

## به نام آنکه جان را فکرت آموخت

تهیه: سامان غلامی

پاسخ ایمنی جنبه‌های مختلفی دارد که مثبت و منفی هستند. یکی از جنبه‌های مثبت پاسخ ایمنی به این برمی‌گردد که به طور مثال وقتی یک Ag وارد بدن می‌شود، ویروس یا باکتری، سیستم ایمنی فعال می‌شود و آن عامل خارجی را از بین می‌برد با ترشح Ab و ایمونوگلوبولین‌هایی بر ضد آن عامل خارجی. حالا زمانی پیش می‌آید که پاسخ ایمنی به هر علتی که هم می‌تواند به نوع آن Ag که وارد بدن می‌شود بستگی داشته باشد، هم می‌تواند به نوع پاسخی که سیستم ایمنی به آن می‌دهد مربوط باشد به هر حال نمی‌تواند آن عامل زمینه‌ای را برطرف کند و از بین ببرد و با وجودی که فعال شده نمی‌تواند عامل ایجاد کننده بیماری را از بین ببرد، در نتیجه بدن به فرآیندی به نام التهاب مزمن روبه‌رو می‌شود که این التهاب مزمن می‌تواند باعث بروز بیماری‌هایی شود مثل آرتریت روماتوئید، مثل استئو آرتریت یا بیماری‌های خود ایمنی مثل لوپوس: «SLE» یا بعضی از بیماری‌های خود ایمنی که پوست را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

این جلسه در مورد داروهایی صحبت می‌کنیم که می‌توانند این فرایند ناخوشایند التهاب را تحت تأثیر قرار دهند و به نوعی آن را مهار کنند. در واقع داروهایی که روی جنبه منفی پاسخ ایمنی که همان التهاب است تأثیر می‌کنند صحبت می‌کنیم.

داروهای ضد التهاب ما دو نوع هستند:

1- ضد التهاب‌های استروئیدی

2- ضد التهاب‌های غیر استروئیدی

خود التهاب 2 فاز دارد:

1- حاد

2- مزمن

که فاز حاد با فعال شدن پلی مورفونوکلوئرها و فاز مزمن با ترشح سیتوکاین‌ها همراه است.

متعاقب هر نوع عفونتی چه ویروسی و چه باکتریایی، متعاقب ورود آلرژن‌ها و Agها به بدن یا آسیب‌های فیزیکی که به سلول وارد می‌شود که ما با پدیده آسیب سلولی همراه هستیم و پاسخی که سیستم ایمنی به این واکنش می‌دهد به شکل پاسخ التهابی است که متعاقب این اتفاق لیزوزیم‌ها که آنزیم‌های تجزیه کننده هستند آزاد می‌شوند که کار آن‌ها این است که اسیدآراشیدونیک را از فسفولیپیدهای غشا جدا می‌کنند یعنی مثل فسفولیپاز A<sub>2</sub> عمل می‌کنند که این آراشیدونیک آزاد شده طی مراحل به انواع ایکوزانوئیدهای تبدیل می‌شود. پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها 2 دسته مهم ایکوزانوئیدها هستند که در این مرحله یعنی تبدیل اسید آراشیدونیک به 2 ایزوآنزیم COX1 و COX2 که آنزیم‌های سیکلواکسیژناز در هر 2 مرحله یعنی هم در مرحله تبدیل اسیدآراشیدونیک به ایکوزانوئید و هم در مرحله قبل از تولید PGها می‌تواند نقش داشته باشد که عمده داروی ضد التهاب ما آنزیم‌های COX را مهار می‌کنند. در صورتی که ما نتوانیم مسیرهای التهابی را مهار کنیم یعنی پاسخ التهابی ادامه پیدا کند و به پاسخ مزمن تبدیل شود ما با ورود مواد مختلفی به بافت‌ها روبه‌رو هستیم مثل هیستامین - کینین‌ها مثل برادی کینین، لیزیل برادی کینین، رادیکال‌های آزاد اکسیژن، اجزای سیستم کمپلمان، سیتوکاین‌ها و نورولیپیدها که همه اینها عوارضی را در بدن به جای می‌گذارند که می‌تواند برگشت ناپذیر باشد بنابراین تمام پاسخ‌های التهابی هم به خاطر اینکه آستانه درد را پایین می‌آورند بنابراین داروهای ضد التهاب داروهای ضد درد هم به حساب می‌آیند چون جلوی تولید PGها را می‌گیرند، در نتیجه جلوی پایین آمدن آستانه درد را می‌گیرند.

استراتژی‌های درمانی که در پدیده التهاب با آن روبه‌رو هستیم:

همان طور که گفتیم در التهاب 2 فاز داشتیم: حاد و مزمن

در فاز حاد عمدتاً درد را کاهش می‌دهیم یعنی درمان علامتی انجام می‌دهیم و وقتی وارد فاز مزمن که با تخریب بافت همراه است می‌شویم سعی می‌کنیم جلوی تخریب یا سرعت تخریب بافت را بگیریم.

نکته: درد در هر دو فاز است و تخریب بافت را فقط در فاز مزمن داریم بنابراین تسکین درد را در هر 2 فاز داریم ولی در فاز حاد بیشتر است.

بنابراین با توجه به این 2 مورد داروهایی که ما به عنوان داروهای ضد التهاب از آن‌ها استفاده می‌کنیم داروهایی هستند که ترجیحاً اثر ضد التهابی داشته باشند و هم ضد دردی مثل NSAID ها و کورتیکواستروئیدها که هر 2 را دارند. داروهایی که فقط اثر ضد دردی داشته باشند مثل ضد دردهای غیرمخدری مثل استامینوفن.

نکته: ضد دردهای مخدر بیشتر برای دردهای حاد استفاده می‌شوند مثل دردهای ناشی از سرطان، نوروپاتی و آسیب‌های عصبی و در دردهای التهابی از داروهای مخدر استفاده نمی‌کنیم.

تنها داروهایی که می‌توانند جلوی تخریب بافت را بگیرند DMARDS ها هستند یا داروهای تحریک کننده بیماری‌های روماتوئیدی که از این دسته داروها، متوتروکسات، سیکلوفسفامید.

NSAID: مکانیسم اثر آن‌ها مهار سیکلواکسیژناز است. براساس اینکه COX1 را مهار کنند یا COX2 را مهار کنند به دو دسته NSAID های انتخابی و غیر انتخابی تقسیم می‌شوند. آسپرین هم جز NSAID ها است ولی تفاوتی که می‌کند این است که آنزیم COX را به طور برگشت ناپذیر مهار می‌کند ولی بقیه NSAID ها به شکل برگشت پذیر مهار می‌کنند. پس آسپرین جز NSAID های غیر انتخابی است که هم COX1 و هم COX2 را به شکل برگشت ناپذیر مهار می‌کند.

نکته: منظور ما از انتخابی این است که فقط COX2 را مهار کند و غیر انتخابی هم که COX1 و COX2 را با هم مهار کند.

ما نمی‌خواهیم دارویی طراحی کنیم که فقط COX1 را مهار کند زیرا این آنزیم در فرآیندهای فیزیولوژیک نقش دارد همان طور که می‌دانیم COX1 محافظ معده است و نقش پاتولوژیک ندارد و این COX2 است که در سنتز PGها عمدتاً دخالت دارد و در فاز التهاب.

#### خصوصیات NSAIDها:

- 1- همه آنها اسیدهای ضعیف آلی هستند به استثنای نابومتون که یک prodrug است همه آنها داروی فعال هستند و فقط این نابومتون پیش دارو است.
- 2- همه داروهای NSAID جذب خوراکی خوبی دارند، بالای 70٪ فراهمی زیستی دارند ولی نیمه عمرهای آنها متفاوت است و براساس نیمه عمرهایشان هم دوزهای معرفی آنها متفاوت خواهند بود. کوتاهترین نیمه عمر مربوط به آسپرین است که نیمه عمری تقریباً 15 دقیقه ای دارد. پیروکسیکام با نیمه عمری معادل 85 ساعت بیشترین نیمه عمر را دارد. دیفلوفناک هم نیمه 1 ساعتی دارد.
- 3- این داروها عمدتاً دفع کلیوی دارند و تقریباً 90٪ آنها چرخه آنتروپاتیک دارند بعضی‌ها مثل پروفن و ناپروکسن چرخه آنتروپاتیک بیشتری دارند و بعضی دیگر مثل دیفلوفناک چرخه آنتروپاتیک کمتری دارند. پس آنها که چرخه آنتروپاتیک بیشتری دارند آسیب کبدی بیشتری دارند و همه آنها معارضه کبدی و کلیوی دارند.
- 4- داروهای NSAID هم اثر ضد درد دارند هم ضد التهاب و هم ضد تب و دوزی که برای اثر ضد التهاب لازم است از دوز ضد درد و ضد تب بیشتر است در تمام موارد NSAIDها، NSAIDها علاوه بر این اثرات، اثرات دیگری هم دارند که به نوعی اثرات مثبت آنها حساب می‌شوند مثل اثرات آنتی ترمبوتیک که این اثر آنتی ترومبوتیک را با آسپرین بیشتر داریم چون برگشت ناپذیر است. یک اثر دیگر هم NSAIDها دارند که اثر ضد سرطانی آنهاست که مکانیسم آن کم کردن آنژیوژنز است. در بیماری‌هایی مثل آرتریت روماتوئید، استئوآرتریت و در سندروم‌هایی که با کشیدگی عضلات یا کوفتگی همراه هستند می‌تواند استفاده شود در واقع در این موارد هم می‌توانیم از شل کننده عضلات استفاده کنیم و هم از NSAIDها.

اثر مشترکی که بین همه NSAID ها وجود دارد اثر آنها در نقرس است، یعنی تمام NSAID ها می‌توانند در نقرس استفاده شوند به جز تولمتین که آن هم به طور تجربی نشان داده شده که در التهاب ناشی از نقرس اثری ندارد. تولمتین هم یک NSAID است با نیمه عمر یک ساعته مثل دیکلوفناک و کوتاه اثر است و به صورت 4 بار در روز استفاده می‌شود. «QID»

فارماکودینامیک NSAID ها:

NSAID ها با مهار سنتز PG ها می‌توانند آستانه درد را افزایش دهند، کموتاکسی را کم می‌کنند، به درجاتی تولید اینترلوکین‌ها را هم می‌توانند کم کنند زیرا این داروها در مرحله آزادی اسیدآراشیدونیک هم دخالت می‌کنند.

مهارکننده‌های COX2 یک سری مزایا دارند و مهم‌ترین مزیت آنها این است که عوارض گوارشی ندارند. مهم‌ترین علت سنتز مهارکننده‌های COX2 این بود که مهارکننده‌های غیرانتخابی عوارض گوارشی می‌دادند و زخم معده ایجاد می‌کردند.

سنتز مهارکننده‌های COX2 با اینکه عوارض گوارشی نداشتند ولی اثر این داروها را روی تجمع پلاکتی قطع کرد یعنی این داروها روی بیماران مبتلا به اختلالات قلبی مؤثر می‌باشند مثل آسپرین وقتی که داروهای خیلی انتخابی COX2 مثل روفکوکسیب و وازکوکسیب سنتز شد، case report های متفاوتی از عوارض ترومبوتیک مشاهده شد و حتی چند مورد مرگ و میر دیده شد. در نتیجه این داروها از بازارها جمع شدند و اکنون تنها داروی COX2 inhibitor که در بازارهای جهان وجود دارد سلوکوکسیب است که با نام‌های سلبرکس – کوبیکس وجود دارد.

نکته: در بیماران قلبی، عروقی که بالن گذاری شده‌اند یا سابقه انفارکتوس میوکارد دارند به هیچ وجه نباید استفاده شود.

سلوکوکسیب 20 برابر انتخابی COX2 است ولی وازکوکسیب و روفکوکسیب 100 برابر انتخابی هستند.

نکته: سیکلکوکسیب را با آسپرین نباید استفاده کرد چون می‌تواند اثرات ترومبوتیک را تقویک کرده و اثر آسپرین را کاهش دهد.

آسپرین در دردهای احشایی اثراتی ندارد. منظور از دردهای احشایی دردهایی است که تیز و برنده هستند و عموماً بیماران شیمی‌درمانی تجربه می‌کنند که به آن‌ها دردهای صاعقه‌ای هم می‌گویند. آسپرین به تنهایی نمی‌تواند روی درد احشایی تأثیر بگذارد ولی هنگامی که با ضد دردهای مخدر استفاده می‌شوند می‌توانند اثرات آن‌ها را بالاتر ببرند.

آسپرین در بیماری‌های آرتریت روماتوئید، تب روماتیسمی و در بیماری‌هایی که متعاقب ترومبوزهای عروقی همراه هستند مثل ایسکمی، آنژین‌های ناپایدار و ترومبوزهای عروق تحتانی می‌تواند استفاده شود و تحقیقات نشان داده که سرطان را به ویژه در کولون که میزان بروز آن را کاهش می‌دهد که آن هم به اثر مهاري آنژیوژنزی مربوط می‌شود.

همان طور که گفتیم در تمام NSAIDها ما دوزی که برای اثر ضد التهابی نیاز داریم بیشتر از دوزهای ضد درد و ضد تب است و در مورد آسپرین این مقدار برای ضد درد و ضد تب هم بیشتر از ضد انعقاد است. برای ضد انعقاد دوز 80mg در روز به صورت تک دوز و برای ضد درد و ضد تب 325mg تا 650mg به صورت دوزهای منقطع و برای ضد التهاب هم بالای 650mg تا 4g حداکثر دوزی که فرد می‌تواند از آسپرین استفاده کند و نمیرد 4g است پس ما می‌توانیم بفهمیم که آسپرین عمدتاً برای ضد التهاب استفاده نمی‌شود.

#### عوارض

عمده عارضه آسپرین عارضه گوارشی به ویژه زخم معده است که به تواتر زیادی هم رخ می‌دهد و برای کاهش این عوارش آسپرین را در شکل‌های دارویی تولید کرده‌اند که به صورت EC است یعنی **Entri Coated** که فقط در روده باز می‌شود در نتیجه وقتی در روده باز می‌شوند دیگر در معده و دوازدهه اثر نمی‌گذارند و زخم معده و دوازدهه ایجاد نمی‌کنند یا این قرص‌ها را به صورت جویدنی به ویژه آسپرین بچه‌ها می‌سازند.

سمیت کبدی و کلیوی را دارد که در مورد تمام NSAIDهاست و واکنش‌های آلرژیک مثل آسم و راش‌های پوستی به صورت نادر رخ می‌دهد.

عارضه دیگری که با مصرف دوز بالای آسپرین ایجاد می‌شود، سالیسیسم است که عارضه ای است که عمدتاً با آسپرین و دیگر سالیسات‌ها رخ می‌دهد در دوزهای بالای 4g و در بچه‌ها دوزهای بالای 2g هم می‌تواند رخ دهد. عوارض سالیسیسم به شرح زیر می‌باشد:

تهوع و استفراغ که در مراحل اولیه بیماری رخ می‌دهد و وقتی بیماری پیشرفت می‌کند آلکالوز تنفسی و تندی تنفس را می‌دهد. وقتی که آلکالوز رخ داد مشتقات سالیسیک اسید در بدن تجمع پیدا می‌کند و بدن به سمت اسیدوز متابولیک می‌رود و مرکز تنفسی تضعیف می‌شود و فرد به سمت دپرسیون تنفسی پیش می‌رود.

آسپرین نیمه عمر 15 دقیقه ای دارد ولی اثر طولانی دارد چون آنزیم‌ها را به صورت برگشت ناپذیر مهار می‌کند به همین خاطر آسپرین 80mg را یک بار در روز تجویز می‌کنند.

مهارکننده‌های انتخابی COX2:

سلوکسیب که قدرت مهارکنندگی اش 20 برابر است برای COX2 نسبت به COX1، و عوارض گوارشی کمتر دارد ولی سایر عوارض آن مثل اثر روی بیماری‌های قلبی، عروقی از عوارض ناخواسته آن است. می‌تواند حساسیت هم ایجاد کند به خاطر وجود عوامل سولفیدریل، تمام کسانی که به کوتریموکسازول و فروزماید حساسیت دارند می‌توانند به سلوکسیب هم حساسیت داشته باشند. سلوکسیب سمیت کلیوی هم دارد.

سلوکسیب یک تداخل هم با وارفارین دارد. سلوکسیب توسط آنزیم CYP2C9 متابولیزه می‌شود که همان آنزیمی است که وارفارین را متابولیزه می‌کند ولی تمایل سلوکسیب نسبت به این آنزیم بیشتر است. پس میزان وارفارین آزاد خود بالا می‌رود و باید دوز وارفارین را کاهش دهیم و بهتر است در این بیماران سلوکسیب استفاده نشود.

ملوکسیکام: مقدار خیلی کمی به COX2 انتخابی است حدود 2,3 برابر که از مشتقات انول کربوکسامید پیروکسیکام است که داروی خیلی خوبی است و عوارض گوارشی کم تری دارد و هم آن قدر انتخابی نیست که عوارض ترومبوتیک بدهد و در مجموع دارویی safe است که با دوز خیلی کم 7.10mg در روز می‌توان استفاده کرد.

مهارکننده‌های غیر انتخابی:

دیکلوفناک: نیمه عمر کوتاه 1 ساعته است و NSAID قوی است و هر 6 ساعت یک بار تجویز می‌شود. اگرچه نیمه عمر کوتاهی دارد ولی اثراش 5.6 ساعت باقی می‌ماند. امروزه دیکلوفناک‌هایی به صورت EC به بازار آمده تا عوارض گوارشی را به حداقل برسانند و به صورت آهسته رهش فرموله شده اند تا نیازی به تکرار دوز نباشد و یا مقدار بالا. مثلا ناپروکسن 500mg EC که معمولا 1 بار در روز آن برای پاسخ ضد دردی و 2 بار در روز برای پاسخ‌های التهابی به کار می‌رود.

دیکلوفناک در عوارض کبدی و کلیوی با همه NSAIDها مشترک است و عوارض گوارشی هم دارد. در آمریکا برای کاهش عوارض گوارشی آن را با میزوپروستول به صورت یک قرص فرموله کرده اند که میزوپروستول یک PG محافظ است که می‌تواند جلوی عوارض گوارشی این داروها را بگیرد و جلوی زخم گوارشی را بگیرد اما عارضه ای که میزوپروستول دارد، اسهال است. عارضه کبدی شدیدی ایجاد نمی‌کند و ضعیف است و دوزهای بالای 150mg در روز می‌تواند افزایش آمینوترانسفراز را بدهد ولی افزایش آمینوترانسفراز می‌تواند با قطع مصرف دارو به حالت طبیعی برگردد و عوارض شدیدی روی کار کبد ندارد و صرفا باعث افزایش آنزیم می‌شود.

پیروکسیکام

سولیداک

تولمتین

نامبومتون

مفنامیک اسید: عوارض شدید گوارشی، بر معده تأثیر می‌گذارد، در ایران داریم، برای دیس منوره خانم‌ها ایبوپروفن:

به صورت قرص‌های 400,200mg وجود دارد. شربت هم برای مصارف خوراکی کودکان استفاده می‌شود. دوزهای ضد التهابی ایبوپروفن به صورت 2400mg است که دوز ضد دردی آن معمولا کمتر از دوز ضد التهابی است که این 2400mg معادل 4000mg آسپرین برای ضد التهابی است.

تحریک و خونریزی گوارشی ایبوپروفن به نسبت آسپرین کمتر است و ایبوپروفن می‌تواند اثر ضد التهابی و حفاظتی کاردیوواسکولار آسپرین را کاهش دهد یعنی اثر مهارری روی عملکرد آسپرین می‌تواند داشته باشد. ژل و کرم موضعی ضد درد دندان و عضلانی و استئوآرتریت هم وجود دارد.

در عوارض جانبی هم به نسبت ایندومتاسین و داروهای دیگر بهتر است و به نسبت ایندومتاسین احتباس مایع کمتری ایجاد می‌کند ولی در بستن مجرای شریانی مثل ایندومتاسین است.

عوارض گوارشی معمولی، سرگیجه و سر درد و عوارض نادر مثل آسیب‌های کلیوی و کبدی، آسیب‌های خونی مثل آگرانولوسیتوز و آنمی آپلاستیک در موارد خیلی کم در بیمارانی که به این داروها حساسیت دارند.

در افرادی که سابقه آنژیوادم و آسم‌های آلرژیک دارند نباید مصرف شود. در افرادی که حساسیت به سایر NSAIDها مثل دیکلوفناک دارند نباید مصرف شود. در افرادی که پولیپ‌های بینی دارند و سابقه سینوزیت آلرژیک هم دارند باید با احتیاط مصرف شود.

ایندومتاسین:

یک NSAID غیر انتخابی است و مقدار تمایلش به COX1 بیشتر از COX2 است بنابراین حدس زده می‌شود که عوارض گوارشی بیشتری داشته باشد.

ایندومتاسین یک مهار کننده خیلی قوی است مثل دیکلوفناک و ایندومتاسین قوی تر است و نیمه عمر ایندومتاسین هم بیشتر از داروهای است که تا الان خوانده ایم که ایندومتاسین 3,5 ساعت نیمه عمر دارد و ایندومتاسین را 2 بار در روز و 3 بار در روز هم می‌توانند مصرف کنند.

مکانیسم ایندومتاسین: مهار فسفولیپاز A<sub>2</sub> که در آزادسازی اسیدآراشیدونیک می‌تواند دخالت داشته باشد در واقع مهار آزادسازی، جلو کموتاکسی را می‌تواند بگیرد و در نهایت باعث کاهش مهاجرت نوتروفیل‌ها می‌شود می‌توانیم با قرقره محلول‌های ایندومتاسین التهاب لثه را کم کنیم که به صورت تجربی کشف شده. با داروهای که روی کلیه اثر می‌کنند و کلیرانس کلیوی را کم می‌کنند یک تداخل مثبت دارند مثل پروبنسید که اگر کلیرانس آن کم شود میزان دارو در خون افزایش پیدا می‌کند و به این نسبت هم می‌تواند عوارضش بیشتر شود و اثراتش افزایش پیدا کند.

عوارض جانبی: دردهای شکمی، اسهال، خونریزی از دستگاه گوارش به خاطر اینکه COX1 را بیشتر مهار می‌کند و یک سری عوارض هم در CNS دارد مثل سردرد و گیجی و عوارض نادر مثل آنمی آپلاستیک، هایپرکالمی (وقتی COX1 مهار شد، PGهایی هم که روی کلیه باعث افزایش فعالیت داروهای مثل فروزماید می‌شوند، کاهش می‌یابد و جلوی دفع طبیعی  $K^+$  را می‌گیرند).

عوارض عصبی هم مثل توهم، حملات سایکوز و همچنین ترومبوسیتوپنی در اثر کاهش رده‌های خونی پلاکت می‌تواند با مصرف ایندومتاسین بروز کند.

نکته: در سه ماهه سوم بارداری منع مصرف دارد.

ناپروکسن ← از کتاب می‌خوانیم.

### داروهای DMARDS

آزاتیوپورین، سولفاسالازین، اتانرسپت و سیکلوفسفامید را خودمان می‌خوانیم.

متوتروکسات:

کلا این دسته از داروها «DMARDS» مکانیسمشان کم کردن تخریب بافتی است. اسن داروهای اثر بهتری دارند چون جلوی تخریب بافتی را می‌گیرند ولی به علت عوارض زیادشان معمولاً استفاده نمی‌شوند در حالیکه در آرتریت روماتوئید مصرف متوتروکسات به صورت قرص خیلی استفاده می‌شود. قرص‌های متوتروکسات 2/5mg است و دوز متوتروکسات هم هفتگی تعیین می‌شود یعنی 15,25 میلی گرم را در هفته استفاده می‌کنند یعنی 2 روز پشت سر هم و هر روز 3 تا قرص. 15Mg شایع تر است.

دوزهایی از متوتروکسات که برای آرتریت روماتوئید استفاده می‌شود بسیار کم تر از شیمی‌درمانی است که در شیمی‌درمانی آمپول‌های 50 متوتروکسات وجود دارند.

مکانیسم اثر متوتروکسات در درمان روماتوئید مشخص نیست ولی حدس زده می‌شود با مهار سنتز تیمیدلات‌ها و اثر بر روی کموتاکسی پلی مورفونوکلوئرها می‌تواند مؤثر باشد.

جذب خوراکی خوبی دارند حدود 70٪ و طول درمان طولانی (9,6 ماه) دارند.

عوارض شایع: تهوع، زخم‌های گوارشی و عوارض نادر مثل عوارض کبدی و عوارض خونی که در صورت مصرف زیاد به وجود می‌آید. که عوارض خونی آن را می‌توان با تجویز لکوکورین یا اسیدفولیک برطرف و کنترل کرد.

کلروکین و هیدروکسی کلروکین:

مکانیسم آن‌ها برای روماتوئید نامشخص نیست و احتمال می‌دهند که روی لنفوسیت‌های T اثر داشته باشند. جذب خوراکی بالایی دارند و اتصال بافتی بالایی دارند.

نکته: سمیت چشمی را می‌توان با کلروکین و هیدروکسی کلروکین ببینیم به ویژه با قرص‌های 250mg قرص‌های کلروکین 250mg هستند و معمولاً تک دوز و شب‌ها توصیه می‌کنند که با شام توصیه می‌کنند استفاده شود. چون اتصال بافتی بالایی دارند می‌توانند در بخش‌های نرم چشم نفوذ کنند و عوارض به جای بگذارند.

طلا:

یک داروی خوب برای درمان آرتریت روماتوئید است اما با وجود اینکه نسبت به داروهایی که تا الان گفتیم بهتر می‌تواند جلوی تخریب بافتی را آرتریت روماتوئیدی را بگیرد ولی به خاطر عوارضی که دارد به خصوص عوارض خونی، سندروم‌های نفروتیک، رسوب در قرنیه، نفروپاتی محیطی کم استفاده می‌شود و در ایران به صورت وارداتی و به شکل ویال‌های یخچالی وجود دارند و تزریق عضلانی می‌کنند.

در فاز مزمن التهاب سیتوکاین‌ها ترشح می‌شوند و یکی از معروف‌ترین سیتوکاین‌ها که در تخریب بافتی نقش دارد  $\alpha$ ،TNF است. بنابراین به صورت Ab های مونوکلونال سنتتیک علیه  $\alpha$ ،TNF سنتز کرده اند. اینفلسیکی مب و اینفلیمومب که هم می‌توانند در آرتریت روماتوئید مصرف شوند و هم در بیماری‌های خودایمنی که می‌تواند کشنده باشد مثل لوپوس که می‌توان از اینفلسیکی مب استفاده کرد.

Infliximab جلوی اتصال  $\alpha$ ،TNF را به گیرندهای خودش در سطح سلول‌ها را کاهش می‌دهد و از این طریق می‌تواند عملکرد ماکروفاژها و T cell ها را در فاز مزمن دچار اختلال کند و جلوی پیشرفت بیماری را بگیرد.

این دارو در آرتریت روماتوئید و کولیت اولسراتیو و دیگر بیماری‌های خود ایمنی می‌تواند استفاده شود. سایر موارد مصرف:

Psoiasis، گرانولوماتوز، آرتریت giant cell، سارکوئیدوز، آرتریت جوانی که در افراد بالای 18 سال که معمولاً در خانم‌ها رخ می‌دهد.

تنها عارضه ای که Infliximab دارد این است که نمی‌تواند فرد را مستعد عفونت‌های مجاری فوقانی تنفسی کند، افرادی هم که سینوزیت آلرژیک دارند در صورت مصرف این دارو سینوزیت آن‌ها می‌تواند تشدید شود.

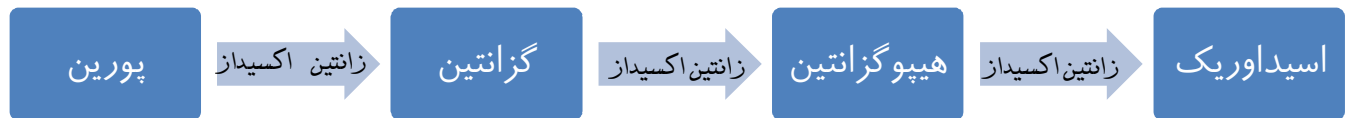
عوارض عمومی مثل تهوع، سردرد، راش‌های پوستی و سرفه‌های خشک هم ایجاد می‌کند. استامینوفن

متابولیت فعال فناستین است و به نسبت بقیه داروها خیلی safe است اما در دوزهای بالای 4g می‌تواند متابولیت فعالی به نام نپکی Napqi تولید کند «N استیل پارابنزوکینون ایمین» که نیمه عمر این متابولیت اگرچه 2.3 ساعت است ولی به شدت به پروتئین‌های بافتی متصل می‌شود و می‌تواند کبد را دچار نکروز کند. افرادی که دچار مسمومیت با استامینوفن می‌شوند و به موقع تشخیص داده نمی‌شوند فوت می‌کنند. که این عارضه تا خود را نمایان کند 24.48 ساعت بسته به قدرت متابولیسم فرد طول می‌کشد و فرد در 24 ساعت اول علایمی مثل سستی، خواب آلودگی و بی حالی دارد و بلافاصله بعد از آن فرد به سمت کما می‌رود و سپس مرگ...

بقیه موارد را خودمان می‌خوانیم.

نقرس:

به بیمار ی ثروتمندان معروف است چون در اثر مصرف بیش از حد فرآورده‌های پروتئینی می‌تواند ایجاد شود چون پورینی که در فرآورده‌های پروتئینی وجود دارد تحت تأثیر آنزیم گزانتین اکسیداز به گزانتین و آن به هیپوگزانتین و آن هم به اسیداوریک تبدیل می‌شود.



در تمام این مراحل زانتین اکسیداز است.

اسیداوریک تولید شده در پستانداران غیر پریمات تحت تأثیر آنزیم اوریکاز قرار می‌گیرد و به آلانتوئین که یک ترکیب مجهول است تبدیل می‌شود ولی در بدن پستانداران پریمات مثل انسان و میمون آنزیم اوریکاز وجود ندارد بنابراین یا باید دفع شود یا در بدن انباشته خواهد شد. وقتی اسید اوریک انباشته شود به صورت کریستال‌های اورات در کلیه و در مفاصل رسوب می‌کند و وقتی این اتفاق افتاد یا سنگ کلیه ایجاد می‌شود یا بیماری نقرس که به صورت یک بیماری التهابی مزمن شناخته می‌شود زیرا فرد با حملات عود کننده آرتریت روبه‌رو است.

در نقرس ما دو فاز داریم:

- 1- فازی که فقط درد و التهاب را درمان می‌کند مثل NSAID ها و کورتیکواستروئیدها و همچنین کلشی سین که هم درمان حاد به کار می‌رود و هم در درمان مزمن نقرس
  - 2- درمان مزمن: دارویی که شناخته شده آلپورینول است و اوریکوزوریک‌هایی مثل پروبنسید که اوریکوزوریک‌ها را از کتاب می‌خوانیم.
- دو داروی اختصاصی نقرس یکی کلشی سین و دیگری آلپورینول است.

این شکل اتفاقاتی که در پی رسوب کریستال‌های اورات در مفاصل اتفاق می‌افتد را نشان می‌دهد. که این کریستال‌ها در سلول‌های synoviocyte رسوب می‌کنند و بعد از رسوب باعث ایجاد کموتاکسی می‌شوند یعنی باعث افزایش ورود ماکروفاژ و PMN‌ها یعنی پلی مورفونوکلوثرها به فضای داخل مفاصل می‌شوند. در واقع رسوب این کریستال‌ها باعث تولید mediatorهای التهابی می‌شوند مثل اینترلوکین‌ها و PG‌ها و این واسطه‌های التهابی باعث تحریک کموتاکسی می‌شوند.

نکته: این کریستال‌ها وقتی رسوب کردند خودشان باعث جذب بیشتر کریستال‌های اوره می‌شوند و در نتیجه پاسخ را بیشتر می‌کنند.

ما دو مکانیسم درمانی داریم:

1- بیایم خود التهاب را برطرف کنیم یا مهار کنیم یعنی با استفاده از NSAID‌ها خود تولید PG‌ها را مهار کنیم هم تولید درون زاد و هم تولید آن در مامز کروفاژها.

2- یا با استفاده از داروی کلشی سین جلوی کموتاکسی را بگیریم. کلشی سین جلوی کموتاکسی ماکروفاژها و PMN‌ها را می‌گیرد از یک طرف و از طرف دیگر عملکرد ماکروفاژها و PMN‌هایی که وارد مرحله کموتاکسی شده و ثابت شده اند و در فضای مفصل وجود دارند را مهار می‌کند به این صورت که جلوی سنتز میکروتوبول‌ها را از توبولین‌های این 2 را می‌گیرد و عملکرد آن‌ها را غیر فعال می‌کند.

بنابراین ما در درمان مفصلی که دچار آرتریت شده به واسطه رسوب کریستال‌ها دو دارو داریم:

1- NSAID‌ها

2- کلشی سین

یک دسته دیگر دارویی در درمان نقرس داریم که روی کلیه‌ها اثر می‌کنند به نام اوریکوزوریک‌ها که باعث دفع کلیوی اسیداوریک می‌شود.

داروی دیگر به نام آلپورینول است که در مراحل سنتز اسیداوریک دخالت می‌کند و نمی‌گذارد اسیداوریک سنتز شود.

## کلشی سین:

یک آلکالوئید گیاهی است که از نوعی زعفران بدست می‌آید با نام زعفران پاییزی، جذب خوراکی خوبی دارد، عوارض آن شامل اسهال شدید، درد شکم و عموماً عوارض گوارشی است به طوری که تحمل کلشی سین برای بیماران سخت است برخلاف آلوپورینول به همین دلیل در درمان‌های نگهدارنده بیشتر از آلوپورینول استفاده می‌شود.

عوارض نادر: ریزش مو، تضعیف یا سرکوب مغز استخوان و آسیب‌های محیطی و عضلانی است دوز مصرف کلشی سین 0/5، 1g در روز است و پنجره درمانی (Therapeutic Index) پایینی دارد بنابراین به محض اینکه overdose مصرف شود مثلاً بالای 5mg در روز استفاده شود می‌تواند مسمومیت حاد بدهد که با اسهال خونی، شوک، هماچوری یا وجود خون در ادرار، اولیگوریا یا کاهش تعداد دفعات ادرار یا کاهش حجم ادرار.

## آلوپورینول:

یک داروی استاندارد و نسبتاً مناسب در درمان نقرس یا درمان نگهدارنده چون افرادی که دچار نقرس می‌شوند تا تمام عمر خود را باید دارو مصرف کنند.

مکانیسم عمل: به عنوان سوبسترای آنزیم گزانتین اکسیداز عمل می‌کند و به تبدیل می‌شود. در واقع آلوپورینول میل ترکیبی بیشتری دارو به گزانتین اکسیداز نسبت به پورین‌ها، آلوپورینول از مشتقات تبدیل آلوپورینول به آلوگزانتین باعث می‌شود که آلوگزانتین که ترکیبی محلول است به راحتی توسط ادرار دفع شود بنابراین ترکیب نامحلول اسیداوریک را نخواهیم داشت و به جای آن آلوگزانتین را داریم آلوپورینول دارویی safe است که یک سری عوارض عمودی دارد مثل تهوع، استفراغ که این عوارض هم می‌توانند با مصرف همزمان دارو با غذا برطرف شوند.

عوارض نادر مثل سرکوب مغز استخوان در صورتی که شخص واکنش‌های آلرژیک بدهد می‌تواند بروز کند در واقع شخصی که به مشتقات پورین حساسیت دارد در صورت مصرف آلوپورینول می‌تواند دچار کم خونی یا آنمی آپلاستیک شود یا سرکوب مغز استخوان.

داروهایی مثل مرکاپتوپورین که می‌تواند باعث افزایش میزان پورین شود می‌تواند تداخل داشته باشد و با تمام داروهایی که مغز استخوان را سرکوب می‌کنند مثل سیکلوفسفامید و یا متوترکسات می‌تواند تداخل داشته باشد. یک سری تداخلات متابولیکی دارو با ضد انعقادهای خوراکی و پروبنسید مثل وارفارین که می‌تواند باعث کاهش متابولیسم کبدی این دو دارو شود. چون خود آلوپورینول در کبد متابولیزه شده و به متابولیت‌های غیر فعال خود تبدیل می‌شود.