم بالینی وجود دارد آنتی‌بادی مرغی علیه پسودوموناس آئروژینوزا (PsAer-IgY) است، خالص شده از تخم‌مرغ‌های واکسینه شده. در یک مطالعه دوسویه کور، فاز III و دارونما - شاهد^{۳۳}، بیماران ۵ ساله و بزرگ‌تر، با سابقه عفونت پسودوموناس آئروژینوزا ریشه کن شده، محلول را غرغره می‌کنند. هدف اصلی، بررسی زمان عفونت مجدد با سودوموناس آئروژینوزا است که جمع‌آوری اطلاعات تا پایان سال ۲۰۱۴ باید کامل شود.

■ چالش‌های آینده

تحقیقات زیادی در زمینه انتخاب‌های درمانی در سطح مولکولی و جریان‌های بیشتر، در حال انجام است. برای بیماران سیستمیک فیبروزیس ۶ ساله و بزرگ‌تر، انتخاب‌های درمانی جدید و متعددی وجود دارد. اما در مورد کودکان کم‌سن‌تر چگونه است؟ در کارآزمایی‌های مداخله‌ای، مشکلی که در مورد نوزادان و کودکان کم سن با بیماری سیستمیک فیبروزیس وجود دارد، کمبود شاخص‌های بالینی حساس و قابل اعتماد، برای دنبال کردن تغییرات بیماری است. در حال حاضر تعدادی از کارآزمایی‌ها وجود دارند که شاخص کلیرانس ریه را به‌عنوان

ریه و کاهش نرخ‌های تشدید در مرتبه بالاتری قرار داده است.

آمیکاسین لیپوزومی نبولایزشونده به دلیل درهم شکسته شدن لیپوزوم توسط رامنولپید^{۳۳} پسودوموناس، نیمه عمر طولانی در راه هوایی دارد و سبب فعال شدن دارو در محل عفونت می‌شود. در کارآزمایی‌های فاز II، مقدار یک بار در روز آن ایمن بود و به خوبی تحمل شد، به افزایش قابل ملاحظه FEV₁ و کیفیت زندگی و کاهش دانسیته پسودوموناس آئروژینوزا خلط منجر شد؛ در یک مطالعه برچسب باز، این مزایای طی ۶ سیکل پایدار ماند. یک فرآورده جدید از لووفلوکساسین به همراه منیزیم کلرید (MP-376, Aeroquin) برای نبولایز کردن در کارآزمایی دوسویه کور، دارونما - شاهد و فاز II در افراد ۱۶ سال و بزرگ‌تر مطالعه شده است. این دارو در مقادیر مصرف بالاتر آزمایش شد؛ در روز ۲۸، کاهش دانسیته پسودوموناس آئروژینوزا خلط، افزایش در FEV₁ و کاهش نیاز برای سایر آنتی‌بیوتیک‌های ضدپسودوموناسی وجود داشت. این دارو به همراه شکایت عمده از تغییر طعم آن، به خوبی تحمل شد. تا روز ۵۶، دانسیته پسودوموناس آئروژینوزا خلط و عملکرد ریه، هر دو به میزان پایه برگشته بود. یک ترکیب بی‌همتای آنتی‌بیوتیکی از فسفومایسین و توبرامایسین استنشاقی، در دست بررسی است. فسفومایسین علیه باکتری‌های گرم مثبت، گرم منفی و بی‌هوازی فعالیت دارد. به دنبال فاز ۲۸ روزه بررسی AZLI، این ترکیب آنتی‌بیوتیکی در یک مطالعه دوسویه کور و دارونما - شاهد، در افراد بالغ، به مدت ۲۸ روز با دوز دو بار در روز، تجویز شد. بیماران دریافت‌کننده داروی فعال،

داروهای ریزمولکول و ژن درمانی مورد سنجش قرار می‌گیرند، همان‌طور که این روش‌ها نیاز ما را برای انتخاب‌های درمانی عضو مورد نظر در نسل بعدی بیماران سیستمیک فیبروزیس، به حداقل می‌رسانند. پزشکان متخصص اطفال که در زمینه بیماری سیستمیک فیبروزیس کار می‌کنند باید این نقصان را مورد مذاکره قرار دهند و برای طراحی عملی و قابل اجرای کارآزمایی‌های بالینی برای کودکان کم‌سن، با یکدیگر همکاری کنند، که هم برای خانواده‌ها و هم آژانس‌های نظارتی قابل قبول باشد.

شاخص حساس‌تر بیماری ریه بررسی می‌کنند، اما اجرای این آزمون در کودکان پیش از سن مدرسه چالش برانگیز است و به‌صورت بالقوه در نوزادان به آرام‌بخش نیاز دارد. سی‌تی‌اسکن‌های قفسه سینه برای اولین بار در COMBAT-CF به‌عنوان هدف نهایی استفاده می‌شوند، اما به همکاری کودک یا بیهوشی عمومی جهت استفاده از پرتوی یونیزان و اطمینان از تصاویر قابل مقایسه، برای به‌کار بردن در کارآزمایی‌های بالینی نیاز دارد. این گروه سنی به‌ویژه زمانی اهمیت می‌یابند که استفاده بیشتر از

زیرنویس

1. Cystic Fibrosis (CF)
2. CF transmembrane conductance regulator, تنظیم‌کننده انتقال بین غشایی سیستمیک فیبروزیس
3. cAMP-activated ion channel
4. nonsense
5. splicing
6. Airway Surface Liquid (ASL)
7. MucoCiliary Clearance (MCC)
8. remodelling
9. transgene
10. <http://www.cfgenetherapy.org.uk/>
11. Lung Clearance Index (LCI)
12. pseudotyped Lentivirus
13. transfection
14. Ataluren (PTC124)
15. Ivacaftor (VX-770)
16. kalydeco
17. Cystic Fibrosis Questionnaire Revised
18. Lumacaftor (VX-809)
19. Vertex
20. Lung Clearance Index
21. Open-label phase
22. Denufosol tetrasodium
23. Pulozyme
24. COMBAT-CF, ClinicalTrials.gov identifier: NCT01270074
25. PDE5
26. (NCT00659529)
27. (24183915)
28. Tobramycin Inhaled Solution
29. Tobramycin Inhalation Powder
30. dysphonia
31. Aztrepma,
32. rhamnolipid
33. Clinical Trials.gov identifier: NCT01455675

منابع

1. Rowe SM. Miller S. Sorscher EJ. Cystic fibrosis. N Engl J Med 2005; 352: 1992–2001.
2. Clancy JP. Rowe SM. Accurso FJ. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation. Thorax 2012; 67: 12–18.
3. Ramsey BW. Davies J. McElvaney NG. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. N Engl J Med 2011; 365:

1663-1672.

4. Davies JC. Wainwright CE. Canny GJ. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1219-1225.

5. Elkins MR. Robinson M. Rose BR. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 229-240.

6. Rosenfeld M. Ratjen F. Brumback L. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2012; 307: 2269-2277.

7. Subbarao P. Stanojevic S. Brown M. Lung

clearance index as an outcome measure for clinical trials in young children with cystic fibrosis. A pilot study using inhaled hypertonic saline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 456-460.

8. Bilton D. Robinson P. Cooper P. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur Respir J* 2011; 38: 1071-1080.

9. Accurso FJ. Moss RB. Wilmott RW. Denufosal tetrasodium in patients with cystic fibrosis and normal to mildly impaired lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 627-634.

10. Ratjen F. Durham T. Navratil T. Long term effects of denufosal tetrasodium in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2012; 11: 539-549.

ادامه منابع

یادآوری: همکارانی که نیاز به دسترسی به تمامی منابع این مقاله دارند، می‌توانند با دفتر مجله رازی تماس بگیرند.

