



## گیاهان و ترکیبات گیاهی ضد مالاریا

دکتر سلیمان افشاری

### خلاصه

گیاهان منابع داروهای ضد مالاریای مورد استفاده در کلینیک به نام‌های کینین (از گونه‌های Cinchona) و آرتهمیزینین (artemisinin) (از گیاه *Artemisia annua*) می‌باشند. کینین به عنوان الگویی برای تهیه تعدادی از داروهای صنعتی ضد مالاریا مانند کلروکین مورد استفاده قرار گرفته است و ضمناً تعدادی از مشتقات آرتهمیزینین نیمه صنعتی که اثرات درمانی بهتری در مقایسه با آرتهمیزینین دارند امروزه در کلینیک مورد مصرف قرار می‌گیرند.

نمونه جدیدتری از داروهای ضد تک یاخته مشتق شده از فرآورده طبیعی که آتوواکن (atovaquone) نامیده می‌شود و خاصیت ضد مالاریا دارد از لاپاکول (lapachol) مشتق

گردیده است. لاپاکول نفتوکینونی است که در گونه‌ای از خانواده Bignoniaceae که بومی آمریکای جنوبی می‌باشد یافت می‌گردد (۱).

### مقدمه

عدم موفقیت در ریشه کن کردن مالاریا و به صورت واگیر در آمدن آن را در سراسر مناطق استوایی در دهه ۱۹۹۰ به علت سه عامل می‌دانند:

- ۱- مقاومت پلاسمودیوم به وجود آورنده بیماری در برابر داروهای ضد مالاریا،
- ۲- مقاومت پشه‌های آنوفل ماده ناقل بیماری در برابر حشره‌کش‌هایی مانند DDT،
- ۳- عدم استفاده از حشره‌کش‌ها به علت سمیت آن‌ها و آلوده شدن محیط توسط آن‌ها.



برآورد شده است که سالیانه تعداد ۳۰۰ تا ۸۰۰ میلیون نفر به این بیماری مبتلا گردیده و بین ۱ تا ۲ میلیون نفر که به طور عمده کودک هستند، دچار مرگ و میر می‌شوند.

ملاریای به وجود آمده توسط Plasmodium falciparum خطرناک‌ترین نوع بوده زیرا در صورتی که درمان سریع انجام نگیرد اغلب باعث مرگ بیمار می‌گردد. مقاومت P.falciparum در برابر داروهای مورد استفاده در کلینیک مانند کلروکین (chloroquin)، مفلوکین (mefloquine)، پیریمتامین (pyrimethamine) مشکل جدی بوده و در ناحیه جنوب شرقی آسیا تنها داروی ضد ملاریای مؤثر آرته‌میزینین (artemisinin) یا یکی از مشتقات آن می‌باشد.

P.vivax نیز یکی از عوامل به وجود آورنده بیماری مالاریا بوده که معمولاً نسبت به درمان با کلروکین حساس است اما نژادهای مقاومی نسبت به کلروکین تا به حال گزارش شده است (۱). گونه‌های دیگر انگل مالاریا که انسان را واگیر می‌کنند P.malariae و P.ovale می‌باشند (۱).

ملاریای مالاریا بوده که معمولاً نسبت به درمان با کلروکین حساس است اما نژادهای مقاومی نسبت به کلروکین تا به حال گزارش شده است (۱). گونه‌های دیگر انگل مالاریا که انسان را واگیر می‌کنند P.malariae و P.ovale می‌باشند (۱).

ملاریای مالاریا بوده که معمولاً نسبت به درمان با کلروکین حساس است اما نژادهای مقاومی نسبت به کلروکین تا به حال گزارش شده است (۱). گونه‌های دیگر انگل مالاریا که انسان را واگیر می‌کنند P.malariae و P.ovale می‌باشند (۱).

ملاریای به وجود آمده توسط Plasmodium falciparum خطرناک‌ترین نوع بوده زیرا در صورتی که درمان سریع انجام نگیرد اغلب باعث مرگ بیمار می‌گردد. مقاومت P.falciparum در برابر داروهای مورد استفاده در کلینیک مانند کلروکین (chloroquin)، مفلوکین (mefloquine)، پیریمتامین (pyrimethamine) مشکل جدی بوده و در ناحیه جنوب شرقی آسیا تنها داروی ضد ملاریای مؤثر آرته‌میزینین (artemisinin) یا یکی از مشتقات آن می‌باشد.

P.vivax نیز یکی از عوامل به وجود آورنده بیماری مالاریا بوده که معمولاً نسبت به درمان با کلروکین حساس است اما نژادهای مقاومی نسبت به کلروکین تا به حال گزارش شده است (۱). گونه‌های دیگر انگل مالاریا که انسان را واگیر می‌کنند P.malariae و P.ovale می‌باشند (۱).

P.vivax نیز یکی از عوامل به وجود آورنده بیماری مالاریا بوده که معمولاً نسبت به درمان با کلروکین حساس است اما نژادهای مقاومی نسبت به کلروکین تا به حال گزارش شده است (۱). گونه‌های دیگر انگل مالاریا که انسان را واگیر می‌کنند P.malariae و P.ovale می‌باشند (۱).

## معرفی گیاهان و ترکیبات گیاهی ضد مالاریا

### الف - گیاهان ضد مالاریا

۱- گنه گنه Cinchona spp. از خانواده روبیاسه، قسمت مورد استفاده: پوست خشک شده. ترکیبات شیمیایی عمده: آلکالوئیدهای کینین، کینیدین، سینکونین و سینکونیدین. موارد استفاده: ضد مالاریا و در موارد بزرگ شدن طحال (splenomegaly)، بی‌اشتهایی



## ب- ترکیبات گیاهی ضد مالاریا

### ۱- بربرین (Berberine)

این آلکالوئید که از دسته بنزید ایزوکینولین‌ها می‌باشد معمولاً در گیاهان خانواده Menispermaceae یافت می‌گردد.

بربرین و تعدادی از آلکالوئیدهای وابسته به آن از جمله پالماتین و جاتروریزین (jatrorrhizine) اثر قوی برون تنی بر ضد *P. falciparum* دارند لیکن اثر کمتری بر ضد *P. berghei* در موش دارا می‌باشند (۱).

### ۲- کریپتولپین (Cryptolepine)

کریپتولپین عمده‌ترین آلکالوئید موجود در گیاه بالارونده *Cryptolepis sanguinolenta* (از خانواده Asclepiadaceae) می‌باشد. آلکالوئید مزبور اثر قوی برون تنی بر ضد پلاسمودیوم فالسی پاروم دارد همچنین به علت واکنش با DNA و مهار سنتز آن و نیز مهار سنتز توپوایزومراز II خاصیت سیتوتوکسیک دارا می‌باشد. چنانچه کریپتولپین را به عنوان ضد مالاریا مصرف نمایند بسیار سمی خواهد بود لیکن تعدادی از مشتقات آن تا به حال تهیه گردیده که دارای خاصیت ضد پلاسمودیوم بوده و در عین حال در هم کنش کمتری با DNA و سیتوتوکسیسیته پایین تری را دارا می‌باشند. مشتقات مزبور در حال حاضر به عنوان داروهای درون تنی مؤثری بر ضد مالاریا به شمار می‌آیند.

### ۳- کینین (Quinine)

استفاده از پوست گونه‌های مختلف

*Cinchona* (که بومی آمریکای جنوبی می‌باشند) برای درمان تب‌ها منجمله مالاریا به حدود سال ۱۶۳۰ میلادی برمی‌گردد لیکن داروی مزبور توسط کینین (که از پوست *Cinchona* در سال ۱۸۲۰ جدا گردید) جایگزین شد. کینین آلکالوئیدی است که در طول بیش از یک قرن به عنوان تنها ترکیب مؤثر و موجود بر ضد مالاریا بود لیکن سنتز ترکیبات ضد مالاریا - که برخی از آنها با الگو گرفتن از ملکول کینین صورت گرفت (مانند کیناکرین quinacrine،

### ککروکین cinchroquinine و آحیر، مگلوکین

mefloquine) - باعث کاهش استفاده از کینین گردید. مع الوصف، با توجه به مقاومت پلاسمودیوم فالسی پاروم در برابر کلروکین و دیگر ترکیبات ضد مالاریا، مجدداً کینین که معمولاً برای درمان مالاریای مقاوم به کلروکین مؤثر واقع می‌شود مورد استفاده قرار گرفت. اگر چه کینین یک داروی نسبتاً سمی می‌باشد لیکن دارای اثر انتخابی بر ضد پلاسمودیوم می‌باشد زیرا تفاوت‌هایی میان میزبان و انگل وجود دارد. دو مکانیسم مشخص در این مورد وارد عمل می‌شوند: یکی این که دارو می‌تواند در انگل با غلظت‌های بالاتری در مقایسه با سلول‌های میزبان تجمع یابد. انگل مالاریا که در گلبول قرمز رشد می‌کند هموگلوبین را در یک واکوئل غذایی که محیط اسیدی دارد هضم می‌نماید: کینین داروی قلبیایی بوده و در واکوئل اسیدی با مکانیسم «lon trapping» (دام اندازی یون) تجمع می‌یابد. دوم این که در پی شکسته شدن

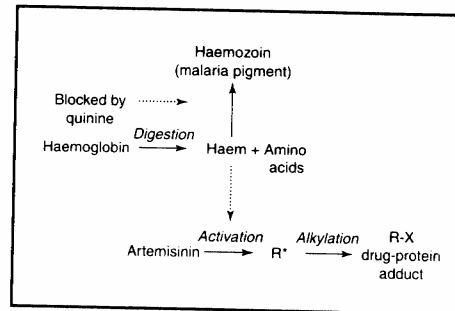
آمپول در موارد مالاریای مقاوم به کلروکین، مالاریای شدید همراه با اغما و یا زمانی که مصرف خوراکی دارو غیرممکن باشد استفاده می‌گردد. این دارو همچنین در پیشگیری یا درمان گرفتگی شبانه عضلات پا (ناشی از آرتریت، دیابت، واریس، ترومبوفلیت، و آتروسکلروز) مصرف می‌شود (۳).

#### ۴- آرته‌میزینین (Artemisinin)

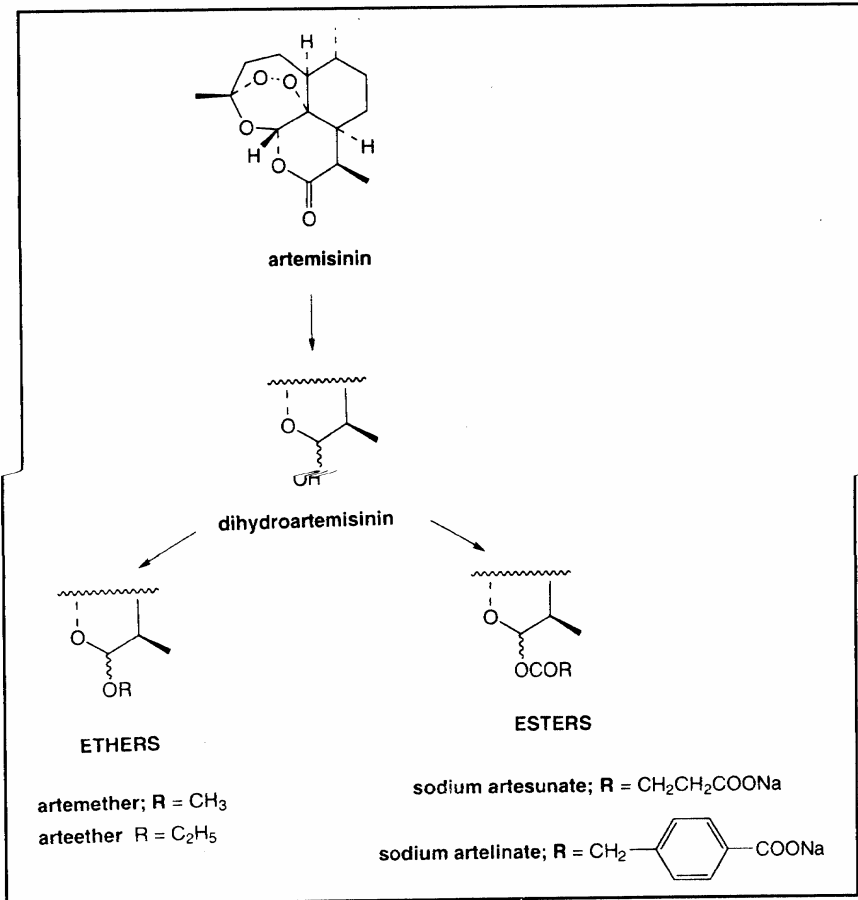
آرته‌میزینین یک سزکویی ترپن می‌باشد. صدها سال است که چینی‌ها از گیاهی به نام کینگ هائو Qing Hao (*Artemisia annua*) از خانواده Asteraceae برای درمان تب‌ها از جمله مالاریا استفاده می‌نمایند لیکن در سال ۱۹۷۱ دانشمندان چینی سزکویی ترپن لاکتونی به نام آرته‌میزینین از گیاه مذکور جدا نمودند و نشان دادند که ترپن مزبور خاصیت بسیار قوی بر ضد پلاسمودیوم فالسی پاروم دارد. از طرفی، آزمایشات بالینی نشان داد که داروی مزبور برای درمان مالاریا و از جمله مالاریای مقاوم به کلروکین و نیز مالاریای مغزی که اغلب کشنده است موثر واقع می‌شود. لیکن مالاریا در بسیاری از بیماران درمان شده پس از یک ماه عود می‌کند زیرا تمام انگل‌ها توسط دارو کشته نمی‌شوند. برای حل این مشکل و تهیه داروهای با ویژگی‌های بهتر، ابتدا گروه کربونیل حلقه لاکتون ترکیب آرته‌میزینین احیا گردید، به این ترتیب دی‌هیدروآرته‌میزینین به دست آمد و سپس مشتقات اتری یا استری از ترکیب احیا شده مذکور تهیه شد (۱، ۴).

هموگلوبین در واکوئل غذایی علاوه بر اسیدهای آمینه (که ممکن است توسط انگل مورد استفاده قرار گیرد) حلقه هیم (Heme) به‌عنوان ترکیب نامطلوب نیز حاصل خواهد شد. هیم ترکیب سمی می‌باشد و در سلول‌های پستانداران توسط آنزیم هیم اکسیداز شکسته می‌شود لیکن این آنزیم در انگل مالاریا وجود ندارد. از طرفی، انگل مالاریا برای از بین بردن سمیت هیم آن را به ترکیب پلی مری به نام هموزوئین (haemozoin) که به «پیگمان مالاریا» نیز معروف است تبدیل می‌نماید. کینین و برخی دیگر از داروهای ضد مالاریا مانند کلروکین و مفلوکین به ملکول هیم باند می‌شوند و لذا از تولید هموزوئین جلوگیری به عمل می‌آورند و ضمناً کمپلکس هیم-دارو سمی می‌باشد و باعث مرگ انگل می‌گردد [شکل ۱] (۱).

کینین هیدروکلراید (Quinine HCl) یکی از اقلام دارویی ژنریک بوده که به‌صورت قرص و



شکل ۱- شمای توضیح دهنده شیوه‌های اثر کینین و آرته‌میزینین



شکل ۲- آرتهمیزینین و برخی از مشتقات مورد استفاده آن

می‌توان آن‌ها را از راه خوراکی و یا تزریق داخل وریدی تجویز نمود. عود کردن بیماری پس از مصرف این مشتقات نیز به‌عنوان مشکل مطرح است و از این رو سازمان بهداشت جهانی تجویز داروی دومی - برای نمونه مفلوئکین (mefloquine) - پس از استفاده از یک دوره

مشتق متیل اتر که آرتم اتر (artemether) نام دارد در روغن محلول بوده و آن را از راه تزریق داخل عضلانی تجویز می‌نمایند، در حالی که مشتقات استری از جمله آرته سونات سدیم (sodium artesunate) و آرته لینات سدیم (sodium artelinate) در آب محلول بوده و



تأثیر دارو قرار نمی‌گیرند. در کلینیک، مشتقات آرتهمیزینین به‌طور برجسته‌ای غیرسمی است هر چند با انجام آزمایشاتی روی حیوانات بیم آن می‌رود که دارو خاصیت نورو توکسیک داشته باشد لیکن عارضه اخیر تا به حال در بیماران استفاده کننده از دارو مشاهده نشده است. البته آرتهمیزینین ممکن است برای جنین سمی باشد و لذا این داروها در اوایل زمان بارداری تجویز نمی‌گردند. یکی از ویژگی‌های جالب توجه مشتقات آرتهمیزینین این است که مشتقات مزبور بر ضد فرم گامتوسیت انگل مالاریا که مسؤول انتقال بیماری از انسان به پشه می‌باشد فعال هستند. لذا این داروها نه فقط بیمار را درمان می‌کنند بلکه ممکن است در کاهش انتقال بیماری نیز موثر واقع شوند.

اگر چه آرتهمیزینین سنتز گردیده است، فرآیند سنتز آن پیچیده و در عین حال مقرون به صرفه نمی‌باشد. بنابراین آرتهمیزینین را از گیاه علفی *A. annua* استخراج نموده و سپس به مشتقات مورد نیاز تبدیل می‌نمایند. مقدار آرتهمیزینین موجود در گیاه حدود ۵٪ درصد وزن خشک آن است لیکن برخی از نژادهای *A. annua* دارای مقادیر بیشتری از دارو هستند و بنابراین برنامه‌هایی برای کشت گسترده گیاه با هدف افزایش تولید دارو تا به حال طراحی و اجرا گردیده است. علاوه بر آن، گیاهان مزبور حاوی مقادیر بیشتری از اسید آرتهمیزینیک می‌باشند و چون اسید مزبور را می‌توان به روش شیمیایی به آرتهمیزینین تبدیل نمود لذا با انجام این امر

مشتقات آرتهمیزینین را توصیه نموده است تا بدین ترتیب از عود کردن بیماری جلوگیری گردد و ضمناً از خطر به وجود آمدن انگل‌های مقاوم به آرتهمیزینین کاسته شود. تمام مشتقات آرتهمیزینین در بدن متابولیزه گردیده و به دی‌هیدرو آرتهمیزینین که بر ضد انگل‌های مالاریایی فعال‌تر از آرتهمیزینین است تبدیل می‌شوند. برخی از مشتقات (برای نمونه آرتهمیزینین سدیم) در بدن به سرعت هیدرولیز گردیده و لذا می‌توان آن‌ها را به عنوان pro-drug قلمداد کرد در حالی که آرتهم اتر به کندی متابولیزه می‌شود و بنابراین هم داروی اصلی و هم متابولیت آن هر دو به عنوان ضد مالاریا وارد عمل می‌گردند.

آرتهمیزینین و مشتقات آن تا به حال به عنوان پرسرعت‌ترین داروهای اثر کننده بر ضد مالاریا شناخته شده‌اند و ضمناً اثر آن‌ها بر ضد انگل‌های مالاریا بسیار انتخابی می‌باشد. همانند کینین، هیم در فرآیندهای اثر آن‌ها دخالت دارد لیکن مکانیسم اثر کاملاً متفاوت است (شکل ۲). ملکول آرتهمیزینین دارای گروه اندوپراکسید می‌باشد. گروه مزبور با آهن موجود در هیم واکنش داده و در نتیجه رادیکال‌های آزاد بسیار فعال تولید خواهند گردید. اعتقاد بر این است که در نتیجه واکنش رادیکال‌های آزاد با ملکول‌های انگل از جمله پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک، انگل دچار مرگ می‌شود. چون آرتهمیزینین با آهن موجود در هموگلوبین واکنش نمی‌دهد از این رو گلبول‌های قرمز آلوده نشده با انگل تحت



مقدار تولید دارو بیشتر خواهد شد. در حال حاضر برخی از کشورهای آفریقایی نسبت به کشت گیاه *A. annua* به منظور استفاده محلی از آن به عنوان داروی گیاهی ضد مالاریا علاقه مند شده‌اند لیکن مطالعاتی که تایید کننده اثربخشی استفاده از گیاه برای این منظور می‌باشند هنوز انجام پذیرفته است. در مطالعات بالینی انجام گرفته در چین به بیماران مبتلا به مالاریا کپسول‌های حاوی عصاره الکلی خام *A. annua* تجویز گردیده است. نتایج حاصل از این مطالعات نشان داده در بیمارانی که در شروع دوره درمان پاسخ نمی‌دهند، میزان عود بیماری نیز بسیار بالا بوده است. انگل‌های مالاریای مقاوم به آرته‌میزینین در آزمایشگاه تولید گردیده‌اند لیکن در زمان نوشتن این مطالب گزارش‌هایی دال بر مقاومت مالاریا در برابر این دارو در بیماران ارایه نشده است. لازم است تدابیری اتخاذ شود که از به وجود آمدن انگل‌های مقاوم نسبت به مشتقات آرته‌میزینین جلوگیری به عمل آید و به نظر می‌رسد که استفاده از فرآورده‌های گیاهی که ممکن است منجر به قرار گرفتن انگل در معرض غلظت‌های غیرکشنده دارو بشود و در پی آن زمینه‌ای برای به وجود آمدن مقاومت فراهم گردد نابخردانه باشد.

چون ساختمان شیمیایی آرته‌میزینین پیچیده است بنابراین تلاش زیادی تا به حال برای سنتز کردن ترکیباتی که در بردارنده حلقه ۱، ۲، ۴-تری‌اوکسان موجود در آرته‌میزینین هستند انجام پذیرفته است. تعداد زیادی از

ترکیبات تا به حال تهیه شده است که برخی از آن‌ها آثار امیدوارکننده‌ای در درون تن مدل‌های حیوانی از خود نشان داده‌اند. سزکویی‌ترین‌های در بردارنده اندوپراکسید نیز در گونه‌ای دیگر از گیاهان چینی به نام *Artabotrys unciatus* (از خانواده *Annonaceae*) که همچنین به نام اینگزهاو *Yingz Hao* معروف می‌باشد یافت گردیده است. ترکیبات اینگزهاو *A* و *C* (*Yingzhaosu A&C*) بر ضد پلاسمودیوم برگای (*P. berghei*) در موش فعال بوده اما اثر آن‌ها کمتر از آرته‌میزینین بوده است. یک مشتق مصنوعی که به نام آرته‌فلن (*arteflene*) معروف است به صورت بالینی مورد آزمایش قرار گرفته لیکن چون در ضمن مصرف آن میزان عود بیماری زیاد بوده لذا استفاده از آن متوقف گردید.

آرته‌میزینین خاصیت از بین برنده شیزونت (*schizont*) انگل‌های مالاریای نوع پلاسمودیوم ویواکس دارد. همچنین خاصیت ضدنژادهای پلاسمودیوم فالسی پاروم مقاوم و یا حساس به کلروکین دارا می‌باشد (۵).

آرته‌میزینین و مشتقات آن آرتم اتر و سدیم آرته سونات را همراه با داروهای ضد مالاریای دیگر برای درمان مالاریای مقاوم به داروهای معمول مورد استفاده قرار می‌دهند (۵).

آرته‌میزینین، آرتم اتر و آرته اتر را می‌توان به صورت تزریقات روغنی یا به صورت شیاف تجویز نمود، در حالی که املاح سدیم محلول در آب آن‌ها به صورت خوراکی یا از راه تزریقی تجویز می‌شوند.



گونه‌های آمریکای جنوبی خانواده Bignoniaceae (برای نمونه *Tabebuia rosea*) یافت می‌شود. اگر چه لاپاکول دارای خواص ضدتک یاخته‌ای ضعیفی می‌باشد، تعدادی از مشتقات سنتتیک آن فعال‌تر هستند (۱).

تحقیقات انجام گرفته بر روی مشتقات لاپاکول منجر به تولید آتوواکن (*atovaquone*) گردیده که یک نفتوکینون صناعی بوده و در حال حاضر (همراه با پروگوانیل *proguanil*) برای درمان مالاریای فالسی پاروم مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱).

در بررسی‌های بالینی اخیر که بر روی آرتم اتر به شکل شیاف انجام گرفته، مشخص گردیده که این دارو در جنوب شرقی آسیا جهت درمان کودکان مبتلا به پلاسمودیوم فالسی پاروم که به داروهای مختلف مقاوم بوده‌اند موثر است (۵).

آرتم‌میزینین و مشتقات آن در چین تهیه می‌شوند و به‌عنوان داروهای درمان کننده مالاریا در تعدادی از کشورهای جهان مورد استفاده قرار می‌گیرند (۵).

۵- مشتقات لاپاکول (*Lapachol derivatives*) لاپاکول نفتوکینونی است که در چوب میانی

#### منابع

1. Evans WC. Trease and Evans Pharmacognosy. 15th ed. Edinburgh: W.B. Saunders; 2002: 407 - 413.
2. British Herbal Pharmacopoeia, Published by the British Herbal Medicine Association, Bournemouth: Megaron Press; 1983: 66 - 67.
3. معاونت غذا و داروی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی. دارونامه رسمی ایران. چاپ دوم. تهران، ۱۳۷۹: ۱۷۳ - ۱۷۱.
4. Robbers JE, Speedie MK, Tyler VE. Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1996: 86.
5. Martindale, 32nd ed., London: Pharmaceutical Press; 1999: 425 - 426.

