

نوروپاتی دارویی

دکتر ناهید نبات دوست: کارشناس امور دارویی

به‌طور شایعی با مرگ سلولی همراهند. نوروپاتی‌های همراه با دمی‌لیناسیون معمولاً شیوع اندکی داشته و با داروهای خاصی نظیر پره‌گزیلین و آمیودارون رخ می‌دهند. در برخی موارد مثل نوروپاتی ناشی از آمیودارون، ممکن است اختلال به شکل یک نوروپاتی حاد مشابه «سندرم گیلن-باره» (Guillain-Barre syndrome) شروع شده و به‌عنوان یک اثر دارویی شناسایی نگردد.

داروهایی مثل کولشی سین، مترونیدازول، سورامین و داپسون با دژنراسیون آکسونال حسی - حرکتی همراهند. برخی داروها مثل میزونیدازول، سولفاسالازین، دی‌سولفیرام، نیتروفوران‌تویین و تاکرولیموس بر اعصاب حرکتی تاثیر می‌گذارند. هم‌چنین املاح طلا، آنالوگ‌های نوکلئوزید، تاکسان‌ها و گانگلیوزیدها نیز ترجیحاً اعصاب حرکتی را

درمان‌های دارویی می‌توانند بر اجزای مختلف سیستم عصبی تاثیر گذاشته و منجر به نوروپاتی شوند. نوروپاتی ناشی از داروها به‌طور شایعی با دژنراسیون آکسونال همراه بوده و این پدیده معمولاً هفته‌ها یا ماه‌ها پس از تماس با دارو رخ داده و ممکن است علی‌رغم قطع دارو ادامه یابد. در بیشتر موارد، بررسی‌های حساس الکتروفیزیولوژیکی می‌توانند وجود نوروپاتی را قبل از شروع علائم بالینی نشان داده و به تشخیص زودرس و پیشگیری از بروز عارضه کمک کنند. به‌طور مثال وقتی درجه دژنراسیون آکسونال ناشی از وین کریستین خفیف باشد، ترمیم کامل امکان‌پذیر است، اما وقتی تا حد آسیب عقده ریشه خلفی* (DRG) پیشروی کند، منجر به آپوپتوزیس عصبی و نهایتاً نوروپاتی حسی شدید و معمولاً غیرقابل برگشت می‌شود. سپس پلاتین و سورامین

گرفتار می‌سازند. داروهایی نظیر پنی‌سیلامین، تالیدومید، هیدرالازین، فنی‌توین، ویدارابین و ایزونیاژید یک نوروپاتی حاد شبه «سندرم گیلن-باره» ایجاد می‌کنند.

پیریدوکسین و آکالوئیدهای وینکا از داروهایی هستند که ترجیحاً رشته‌های بزرگ را گرفتار می‌کنند. در حالی که داروهایی چون آمیودارون، پرهگزیلین، تاکرولیموس، کلروکین و سورامین می‌توانند موجب نوروپاتی همراه با دمیلینه شدن عصب شوند. سیس‌پلاتین، کاربوپلاتین و گاهی سورامین با نوروپاتی حسی همراه می‌باشند.

بیشتر مطالعات در نوروپاتی‌های دارویی بر بهبودی یا پیشگیری از نوروپاتی بدون تغییر و اصلاح اثربخشی داروها متمرکز شده است. این امر خصوصاً در مورد داروهای ضدتئوپلاسم و ضدترترو ویروس‌ها که در درمان بیماری‌های تهدید کننده زندگی کاربرد دارند، صادق است. این مقاله به بررسی نوروپاتی ناشی از داروهایی که این عارضه با آنها شایع و محدود کننده کاربرد درمانی آنهاست، اختصاص یافته است.

نوروپاتی ناشی از داروهای ضدسرطان

تعدادی از این داروها منجر به نوروپاتی قابل توجهی می‌شوند که مهم‌ترین آنها در زیر شرح داده شده‌اند. این داروها معمولاً موجب نوروپاتی آکسونال وابسته به دوز می‌شوند.

وین کریستین (Vincristine)

وین کریستین از آکالوئیدهای وینکاست که در ترکیب با سایر داروها در درمان تومورهای سفت (Solid)، لنفوم و لوسمی به‌کار می‌رود. این

دارو از طریق پیوند با توبولین، موجب وقفه پلیمریزاسیون آن در میکروتوبول‌ها و نهایتاً وقفه میتوز در متافاز می‌شود. به‌نظر می‌رسد این مکانیسم می‌تواند چگونگی ایجاد آکسونوپاتی انتهایی ناشی از دارو را نیز توجیه نماید.

Topp و همکاران تغییرات فراساختاری در چهارچوب سلولی آکسون‌های بزرگ میلینه و تجمع نوروفیلان‌ها در اعصاب عقده حسی خلفی را اثبات نموده‌اند. همچنین گزارشاتی وجود دارد که برخی نوروپاتی‌های ارثی ممکن است به دنبال تجویز وین کریستین تشدید شوند.

پاکلیتاکسل Paclitaxel

پاکلیتاکسل یک تاکسویید مشتق از درخت سرخدار برگ کوچک *Taxus brevifolia* می‌باشد که برای درمان تومورهای سفت نظیر کارسینوم تخمدان و پستان و سرطان non-small cell ریه به‌کار می‌رود. مکانیسم اثر آن نیز همانند آکالوئیدهای وینکا به پیوند یافتن با توبولین نسبت داده شده است. پاکلیتاکسل به‌عنوان درمان کمکی در سرطان node-positive پستان نیز به‌کار می‌رود ولیکن اثربخشی آن به‌علت بروز آکسونوپاتی انتهایی، ترجیحاً حسی و دردناک وابسته به دوز محدود می‌شود. موارد نادر نوروپاتی‌های جمجمه‌ای، اختلال کارکرد اعصاب خودکار و گرفتاری اعصاب حرکتی نیز گزارش شده است. به‌نظر می‌رسد درمان با گلوتامین علایم بالینی اختلال حسی و پیشرفت بالینی نوروپاتی را در بیماران دریافت کننده پاکلیتاکسل کاهش می‌دهد، ولی ارزیابی نقش آن مطالعات بیشتری را می‌طلبد. اثر مشابهی به

تجویز هم‌زمان فاکتور مهارای لوسمی (سیتوکینی که موجب رشد مجدد پس از آسیب عصبی در مدل‌های حیوانی می‌شود) به پاکلیتاکسل نیز نسبت داده شده است.

سیس پلاتین Cisplatin

سیس پلاتین داروی موثری جهت درمان بدخیمی‌های تخمدان و small cell ریوی است ولی اثر آن به علت ایجاد مسمومیت کلیوی، گوش‌ی و نوروپاتی حسی محدود می‌شود.

در یک مطالعه نشان داده شد سال‌ها پس از درمان با سیس پلاتین (متوسط ۱۵ سال) حدود ۲۸ درصد بیماران مبتلا به نوروپاتی غیر علامتی، ۲۸ درصد نوروپاتی علامتی و ۶ درصد نوروپاتی ناتوان کننده بودند. نظیر سایر داروهای ضدنئوپلاسم، نوروتوکسیسیته ناشی از سیس پلاتین نیز معمولاً تجمعی و وابسته به دوز می‌باشد. مکانیسم دقیق سمیت سیس پلاتین روشن نیست، هر چند نشان داده شده که به صورت *in vitro* انتقال سریع آکسونال را کاهش داده و آپوپتوزیس را در سلول‌های عقده ریشه خلفی (DRG) تحریک می‌کند. اخیراً نقش حفاظتی فاکتور رشد عصب** (NGF) و بهبودی *in vivo* نوروپاتی ناشی از سیس پلاتین توسط این فاکتور و کاهش سمیت ناشی از دارو در مدل‌های حیوانی توسط فاکتور رشد گلیال II از طریق حفظ سلول‌های شوان Schwann و سلول‌های اعصاب محیطی نیز به اثبات رسیده است.

سورامین Suramin

سورامین جایگاه مهمی در شیمی درمانی سرطان متاستاتیک پروستات دارد. این دارو هم‌چنین یک مهارکننده قوی ترانس کریپتان

معکوس است، هر چند سودمندی محدودی در بیماران مبتلا به HIV نشان داده است. کاربرد درمانی آن در سرطان پروستات نیز به علت نوروتوکسیسیته شدید محدود می‌شود.

سورامین شدیداً قطبی بوده و از سد خونی - مغزی عبور نمی‌کند، بنابراین سمیت سیستم عصبی مرکزی مشکل قابل توجهی در درمان محسوب نمی‌شود، با این حال نوروپاتی محیطی به وفور رخ می‌دهد. این عارضه هم به صورت نوروپاتی آکسونال و هم به شکل علائم حاد و شدید شبیه «سندرم گیلن - باره» مشاهده شده است. بیوپسی عصب ماهیچه ساق، دژنراسیون آکسونال و ارتشاح لنفوسیتیک را در برخی بیماران نشان داده است. در مطالعات انسانی، تمایز سمیت محیطی سورامین از نوروپاتی‌های مربوط به سرطان مشکل بوده است. با دوزهای اندک سورامین، نوروپاتی حسی - حرکتی ۲ ماه پس از شروع درمان مشاهده شده است. در کل نتایج مطالعات حاکی از آن است که سورامین معمولاً موجب دژنراسیون آکسونال وابسته به دوز شده و شواهد نوروپاتی توأم با دمیالیناسیون نادر می‌باشد. سورامین اثرات متنوعی در سطح سلولی دارد و گیرنده‌های فاکتورهای رشد میتوژنیک از جمله گیرنده فاکتور رشد محیطی، گیرنده فاکتور رشد مشتق از پلاکت، پیوند یافتن NGF با گیرنده با آفینیته زیاد NGF و گیرنده فاکتور رشد شبه انسولین I را بلوکه می‌کند. سورامین هم‌چنین موجب تجمع اجسام تیغی حاوی گلیکوزامینو گلیکان‌ها و اسفنگولیپیدها در اعصاب محیطی می‌شود. نوروتوکسیسیته ناشی از سورامین می‌تواند توسط دوزهای بالای NGF مهار شود.

داروهای ضد رترو ویروس Antiretroviral treatments

نوکلئوزیدهای مهارکننده ترانس کریپتاز معکوس*** (NRTIs) هنوز هم درمان اصلی HIV هستند. زالسیتابین (Zalcitabine)، دیدانوزین (didanosine)، استاودین (Stavudine) و لامویدین (Lamivudine) با پلی نوروپاتی انتهایی قرینه و دردناکی همراهند. از آنجا که HIV و اختلالات مربوطه می توانند موجب نوروپاتی محیطی نیز شوند، غالباً تمایز بین نوروپاتی دارویی از نوروپاتی ناشی از خود بیماری مشکل است. نوروپاتی محیطی ناشی از این داروها شروع ناگهانی تری داشته و دردناک تر از نوروپاتی همراه با HIV می باشد. در مطالعات انسانی، زالسیتابین در بیش از ۳۰ درصد بیماران موجب نوروپاتی محیطی آکسونال حسی - حرکتی دردناک و وابسته به دوز می شود. شروع نوروپاتی معمولاً بستگی به شروع درمان با NRTIs داشته و بعد از قطع دارو بهبود می یابد و شیوع آن در درمان ترکیبی بیشتر است. در مطالعات حیوانی و انسانی، علاوه بر دژنراسیون متغیر آکسونال، شواهدی مبنی بر شکافتگی میلین به دست آمده است و به نظر می رسد این داروها با تخلیه DNA میتوکندری عصب موجب نوروپاتی می شوند. در مورد مکانیسم نورو توکسیسیته ناشی از NRTIs نظریاتی ارائه شده است، از جمله این که کاهش DNA میتوکندریایی در سلول های PC-12 و کاهش مقادیر استیل کارنی تین در بیماران تحت درمان با دیدانوزین و مبتلا به نوروپاتی اثبات شده است. آنالوگ های دی داکسی نوکلئوزید توسط ایزوفرم های تیمیدین کیناز،

فسفریله می شوند و بنابراین با سوبستراهای طبیعی ترانس کریپتاز معکوس HIV رقابت نموده و موجب خاتمه دادن به رشد زنجیره DNA می شوند. NRTIs همچنین به طور انتخابی بر DNA- γ پلیمرز تاثیر می کنند که آنزیم مورد نیاز برای رپلیکاسیون DNA میتوکندریایی محسوب می شود که نتیجه نهایی آن کاهش DNA میتوکندریایی و آنزیم های رمزگردان DNA میتوکندری می باشد. بهبودی علایم نوروپاتی با مصرف L-استیل کارنی تین از فرضیه سمیت میتوکندریایی به عنوان مکانیسم نوروپاتی این داروها حمایت می کند. فیالوریدین (Fialuridine) موجب نوروپاتی ماندگارتر و سمیت کبدی شدیدتر همراه با آسیب غیرقابل برگشت DNA میتوکندری در برخی بیماران می شود. زالسیتابین، دیدانوزین و استاودین تاثیر ویژه ای بر آکسون ها و سلول های شوان Schwan نشان داده اند، در حالی که زیدویدین (Zidovudine) به طور خاص بر میتوکندری عضله اسکلتی تاثیر می گذارد. این اختلاف ممکن است در ارتباط با آفینیتیه نسبت به ایزوفرم های خاص تیمیدین کیناز باشد.

تاکرولیموس Tacrolimus

تاکرولیموس (FK 506) داروی ایمنوساپرسیو جدیدی است که به طور گسترده ای جایگزین مصرف سیکلوسپورین در دریافت کنندگان عضو پیوندی شده است. این دارو یک آنتی بیوتیک ماکرولیدی است که توسط Streptomyces tsukubaensis تولید می شود. کمپلکس حاصل از اتصال دارو به یک پروتئین ۱۲ کیلو دالتونی موجب مهار فعالیت

کالسی نورین و کاهش در سنتز انترلوکین II و پرولیفراسیون T-cell و نهایتاً تضعیف ایمنی می‌شود. چندین گزارش در مورد نوروپاتی محیطی ناشی از تاکرولیموس در منابع علمی وجود دارد، اما این موارد در مقایسه سمیت بسیار شایع‌تر سیستم عصبی مرکزی و لکوانسفالوپاتی قابل برگشت نادر می‌باشد.

نتایج مطالعات مختلف حاکی از بروز آکسونوپاتی حرکتی و نوروپاتی محیطی همراه با دمیلیناسیون توسط تاکرولیموس می‌باشد و مطالعات الکتروفیزیولوژیکی نیز آسیب دیدگی میلین را اثبات کرده‌اند. این بیماران به ایمنوگلوبین وریدی یا پلاسما فرزیس پاسخ می‌دهند که نشانگر یک پاسخ با واسطه ایمنی است. مکانیسم دقیق نوروپاتی ناشی از تاکرولیموس روشن نیست، با این حال دمیلیناسیون با واسطه ایمنی ممکن است در ارتباط با تاثیرات تاکرولیموس بر فعالیت T-cell یا تغییر دادن زیر مجموعه‌های T-cell و افزایش تعامل T-cell با اتوانتی ژن‌ها باشد. اثبات این مدعا در ارتباط با شناسایی یک نوریت آلرژیک ناشی از دوزهای اندک سیکلوسپورین A می‌باشد که اثر مشابه با تاکرولیموس بر زیر مجموعه‌های T-cell دارد.

زیر نویس‌ها

- * Dorsal Root ganylion
- ** Nerve Growth Factor
- *** Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

منبع

Peltier AC, Russell JW. Recent advances in drug-induced neuropathies, Curr opin Neurol. 2002; 15: 633-638.

