

# داروهای اوستئوپروز

## امروز، فردا

ترجمه: دکتر فرشاد روشن ضمیر

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چشمگیری است. با وجود این بازار همچنان در سلطه بیس فسفونیت‌ها خصوصاً آندرونیت مرک یعنی Fosamdx باقی مانده است. محصول اخیر در سال ۲۰۰۴ به فروشی فراتر از ۳ میلیارد دلار دست پیدا کرد ضمن آن که رشد سالیانه آن ۱۲ درصد بود. داروی دوم در این دسته Risedronate محصول مشترک کمپانی Gambel & Procter و Sanofi-Aventis (با نام تجاری Actonel) رشدی برابر ۵۰ درصد (در همان سال ۲۰۰۴) داشت. داروهای مرتبه سوم و چهارم در درمان اوستئوپروز Raloxifen محصول الی لیلی با نام تجاری Evista است (که از گروه داروهای SERM

سهم بازار درمان‌های دارویی اوستئوپروز طی ۱۰ سال اخیر دچار تغییرات چشمگیری شده است و از درمان هورمونی جایگزین (HRT) که عمده بازار این گروه داروها را در اختیار داشت (اوایل دهه ۹۰) به سمت بیس فسفونیت‌ها که در حال حاضر رهبری بازار داروهای موثر در درمان اوستئوپروز را به عهده دارند، حرکت کرد.

محصولات بیوتکنولوژی هرچند در حال حاضر در مراحل اولیه تاثیرگذاری خود هستند ولی از سال ۲۰۰۲ با محصول کمپانی الی لیلی یعنی Triparatide یا (rPTH) با نام تجاری Forteo در حال رشد

به شمار می‌آید) داروی مرتبه چهارم در این زمینه کلسی‌تونین است که با نام تجاری Miacalcin فروشی برابر سال ۲۰۰۳ خود داشت (نه رشد فروش داشت و نه افت فروش). شکل (۱) مقایسه فروش داروهای عمده و پرفروش برای درمان اوستئوپروز در سال ۲۰۰۴ را ملاحظه می‌فرمایید.

سپس (اوایل سال ۲۰۰۵) در دیگر کشورهای اروپایی به بازار عرضه شد. به نظر می‌رسد داروی اخیر با مکانیسمی منحصر به فرد و دوگانه موجب افزایش قدرت استخوان‌ها و کاهش تحلیل آن‌ها می‌گردد که حاصل این دو عمل turnover استخوان به نفع تشکیل استخوان است.

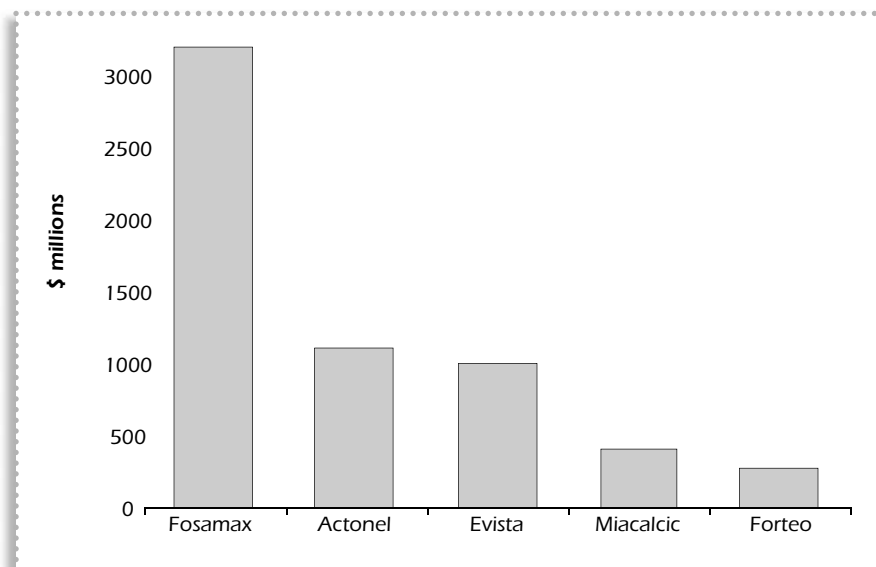
### ■ درمان‌های جدید در دسترس

جدیدترین داروی موثر در درمان اوستئوپروز محصول کمپانی «سرویو» یعنی Strontium Ranelate (با نام تجاری Protelos) است که یک داروی خوراکی با مصرف روزی یک‌بار است و از اکتبر ۲۰۰۴ در آلمان و

### ■ محصولات با رهاسازی ممتد

#### (Extended Release)

در اواخر مارس ۲۰۰۵، FDA فرمولاسیون کمپانی Roche و GSK یعنی داروی Ibandronate را با نام تجاری Boniva مورد تایید قرار داد که از آوریل ۲۰۰۵ برای درمان



▲ شکل ۱- ۵ داروی پرفروش درمان اوستئوپروز در سال ۲۰۰۴ (دو داروی اول به گروه بیس فسفونیت‌ها تعلق دارند)

با پذیرش کمتر بیماران همراه هستند بنابراین جمع‌بندی کارآزمایی‌های بالینی بیانگر آن بوده که بیماران از ادامه درمان منصرف می‌شوند و لذا همچنان در معرض شکستگی استخوان باقی می‌مانند در واقع فقط ۴۵ درصد چنین بیمارانی به مصرف روزانه بیس‌فسفونیت‌ها برای تمامی سال ادامه می‌دهند. ۶۳ درصد خانم‌هایی که از فرمولاسیون‌های هفته‌ای یک‌بار استفاده می‌کنند، درمانشان را برای مدت یک سال ادامه می‌دهند.

#### ■ گزینه‌های دیگر

در آوریل ۲۰۰۵، FDA محصول جدید مرک با نام Fosamax plus D که حاوی ماده موثره آندرونیت و کله‌کلسیفرول بود و هفته‌ای یک‌بار مصرف می‌شد را تایید کرد. یک فرآورده بازترکیب PTH که به‌صورت تزریقی به کار می‌رفت و نام تجاری Preos داشت نتوانست در سال ۲۰۰۵ موفق به کسب اجازه مصرف در اتحادیه اروپا شود.

#### ■ یک هدف جدید: لیگاند RANK<sup>r</sup>

کمپانی Amgen با بررسی فرآیند پیوسته تحلیل و تشکیل استخوان (Bone formation & Resorption) به نقش پروتئینی پی برد که آن را لیگاند RANK نامید. این پروتئین یک مدیاتور اولیه و اصلی در از دست رفتن استخوان به شمار می‌آید. لیگاند RANK برای تشکیل، فعال کردن و بقای اوستئوکلاست‌ها ضروری است. ملکول اخیر به عنوان مکانیسم نشانه‌پرداز میان

اوستئوپروز به بازار دارویی آمریکا وارد شد. فرآورده اخیر به‌صورت «ماهی یک‌بار» مصرف می‌شود. Ibandronate از سال ۱۹۹۶ برای درمان هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی‌ها تایید شده و در بازار حضور داشت. بررسی‌ها نشان داده که مصرف ماهی یک‌بار فرمولاسیون جدید این قرص درمان موثری برای درمان اوستئوپروز محسوب می‌شود.

کمپانی‌های Roche و GSK یک فرمولاسیون تزریقی (وریدی) را در مراحل نهایی شدن دارند که می‌توان آن را فقط هر سه ماه یک‌بار تزریق کرد در حالی که «Novartis» مشغول تکمیل فرمولاسیون وریدی خود است که تنها سالی یک‌بار تزریق می‌شود. این دارو یعنی Zolendronate با نام تجاری Aclasta قبلاً برای درمان بیماری «پازه» تایید شده بود. روشن است که بیماران مشتاق دریافت بیس‌فسفونیت‌هایی هستند که با فاصله طولانی‌تر (دفعات کمتر) مصرف شوند.

فرآورده‌های بی‌فسفونیت که دارای اشکال دارویی معمولی هستند مصرف‌کننده را وادار می‌سازند که مدتی طولانی به حالت قائم بماند و جز آب آشامیدنی، چیزی ننوشد و نیز غذایی نخورد و برای یک زمان مشخص قبل و بعد از مصرف این داروها، داروی دیگری مصرف نکند. همه این محدودیت‌ها به کاهش پذیرش (کمپلیانس) بیمار منجر می‌شود. بررسی‌های ارایه شده در پنجمین کنگره اروپایی مرتبط با اوستئوپروز (ECCEO<sup>2</sup>) با تاکید بر نیاز به بهبود پذیرش بیماران، آن را برای تداوم درمان اوستئوپروز برجسته کرد. بیس‌فسفونیت‌هایی که به‌صورت روزانه و حتی هفتگی مصرف می‌شوند

جدول ۱ - مراحل واپسین بررسی محصولات دارویی ضد اوستئوپوروز

نام شرکتی سازنده	نام (دسته) دارویی محصول	نام تجارتي محصول	مرحله بررسی دارو
Unigene, Novartis	rec. salmon calcitonin	Fortical	Pending approval
Pfizer	oestrogen partial agonist	Oporia (lasofoxifene)	
NPS, Nycomed	rec. human parathyroid hormone	Preos	
Pfizer	SERM	bazedoxifene	Phase III
Amgen	monoclonal antibody	AMG 162	
Asahi Kasei	injectable parathyroid hormone	MN 10 T	
Chugai	vitamin D3 analogue	ED 71	
Astellas, Ono	bisphosphonate	minodronate	

واسطه اوستئوکلاست‌ها در اوستئوپوروز، همچنین در آرتریت روماتوئید، متاستازهای استخوانی و میلوما‌ی مولتیپل می‌باشد. مطالعات پیش - بالینی نشان داده است که افزایش سطح OPG منجر به افزایش معنی‌دار تراکم معدنی و توده استخوان قشری و اسفنجی می‌گردد.

Amgen در حال ارزیابی داروی AMG162، یک مونوکلونال آنتی‌بادی انسانی به گونه‌ای هدفمند (Exclusive) است که تمایل بالایی برای لیگاند RANK انسان نشان داده است.

### ■ مطالعات فاز II

Amgne یافته‌های حاصل از یک سال تحقیق چند مرکزی خود در فاز II کارآزمایی بالینی با AMG162 را که روی خانم‌های یائسه انجام

اوستئوبلاست‌ها (سلول‌های مسؤوّل تشکیل استخوان) و اوستئوکلاست‌ها (سلول‌های مسؤوّل تحلیل استخوان) عمل می‌کند. اوستئوبلاست‌ها همچنین پروتئینی تولید می‌کنند با نام osteoprotegerin (OPG) که کمک می‌کند به تعدیل آثار لیگاند RANK از طریق عمل کردن به عنوان یک گیرنده Decoy و جلوگیری از اتصال لیگاند RANK به گیرنده RANK در سطح اوستئوکلاست‌ها.

OPG با اتصال به لیگاند RANK مانع تشکیل و فعال شدن اوستئوکلاست‌ها شده و بنابراین فرآیند از دست رفتن استخوان را کنترل می‌کند. این عمل فارغ از مداخله در عملکرد اوستئوبلاست‌ها خواهد بود.

لیگاند RANK مسؤوّل تحلیل استخوان با

دنیا تحت تاثیر قرار داده و ظرف ۱۰ سال آینده انتظار می‌رود که این تعداد دو تا پنج برابر شود. شکستگی‌های سالیانه مهره‌ها در زنان بسیار پرهزینه و نیز زحمت‌آفرین است (در مواردی به مرگ بیماران و یا ناتوان شدن آنان برای تمامی عمر منجر می‌شود).

افزایش آگاهی در مورد اوستئوپروز (در میان پزشکان و عامه مردم)، بهبود روش‌های تشخیصی و گزینه‌های درمانی نوین که از نظر بیماران قابل قبول و جذاب باشد می‌تواند منجر به بهبود پذیرش بیماران و در نتیجه ارتقاء کیفیت زندگی آنان بشود.

گرفته بود در پنجمین دوره ECCEO ارایه کرد. تحقیق فوق سالی دو بار ارزیابی می‌شد. اثرات تزریق زیرجلدی این دارو با دارونما و نیز رژیم مبتنی با فوزاماکس مقایسه می‌گردید.

۴۱۲ خانم یائسه و سالم که تراکم ماده معدنی استخوانی (BMD) اندک داشتند وارد مطالعه شدند نتایج نشان داد که همه دوزهای AMG162 به گونه‌ای معنی‌دار موجب افزایش BMD در مفصل ران در مقایسه با دارونما (طی یک دوره ۱۲ ماهه) شده است. آنتی‌بادی مذکور همچنین موجب افزایش دانسیته معدنی تام استخوان هیپ شد که همانند با / بیشتر از نتایجی بود که با فوزاماکس در همان دوره درمان به دست آمد. تحمل نسبت به دارو خوب بود و عوارض جانبی جدی با آن گزارش نشد، هیچ بیماری از کارآزمایی خارج نشد و بروز عفونت‌ها هم افزایشی نشان نداد.

در اوت سال ۲۰۰۴، Amgen فاز سوم بررسی AMG162 را بر روی ۷۲۰۰۰ خانم یائسه که برای شرکت در مرحله سوم کارآزمایی ثبت‌نام کرده بودند و در نقاط مختلف دنیا پراکنده بودند، آغاز کرد. اهداف مطالعه کاهش موارد جدید شکستگی مهره در خانم‌ها تا سن ۹۰ سالگی بود. اوستئوپروز بیش از ۲۰۰ میلیون زن را در

#### زیرنویس‌ها

1. Selective Estrogen Receptor Modulator
2. European Congress on Clinical and Economic Aspect of Osteoporosis
3. Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B (RANK)

#### منبع

IMS Lifecycle R&D Focus

