

Θεραπευτικές στρατηγικές στην αντιμετώπιση του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (ΣΕΛ): από τα κλασικά θεραπευτικά σχήματα στα νέα βιολογικά φάρμακα.

Δόκος Χ.
Μυρωνίδου-Τζουβελέκη Μ.

Περίληψη

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) αποτελεί μία χρόνια φλεγμονώδη νόσο με πολύπλοκη μοριακή και παθοφυσιολογική αιτιολογία. Ο ΣΕΛ προσβάλλει πολλά οργανικά συστήματα όπως αρθρώσεις, νεφρούς, δέρμα και μυοκάρδιο. Επειδή τα διάφορα θεραπευτικά σχήματα αποδείχθηκαν ανεπαρκή, από τα μέσα του 1990 γίνεται μεγάλη προσπάθεια ανάπτυξης νέων φαρμακευτικών ουσιών. Στην παρούσα ανασκόπηση αναλύονται τα φαρμακευτικά σκευάσματα αντιμετώπισης του ΣΕΛ που περιλαμβάνουν τα αντιμαλαριακά φάρμακα, την αζαθειοπρίνη, την κυκλοφωσφαμίδα αλλά και τα νεότερα όπως η κυκλοσπορίνη Α, η μεθοτρεξάτη, η μυκοφαινολάτη μοφετίλ, η δαψόνη, η θαλιδομίδη, οι βιολογικοί παράγοντες κ.ά. Η φαρμακολογική προσέγγιση στα νέα θεραπευτικά σχήματα είναι πολύπλευρη και πολλά υποσχόμενη και αφορά τόσο τη συμπτωματολογία της νόσου όσο και την καλύτερευση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΣΕΛ.

Εργαστήριο Φαρμακολογίας
Ιατρική Σχολή Αριστοτελείου
Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Λέξεις ευρετηρίου: Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, αντιμαλαριακά φάρμακα, αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη Α, κυκλοφωσφαμίδα, δαψόνη, μυκοφαινολάτη μοφετίλ, βιολογικοί παράγοντες.

Εισαγωγή

Οι αυτοάνοσες νόσοι είναι καταστάσεις, στις οποίες ο ανοσοποιητικός μηχανισμός στρέφεται εναντίον συγκεκριμένων οργάνων. Είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία ότι οι αυτοάνοσες παθήσεις έχουν ως κύριο αίτιο τη δράση των αυτοαντιγόνων του οργανισμού, πιθανόν όμως να εμπλέκονται και ποικίλοι εξωγενείς παράγοντες που βρίσκονται ακόμη υπό διερεύνηση. Μία πολυσυστηματική νόσος που παρουσιάζει τεράστιο ενδιαφέρον σε πολλαπλά επίπεδα (φαρμακολογικά, θεραπευτικά, παθοφυσιολογίας, μοριακής και γενετικής βάσης) είναι ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ).

Ο ΣΕΛ (Systemic Lupus Erythematosus - SLE) αποτελεί μία φλεγμονώδη, πολυπαραγοντική και πολυσυστηματική νόσο που προσβάλλει συγκεκριμένα συστήματα οργάνων, όπως τις αρθρώσεις, τους μύες, το δέρμα, τους νεφρούς, τους οφθαλμούς, το καρδιαγγειακό και το νευρικό σύστημα. Η πολυσύνθετη κλινική εικόνα καθιστά τη διάγνωση και ταυτοποίηση του σταδίου της νόσου ένα αρκετά δύσκολο έργο τόσο για τον κλινικό Ορθοπαιδικό όσο και για τον Ρευματολόγο (Kumar P. and Clark M. 2005).

Επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι το ποσοστό των περιπτώσεων με ΣΕΛ στις Καυκάσιες γυναίκες ανέρχεται στο 3.9:100.000, ενώ στους Καυκάσιους άνδρες στο 0.4:100.000 (9:1). Οι Καυκάσιες γυναίκες μεταξύ του 45ου και 64ου έτους ηλικίας έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν ΣΕΛ, ενώ η εθνικότητα φαίνεται ότι επηρεάζει αυτό το όριο. Περαιτέρω γενετικές μελέτες θα αποσαφηνίσουν τη γενετική προδιάθεση της ασθένειας (Franchin G., Peeva E. et al. 2004, Kumar P. and Clark M. 2005).

Η μοριακή και παθοφυσιολογική βάση του ΣΕΛ

Ο ΣΕΛ αποτελεί μία χρόνια αυτοάνοση νόσο αγνώστου μέχρι στιγμής αιτιολογίας. Μελέτες έδειξαν πως μία πλειάδα παραγόντων συνεργούν ώστε να παρουσιάζεται η πολυσύνθετη κλινική εικόνα του. Η παρουσία ομάδων αυτοαντισωμάτων που έχουν τη δυνατότητα να συνδεθούν τόσο

με ενδοκυττάριας όσο και εξωκυττάριας δομές αποτελεί το κατεξοχήν αίτιο παθογένεσής του, βρίσκεται όμως ακόμη υπό διερεύνηση (Merrill TJ et al. 2004).

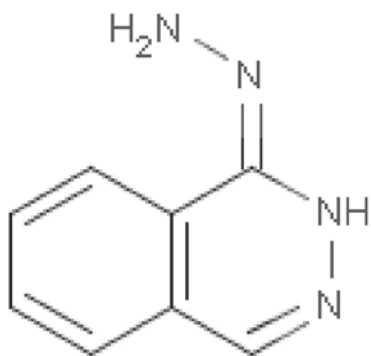
Γενετικές μελέτες σε πειραματικά μοντέλα ΣΕΛ υποδεικνύουν το ισχυρό γενετικό υπόβαθρό του. Έχει βρεθεί πως πρώτου βαθμού συγγενείς έχουν 3% πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου, αλλά περίπου 20% πιθανότητα να έχουν αυτοαντισώματα. Λόγω του περίπλοκου κληρονομικού σχήματος του ΣΕΛ είναι δύσκολη η ταυτοποίηση γονιδίων υπεύθυνων για το φαινότυπό του. Η έρευνα επικεντρώνεται στα αλληλόμορφα γονίδια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (major histocompatibility complex - MHC). Τα μεταγραφήματα των γονιδίων αυτών εμπλέκονται στην ανοσολογική απάντηση μέσω ενός συμπλόκου Τ-κυττάρου υποδοχέα. Έτσι καθορίζεται η εξειδικευμένη αντιγονική απάντηση στα περιφερικά Τ-λεμφοκύτταρα. Φαίνεται ότι τα MHC II τάξης αλληλόμορφα γονίδια HLA-DR2, HLA-DR3 παρουσιάζονται με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με ΣΕΛ.

Γονίδια της οικογένειας πρωτεϊνών συμπληρώματος όπως C4 και C2, των κυτοκινών IL-10, IL-6, των παραγόντων νέκρωσης [π.χ. TNF-α (Tumor necrosis factor-α)] έχουν ενοχοποιηθεί για την παθογένεια της νόσου. Μελέτες σε πρότυπα μοντέλα θηλαστικών με ΣΕΛ συνέβαλαν στην περαιτέρω κατανόηση της διαφορετικής φαινοτυπικής έκφρασης της νόσου στα διάφορα οργανικά συστήματα. Πρέπει να τονιστεί ότι οι μελέτες αυτές έδειξαν επίσης ότι σε ασθενείς με ΣΕΛ υπάρχει ένα συνεργικό αποτέλεσμα ως προς το φαινότυπο ΣΕΛ κατά την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων. Παράδειγμα αποτελεί η έκφραση των γονιδίων bcl-2 και IL-10 (Franchin G., Peeva E. et al. 2004, Kumar P. and Clark M. 2005).

Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για την παρουσία της νόσου. Φαρμακευτικές ουσίες όπως η υδραλαζίνη, η μεθυλοντοπαμίνη, η χλωροπρομαζίνη, η κουϊνιδίνη, η μινουκυκλίνη και η προκαϊναμίδη προκαλούν κλινική εικόνα ΣΕΛ, όταν χορηγούνται κάτω από περιστάσεις που θα αναφερθούν στη συνέχεια. Η υδραλαζίνη και η προκαϊναμίδη αποτελούν τις

κατεξοχήν ουσίες που έχουν εκτενώς μελετηθεί όσον αφορά στην επίδρασή τους στην ανάπτυξη της νόσου. Η μορφή ΣΕΛ που προκαλείται από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της χορήγησης των παραπάνω ουσιών μοιάζει με τον ιδιοπαθή ΣΕΛ με δύο διακριτές διαφορές. Πρώτον: η ορογονίτιδα, οι πλευρίτιδες και οι πνευμονικές επιπλοκές παρουσιάζονται συχνότερα στον επαγόμενο από φάρμακα ΣΕΛ, ενώ συγκριτικά στον ιδιοπαθή παρουσιάζονται συχνότερα νεφροπάθειες και παθήσεις του νευρικού συστήματος. Δεύτερον: τα επιπλέον αντι-πυρηνικά αντισώματα (ANA - anti-nuclear antibodies) και αντισώματα κατά της μονής και διπλής DNA έλικας παρουσιάζονται και στις δύο μορφές ΣΕΛ, τα αυξημένα όμως επίπεδα εξαγομένων πυρηνικών αντιγόνων (ENA - extractable nuclear antigens) και αντισωμάτων μονής και διπλής DNA έλικας (ss-DNA και ds-DNA antibodies) αποτελούν ασυνήθιστο φαινόμενο στον επαγόμενο από φάρμακα ΣΕΛ (Cruz DD 2000, Κωστούδη Σ. και Μυρωνίδου-Τζουβέλη M. 2006, Kumar P. and Clark M. 2005).

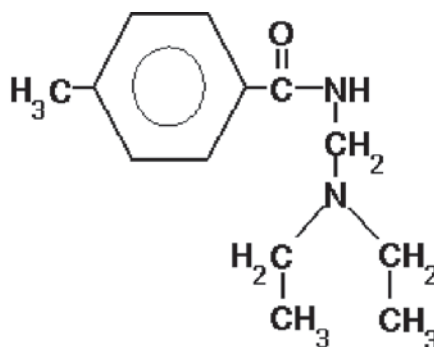
Η υδραλαζίνη που χορηγείται για βαριά υπέρταση έχει βρεθεί ότι προκαλεί ΣΕΛ (Εικ.1). Έχει αυξημένο ρυθμό απορρόφησης από το γαστρεντερικό σωλήνα, μεταβολίζεται στο ήπαρ και ακετυλιώνεται. Γενετικά ασθενείς με βραδείας δραστηριότητας ένζυμα ακετυλίωσης (N-ακετυλοτρανσφεράσες) στο ήπαρ, εκτίθενται σε μεγαλύτερα ποσά συγκέντρωσης υδραλαζίνης με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ΣΕΛ. Σε ασθενείς, όπου η νόσος οφείλεται στη χορήγηση υδραλαζίνης, η παρουσία ΣΕΛ αυτοαντισωμάτων συσχετίστηκε με ένα συγκεκριμένο αλληλόμορφο γονίδιο, το HLA-DR4.



Εικόνα1: Χημική δομή υδραλαζίνης (hydralazine).

Έχει εξακριβωθεί ότι υπάρχει εξειδίκευση αντισωμάτων κατά συγκεκριμένων ιστονών, όπως οι ιστόνες H3 και H4 (Cruz DD 2000, Kumar P. and Clark M. 2005, Sarzi-Puttini et al. 2005).

Το 1951 η προκαϊναμίδη είχε χορηγηθεί αρχικά για τη θεραπεία των καρδιακών αρρυθμιών (Εικ.2). Μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι η χορήγησή της μπορεί να προκαλέσει ΣΕΛ με παρουσία ANA στον ορό ασθενών. Ο επαγόμενος από χρήση προκαϊναμίδης ΣΕΛ είναι ασθενέστερος σε συμπτωματολογία από ότι ο ιδιοπαθής. Όπως και στην υδραλαζίνη έτσι και στη χορήγηση προκαϊναμίδης έχουν ταυτοποιηθεί αντισώματα εναντίον του H2A-H2B διμερούς ιστονών σε ασθενείς με ΣΕΛ. Φαίνεται ότι σε ασθενείς με γενετική προδιάθεση, η προκαϊναμίδη μεταβολίζεται ταχέως από βραδείας δραστηριότητας N-ακετυλοτρανσφεράσες του ήπατος, αλλά αυτό απαιτεί μεγάλα ποσά χορηγούμενης ουσίας για να επάγεται ΣΕΛ φαινότυπος (Burlingame WR and Cervera R. 2002, Cruz DD 2000, Sarzi-Puttini et al. 2005). Ο ακριβής μηχανισμός, με τον οποίο οι ουσίες αυτές τον επάγουν παραμένει άγνωστος. Πιθανόν η προκαϊναμίδη και η υδραλαζίνη να συνδέονται με πολυνουκλεοτίδια -in vitro- παρεισφρύοντας στη διαδικασία μεθυλίωσης του κατάλοιπου κυτοσίνης στο 5' άκρο από το DNA ένζυμο, τη μεθυλοτρανσφεράση. Αυτή η παρεμβολή στη διαδικασία μεθυλίωσης των ρυθμιστικών αλληλουχιών έχει ως αποτέλεσμα την έκφραση γονιδίων με αποτέλεσμα τον ΣΕΛ φαινότυπο. Ο επαγόμενος από τη δράση φαρμάκων ΣΕΛ προκαλείται μετά από συνεχή χορήγησή τους για 1-2 μήνες σε συνήθη δοσολογία και εμφανίζεται συνήθως με αρχικά



Εικόνα 2: Χημική δομή προκαϊναμίδης (procainamide).

συμπτώματα την αρθραλγία και τη μυαλγία. Ο ΣΕΛ φαινότυπος αμβλύνεται με τη σταδιακή διακοπή της χορήγησης των φαρμάκων. Ουσίες που μπορούν να προκαλέσουν συμπτωματολογία της νόσου, σε μικρότερο βαθμό, όταν χορηγηθούν σε συνήθη δοσολογία είναι: η κουϊνιδίνη, η μεθυλντοπαμίνη, η χλωροπρομαζίνη, η μινουκυκλίνη, η καρβαμαζεπίνη, η D-πενικιλλαμίνη κ.ά. (Cruz DD 2000, Rubin RL 2005, Sarzi-Puttini et al. 2005).

Περιβαλλοντικός παράγοντας που εμπλέκεται στην παθογένεια του ΣΕΛ είναι η έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία ασθενών με αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων κατά των πυρηνικών αντιγόνων Ro. Σε μεγαλύτερα ποσοστά στις γυναίκες, εμφανίζονται δερματικά εξανθήματα, που αποτελούν πρώιμο στάδιο εξέλιξης της ασθένειας. Ως αποτέλεσμα αυτού έχουμε την έκφραση των Ro αντιγόνων στην επιφάνεια των κερατινοκυττάρων, τα οποία επάγουν την απόπτωση και την απελευθέρωση των πυρηνικών αντιγόνων (Cruz DD 2000).

Παρόλο που οι διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου η ανάπτυξη και η μη ικανή αποβολή των ανοσοσυμπλεγμάτων οδηγεί στην εναπόθεσή τους στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (ΔΕΣ). Πυρηνικά υλικά όπως DNA και ιστόνες αποβάλλονται από τα κύτταρα και προσλαμβάνονται από τα T-λεμφοκύτταρα με αποτέλεσμα τη διαδοχική παραγωγή αντισωμάτων ενάντια στα πυρηνικά αντιγόνα (π.χ. Ro, La). Η παραγωγή των διαφόρων αυτοαντισωμάτων ίσως σχετίζεται με διαφορετικές κλινικές εικόνες (Kumar P. and Clark M. 2005).

Κλινικοεργαστηριακή προσέγγιση

Η κλινική εικόνα που παρουσιάζει ο ΣΕΛ ποικίλει από άτομο σε άτομο. Οι ήπιες μορφές της νόσου εκδηλώνονται με μυαλγίες, αρθραλγίες, εξάνθημα δίκην πεταλούδας και πυρετό με αποτέλεσμα να τίθεται πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης. Οι ασθενείς συχνά παρουσιάζουν συμπτώματα που ομοιάζουν με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα όπως συμμετρική αρθραλγία των μικρών αρθρώσεων ή ελαφράς μορφής οίδημα των μαλακών μορίων γύρω από την άρθρωση. Η εκφύλιση των αρ-

θρώσεων και οστών αποτελεί σπάνιο φαινόμενο. Μπορούν να παρουσιάσουν επίσης μυαλγία αν και η πραγματική μυοπάθεια εκδηλώνεται σε λιγότερο από το 5% των περιπτώσεων (Kumar P. and Clark M. 2005).

Ο ΣΕΛ παρουσιάζει εκπληκτική ετερογένεια με πάρα πολλούς γενετικούς πολυμορφισμούς σε εθνικό επίπεδο, έτσι η παθογένεια της νόσου διαφοροποιείται από ασθενή σε ασθενή. Οι πολύπλοκοι ανοσολογικοί μηχανισμοί οδηγούν στην αναγκαιότητα εξειδικευμένων ΣΕΛ βιοχημικών δεικτών. Εκτός από τα μειωμένα επίπεδα ουδετερόφιλων και λεμφοκυττάρων παρουσιάζεται και θρομβοκυτταροπενία, ειδικότερα μετά από χορήγηση θεραπείας.

Εργαστηριακά τα επίπεδα της CRP (C-reactive protein) είναι αυξημένα σε ασθενείς με ορογονίτιδα, ενώ βρίσκουμε φυσιολογικά ή χαμηλά επίπεδα CRP στους ασθενείς χωρίς ορογονίτιδα. Η παραγωγή CRP επάγεται από τις ιντερλευκίνες IL-1 και IL-6 στα ηπατοκύτταρα και υποδηλώνει μία οξεία ή χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση. Λόγω της νεφρικής ανεπάρκειας και της σπειραματονεφρίτιδας των ασθενών απαιτείται ο έλεγχος των αυξημένων επιπέδων κρεατινίνης ορού.

Η έρευνα στρέφεται πλέον στους ανοσολογικούς παράγοντες, όπως οι θετικοί αντιπυρηνικοί παράγοντες ορού (ANA). Έτσι, είναι δυνατή η ανίχνευση των αντι-dsDNA που αποτελούν ένα χρήσιμο δείκτη επαλήθευσης του ΣΕΛ και παρακολούθησης της πορείας της νόσου. Η ανίχνευση των anti-Ro και anti-La που ανήκουν στην κατηγορία αντισωμάτων ENA (extractable nuclear antigens), αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες. Βιοχημικοί δείκτες που χρησιμοποιούνται για αξιολόγηση είναι τα μειωμένα επίπεδα πρωτεϊνών συμπληρώματος στον ορό και τα διάφορα αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα όπως τα αντισώματα αντί-καρδιολιπίνης και αντί β2-γλυκοπρωτεΐνης 1 (Kumar P. and Clark M. 2005, Merrill TJ and Buyon PJ. 2005, Provan D. 2005).

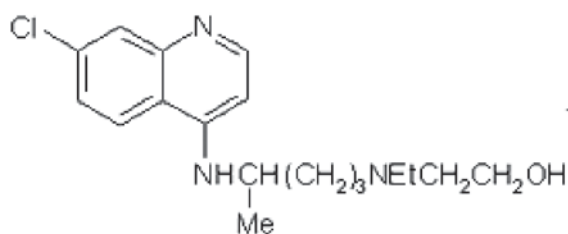
Κλασικά θεραπευτικά σχήματα

Τα τριάντα τελευταία χρόνια για τη θεραπευ-

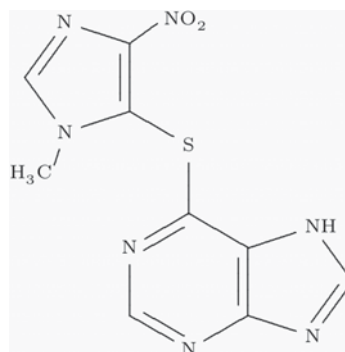
τική αντιμετώπιση της νόσου χρησιμοποιούνται αντιμαλαριακά, ανοσοκατασταλτικά και αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Στόχος των προτεινόμενων θεραπευτικών σχημάτων είναι ο γρήγορος και ακριβής έλεγχος της πορείας της ασθένειας με τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Απαιτείται ο έλεγχος για τυχόν αλληλεπιδράσεις, εξαιτίας της πολυφαρμακίας που αποτελεί σύνηθες φαινόμενο λόγω της πολυσυστηματικότητας της νόσου.

Τα αντιμαλαριακά φάρμακα όπως η χλωρο-κουΐνη και η υδροξυχλωροκουΐνη χορηγούνται για τον έλεγχο της ορογονίτιδας και της καταβολής (Εικ.3). Νεότερες μελέτες έδειξαν τη μείωση των επιπέδων λιπιδίων μετά από χορήγηση αντιμαλαριακών φαρμάκων στους ασθενείς με ΣΕΛ. Χορηγούνται 400 mg x2/ημερησίως από του στόματος έως ότου υποχωρήσουν οι δερματικές αντιδράσεις. Τα αντιμαλαριακά φάρμακα παρόλο που έχουν αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. νυκταλωπία, λιποθυμίες) θεωρούνται ασφαλή και καλώς ανεκτά από τον οργανισμό. Η προσεκτική χορήγηση των αντιμαλαριακών συνιστάται μόνο σε περιπτώσεις έξαρσης των συμπτωμάτων. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να έχουν ιστορικό οφθαλμικών παθήσεων, λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούν τα φάρμακα αυτά στον οφθαλμό (Mosca M. et al. 2001, E.O.Φ 2003, Kumar P. and Clark M. 2005, Ellsworth JA et al. 2006,).

Η αζαθειοπρίνη (azathioprine - AZA) είναι μία κατεξοχήν ανοσοκατασταλτική ουσία που αναστέλλει τη σύνθεση πουρινών στα κύτταρα (Εικ.4). Χρησιμοποιείται για δερματικές και αιματολογικές εκδηλώσεις της νόσου καθώς και για την αντιμετώπιση της νεφρίτιδας και σπειραματονεφρίτιδας. Η χορήγηση από του στόματος δεν πρέπει να ξεπερνά το 1mg/kg/ημέρα, παρόλο που είναι αρκετά ασφαλές φάρμακο. Η AZA μπορεί



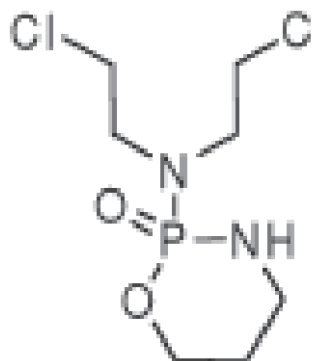
Εικόνα 3: Χημική δομή υδροξυχλωροκουΐνης (hydroxychloroquine).



Εικόνα 4: Χημική δομή αζαθειοπρίνης (azathioprine).

επίσης να χορηγηθεί κατά την εγκυμοσύνη. Ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι έμετοι, η ναυτία, η παγκρεατίτιδα και η στοματίτιδα (Mosca M. et al. 2001, E.O.Φ 2003, Brunton L. et al. 2005, O' Neill SG and Schrieber L. 2005, Temprano KK et al. 2005, Ellsworth JA et al. 2006).

Η κυκλοφωσφαμίδη (cyclophosphamide - CYC) αποτελεί φάρμακο πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση της νεφρίτιδας και χημικώς αποτελεί ένα συνθετικό νιτροπαράγωγο μουστάρδας. Η δόση που πρέπει να χορηγείται ανέρχεται στα 2.5-3 mg/kg ενδοφλέβια, μία φορά το μήνα επί 6 μήνες για την αντιμετώπιση της εκφυλιστικής νεφρίτιδας ΣΕΛ (κατά WHO ταξινόμηση III και IV). Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη μακροχρόνια χορήγησή της είναι λοιμώξεις, νεοπλασίες, αιμορραγικές κυστίτιδες και προβλήματα στειρότητας (Εικ.5). Η υπέρταση, η χρονική διάρκεια της νεφρίτιδας που αξιολογείται προ της θεραπείας με CYC, τα υψηλά επίπεδα κρεατινίνης στον ορό αποτελούν αρνητικούς δείκτες έναρξης θεραπείας



Εικόνα 5: Χημική δομή κυκλοφωσφαμίδης (cyclophosphamide).

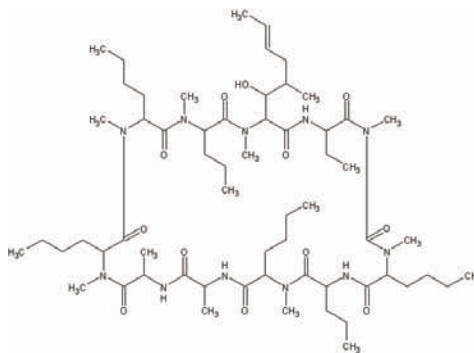
ας με το φάρμακο αυτό. Δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά την κύηση λόγω της τερατογόνου δράσης της ιδιαίτερα το πρώτο τρίμηνο της κύησης (Mosca M. et al. 2001, E.O.Φ 2003, Brunton L. et al. 2005, Esdaile JM. 2005, O' Neill SG and Schrieber L. 2005, Temprano KK et al. 2005, Ellsworth JA et al. 2006).

Τέλος, τα μη στερεοειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (non-steroidal anti-inflammatory drugs - NSAIDs) χρησιμοποιούνται επιτυχώς για τον πυρετό, την ορογονίτιδα και τις κεφαλαλγίες. Όλα τα NSAIDs συντείνουν στην ανάπτυξη διαφόρων νεφρικών συνδρόμων ΣΕΛ, σε αυξημένη ηπατοτοξικότητα και άσηπτη μηνιγγίτιδα. Παρόλο που έχουμε αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες η συνταγογράφησης τους μπορεί να γίνει άφοβα σε τακτή βάση με συνεχή όμως κλινικοεργαστηριακό έλεγχο για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες (E.O.Φ 2003, Horizon AA and Wallace JD. 2004, Ellsworth JA et al. 2006).

Νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις στην αντιμετώπιση του ΣΕΛ

Τα θεραπευτικά σκευάσματα που αναφέρθηκαν αποτελούν μέχρι και σήμερα φάρμακα πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση του ΣΕΛ. Αν και παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες η ορθή χορήγησή τους μετά από κλινικοεργαστηριακό έλεγχο μπορεί να γίνει άφοβα. Στα κλασικά φάρμακα έρχονται να προστεθούν νέες φαρμακευτικές ουσίες. Στην παρούσα μελέτη θα αναλυθεί η δραστηριότητα της κυκλοσπορίνης Α, της μεθοτρεξάτης, της δαψόνης, της θαλιδομίδης και της μυκοφαινολάτης μοφετίλ.

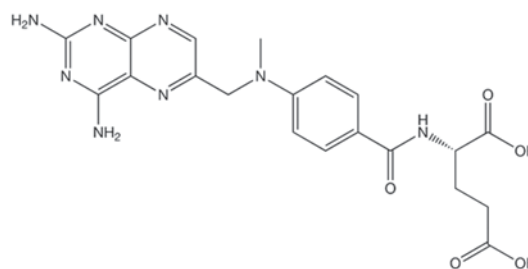
Η κυκλοσπορίνη Α αποτελεί ανοσοκατασταλτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται ευρέως στη μεταμόσχευση οργάνων, λόγω της εκλεκτικής και αναστρέψιμης αναστολής των ανοσοποιητικών μηχανισμών που εμπλέκουν κυρίως τα Τ-λεμφοκύτταρα. Χρησιμοποιείται πολλά χρόνια στην αντιμετώπιση της νόσου με εκδηλώσεις κυρίως νεφρίτιδας με πρωτεϊνουρία, αρθρίτιδας και κυτταροπενίας (Εικ.6). Η δόση των 5mg/kg αποτελεί το ανώτατο όριο για άμβλυνση των



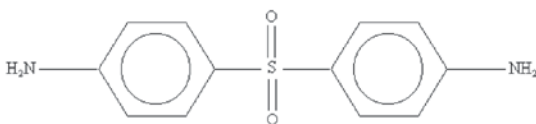
Εικόνα 6: Χημική δομή κυκλοσπορίνης Α (cyclosporine A).

συμπτωμάτων. Μελέτες έδειξαν την απαραίτητη συγχορήγηση της AZA για καλύτερα αποτελέσματα. Ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η υπέρταση, η υπερτρίχωση σε πολύ μικρό ποσοστό ασθενών, ενώ έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις υπερτροφίας ούλων. Η κυκλοσπορίνη Α είναι ένα καλά ανεκτό φάρμακο σε ασθενείς με χρόνια ΣΕΛ νεφρίτιδα, όπου παρατηρείται σημαντική αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης ορού και νεφροτοξικότητα (Irastorza-Ruiz G. et al. 2001, Mosca M. et al. 2001, E.O.Φ 2003, Esdaile JM. 2005, Μελικίδης Ι. και Μυρωνίδου-Τζουβελέκη Μ. 2005, O' Neill SG and Schrieber L. 2005).

Άλλο φάρμακο κατά των οργανικών εκδηλώσεων του ΣΕΛ είναι η μεθοτρεξάτη (methotrexate - MTX). Αποτελεί έναν αντιστρεπτό αναστολέα της διϋδροξυφολικής ρεδοκτάσης με ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες. Είναι καλά ανεκτό για ασθενείς με δερματικές και αρθρικές εκδηλώσεις της νόσου. Παρόλο που η MTX χρησιμοποιείται αρκετά χρόνια στην αντιμετώπιση του ΣΕΛ, δεν είναι αρκετά αποτελεσματική σε σοβαρές περιπτώσεις (Εικ.7). Σε δοσολογία 15-20 mg/εβδομαδιαίως από το στόμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί



Εικόνα 7: Χημική δομή μεθοτρεξάτης (methotrexate).

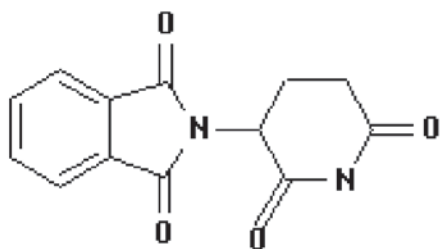


Εικόνα 8: Χημική δομή δαψόνης (dapsone).

για άμβλυνση της ορογονίτιδας, των δερματικών και αρθρικών εκδηλώσεων. Συνιστάται η χορήγησή της εφόσον δεν υπάρχει ικανοποιητική απάντηση σε δερματικά εξανθήματα και ορογονίτιδα μετά από τη χορήγηση των αντιμαλαριακών φαρμάκων ενώ πρέπει να αποφεύγεται κατά την εγκυμοσύνη (Mosca M. et al. 2001, Ε.Ο.Φ 2003, O' Neill SG and Schrieber L. 2005, Temprano KK et al. 2005, Wong JM and Esdaile JM, 2005, Ellsworth JA et al. 2006).

Η δαψόνη (4,4'-διαμινοδιφαινυλσουλφόνη) αποτελεί φάρμακο δεύτερης εκλογής για την αντιμετώπιση της αντίστασης που παρατηρείται μετά τη χορήγηση φαρμάκων κλασικής θεραπείας (Εικ.8). Αν και χρησιμοποιείται ως αντιμυκοβακτηριακό στην ασθένεια του Hansen στη σύγχρονη βιβλιογραφία έχουμε περιστατικά με πολύ καλή απάντηση σε διάφορες εκδηλώσεις ΣΕΛ όπως η θρομβοκυτοπενία, η λευκοπενία και τα στοματικά έλκη σε δόση 25-100mg/ημερησίως από το στόμα. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η αιμόλυση και η πολυνευρίτιδα (Brunton L. et al. 2005, Ellsworth JA et al. 2006, Ε.Ο.Φ 2003, Mosca M. et al. 2001).

Η θαλιδομίδη αποτελεί γνωστό λεπροστατικό φάρμακο, παράγωγο του γλουταμινικού οξέος (Εικ.9). Το 1983 για πρώτη φορά έγινε χρήση της σε δισκοειδή λύκο σε ομάδα 60 ασθενών, σε δόση 400mg/ημερησίως από του στόματος, με πολύ καλά αποτελέσματα. Από τότε μέχρι σήμερα η θαλιδομίδη χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις ασθενών με δισκοειδή ΣΕΛ στην ίδια δοσολογία

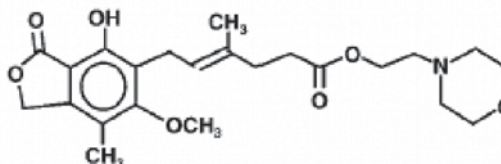


Εικόνα 9: Χημική δομή θαλιδομίδης (thalidomide).



Εικόνα 10: Ασθενής με δισκοειδή Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο.

μέχρις απαντήσεως, οπότε η δόση ελαττώνεται στα 50-100 mg/ημερησίως (Εικ.10). Η παρουσία νευροπάθειας αποτελεί πρόβλημα διότι σε αρκετά σημαντικό ποσοστό είναι μη αναστρέψιμη. Ο μηχανισμός με τον οποίο καταστρέφονται οι νευρικές ίνες από τη θαλιδομίδη δεν έχει πλήρως εξακριβωθεί αν και γνωρίζουμε ότι είναι δοσο-εξαρτώμενος. Πολλές μελέτες αναφέρουν την πιθανότητα κληρονομικής προδιάθεσης σε ασθενείς με δισκοειδή ΣΕΛ για την ανάπτυξη της νευροπάθειας. Σε ποσοστό 20% των ασθενών παρατηρείται και λευκοπενία. Έτσι, η χορήγηση της θαλιδομίδης θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή όταν και εφόσον δεν έχουμε απάντηση στις δερματικές εξάρσεις από τη χορήγηση αντιμαλαριακών και MTX (Combe B. 2001, Irastorza-Ruiz G. et al. 2001, Mosca M. et al. 2001, Ε.Ο.Φ 2003, Brunton L. et al. 2005, Cuadrado JM et al. 2005, Ellsworth JA et al. 2006).



Εικόνα 11: Χημική δομή μυκοφαινολάτης μοφετίλ (mycophenolate mofetil).

Πίνακας 1. Νεότερα φάρμακα κατά του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (ΣΕΛ).

Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα	Μηχανισμός δράσης
CTLA4-Ig	Παρεμπόδιση αλληλεπίδρασης CD29-B7 και αναστολή της ενεργοποίησης Τ λεμφοκυττάρων.
Bindarit*	Ανοσοκατασταλτικό φάρμακο.
LJP 394	Μείωση των επιπέδων dsDNA αντισωμάτων δημιουργώντας σύμπλοκα παθογόνων dsDNA αντισωμάτων.
Τακρόλιμους	Παρεμπόδιση ενεργοποίησης Τ λεμφοκυττάρων (ανήκει στη κατηγορία των μακρολίδων αντιβιοτικών).
Anti-CD40 ligand	Παρεμπόδιση της αλληλεπίδρασης CD40-CD40L (CD154), σύμπλοκο υπεύθυνο για την παραγωγή αντισωμάτων σε ενεργά Τ λεμφοκύτταρα.
Αντισώματα BLys	Παρεμπόδιση της ενεργοποίησης Β λεμφοκυττάρων.
Rituxan* (Rituximab: anti-CD20)	Εκλεκτική στόχευση των Β κυττάρων με σύνδεση στα CD20 αντιγόνα.
Αντισώματα κατά κυτοκινών (IL-10 IL-1,6,8*)	Γενικώς ανοσοκαταστολή στον οργανισμό.

* βρίσκονται σε εργαστηριακή φάση ερευνών

(Mosca M. et al. 2001, D. Isenberg and Leckie JM 2002, Sidiropoulos IP et al. 2004, Anolik HJ and Aringer M. 2005, Brunton L. et al. 2005, O' Neill SG and Schrieber L. 2005, Goldblatt F and Isenberg DA 2005).

Στα νεότερα φάρμακα συγκαταλέγεται και η μυκοφαινόλη μοφετίλ (mycophenolate - mofetil MMF) ένα παράγωγο του μυκοφαινόλικου οξέος (Εικ.11). Ανήκει στην κατηγορία των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Αναστέλλει αναστρέψιμα το ένζυμο δεϋδρογονάση της μονοφωσφορικής ινοσίνης που εμπλέκεται στην de novo σύνθεση πουρινικών νουκλεοτιδίων, με αποτέλεσμα την εκλεκτική αναστολή των Τ - και Β - λεμφοκυττάρων. Η προτεινόμενη δόση των 1000 mg - 3000 mg/ημερησίως από του στόματος επιφέρει άμβλυνση των εξάρσεων της ασθένειας σε άτομα

με ΣΕΛ νεφρίτιδα και μείωση των επιπέδων πρωτεϊνουρίας. Είναι ένα καλά ανεκτό φάρμακο με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες (λευκοπενία, αμυγδαλίτις) και συνιστάται για την αντιμετώπιση της ΣΕΛ νεφρίτιδας, όταν δεν υπάρχει απάντηση μετά από χορήγηση CYC. Κατά την εγκυμοσύνη θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση του (Irastorza-Ruiz G. et al. 2001, Mosca M. et al. 2001, E.O.Φ 2003, Sidiropoulos IP et al. 2004, Brunton L. et al. 2005, Goldblatt F. and Isenberg DA 2005, O' Neill SG and Schrieber L. 2005, Temprano KK. et al. 2005, Ellsworth JA et al. 2006).

Νεότερες απόψεις στην μελλοντική φαρμακολογική αντιμετώπιση του ΣΕΛ.

Ασθενείς με ΣΕΛ πολλές φορές δεν απαντούν στα κλασικά θεραπευτικά σχήματα που περιλαμβάνουν κυρίως ανοσοκατασταλτικά πρώτης γραμμής αλλά και φάρμακα δεύτερης γραμμής. Φαίνεται ότι πολλές φορές αναπτύσσεται αντίσταση μετά τη μακρόχρονη χορήγηση συγκεκριμένων σκευασμάτων. Ένα πρόβλημα που περιμένει λύση είναι η αντιμετώπιση ειδικών ομάδων ασθενών όπως οι εγκυμονούσες, όπου η εκλογή του φαρμάκου είναι δυσκολότερη. Επιπλέον οι ουσίες που αναφέρθηκαν δίδονται για να αντιμετωπιστεί η συμπτωματολογία του ΣΕΛ όχι όμως και τα αίτια παθογένειάς του.

Οι νέες ουσίες που περιλαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες που στοχεύουν στην παθογένεια της νόσου φαίνονται στον Πίνακα 1. Με την ανάπτυξη των τεχνικών της Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας οι βιολογικοί παράγοντες αποτελούν το “νέο αίμα” στη φαρμακολογική αντιμετώπιση πολλών ασθενειών. Αν και δεν έχουν εφαρμοστεί σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, είναι πολλά υποσχόμενες. Μερικές από τις ουσίες αυτές έχουν ήδη ενταχθεί σε θεραπευτικά σχήματα άλλων ασθενειών. Η χορήγησή τους για το ΣΕΛ είναι ακόμη σε αρχικά στάδια έρευνας. Τα νέα φάρμακα θα πρέπει να ελεγχθούν όχι μόνο για τη δράση τους σε μοριακό επίπεδο στο ΣΕΛ αλλά και για τυχόν αλληλεπιδράσεις με σκευάσματα που χορηγούνται ήδη στους ασθενείς.

Απαιτούνται λοιπόν περαιτέρω μελέτες, σε κλινικό και εργαστηριακό επίπεδο, για διερεύνηση της δράσεως των νέων βιολογικών φαρμάκων.

Abstract

Therapeutic strategies in management of Systemic Lupus Erythematosus (SLE): from classical therapeutic schemes to modern biological drugs.

Dokos Charalampos and Mironidou-Tzouveleki Maria

Laboratory of Pharmacology, Aristotle University of Thessaloniki.

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory disorder with complex molecular and pathophysiological factors. SLE affects many organ systems such as joints, kidneys, skin and myocardium. Although it is a serious disease that concerns a great majority of population, the current therapeutic strategies are inadequate. Nevertheless a great effort has been observed in development of new drugs since the middle of 1990s. The present review analyses the classical therapeutic strategies that include antimalarials drugs, azathioprine (AZA), cyclophosphamide (CYC) and the new therapeutic schemes that include cyclosporine A, methotrexate (MTX), mycophenolate mofetil (MMF), dapsone, thalidomide, biological agents e.t.c. The pharmacological approach in new therapeutic strategies is multitarget and well promising concerning both the symptoms and the better quality of life for SLE patients.

Key words: Systemic Lupus Erythematosus, antimalarials, azathioprine, methotrexate, cyclophosphamide, cyclosporine A, dapsone, biological agents.

Βιβλιογραφία

1. **Anolik HJ and Aringer M.** New treatments for SLE: cell-depleting and anti-cytokine therapies. *Best Pract. & Res. Clin. Rheum.* 2005; 19(5): 859-878.
2. **Brunton L, Lazo J. and Parker K.** Goodman and Gillmans: the pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill, 2005.
3. **Burlingame WR and Cervera R.** Anti-chromatin (anti-nucleosome) autoantibodies. *Autoimmunity Reviews* (1) 2002; 321-328.
4. **Combe B.** Thalidomide: new indications? *Joint Bone Spine* 2001; 68:582-587.
5. **Cruz DD.** Autoimmune diseases associated with drugs, chemicals and environmental factors. *Toxicology Letters* 2000; 112-113:421-432.
6. **Cuadrado JM, Yousuf K, Sanna G. et al.**

- Thalidomide for the treatment of resistance cutaneous lupus: efficacy and safety of different therapeutic regimens. *Am J Medicine* 2005; 118:246-250.
7. **Ellsworth JA, Witt MD, Dugdale CD.** and Oliver ML. *Mosby's 2005 Medical Drug Reference* Elsevier Mosby Company, St. Louis, 2006.
 8. **Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ).** Εθνικό Συνταγολόγιο, Αθήνα, 2003.
 9. **Esdaile JM.** How to manage patients with lupus nephritis. *Best Pract. & Res. Clin. Rheum* 2002; 15(2):195-210.
 10. **Franchin G, Peeva E. and Diamond B.** Pathogenesis of SLE: implications for rational therapy. *DDT:Disease Mechanisms* 2004; 1(3): 303-308.
 11. **Goldblatt F and Isenberg DA.** New therapies for systemic lupus erythematosus. *Clin. & Exp. Immunology* 2005; 140:205-212.
 12. **Horizon AA.** and Wallace Daniel J. Risk: benefit ratio of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus. *Exp. Opin. on Drug Safety* Jul2004; 3(4): 273-278.
 13. **Irastorza-Ruiz G, Munther AK, Castellino G.** et al. Seminar: Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2001; 357:1027-32.
 14. **Κωστούδη Σ. και Μυρωνίδου-Τζουβελέκη Μ.** Ανεπιθύμητες ενέργειες στο αναπνευστικό σύστημα μετά από χορήγηση φαρμάκων. *Γαληνός* 2006; 48(1): 23-44.
 15. **Kumar P and Clark M.** *Clinical Medicine* Elsevier Saunders Company, Spain, 2005.
 16. **Μελικίδης Ι. και Μυρωνίδου - Τζουβελέκη Μ.** Υπερπλαστική ουλίτιδα φαρμακευτικής αιτιολογίας. *Επιθεώρηση Κλινικής Φαρμακολογίας και Φαρμακοκινητικής* 2005; 23: 299-304.
 17. **Merrill TJ and Byon PJ.** The role of biomarkers in the assessment of lupus. *Best Pract. & Res. Clin. Rheum* 2005; 19(5): 709-726.
 18. **Merrill TJ., Erkan D and Byon PJ.** Challenges in bringing the bench to bedside in drug development for SLE. *Nature Reviews Drug Discovery* 2004; 3:1036-1046.
 19. **Mosca M., Irastorza-Ruiz G., Munther A. Khamashta A.M et al.** Treatment of systemic lupus erythematosus. *International Immunopathology* 2001; 1:1065-1075.
 20. **O' Neill SG. and Schrieber L.** Immunotherapy of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Rev* 2005; 4:395-402.
 21. **Provan D.** *Oxford handbook of Clinical and Laboratory Investigation* Oxford University Press Inc., N. York, 2005.
 22. **Rubin LR.** Drug-induced lupus. *Toxicology* 2005; 209:135-147.
 23. **Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F et al.** Drug-induced lupus erythematosus. *Autoimmunity* Nov 2005; 38(7): 507-518.
 24. **Sidiripoulos IP, Bertsias KG, Kritikos DH. et al.** Therapeutic strategies for refractory systemic lupus erythematosus. *DDT:Therapeutic Strategies* 2004; 1(3): 375-382.
 25. **Temprano KK, Bandlamudi R, Moore LT.** Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35:112-121.
 26. **Wong JM. and Esdaile JM.** Methotrexate in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14(2): 101-105.

