

# گزارش‌های دارویی

ترجمه: دکتر ناهید نیات‌دوست: کارشناس امور دارویی

## مهار انسفالومیلیت خودایمن توسط مینوسایکلین

مولتیل اسکلروزیس (MS) یک بیماری التهابی مزمن دمیینه کننده CNS است که معمولاً با دوره عود و بهبودی و متعاقباً افزایش دمیلیناسیون مزمن، آسیب آکسونال غیرقابل برگشت و ناتوانی نورولوژیکی پایدار همراه است. درمان‌های رایج مبتنی بر هدفگیری اجزای ایمونولوژیک بیماری می‌باشد.

اخیراً Popovic و همکاران در آلمان اثرات مینوسایکلین را در درمان انسفالومیلیت آلرژیک تجربی EAE (مدل حیوانی MS) مورد مطالعه قرار داده‌اند. در این مطالعه، مینوسایکلین هیدروکلرید در آب مقطر یا سالین بافره شده یا فسفات حل شده و روزانه به صورت تزریقات

داخل صفاقی در دوزهای ۴۵mg/kg وزن بدن موش صحرایی تجویز شد و نشان داده شد به طور قابل توجهی پیشرفت بیماری را محدود می‌کند. مینوسایکلین اثرات مختلف ضدالتهابی دارد که شامل مهار متالوپروتئیناز ماتریکس (MMPs)، عامل نکروز کننده (TNF) و نیتریک اکسید سنتتاز قابل القا (iNOS) یعنی فاکتورهای دخیل در پاتوفیزیولوژی MS و EAE می‌باشد. در این مطالعه مینوسایکلین فعالیت میکروگلیال و دمیلیناسیون را در صورت تجویز پس از شروع بیماری کاهش داد.

اثر درمانی آن به تغییر و جابجایی پاسخ ایمنی از Th-1 به Th-2 در سیستم محیطی و قطع فرآیند التهاب در CNS نسبت داده شده است. درمان مداوم با مینوسایکلین منجر به افزایش

سنتز IL-10 و کاهش تولید TNF- $\alpha$  می‌شود در حالی که کمترین اثر را بر سنتز IFN- $\gamma$  پلود. مینوسایکلین موجب تغییر و جابجایی در کاربرد ایزوتیپ ایمنوگلوبولین می‌شود. در بیماری‌های خودایمنی با واسطه T-cell، پاسخ‌های Th-1 و Th-2 به صورت آنتاگونیستی دوطرفه با خاصیت دوجانبه اثرات تنظیمی سیتوکین‌های مربوطه Th-1 (IL-12 و IFN- $\gamma$ ) و (IL-10-5IL-4IL) Th-2 دیده می‌شود. جابجایی در توازن پاسخ ایمنی به نفع پاسخ‌های شبه Th-2 با کاهش فعالیت بیماری در مدل‌های EAE همراه است. در مجموع به نظر می‌رسد مینوسایکلین به عنوان یک داروی ضدالتهاب با خواص نورولوژیکی می‌تواند روش درمانی جدیدی را در MS مطرح نماید. و علاوه بر MS می‌تواند در سایر اختلالات دمیلینه کننده نظیر آدرنولکو دیستروفی adrenoleuko dystrophy و سندرم گیلن - باره Guillain-Barré که در آن‌ها نیز دخالت T-cell و التهاب نقش کلیدی در پاتوژنز بیماری بازی می‌کنند، نیز به کار رود.

### درمان MS با هورمون حاملگی استریول

بیماران مبتلا به MS در طی حاملگی کاهش قابل توجهی را در عود بیماری تجربه می‌کنند. در این راستا Sicotte و همکاران، زنان غیرحامله مبتلا به MS را جهت بررسی اثرات هورمون حاملگی استریول تحت درمان با آن قرار دادند. مقایسه بیماران تحت درمان با استریول خوراکی ( $\text{Amg/day}$ ) با وضعیت قبل از درمان کاهش قابل توجهی را در ضایعات نشان داد که با قطع درمان به حد قبل از درمان برگشته و با تکرار درمان باز هم بهبودی قابل توجهی نشان داد. بر اساس این

نتایج یک بررسی گسترده کنترل شده با پلاسبو مورد نیاز است. از آنجا که همه درمان‌های رایج MS روش‌های تزریقی هستند، هدف این برنامه تحقیقی بررسی درمان ضدالتهابی هورمونی خوراکی و غیرتزریقی MS بود. در طول حاملگی یک تغییر ایمنی به صورت کاهش در پاسخ‌های Th-1 و افزایش در پاسخ‌های Th-2 وجود دارد. MS و سایر بیماری‌های خودایمن با واسطه Th-1 نظیر آرتریت روماتوئید در طی حاملگی بهبودی می‌یابند و در مورد MS این کاهش در سه ماهه اول چشمگیر است. ثابت شده است که حاملگی یک اثر حفاظتی در انسفالومیلیت خود ایمن تجربی (مدل حیوانی MS) در برخی گونه‌ها دارد. استریول، استروژنی است که توسط جفت ساخته می‌شود که در مورد غیرحاملگی میزان آن قابل ردیابی نیست. تجویز آن در موش‌های غیرحامله موجب بهبودی انسفالومیلیت و آرتریت ناشی از کلاژن شده است. هر چند درمان با پروژسترون به تنهایی بیماری‌های فوق‌الذکر را بهبودی نمی‌بخشد ولی موجب افزایش اثر حفاظتی استروژن‌ها در آرتریت ناشی از کلاژن می‌شود. اگر استریول برای مدت زمان طولانی تجویز شود، برای مقابله با هیپرپلازی اندومتريال باید در ترکیب با پروژسترون تجویز شود. داده‌های مطالعه حاضر شواهدی مبنی بر این که پروژسترون اثر سودمند استریول را آنتاگونیزه کند، نشان نداده است. با این حال مطالعات بیشتری برای ارزیابی اثرات درمانی استریول خوراکی در درمان MS چه به صورت تک درمانی یا ترکیب با سایر درمان‌های مبتنی بر جابجایی ایمنی نظیر گلاتیرام‌اسستاتات glatiramer acetate یا

واکسیناسیون گیرنده T-cell مورد نیاز است. همچنین علاوه بر کاهش قابل توجه در پاسخ Th-1 سایر اثرات محتمل استریول نظیر سایر مکانیسم‌های ایمنی، اثرات مستقیم بر سد خونی - مغزی و اثر بر سلول‌های ارگان هدف نظیر میکروگلیا باید در نظر گرفته شود.

### رابطه سیگار و قهوه با بیماری پارکینسون

Hernan و همکاران یک بررسی سیستمیک برای مشخص کردن رابطه بین کشیدن سیگار و نوشیدن قهوه با خطر بیماری پارکینسون (PD) را انجام داده‌اند. نتایج مربوط به سیگار مبتنی بر ۴۴ مطالعه کنترل موردی و ۴ مطالعه گروهی در مورد قهوه ۸ مطالعه کنترل موردی و ۵ مطالعه گروهی بوده است. نتایج این متآنالیز نشان می‌دهد خطر PD در بین سیگاری‌های عادی ۶۰ درصد کمتر از کسانی است که هرگز سیگار نمی‌کشند و در بین کسانی که عادت به نوشیدن قهوه دارند، ۲۰ درصد کمتر از کسانی است که اصلاً قهوه نمی‌خورند. هر فنجان اضافی قهوه در روز با کاهش خطر ۱۰ درصد همراه است، هر چند گستره این کاهش ممکن است با جنسیت تفاوت کند. با افزایش جمعی کشیدن سیگار (به ازای پاکت در سال) نیز این خطر کاهش می‌یابد. در بیشتر مطالعات اپیدمیولوژیکی قبلی نیز این رابطه معکوس مشاهده شده است و چندین مکانیسم برای توجیه این رابطه پیشنهاد شده است. سیگار کشیدن احتمالاً آزادسازی دوپامین را تحریک و گیرنده‌های نیکوتینیک را به واسطه نیکوتین در سطح پایین تنظیم می‌کند، آسیب رساندن رادیکال آزاد به سلول‌های نیکرال را

به واسطه کربن منوکسید مهار می‌کند و با مهار منوآمین اکسیداز B یا مهار رقابتی نوروتوکسین‌ها از آسیب عصبی ناشی از توکسین‌ها پیشگیری می‌کند.

کافئین ممکن است اثر تضعیفی آدنوزین بر انتقال دوپامینرژیک مغزی را با تنظیم در سطح پایین مستقیم گیرنده‌های آدنوزین A2a جبران نموده و ممکن است نوروتوکسیسیته ناشی از ۱ - متیل - ۴ - فنیل - ۱، ۲، ۳، ۶ - تتراهیدروپیریدین را مهار می‌کند.

با این حال در کنار هر گونه سودمندی سیگار در کاهش PD، اثرات آن بر سرطان، بیماری‌های قلبی، تنفسی و مرگ و میر ناشی از آن را نیز باید به‌خاطر داشت و از طرفی این که این رابطه معکوس به اثرات حفاظتی ترکیبات سیگار و کافئین مربوط است یا تغییرات رفتاری و مکانیسم‌های بیولوژیکی دیگری در آن دخالت دارند، نیازمند مطالعات بیشتری است.

### درمان سندرم فیبرومیالژی با ترکیبی از کوآنزیم Q<sub>10</sub> و عصاره جینکوبیلوبا

سندرم فیبرومیالژی (FMS) اختلال ناتوان کننده‌ای است که با درد عمومی عضلانی، اسکلتی و سفیدی منتشره در نواحی مختلف مشخص می‌شود. علائم ثانوی شامل خستگی عمومی، افسردگی، اختلال خواب، سردرد، ناپایداری و ازوموتور، ناراحتی گوارشی و پارستزی می‌باشد. FMS علاوه بر CNS، سیستم اسکلتی - عصبی محیطی را نیز گرفتار می‌سازد. شیوع آن ۲۰ - ۱۰ در هزار نفر جمعیت بزرگسال تخمین زده شده و حدود ۹۰ درصد بیماران را زنان تشکیل می‌دهند. علت FMS ناشناخته است

اما در ۲۵ درصد موارد در پی آسیب بافت نرم دیده می‌شود. درمان قطعی وجود ندارد و درمان با هدف بهبود علائم بر روش‌های توانبخشی نظیر فیزیوتراپی و ورزش و درمان دارویی با ضدافسردگی‌ها یا کورتیکوستروئیدها، انفوزیون موضعی بی‌حس‌کننده‌های موضعی، تجویز هورمون رشد یا روش‌های تغذیه‌ای برای بهبود عملکرد عضلانی - عروقی متمرکز شده است. اخیراً در انگلستان با این روش پیش فرض که برخی علائم FMS ممکن است ناشی از حضور بیش از حد رادیکال‌های آزاد اکسیژن باشد، سودمندی مکمل‌های غذایی از جمله ترکیبی از کوآنزیم Q<sub>10</sub> (Ubiquinone) و عصاره «جینکوبیوبا» تحت بررسی قرار گرفته است. در این راستا ۲۵ داوطلب زن و مرد با تشخیص FMS در طرح مطالعاتی وارد شده و به صورت روزانه برای مدت یک دوره سه ماهه ترکیب دارویی شامل ۱۰۰ میلی‌گرم Q<sub>10</sub> به شکل کپسول ژلاتینی (Bio-Quinone Q<sub>10</sub>)<sup>R</sup> و قرص ۱۰۰ میلی‌گرمی جینکوبیوبا (Bio-Biloba)<sup>R</sup> با برنامه درمانی هم‌زمان دو کپسول Q<sub>10</sub> و دو قرص جینکوبیوبا را دریافت نمودند و فرم‌های ثبت‌شده را قبل از شروع درمان و در فواصل هر ۴ هفته تکمیل نمودند. نتایج، تفاوت چشم‌گیری را در کیفیت زندگی نسبت به شروع درمان نشان داد. ۶۴ درصد بیماران ادعا کردند نسبت به قبل از درمان بهتر شده‌اند و تنها ۹ درصد احساس وخامت بیماری را گزارش نمودند، عوارض جانبی درمان حداقل بود. مطالعات بیشتری برای ارزیابی دقیق سودمندی و مکانیسم اثر این ترکیبات مورد نیاز است و در این رابطه طرح‌ریزی برنامه‌های کنترل‌شده‌ای در دست اجراست.

## ویتامین E و زوال شناختی

مکانیسم‌های اکسیداتیو ممکن است نقش مهمی در بیماری‌های نورودژنراتیو نظیر آلزایمر و پارکینسون داشته باشند. مغز به علت مصرف زیاد اکسیژن، و فور غشاهای لیپیدی که به راحتی اکسیده می‌شوند و حضور نسبتاً اندک آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در مقابل آسیب رادیکال‌های آزاد آسیب‌پذیرتر است. به نظر می‌رسد واکنش‌های اکسیداتیو ناشی از انواع اکسیژن واکنش‌گر عامل دژنراسیون عصب باشد. مواد غذایی آنتی‌اکسیدان نظیر ویتامین E، ویتامین C و کاروتن با مهار فرآیندهای مختلف از قبیل پراکسیداسیون لیپید، تولید انواع اکسیژن واکنشگر، آپوپتوزیس، اختلال عملکرد میتوکندریایی، آسیب سیتوتوکسیک به غشاهای سلولی و آسیب اکسیداتیو پروتئین‌ها و DNA با آن مقابله می‌کنند. برای بررسی این مسئله که آیا رژیم غذایی حاوی آنتی‌اکسیدان می‌تواند از زوال شناختی قبل از شروع بیماری پیشگیری کند یا این که تنها پیشرفت بیماری را به تاخیر می‌اندازد، Morris و همکاران مطالعه‌ای را روی ۲۸۸۹ بیمار سفید پوست و سیاه پوست با متوسط سن ۷۳/۹ سال از ۱۹۹۳ تا ۲۰۰۰ انجام دادند و تغییرات شناختی را با استفاده از ۴ آزمون شناختی در هنگام شروع مطالعه و ۳ سال بعد برای همه شرکت‌کنندگان و هر ۶ ماه برای ۲۸۸ نفر که به صورت تصادفی انتخاب می‌شدند، انجام دادند. نتایج این مطالعه حاکی از آن است که مصرف ویتامین E به صورت غذا یا مکمل‌ها با کاهش زوال شناختی ناشی از پیری همراه است و در این گزارش بیشترین کاهش در میزان زوال شناختی در بین افرادی مشاهده شد که بیشترین

مصرف ویتامین E را داشتند. برعکس، رابطه‌ای بین زوال شناختی و مصرف کاروتن ثابت نشده و شواهد مبنی بر رابطه آن با ویتامین C نیز محدود بوده است.

### استاتین‌ها و خطر پلی‌نوروپاتی

چندین گزارش موردی و یک مطالعه اپیدمیولوژیک در مورد اثرات زیانبار استاتین‌ها بر سیستم عصبی محیطی وجود دارد. در این راستا Gaist و همکاران در دانمارک با بررسی موارد ثبت شده پلی‌نوروپاتی ایدیوپاتیک در یک دوره ۵ ساله (از ۱۹۹۴ تا ۱۹۹۸) در مصرف کنندگان استاتین‌ها به این نتیجه رسیدند که مصرف طولانی مدت این داروها ممکن است به‌طور قابل توجهی خطر پلی‌نوروپاتی را افزایش دهد. طبق این مطالعه، خطر بروز پلی‌نوروپاتی ایدیوپاتیک در مصرف طولانی مدت استاتین‌ها ۱۴-۴ برابر بیشتر از گروه کنترل می‌باشد. در یک مطالعه قبلی در انگلستان این خطر ۲/۵ برابر برآورد شده بود.

ممکن است این سؤال پیش آید که نوروپاتی مشاهده شده در این بیماران احتمال دارد معلول عوامل دیگر ناشی از هیپرلیپیدمی باشد. اما در جواب این سؤال باید گفت علائم درد و تابلو بالینی نوروپاتی ناشی از هیپرلیپیدمی قابل مقایسه با نوروپاتی محیطی با درگیری فیبرهای کوچک می‌باشد، در حالی که در مورد استاتین‌ها به‌صورت نوروپاتی حسی - حرکتی آکسونال با درگیری فیبرهای بزرگ گزارش شده است.

مکانیسم دقیق ایجاد نوروپاتی ناشی از استاتین‌ها شناخته نشده است و به‌نظر می‌رسد یک اثر مربوط به گروه دارویی باشد. تداخل با

سنتز کلاسترول از طریق مهار HMG-COA ردوکتاز ممکن است عملکرد غشا عصبی را تغییر دهد، چرا که کلاسترول یک ترکیب فراگیر غشا سلولی در انسان است. استاتین‌ها همچنین به‌طور هم‌زمان سنتز ubiquinone (آنزیم کلیدی زنجیره تنفسی میتوکندری) را مهار می‌کند که این امر ممکن است مصرف انرژی عصب را بر هم زده و در نتیجه موجب نوروپاتی شود. تغییرات ساختمانی و عملکردی عصب با تماس طولانی مدت با استاتین‌ها می‌تواند با هر دو مکانیسم توجیه شود.

#### منابع

1. Popvic N, et al. Inhibition of autoimmune encephalomyelitis by a tetracycline. *Ann Neurol* 2002; 51: 215-223.
2. Sicotte NL, et al. Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. *Ann Neurol* 2002; 52: 421-428.
3. Hernan MA, et al. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking and the risk of parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 52: 276-284.
4. Director R. An open, pilot study to evaluate the potential benefits of coenzyme Q10 combined with Ginkgo biloba extract in fibromyalgia syndrome. *J Intern Med Res* 2002; 30: 195-199.
5. Morris MC, et al. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch Neurol* 2002; 59: 1125-1132.
6. Gaist D, et al. Statins and risk of polyneuropathy. *Neurology* 2002; 58: 1333-13336.

