



دکتر عباس افراه  
بورده تخصصی آزمایشگاه بالینی

## آرتریت روماتوئید - بخش ۲

می دهند مانند: توفاسیتینیب، باریسیتینیب، آپاداسیتینیب

### چگونگی کار DRAMD ها :

- DMARDها پاسخ ایمنی بیش فعال مسئول التهاب و آسیب بافتی در بیماری های خودایمنی را سرکوب می کنند. مکانیسم اثر آنها ها وابسته به نوع آنها است و عبارت است از:
- کاهش تولید سیتوکین (به عنوان مثال، IL-6، TNF- $\alpha$ ).
  - مهار فعالیت سلول های T یا B.
  - بستن مسیرهای سیگنال دهی داخل سلولی مانند JAK-STAT.

### عوارض جانبی بالقوه

DMARDهای معمولی می توانند باعث عوارضی شوند: همچون: حالت تهوع، سمیت کبد، سرکوب مغز استخوان (مثلاً متوترکسایت)، سمیت چشم (به عنوان مثال، هیدروکسی کلروکین) افزایش خطر عفونت (مانند سل)، واکنش های محل تزریق. عوارض DMARDهای مصنوعی هدفمند: لخته شدن خون، افزایش خطر عفونت

در بین DMARDهای مصنوعی مرسوم، متوترکسایت و تا حدی سولفاسالازین، لفلونوماید و هیدروکسی کلروکین رایج ترین داروهای مورد استفاده در RA هستند. متوترکسایت به طور سنتی به عنوان داروی مهارکننده (به عنوان مثال، درمان خط اول، که داروهای دیگری به آن اضافه می شود) در RA در نظر گرفته می شود. فراهم شدن DMARDهای بیولوژیکی به گونه ای چشمگیر سیر بالینی RA را در بیشتر بیماران تغییر داده است.

امروزه مشخصات ایمنی DMARDهای بیولوژیکی شناخته شده است. شایع ترین عارضه جانبی مشترک بیشتر این داروها افزایش خطر عفونت است. DMARDهای مصنوعی هدفمند که مسیرهای ژانوس کیناز (JAK) را مهار می کنند، برای درمان RA مجوز تجویز دریافت کرده اند. چندین کارآزمایی راندم و کنترل شده نشان داده است که اثربخشی درمان

آغاز درمان با DMARD در مراحل اولیه تشخیص برای بهبود پیش آگهی و نتایج دراز مدت بسیار مهم است. شواهد روشنی وجود دارد که شروع زودهنگام درمان DMARD باعث کاهش آسیب های ساختاری و پیشرفت بیماری می شود و فرسایش بدن بیمار نسبت به تاخیر در درمان کمتر می شود.

### DMARD Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD):

داروهای ضد روماتیسمی تعدیل کننده بیماری، دسته ای از داروها هستند که بیشتر برای درمان بیماری های خودایمنی التهابی مانند آرتریت روماتوئید (RA)، آرتریت پسوریاتیک، اسپوندیلیت آنکیلوزان، لوپوس و سایر بیماری های وابسته استفاده می شوند. آنها به جای تسکین علائم، باعث تغییر فرآیندهای بیماری زمینه ای برای کاهش التهاب و جلوگیری از آسیب مفاصل می شود.

سه دسته از DMARDها، ابزار درمانی RA را تشکیل می دهند:

### 1- DMARDهای مصنوعی معمولی (csDMARDs):

این گروه داروهای سنتی و غیرهدفمند هستند. مانند: متوترکسایت، که متداول ترین DMARD مورد استفاده است، هیدروکسی کلروکین (که در لوپوس نیز استفاده می شود)، سولفاسالازین، لفلونوماید.

### 2- DMARDهای بیولوژیک (bDMARDs):

آنتی بادی های منوکلونال و به نسبت کمتری، ساختارهای گیرنده محلول هستند، که به گونه ای ویژه ای یک مولکول فردی را هدف قرار می دهند. اینها درمان های مبتنی بر پروتئین هایی هستند که بخش های خاصی از سیستم ایمنی مانند سیتوکین ها یا سلول های ایمنی را هدف قرار می دهند. مانند: مهارکننده های TNF: Infliximab، Etanercept، Adalimumab، مهارکننده های IL-6: توسیلیزوماب، داروهای که سلول های B قرار می دهند ریتوکسیماب و مسدود کننده های تحریک همزمان سلول T-مانند Abatacept

### 3- DMARDهای مصنوعی هدفمند (tsDMARDs):

اینها داروهای مولکولی کوچکی هستند که مسیرهای درون سلولی خاص (مانند مهارکننده های JAK) را هدف قرار

ترکیبی DMARD های بیولوژیکی یا DMARD های مصنوعی هدفمند همراه با DMARD های مصنوعی معمولی از درمان هر کدام بتنهایی بیشتر است. یکی از اثرات متوترکسایت کاهش تولید آنتی بادی های ضد دارو، به ویژه آنتی بادی های علیه کایمیریک است. آنتی بادی های منوکلونال خاص کمتر ایمنی زا، مانند برخی از مهارکننده های TNF یا مهارکننده های IL-6، مجوز تک درمانی دارند. برای برخی از DMARD های بیولوژیکی اصلی، که حق ثبت اختراع آنها منقضی شده است، داروهای مشابه موثر، ارزانتر، ایمن و هم تراز با نخستین داروی اصلی ساخته شده و مورد تأیید واقع شده اند.

دستور کارهای دو سازمان تأثیرگذار روماتولوژی در سراسر جهان، ACR در سال ۲۰۲۱ و EULAR در سال ۲۰۲۲ به روز شده است. تجویز DMARD ها باید به محض تشخیص RA آغاز شود، و استراتژی درمان تارسیدن به هدف، که شامل کنترل شدید و منظم فعالیت بیماری است، باید اجرا شود، مانند پیگیری بیماران (هر ۱ تا ۳ ماه یکبار طبق EULAR) و تشدید سریع درمان، در صورت عدم پاسخ درمانی. در برخی از بیماران که بهبودی بیماری در آنها امکان پذیر نیست، کاستن از فعالیت بیماری به جای بهبودی کامل، هدف قابل قبولی خواهد بود. درمان خط اول عبارت است از یک DMARD مصنوعی مرسوم، که معمولاً متوترکسایت است، زیرا شواهد کافی بر اثربخشی بیشتر DMARD های بیولوژیکی در همه بیماران و نیز انگیزه برای صرف هزینه های بالاتر این داروها در مقایسه با متوترکسایت وجود ندارد.

توصیه ی EULAR تجویز متوترکسایت به تمام بیماران مبتلا به RA تازه تشخیص داده شده است، مگر اینکه منع مصرف داشته باشد، ACR با توجه به فعالیت بیماری، امکان DMARD های مصنوعی مرسوم مختلف را در نظر می گیرد. در بیمارانی که هنوز از این داروها مصرف نکرده اند (DMARD-naive) هستند و فعالیت بیماری در آنها متوسط تا زیاد است، تجویز متوترکسایت نسبت به سایر داروهای DMARD مصنوعی معمولی مانند هیدروکسی کلروکین یا سولفاسالازین بیشتر توصیه می شود. در مقابل، در افرادی که فعالیت بیماری کم است، هیدروکسی کلروکین به دلیل تحمل پذیری و پروفایل های ایمنی (به طور مشروط) نسبت به سایر DMARD های مصنوعی معمولی توصیه می شود. ارزیابی پاسخ درمان با متوترکسایت در همان مرحله اولیه به پزشکان کمک می کند تا تصمیم بگیرند که آیا متوترکسایت درمان مناسبی برای بیمار است یا خیر. در این میان اگر بتوان با بیومارکرها یا آزمایش های ژنتیکی مشخص کرد که پاسخ درمان با متوترکسایت مثبت است، پزشک می تواند درمان را هدفمندتر و

مؤثرتر آغاز کند. پیشرفت های مثبتی در این زمینه وجود دارد که می تواند مدیریت را تغییر دهد، از جمله یک پژوهش از سوی سازمان بهداشت (NCT03813771) که در حال تکمیل است، که ممکن است در این باره باعث شفاف سازی شود.

در بیمارانی که پاسخ ناکافی به DMARD های مصنوعی رایج دارند، انجام رده بندی ریسک (Risk Stratification) از نظر بالینی مفید است. انجام رده بندی ریسک، با استفاده از عواملی مانند ویژگی های بالینی، آزمایشگاهی یا ژنتیکی قابل دستیابی است، با این حال هنوز نشانگرها برای پیش آگهی درمان کارآمدی کافی ندارند. EULAR استفاده از سایر DMARD های مصنوعی مرسوم را در بیماران فاقد فاکتورهای تضعیف کننده پیش آگهی (مانند: اتوآنتی بادی، فعالیت بالای بیماری، فرسایش استخوان و استفاده از دو DMARD مصنوعی مرسوم غیرموثر) توصیه می کند. برعکس، در افرادی که فاکتورهای پیش آگهی ضعیفی دارند، یک DMARD بیولوژیکی (یا گزینه یک DMARD مصنوعی هدفمند) باید اضافه شود.

ACR هیچ داده خاصی در مورد توالی این داروها در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید فعال مداوم، علیرغم درمان مرسوم DMARD مصنوعی ارائه نمی کند، اما اضافه کردن یک DMARD مصنوعی بیولوژیکی یا هدفمند را در درمان سه گانه (مانند متوترکسایت سولفاسالازین و هیدروکسی کلروکین) توصیه می کند.

### نقش گلوکوکورتیکوئیدها در مدیریت RA

گلوکوکورتیکوئیدها به طور سنتی، پایه ای در مدیریت آرتریت روماتوئید بوده است. دلیل این امر، در دسترس بودن آنها در دوزها و فرمولاسیون های مختلف (خوراکی، تزریقی یا داخل مفصلی) و شروع سریع فعالیت ضد التهابی آن ها بوده است. گلوکوکورتیکوئیدها معمولاً به عنوان پلی در آغاز درمان با DMARD، زمان شعله ور بودن بیماری، و یا در برخی از بیماران، به عنوان یک درمان نگهدارنده طولانی مدت به کار می رود. بررسی های گوناگون نشان دهنده ی توانایی گلوکوکورتیکوئیدها در بهبود فعالیت بیماری و وضعیت عملکردی در بیماران مبتلا به RA و به طور بالقوه به تاخیر انداختن آسیب رادیوگرافیک مفصل (مانند DMARDs) بوده است.

منبع:

<https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/>

PIIS0140-6736(23)01525-8/