



# دانستنی‌هایی درباره فیبروز ریوی آیدیوپاتیک و درمان آن

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی

نومونیا و سرطان ریه نیز می‌توانند از علل مرگ باشند.

۳- عقیده بر این است که فیبروز در اثر واکنش سلول‌های اپی‌تلیومی به آسیب طولانی‌مدت ایجاد می‌شود. گاهی علت فیبروز ریوی معلوم است. به‌عنوان مثال بعضی از داروها مثل آمیودارون و بلئومایسین در درازمدت می‌توانند ایجاد فیبروز ریوی کنند. قرار گرفتن در معرض بعضی از آلاینده‌های هوا مثل آسبستوز (Asbestose) می‌تواند ایجاد فیبروز ریوی کند. گاهی علت فیبروز ریوی معلوم نیست که این نوع به نام فیبروز ریوی آیدیوپاتیک یا IPF (Idiopathic Pulmonary Fibrosis) گفته می‌شود. آیدیوپاتیک به معنی unknown (با علت ناشناخته) می‌باشد.

۱- فیبروز ریوی (Pulmonary fibrosis) یک بیماری ریوی است که در آن دیواره راه‌های هوایی و کیسه‌های هوایی ضخیم و سفت شده و توانایی ریه برای انبساط و پر شدن از هوا کم شده و در نتیجه تنفس مشکل می‌شود. فیبروز ریوی یک بیماری مزمن پیش‌رونده است که در آن کاهش الاستیسیته در ریه و Scarring در راه‌های هوایی ادامه پیدا می‌کند تا جایی که بیمار تنفس کافی برای ادامه حیات خود را از دست می‌دهد. در فیبروز ریوی، افزایش مقدار کلاژن نوع I و به‌ویژه نوع III وجود دارد.

۲- علت اصلی مرگ در بیمار مبتلا به فیبروز ریوی، نارسایی تنفس است ولی علل دیگر مثل هیپرتانسیون ریوی، نارسایی قلب، آمبولیسم ریوی،

توسط FDA آمریکا تأیید شده‌اند. این داروها باعث بهبودی بیماران مبتلا به IPF نمی‌شوند ولی سرعت پیشرفت بیماری و Scarring را کاهش داده و VC (ظرفیت حیاتی) و FVC را اصلاح کرده و باعث افزایش طول عمر بیمار می‌شوند. در آمریکا بیش از ۱۲۰۰۰۰ نفر مبتلا به IPF هستند که امروزه برای اغلب آن‌ها درمان دارویی آنتی‌فیبروتیک برقرار شده است.

**۹ - در درمان سابق برای IPF، هدف استفاده از N - استیل‌سیستئین (NAC) همراه پردنیزولون و آزاتیوپرین (triple therapy) ترمیم عدم تعادل بین اکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها در بافت ریه بوده است. NAC پیش‌ساز آنتی‌اکسیدانی به نام گلوتاتیون است. مطالعه‌های جدید نشان داده که این درمان در IPF سودمندی چندانی ندارد.**

**۱۰ - کاهش‌دهنده‌های اسیدمعدده در بیماران مبتلا به IPF:** با توجه به این که در بیماران مبتلا به IPF، ریفلاکس محتویات معده به مری نسبتاً شایع بوده و Chronic microaspiration به‌عنوان تشدیدکننده IPF مطرح بوده، استفاده از داروهای آنتاسید، مهارکننده‌های پمپ پروتون و H<sub>2</sub> - بلاکرها، باعث کنترل پیشرفت فیروز در این بیماران می‌شود.

**۱۱ - سیلدنافیل و بوسنتان (bosentan) در بیماران مبتلا به IPF:** سیلدنافیل با مهار فسفودی استراز - ۵ باعث افزایش اثر نیتریک اکساید شده و با گشاد کردن رگ‌های ریوی باعث کاهش فشارخون در شریان ریوی می‌شود. امکان دخیل بودن آندوتلین در پاتوژنز فیروز ریوی مطرح شده و بنابراین، آنتاگونیست‌های گیرنده آندوتلین مثل

**۴ - علایم مهم فیروز ریوی آیدیوپاتیک شامل کم‌نفسی (Breathlessness) سرفه مداوم، درد سینه، کاهش وزن و کاهش اشتها هستند. کم‌نفسی در مواقعی خود را نشان می‌دهد که بیمار فعالیت بدنی مثل بالا رفتن از پله‌ها انجام می‌دهد.**

**۵ - امروزه استفاده از HRCT (High - Resolution CT Scanning) تشخیص دقیق IPF را امکان‌پذیر کرده و در اغلب موارد انجام بیوپسی را منتفی کرده است. HRCT Scanning هم‌چنین کمک به تخمین پیش‌آگهی بیماری و کمک به مشخص کردن میزان پیشرفت بیماری می‌کند.**

**۶ - IPF معمولاً در سنین بالای ۵۰ سال و در آقایان بیشتر از خانم‌ها دیده می‌شود. اگر در یک خانواده بیش از یک نفر به IPF مبتلا شود بیماری از نوع familial می‌باشد.**

**۷ - درمان سابق برای فیروز ریوی آیدیوپاتیک بر مبنای فرضیه التهابی بودن بیماری IPF بود. به موجب این فرضیه التهاب باعث ایجاد فیروز می‌شود و بنابراین، درمان استاندارد سابق برای IPF شامل کورتیکواستروئیدها (پردنیزولون)، داروهای سیتوتوکسیک مثل آزاتیوپرین، سیکلوفسفامید (که فعالیت سیستم ایمنی را کاهش می‌دهند) و N - استیل‌سیستئین (داروی موکولیتیک که خاصیت آنتی‌اکسیدانی دارد) بود ولی این درمان امروزه مورد استفاده قرار نمی‌گیرد.**

**۸ - درمان جدید IPF استفاده از داروهای آنتی‌فیبروتیک است که دو نمونه از آن‌ها به نام پیرفنیدون (pirfenidone) در سال ۲۰۱۴ و نین‌تدانیب (Nintedanib) در سال ۲۰۱۵**

پیرفنیدون باعث کاهش هیدروکسی پرولین (پرو کلاژن)، سلول‌های التهابی و TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor -  $\beta$ ) در مایع BAL می‌شود. این یافته‌ها در مدل‌های حیوانی دیگر مثل موش سوری و گربه نیز تکرار شده است. نشان داده شده که پیرفنیدون تعداد فیبروسیت‌ها و مهاجرت آن‌ها در فیروز ریوی ناشی از بلئومایسین در مدل‌های حیوانی را نیز کم می‌کند. اخیراً این نتایج در محیط کشت سلول‌های فیروبلاست ریه انسان نیز تأیید شده و نشان داده شده که پیرفنیدون پرولیفراسیون فیروبلاست‌ها را کاهش می‌دهد. پیرفنیدون در hamster جلو فیروز ریوی ناشی از بلئومایسین را از طریق مهار سنتز کلاژن (ناشی از فعالیت TGF- $\beta$ ) می‌گیرد.

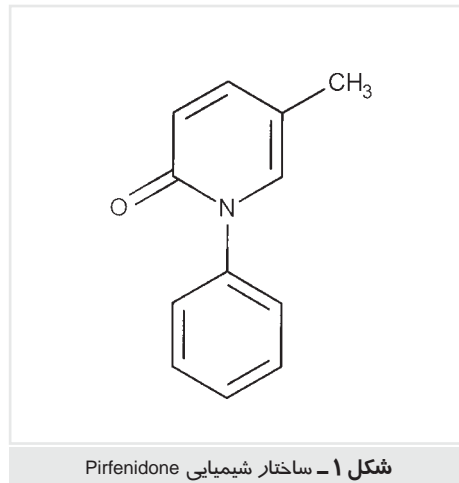
**۱۴ - پیرفنیدون به صورت کپسول ۲۶۷ میلی‌گرمی عرضه شده است.** در هفته اول مقدار مصرف توصیه شده ۸۰۱ میلی‌گرم (۳ کپسول در روز) است. در هفته دوم ۵۳۴ میلی‌گرم سه بار در روز (جمعاً ۱۶۰۲ میلی‌گرم) و بعد از هفته دوم، ۸۰۱ میلی‌گرم سه بار در روز مصرف می‌شود. مقادیر یاد شده باید همراه غذا و در زمان‌های معین خورده شوند.

**۱۵ - پیرفنیدون با داروهای متعددی می‌تواند تداخل اثر ایجاد کند** که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به سیپروفلوکساسین، آمیودارون، فلووکسامین و مورافنیب اشاره نمود.

**۱۶ - نین‌تهدانیب (Ofev®)** یک داروی مهارکننده تایروزین کیناز است که به‌عنوان داروی ضدسرطان کشف شد. ساختار شیمیایی نین‌تهدانیب

بوستان و ماسی‌تنتان فشار خون ریوی را کاهش داده و می‌توانند در بیماران مبتلا به IPF سودمند باشند ولی تحقیق‌های جدید سودمندی این داروها در بیماران مبتلا به IPF را تأیید نکرده است.

**۱۲ - پیرفنیدون (Esbriet®)** یک داروی antifibrotic است. این دارو یک ترکیب پیریدونی سنتتیک است که امروزه جایگزین درمان سابق IPF شده است. ساختار شیمیایی پیرفنیدون در شکل (۱) نشان داده شده است.



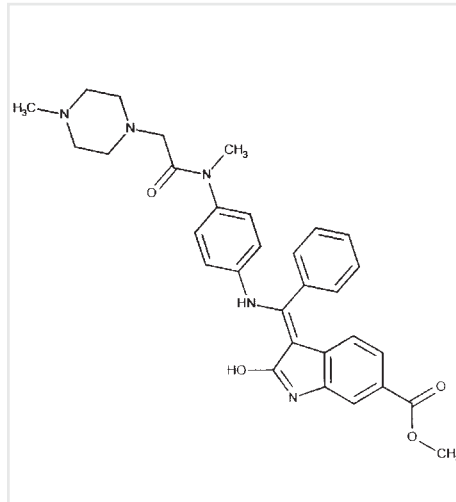
**۱۳ - مکانیسم اثر پیرفنیدون در فیروز ریوی:** برای روشن شدن نحوه عمل کرد پیرفنیدون در فیروز ریوی، ابتدا از مدل فیروز ریوی ناشی از بلئومایسین در hamster استفاده و نشان داده شد که می‌تواند expression (بیان) فاکتورهای پروفیروتیک مختلف در بافت ریه و مایع شستشوی ریه یا مایع BAL (Bronchoalveolar lavage fluid) را کاهش دهد.

تومور و متاستاز آن جلوگیری می‌کند. این دارو در درمان تومورهای کلیوی، تخمدانی، سرطان پروستات، کولورکتال و NSCLC مؤثر است و می‌تواند به تنهایی یا همراه سایر داروهای ضدسرطان مصرف شود. در NSCLC مصرف آن همراه دو سه تاکسل درمان بسیار مؤثری می‌باشد. ۱۸ - در صورت شدید بودن Scarring در بیمار مبتلا به IPF اقدام نهایی پیوند ریه (lung transplant) می‌باشد.

۱۹ - مقدار مصرف توصیه شده نین‌تهدانیب برای درمان IPF، ۱۵۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز از راه خوراکی است. در بیمارانی که نتوانند این مقدار مصرف را خوب تحمل کنند، باید مقدار مصرف ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز به آن‌ها تجویز شود. درمان ادامه می‌یابد مگر آن که اثرهای جانبی غیرقابل تحمل ایجاد شود.

۲۰ - هر دو دارو (پیرفینیدون، نین‌تهدانیب) کاهش عمل کرد ریه در IPF را آهسته و پیشرفت بیماری را کاهش می‌دهند. هزینه درمان با نین‌تهدانیب بیشتر از پیرفینیدون است.

۲۱ - اثرهای جانبی داروهای آنتی‌فیبروتیک: نین‌تهدانیب (Ofev®) در بیماران مبتلا به بیماری‌های کبدی توصیه نمی‌شود. اثرهای جانبی مهم آن، اسهال، تهوع، استفراغ، درد شکم، افزایش آنزیم‌های کبدی، کاهش اشتها و وزن و هیپرتانسیون است. خانم‌ها در حین درمان با این دارو نباید حامله شوند زیرا مصرف آن در دوران حاملگی باعث ایجاد نقص‌های مادرزادی و تولد نوزاد مرده (stillbirth) شده است. پیرفینیدون (Esbriet®) داروی سالمی است. این دارو نیز در



شکل ۲ - ساختار شیمیایی Nintedanib

در شکل (۲) نشان داده شده است. سودمندی آن در IPF مربوط به مهار سه نوع گیرنده فاکتور رشد است که عبارتند از:

الف - گیرنده‌های فاکتور رشد فیبروبلاست‌ها (FGFR)

ب - گیرنده‌های فاکتور رشد مشتق از پلاکت‌ها (PDGFR)

ج - گیرنده‌های فاکتور رشد موجود در سلول‌های آندوتلیال عروق (VEGFR)

این سه نوع گیرنده در پاتوژنز IPF دخالت دارند و نین‌تهدانیب با بلاک کردن این گیرنده‌ها از ایجاد new scarring در ریه بیماران مبتلا به IPF جلوگیری کرده و در نتیجه از پیشرفت بیماری جلوگیری و به تنفس بیمار کمک می‌کند.

۱۷ - نین‌تهدانیب در درمان هدفمند سرطان از طریق بلاک کردن گیرنده VEGF مانع Angiogenesis در عروق تومور شده و از رشد

## منابع

1. Kreuter M. Pharmacological treatment of Idiopathic pulmonary Fibrosis. Biomed Res Int 2015; 8: 1 - 16.
2. Lyer SN. Effect of pirfenidone on the transforming growth factor -  $\beta$  gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. J Pharmacol and exp Thera 1999; 29(1): 367 - 373.
3. Maher TM. Idiopathic pulmonary fibrosis: multiple cause and multiple mechanisms? Eur Respir J 2007; 30: 835 - 839.
4. Mayo clinic staff. pulmonary fibrosis.
5. Myllarniemi M. pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. preclinical and clinical studies of pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine. Eur Clinical Resp J 2015; 2: 1 - 8.
6. Oku H. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin - induced murine pulmonary fibrosis. Eur J Pharmacol 2008; 590(1-3): 400 - 408.
7. Noth I. Recent advances in idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2007; 132(2): 637 - 650.

بیماران با مشکل کبدی و کلیوی شدید توصیه نمی‌شود. اثرهای جانبی آن شبیه نینته‌دانیب است. بیماران تحت درمان با آن باید از قرار گرفتن در معرض آفتاب اجتناب کنند.

**۲۲ - نتیجه‌گیری:** IPF یک بیماری پیش‌رونده و مطلقاً کشنده است. در ۱۰ سال گذشته، در پاتوبیولوژی بیماری و نحوه تشخیص آن اطلاعات خوبی به دست آمده است. سعی و کوشش دانشمندان منجر به کشف دو داروی آنتی‌فیبروتیک برای درمان IPF یعنی پیرفنیدون و نین‌ته‌دانیب شده که نشان می‌دهد نهایتاً برای درمان IPF می‌توان از درمان فارماکولوژیک استفاده کرد. البته هنوز راه طولانی برای رسیدن به درمان مطلوب وجود دارد. علی‌رغم اثر مهارتی قابل توجه داروهای آنتی‌فیبروتیک روی سرعت پیشرفت بیماری IPF، هنوز جای یک درمان قطعی برای این بیماری خالی است.