



دانستنی‌هایی درباره داروهای بیولوژیک برای درمان پسوریازیس پلاکی

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی

بیماری واسطه‌گری شده از طریق T - سل است و به این جهت به آن T-cell mediated disease اطلاق می‌شود. T - سل‌ها نوعی از سلول‌های سیستم ایمنی هستند که به‌طور طبیعی در جریان خون به دنبال مواد خارجی (foreign substance) می‌باشند. تولید غیرطبیعی سلول‌های پوست نتیجه یک سری رویدادهای پاتولوژیک است که سرمنشاء آن سه نوع از سلول‌های سفید خون یعنی سلول‌های دندریتی، ماکروفاژها و T - سل‌ها در درم می‌باشند. در بیماری پسوریازیس به علت overactive بودن سیستم ایمنی، این سلول‌ها پیام‌های غیرطبیعی دریافت کرده و از درم به اپی‌درم منتقل شده و مواد التهاب‌زای مختلف مثل اینترلوکین‌های مختلف و TNF- α ترشح کرده و توسط آن‌ها باعث تحریک تکثیر کراتینوسیت‌ها می‌شوند.

۱ - پسوریازیس پلاکی (Plaque Psoriasis) شایع‌ترین شکل بیماری پسوریازیس یا داء‌الصدف است که در ۲ تا ۳ درصد مردم دیده می‌شود. این بیماری به‌صورت پلاک‌ها یا تکه‌های برجسته قرمز رنگ پوشیده با سلول‌های پوستی مرده سفید نقره‌ای (Silvery white) در نقاط مختلف بدن مثل پوست سر، زانوها، آرنج‌ها، پشت بدن، صورت، کف دست و پا ظاهر می‌شود.

۲ - پسوریازیس بیماری اتوایمون مزمنی است که در آن turnover کراتینوسیت‌ها در اپی‌درم خیلی سریع است و بنابراین، بیمار ریزش پوست و فلس دارد. در حالت طبیعی سلول‌های پوست سر هر ۲۸ تا ۳۰ روز عوض می‌شوند در حالی که در بیماری پسوریازیس این زمان به ۳ تا ۵ روز می‌رسد.

۳ - پاتوژنز پسوریازیس: پسوریازیس یک

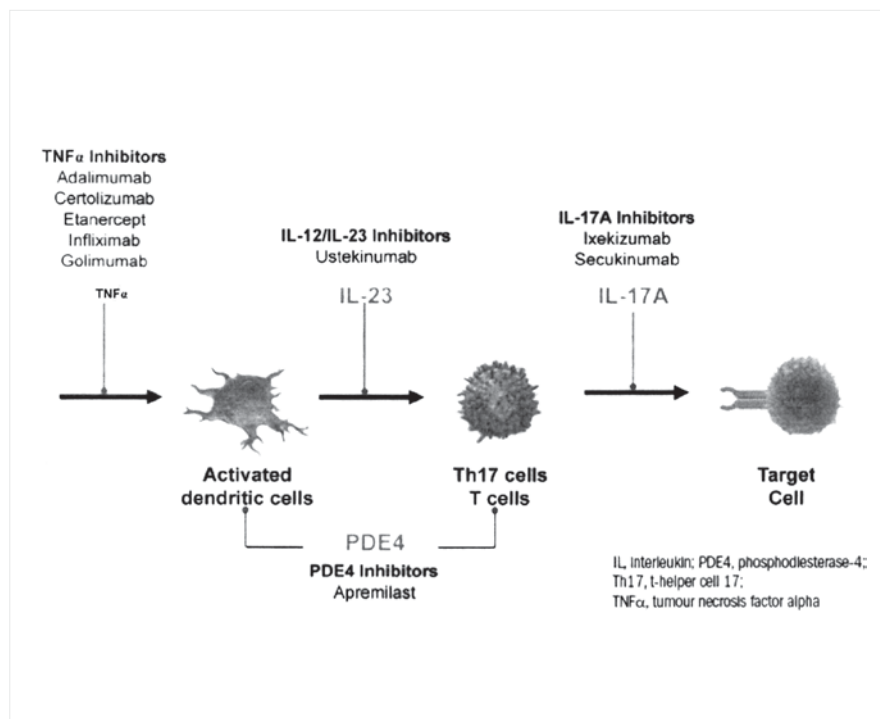
۴ - سلول‌های دندریتی (Dendritic cells):

سلول‌های دندریتی سلول‌های معرفی‌کننده آنتی‌ژن سیستم ایمنی هستند که وظیفه اصلی آن‌ها شناخت مواد آنتی‌ژنی و معرفی آن‌ها به سطح T سل می‌باشد. به این جهت به آن‌ها سل (APC) - presenting cell - اطلاق می‌شود.

DNA آزاد شده از سلول‌های مرده پوست با تحریک گیرنده‌هایی در سطح سلول‌های دندریتی باعث تولید اینترفرون - آلفا شده و شرایط التهابی ایجاد می‌شود. سلول‌های

دندریتی باعث تحریک تکثیر T سل‌ها و Th17 (type 17 helper T- cells) می‌شوند (شکل ۱).

۵ - علت پسوریازیس در یک سوم بیماران ژنتیکی است. مهم‌ترین ژن‌های دخیل در ایجاد این بیماری ژن‌های مربوط به سیستم ایمنی به‌ویژه ژن‌های T سل‌ها هستند. نقش ژن‌های اینترلوکین 12 و 23R در پاتوژنز پسوریازیس کاملاً مسجل شده است. علل دیگر دخیل در پسوریازیس می‌تواند عفونت‌های مزمن، استرس، تغییرات فصل، آب و هوا باشد. پسوریازیس در بیماران مبتلا به



شکل ۱ - پاتوژنز پسوریازیس و داروهای مؤثر بر پسوریازیس و آرتریت پسوریاتیک

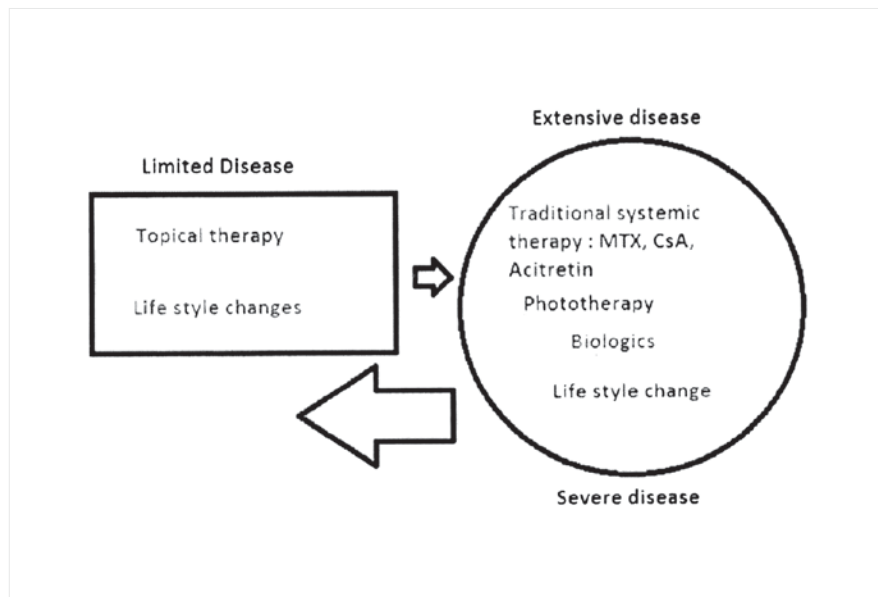
از طریق خوراکی یا تزریقی مصرف شده و به همه اعضای بدن می‌رسند و برای درمان پسوریازیس شدید و آرتریت پسوریاتیک (psoriatic arthritis) مصرف می‌شوند و شامل دو گروه داروهای سیستمیک مرسوم (traditional systemics) و داروهای بیولوژیک می‌باشند.

گلوکوکورتیکوئیدها به خاطر اثر ضدتکثیر (آنتی‌پرولیفراتیو) خود از راه موضعی به خوبی در پسوریازیس مؤثر هستند.

رتینوئیدها مثل تازاروتن (به صورت ژل و کرم ۰/۱ درصد) از راه موضعی و **آسی‌ترتین (Acitretin)** از راه خوراکی در درمان پسوریازیس مؤثر هستند. این داروها از طریق تحریک گیرنده‌های اسیدرتینوئیک

AIDs شدیدتر است. بیماران مبتلا به پسوریازیس باید از قرار گرفتن در شرایط استرس بپرهیزند. علت پسوریازیس می‌تواند مصرف برخی از داروها باشد (Drug - induced psoriasis). این داروها شامل بتا - بلاکرها، لیتیوم، داروهای ضد مالاریا، NSAIDs، ترینافین، CCBs، کاپتوپریل، گلی‌بوراید، اینترلوکین‌ها، اینترفرون‌ها و داروهای پایین‌آورنده چربی خون می‌باشند.

۶- داروهای ضد پسوریازیس: شامل داروهای موضعی (Topical treatments) برای مواردی که بیماری خفیف و محدود باشد و داروهای سیستمیک (systemic treatments) برای مواردی که بیماری شدید و گسترده باشد (شکل ۲). داروهای سیستمیک داروهایی هستند که



شکل ۲- روش‌های درمان پسوریازیس موضعی و سیستمیک

در سطح سلول‌ها عمل می‌کنند. داروهای بیولوژیک از سلول‌های ویژه زنده به روش مهندسی ژنتیک تولید می‌شوند در حالی که داروهای با مولکول‌های کوچک از طریق سنتز تولید می‌شوند.

۸ - داروهای بیولوژیک تأیید شده توسط FDA آمریکا تا ۲۰۱۷ شامل آلفاسپت (Amevive)، اتانرسپت (Enbrel)، اینفلیکسی‌ماب (Remicade)، آدالی موماب (Humira)، یوستکی نوماب (Stelara)، آسته‌کینوماب، سکیو‌کینوماب (Cosentyx)، ایکزه‌کیزوماب (Taltz)، برودالوماب (siliq) و گزلكوماب (Tremfya) می‌باشند.

۹ - Alefacept: آلفاسپت اولین داروی بیولوژیک تأیید شده توسط FDA برای پسونیازیس بوده است. این دارو در سطح T_H - سل‌های فعال شده به مولکول‌های CD₂ متصل شده و مانع تحریک T_H - سل‌ها توسط سلول‌های دندریتی یا antigen presenting cell می‌شود. آلفاسپت به مقدار ۱۵mg هفته‌ای یک بار از راه عضلانی تزریق می‌شود و این دوز به مدت ۱۲ هفته ادامه می‌یابد. با پیدایش داروهای بیولوژیک بهتر مثل اتانرسپت و ادالی موماب و ... ، آلفاسپت در سال ۲۰۱۱ از بازار مصرف جمع‌آوری شد.

۱۰ - اتانرسپت (Etanercept): این دارو اولین مهارکننده TNF- α است که توسط FDA برای درمان پسونیازیس تأیید شده است. این دارو یک پروتئین ترکیب شونده با گیرنده TNF است که با تکنولوژی مهندسی ژنتیک تولید شده است. اتانرسپت مهارکننده، رقابتی TNF- α درون‌زا می‌باشد. TNF- α توسط سلول‌های دندریتی، سلول‌های Th1، Th22، Th17، ماکروفاژها و

(RARs) در کراتینوسیت‌ها، باعث مهار تکثیر این سلول‌ها می‌شوند. رتینوئیدها ناقص‌الخلقه‌زا (teratogenic) هستند و بنابراین، در صورت مصرف در خانم‌های در سنین باروری، باید حدود دو سال از حاملگی جلوگیری شود. از عوارض جانبی اصلی آسپیرتین، ایجاد خشکی در مخاط و پوست و افزایش غلظت تری‌گلیسریدها در خون می‌باشد. یکی دیگر از داروهای موضعی علیه پسونیازیس، **کلسی‌پوتریول** (یکی آنالوگ ویتامین D) است که به صورت کرم ۰/۰۰۵ درصد مصرف می‌شود. این دارو از طریق تحریک گیرنده‌های ویتامین D در کراتینوسیت‌ها، اثر آنتی‌پرولیفراتیو ایجاد کرده و سودمند واقع می‌شود. **متوترکسات** و **سیکلوسپورین** از داروهای سیستمیک مؤثر در پسونیازیس هستند ولی به‌خاطر اثرهای جانبی، مصرف آن‌ها محدود می‌باشد. موفقیت جدید در درمان پسونیازیس با کشف داروهای **بیولوژیک (Biologics)** آغاز شده است.

۷ - داروهای بیولوژیک برای پسونیازیس مولکول‌های پروتئینی بزرگ هستند که از راه تزریقی مصرف می‌شوند زیرا از راه خوراکی در دست‌گاه گوارش مولکول آن‌ها تخریب می‌شود. مولکول برودالوماب از ۱۳۱۲ آمینواسید ساخته شده که وزن مولکولی آن حدود ۱۴۴۰۰۰ دالتون می‌باشد. این دارو اثر اختصاصی‌تر از داروهای با مولکول‌های کوچک ذکر شده دارند و بنابراین، درمان هدفمند (targeted therapy) انجام می‌دهند. این داروها، برعکس داروهای مولکول کوچک (با وزن مولکولی کمتر از ۱۰۰۰ دالتون) که از غشاء سلول عبور می‌کنند در خارج سلول یا

که مسیرهای IL-12/Th1 و IL-23/Th17 را هدف قرار داده و اثر IL-12 و IL-23 را که مهار کرده و مانع فعال شدن و تمایز T - سل‌ها به Th-17, Th-1 می‌شود.

از طریق زیرجلدی در ابتدا با دوز ۴۵ میلی‌گرم و سپس در هفته چهار تزریق شده و سپس هر ۱۲ هفته یک بار تکرار می‌شود.

۱۴ - سکینوماب (secukinumab): یک آنتی‌بادی منوکلونال است که از طریق مهار کردن IL-17A عمل می‌کند. این دارو در سال ۲۰۱۵ برای درمان پسوریازیس و در ۲۰۱۶ برای درمان آرتريت پسوریازیس تأیید شده است.

سکینوماب از راه زیرجلدی مصرف می‌شود. درمان ابتدا با ۳۰۰ میلی‌گرم شروع می‌شود و در ۴ هفته بعدی هر هفته این مقدار مصرف تکرار شده و سپس با ۳۰۰ میلی‌گرم هر ۴ هفته ادامه می‌یابد.

۱۵ - ایکزه‌کیزوماب (Ixekizumab): یک آنتی‌بادی منوکلونال ضد IL-17A است که مثل سکینوماب باعث خنثی شدن اثر IL-17A می‌شود. FDA این دارو را در سال ۲۰۱۶ برای درمان پسوریازیس تأیید کرده ولی برای آرتريت پسوریازیس هنوز تأیید نشده است. ایکزه‌کیزوماب از راه زیرجلدی در ابتدا ۱۶۰ میلی‌گرم تزریق می‌شود. بعداً در هفته‌های ۲، ۴، ۶، ۸، ۱۰، ۱۲ و ۸۰ میلی‌گرم تزریق می‌شود. سپس درمان هر ۴ هفته با ۸۰ میلی‌گرم ادامه می‌یابد.

۱۶ - برودالوماب (Brodalumab): این دارو در ۲۰۱۷ توسط FDA برای درمان پسوریازیس پلاکی با شدت متوسط تا شدید تأیید شد. برودالوماب برای درمان پسوریازیس پلاکی در

کراتینوسیت‌ها تولید می‌شود. این دارو ۵۰ میلی‌گرم دو بار در هفته به مدت ۱۲ هفته و سپس ۵۰mg یک بار در هفته از راه زیرجلدی تزریق می‌شود.

۱۱ - اینفلیکس ماب (infliximab): این دارو در سال ۲۰۰۵ برای درمان آرتريت پسوریازیس و در سال ۲۰۰۶ برای درمان پسوریازیس توسط FDA تأیید شد. اینفلیکسی ماب یک آنتی‌بادی منوکلونال است که با اتصال به TNF- α ، فعالیت بیولوژیکی آن را خنثی می‌کند. دوز اولیه این دارو ۵ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم از راه داخل وریدی است که دو هفته و شش هفته بعد و سپس هر ۸ هفته یک بار تکرار می‌شود. این دارو علاوه بر پسوریازیس در درمان سایر بیماری‌های اتوایمون مثل آرتريت روماتوئید و بیماری کرون اندیکاسیون دارد.

۱۲ - آدالی میماب (Adalimumab): این دارو در سال ۲۰۰۵ برای درمان آرتريت پسوریازیس و سه سال بعد برای درمان پسوریازیس توسط FDA تأیید شده است. آدالی میماب یک آنتی‌بادی منوکلونال انسانی است که مثل اینفلیکسی ماب با اتصال به TNF- α ، اثر آن را خنثی می‌کند. این دارو از راه زیرجلدی تجویز می‌شود. دوز آغازی آن ۸۰ میلی‌گرم بوده که بعداً ۴۰ میلی‌گرم هر دو هفته تکرار می‌شود.

۱۳ - آسته‌کینوماب (Ustekinumab): این آنتی‌بادی منوکلونال، برعکس داروهای مشابه خود ابتدا برای درمان پسوریازیس توسط FDA تأیید شد (۲۰۰۹) و سپس در سال ۲۰۱۳ برای درمان آرتريت پسوریازیس و در سال ۲۰۱۶ برای درمان بیماری کرون تأیید شد. این دارو برای درمان پسوریازیس از یک استراتژی تازه وارد عمل می‌شود. به طوری

را کاهش می‌دهد. گزلكوماب به صورت سرنگ‌های آماده حاوی ۱۰۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر عرضه شده که در یخچال نگهداری شده و پس از رسیدن به دمای اطاق (حدود ۳۰ دقیقه بعد) از راه زیرجلدی تزریق می‌شود. دوز آغازی آن ۱۰۰ میلی‌گرم است که در هفته ۴ تکرار شده و سپس هر ۸ هفته یک تزریق ادامه می‌یابد. مهم‌ترین عارضه جانبی این دارو، خطر افزایش عفونت، سردرد و واکنش‌های ناحیه تزریق، درد مفاصل، اسهال و گاستروانتریت می‌باشند.

۱۸ - نتیجه‌گیری: با کشف فرآورده‌های بیولوژیک جدید، به‌ویژه فرآورده‌های بیولوژیکی که IL-17 و IL-23 را هدف‌گیری می‌کنند، درمان مؤثر و سالم برای پسوریازیس شدید فراهم شده است.

منابع

1. Blauvelt A. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase 3 double-blind, placebo- and active comparator-controlled voyage 1 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 405-417.
2. Koutruba N. Review of ustekinumab, an interleukin-12 and interleukin-23 inhibitor used for the treatment of plaque psoriasis. *Ther Clin Risk Manag* 2010; 6: 123-141.
3. Mrowietz U. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011; 303(1): 1-10.
4. Robson C. New drugs introduced in 2017: *Dermatology. Pharmacy times* 2017; october 12, 2017.
5. Ronholt K. Old and new biological therapies for psoriasis. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 2297-2320.

بیمارانی در نظر گرفته می‌شود که کاندیدا برای درمان سیستمیک و فتوتراپی (درمان با پسونال‌ها و اشعه UVA یا PUVA) بوده و به درمان جواب نداده باشد. برودالوماب یک آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین 17A است که با اتصال به یک پروتئین مسبب التهاب باعث مهار پاسخ التهابی می‌شود. این دارو در سرنگ‌های آماده ۱/۵ میلی‌لیتر حاوی ۲۱۰ میلی‌گرم عرضه شده که از طریق زیرجلدی تزریق می‌شود. در سه هفته اول، هر هفته ۲۱۰ میلی‌گرم و سپس هر دو هفته ۲۱۰ میلی‌گرم تزریق می‌شود. مهم‌ترین عارضه جانبی برودالوماب شامل واکنش در محل تزریق، درد مفاصل، احساس خستگی، افزایش خطر عفونت، سردرد و درد عضلانی و ایجاد اندیشه خودکشی (suicidal ideation) می‌باشند.

۱۷ - گزلكوماب (guselkumab): گزلكوماب

یک آنتی‌بادی منوکلونال انسانی و مهارکننده جدید اینترلوکین - ۲۳ (IL-23) است که FDA در ۱۳ جولای ۲۰۱۷ آن را تأیید کرده است. این دارو اولین و تنها درمان تأیید شده است که با مهار انتخابی IL-23 برای درمان پلاک پسوریازیس به کار می‌رود. گزلكوماب برای بیمارانی در نظر گرفته می‌شود که پسوریازیس پلاکی باشد متوسط تا شدید داشته و کاندیدا برای درمان سیستمیک یا فتوتراپی هستند. به طوری که اشاره شد IL-23 یک سایتوکین است که در بدن وجود داشته و در التهاب و پاسخ‌های ایمنی دخیل است. گزلكوماب با مهار آزاد شدن سایتوکین‌های پیش التهابی (pro-inflammatory) اثر IL-23 را خنثی کرده و علائم پسوریازیس