

## پگ لوتیکاز (Pegloticase):

### پیشرفت جدید در درمان نقرس

دکتر مرتضی ثمینی

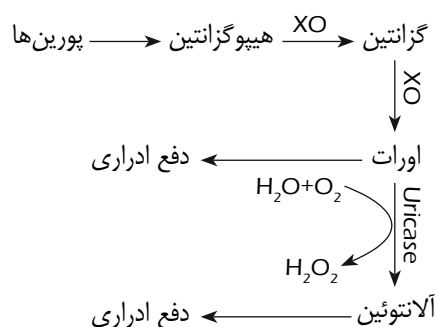
استاد فارماکولوژی

#### ■ 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 علائم 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 تر از 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 صورتی که 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

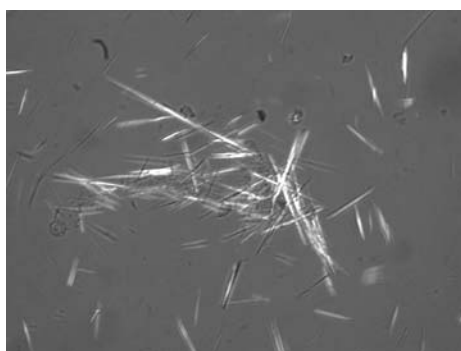
(saturation level) دارد. داروهای کاهش‌دهنده اورات که برای درمان نقرس مزمن به کار می‌روند شامل داروهای زیر می‌باشند:

- داروهای اوریکوزوریک (uricosuric drugs) مثل پروبنسید، بنزبرومارون، سولفین پی‌رازون فنوفیرات میکرونایزد و لوسارتان.

- داروهای اوریکواستاتیک یا مهارکننده‌های گزانترین اکسیداز (مثل آلپورینول و فبوکسواستات).

- داروهای اورولیتیک (urolytic drugs) یا شبیه اورات اکسیداز (اوریکاز) مثل راس‌بوریکاز (Rasburicase) و پگ‌لوتیکاز (Pegloticase).

آلپورینول آنالوگ هیپوگزانترین است که در ۴۰ سال گذشته به‌عنوان تنها مهارکننده گزانترین 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 ۱- کریستال‌های اسیداوریک از یک نمونه مایع سینویال



شکل ۲- نقرس مزمن tophaceous (آتروپاتی مخرب)

درمان (treatment-refractory gout) یا TFG (treatment-failure gout) به کار می‌روند. به طوری که 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.

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

۳۰۰mg در روز از راه خوراکی مصرف می‌شود. به علت طولانی بودن نیمه عمر متابولیت این دارو (اُکسی پورینول)، 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 هایپرسنسیتیوئه به آلوپورینول (AHS) مشاهده شده است.

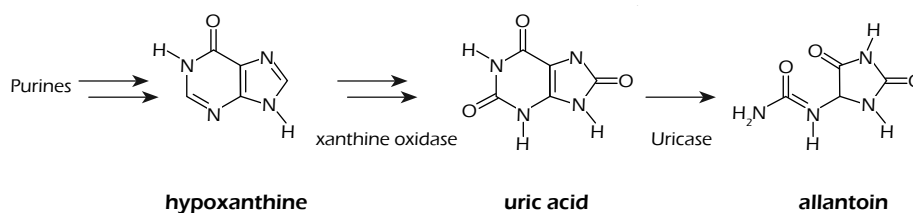
فیوکسواستات (Adenuric) یک مهارکننده غیرپورینی گزانتین اکسیداز است که در ژاپن و آمریکا به صورت قرص‌های خوراکی ۸۰ و ۱۲۰ میلی‌گرمی تولید می‌شود و با دوز متوسط ۴۰ تا ۸۰ میلی‌گرم در روز در بیماران هیپراوریسمیک با نقرس مزمن مصرف می‌شود. این دارو مزایایی نسبت به آلوپورینول دارد. اولاً این دارو در کم کردن و ابقای غلظت اسیداوریک در بیماران با آسیب کلیوی موثرتر بوده 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 - عروقی باید با احتیاط مصرف شود.

### ■ اوریکازهای نوترکیب

این داروها برای درمان نقرس مقاوم به

این مولکول PEG به آنزیم اوریکاز پستانداران (porcine-like) متصل شده است و به طوری که اشاره شد این مولکول اسیداوریک را به آلانتوئین 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 به صورت تک دوز از راه داخل وریدی در ۲۴ نفر تزریق شده و نتیجه‌گیری شده که موثرترین دوز برای کم کردن اورات پلازما ۸، ۴ 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 پلازما را داشته است. ۴ میلی‌گرم هر ۲ هفته چندان موثر نبوده و ۱۲ میلی‌گرم هر ۴ هفته نیز اثر بهتر از ۸

آن را 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 آلانتوئین شده و خطر رسوب اورات را کاهش می‌دهد زیرا آلانتوئین 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. به طوری که اشاره شد این فرآورده یک مولکول نوترکیب است که به روش مهندسی ژنتیک تولید شده است. در



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

جهت تایید مورد پذیرش قرار گرفته و می تواند یک روش مهم و جدید برای درمان بیماران مبتلا به نقرس مزمن مقاوم باشد.

**توصیه ۱ -** بیماران نقرسی می توانند با نوشیدن مقدار زیاد آب و احتمالاً اضافه کردن یک عامل قلیایی کننده مثل جوش شیرین یا آب قلیایی حلالیت اسیداوریک را افزایش دهند. بالا بردن pH خون باعث می شود که کریستال های MSU کمتر رسوب کند.

**توصیه ۲ -** ویتامین C با دوز ۵۰۰ میلی گرم در روز غلظت اسیداوریک را کاهش می دهد. اسیدفولیک نیز اثر حفاظتی در برابر نقرس دارد.

**توصیه ۳ -** رژیم غذایی بیماران نقرسی باید حاوی مقدار زیادی آنتی اکسیدان باشد. وقتی سیستم ایمنی به کریستال های MSU حمله ور می شوند مقدار زیادی رادیکال های آزاد تولید می شوند که باید توسط آنتی اکسیدان ها خنثی شوند. ویتامین های A، C، E، سلنیوم، کوآنزیم Q<sub>10</sub>، فلاونوئیدها و آنتوسیانین ها برای این منظور سودمند هستند.

میلی گرم هر ۴ هفته نداشته است. اکثر بیماران در برابر پگ لوتیکاز تولید آنتی بادی ها (IgM و IgG) می کنند. واکنش های انفوزیون همراه با وجود یک پاسخ آنتی بادی بوده است.

با توجه به سالم بودن و کارایی پگ لوتیکاز در مطالعات فاز II، مطالعات فاز III برای این دارو آغاز شد و در این مطالعه دوز ۸ میلی گرم از راه داخل وریدی (رقیق شده در ۲۵۰ میلی لیتر در زمان ۱۲۰ دقیقه) هر ۲ هفته (۸۵ نفر) یا هر ۴ هفته (۸۴ نفر) یک بار به مدت ۶ ماه مصرف گردید. برای پیش گیری از تشدید حملات نقرس، کلشی سین یا NSAIDs و برای جلوگیری از واکنش های انفوزیون از فکسوفنادین خوراکی، پاراستامول خوراکی و ۲۰۰ میلی گرم هیدروکورتیزون وریدی قبل از انفوزیون استفاده شده اند. در این مطالعه نشان داده شد که این دارو اثر لیتیک روی اسیداوریک پلاسما داشته و باعث حل شدن tophi در ۴۰ درصد بیماران شده است. سرعت حل شدن سریع تر 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 - عروقی در مقایسه با دارونما و وقوع واکنش های مربوط به سرعت انفوزیون و واکنش های آلرژیک و ایمونوژنیستیه پگ لوتیکاز.

با توجه به اطلاعات بالینی پگ لوتیکاز نقش مهمی در درمان نقرس مقاوم به درمان دارد. پس از حل کردن موفقیت آمیز tophi، رژیم درمانی کمتر سخت گیرانه مثل استفاده از فبوکسوستات برای ابقای یک تعادل منفی اورات کافی خواهد بود. پگ لوتیکاز توسط FDA برای resubmission

#### 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.EMA.europa.eu/CHMP/assessment\\_report\\_for\\_febuxostat\\_\(Adenuric\)/2008/1/51-10/51](http://www.EMA.europa.eu/CHMP/assessment_report_for_febuxostat_(Adenuric)/2008/1/51-10/51).