

# مروری بر آرتمیزینین و اندوپروکسیدهای ضد مالاریا

ترجمه: نگهدار زارع

دانشجوی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

## خلاصه

بیماری مالاریا توسط گونه‌های تک‌یاخته پلاسمودیوم (*Plasodium*) ایجاد می‌گردد. این تک‌یاخته دارای میزبان واسط (پشه آنوفل ماده) می‌باشد که مرحله اسپوروژیت انگل در بین پشه و مرحله گامت زایی انگل مالاریا در بدن انسان سپری می‌شود. امروزه ۴۰ درصد جمعیت جهان در خطر ابتلا به این بیماری هستند. در شکل شدید بیماری مرگ و میر در حدود ۵۰-۲۰ درصد است.

بیماری ایجاد شده توسط گونه پلاسمودیوم فالسیپاروم (*P. falciparum*) خطرناکترین نوع مالاریا می‌باشد که مناسبانه در برخی نقاط جهان به درمان‌های معمول مقاوم شده است و احتیاج به یک داروی جدید، کاملاً ضروری به نظر می‌رسد. آرتمیزینین به‌عنوان یک داروی ضد مالاریای جدید، بسیار امیدوارکننده می‌باشد.

آرتمیزینین از برگ گیاه *Arthemisiaanua* به‌دست می‌آید و هنگامی که برای درمان یواسیر به‌کار رفت به اثر آن در تب‌های عودکننده پی بردند. مقدار آرتمیزینین در برگ‌های این گیاه دو درصد (وزن خشک) است. در مطالعات زیادی اثر مفید آرتمیزینین را در *P. falciparum* نشان داده‌اند.

در این مقاله به معرفی دیگر اندوپروکسیدها، شیمی و مکانیسم عمل و متابولیسم، سمیت، مطالعات بالینی آرتمیزینین پرداخته می‌شود.

## مقدمه

نظر می‌باشند، در حالی که در نسل دوم سعی بر حفظ پیوند اندوپروکسیدی در ساختمان دارو شده است.

مزایای اندوپروکسیدها با دیگر داروهای ضد مالاریا

۱ - عدم مقاومت متقابل (cross resistance) با دیگر داروهای ضد مالاریا

آرتمیزینین از نظر ساختمان شیمیایی یک لاکتون سزکویی‌ترین است که شامل یک پیوند اندوپروکسیدی (O-O) می‌باشد که در ترکیبات ضد مالاریا منحصر است.

از آرتمیزینین تاکنون دو نسل از ترکیبات جدید سنتز شده که دارای خصوصیات متفاوتی هستند، نسل اول اترهای استرهای لاکتون مورد

۲- سرعت بیشتر در پاکسازی خون از انگل و حذف تب

۳- با توجه به مصرف گسترده بالینی در نواحی مختلف دنیا تاکنون مقاومتی نسبت به این داروها گزارش نشده است.

#### معایب این دسته داروها عبارتند از:

- ۱- نیمه عمر پلاسمایی کوتاه
  - ۲- در درمان کوتاه مدت با اندوپروکسیدها میزان بالایی از عود بیماری وجود دارد.
  - ۳- بسیاری از این داروها (به خصوص نسل اول) بازدهی بدنی و فعالیت بیولوژی نامناسبی بویژه در مصرف به روش خوراکی دارند.
- نکته قابل ملاحظه در مورد این ترکیبات، آرتمیترین یک داروی Stage specific است که مرحله آخر انگل و تروفوزیت انگل به این دارو حساستر می باشند، در ضمن این دارو اثر کشنده بر روی گامت‌های پلاسمودیوم نیز دارد.

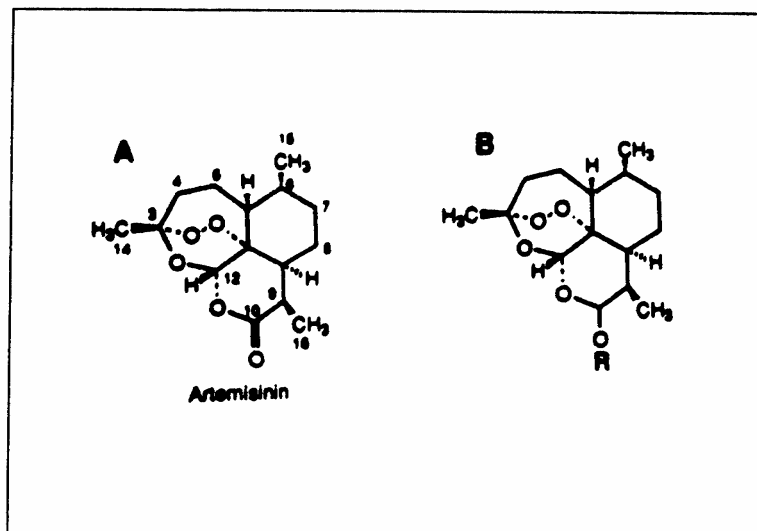
#### مشتقات نسل اول اندوپروکسیدها

آرتمیترین در سال ۱۹۷۲ توسط دانشمندان چینی برای اولین بار سنتز شد، آنها نشان دادند که این ماده در غلظتهای نانومول ( $10^{-9}$ ) علیه پلاسمودیوم فالسی پاروم در محیط آزمایشگاه مؤثر است.

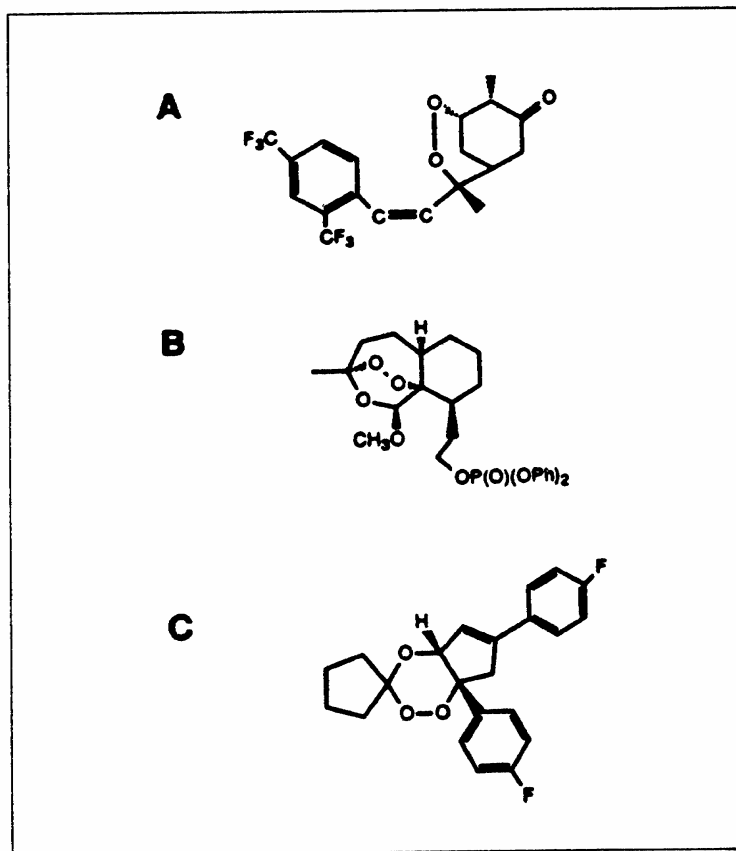
در این نسل مشتقات نسبتاً محلول در آب و روغن از آرتمیترین که حلالیت خوبی در آب و روغن ندارد سنتز گردید، آرت سونیت و آرت لینیت از مشتقات محلول در آب و آرت اتر و آرتم اتر از مشتقات محلول و روغن قابل بیان می باشند (شکل ۱).

#### نسل دوم اندوپروکسیدها

ترکیبات این نسل ضمن محفوظ نگه داشتن پیوند اندوپروکسیدی سعی بر این شده تا حد امکان مولکول ساده تر گردد (شکل ۲).



شکل ۱



شکل ۲

مشاهده شده که این داروها فقط در غشاهای آلوده به انگل (واکوئل غذایی، میتوکندری و...) تجمع می‌یابند و مرگ انگل توسط رادیکال‌های آزاد صورت می‌گیرد. (رادیکال‌های اکسیژن و کربن) این امر هم در محیط آزمایشگاه و هم در بدن انسان ثابت شده است.

آرتمیزینین علاوه بر تولید رادیکال اکسیژن دارای یک ویژگی منحصر به فرد است که طی واکنش کاتالیز گردیده با آهن، تولید کربن

این مشتقات پایداری و یا اثر ضد مالاریایی بیشتری از خود نشان می‌دهند.

#### مکانیسم عمل

غلظت موثر آرتمیزینین و مشتقاتش علیه p-f در حد نانومول است، در حالی که غلظت سمی برای سلولهای پستاندار میزبان در حد هزار برابر است که یکی از دلایل این اختلاف جذب بیشتر دارو توسط انگل می‌باشد. در مطالعات ultrastructural autoradiography

رادیکال می‌کند.

شکستن پل اندروکسیدی شامل انتقال یک الکترون از آهن ( $Fe^{2+}$ ) می‌باشد و سپس یک واکنش درون مولکولی باعث تولید رادیکال کربن می‌شود که یک عامل آلکیله کننده قوی است.

بدین ترتیب آرتمیزینین هم با مولکول Heme واکنش می‌دهد و هم باعث آلکیله کردن پروتئین‌های دیگر می‌گردد. آرتمیزینین احتمالاً با مولکول Heme در انتقال بین هموزین و هموگلوبین یا با آهن آزاد شده در محیط اسیدی و اکوئل غذایی واکنش می‌دهد.

واکنش قابل توجهی بین آرتمیزینین و چندین پروتئین که گلبولهای قرمز آلوده به پلاسمودیوم فالسی پاروم در معرض آن قرار دارند، وجود دارد.

از مطالعات میکروگراف شواهدی بر آسیب رسیدن به میتوکندری و شبکه آندوپلاسمی صاف انگل مالاریا توسط آرتمیزینین و

مشتقاتش به دست آمده است.

خلاصه این‌گونه به نظر می‌رسد که اثر ضد مالاریایی اندروکسیدها طی دو مرحله صورت می‌گیرد (شکل ۳):

۱- تولید رادیکال آزاد به کمک Fe (آهن) یا Heme و حد واسط آلکیله کننده

۲- واکنش این حد واسط با پروتئینهای متصل به غشای آلوده به مالاریا

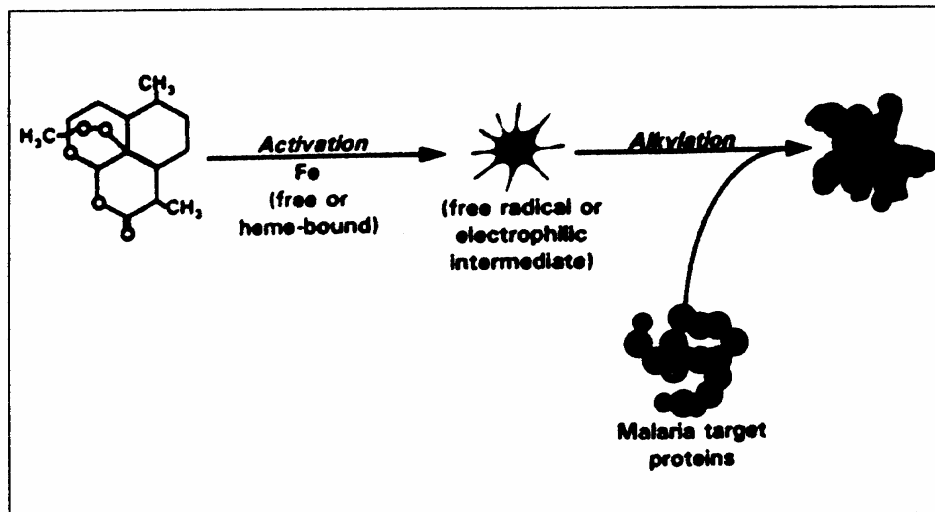
این داروها با دیگر تولید کننده‌های رادیکال دو وجه تمایز مهم دارند:

۱- تولید رادیکالهای کربن

۲- داشتن پروتئین هدف اختصاصی

### متابولیسم و فارماکوکینتیک

آرتمیزینین و مشتقاتش در کبد متابولیزه شده و بعضی از این مشتقات به متابولیت فعال و بعضی به متابولیت‌های غیر فعال تبدیل می‌گردند.



شکل ۳

اثر عبور اول کبدی بر روی این داروها قابل توجه است به عنوان مثال بازدهی بدنی فرم خوراکی نسبت به فرم تزریقی درون ماهیچه‌ای (IM) در حدود ۳۲ درصد است.

فرم تزریقی درون ماهیچه‌ای (IM) بالاترین نسیمه عمر در بدن را دارد. میزان اتصال آرتیمیزینین به پروتئین‌های پلاسما بالا است (۷۰ تا ۸۰ درصد) به طور عمده به پروتئین فاز حاد ( $\alpha_1$ -acid glyoprotein) متصل می‌شود.

### سمیت

مشاهدات بالینی هیچ گونه سمیتی را برای آرتیمیزینین و مشتقاتش در دوز درمانی نشان نداده است. هر چند در دوزهای بالای یک‌سری اثرات سمی بر روی سیستم عصبی ایجاد کرده است.

احتمالاً سمیت این ترکیبات مانند مکانیسم عمل آنها وابسته به آهن است، با این وجود و با توجه به استفاده گسترده آرتیمیزینین در برخی نقاط جهان هنوز سمیت خاصی در غلظت‌های درمانی گزارش نگردیده است.

### کارآیی (Efficacy)

آرتیمیزینین و مشتقاتش می‌توانند در خط اول درمان مالاریای ساده قرار بگیرند در این حال سرعت عمل مناسبی دارند. در درمان مالاریای پیچیده که هدف درمان زنده نگه داشتن بیمار است این داروها باعث کاهش زمان پاک‌سازی انگل و کاهش زمان پاک‌سازی تب در بیماران می‌شوند، هر چند اطلاعات زیادی در مورد کاهش میزان مرگ و میر بیماران توسط این داروها در دست نیست.

### نتیجه

آرتیمیزینین و مشتقات آن داروهای ضد مالاریای مهم و مفیدی هستند که از جنگ جهانی دوم شناخته شدند، هر چند مسیر رسمی و علمی را طی نکرده‌اند، مصرف آنها به خصوص در مورد پلاسمودیوم فالسی پاروم مقاوم به چند دارو، رو به گسترش است. این دارو دارای دو نسل از مشتقات می‌باشد که به‌ویژه نسل اول محدودیت‌هایی چون میزان عود مجدد بالا و بهره‌دهی بدنی کم دارند.

برای رفع این مشکل (عود مجدد) از توأم درمانی باید استفاده کرد.

مصرف ناقص، نامنظم و خودسرانه این دارو منجر به ایجاد مقاومت در انگل می‌گردد. بنابراین مصرف آن در نقاطی که مالاریا به داروهای دیگر مقاوم نیست توصیه نمی‌شود.

به طور خلاصه این داروها روزنه امیدوارکننده‌ای به سوی درمان مالاریای مقاوم به چند دارو را به روی بشر گشوده‌اند و در آینده شاهد مصرف هر چه بیشتر این داروها به خصوص نسل دوم آنها خواهیم بود.

### تشکر

از استاد گرامی جناب آقای دکتر محمد آزادبخت مدیر گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی شیراز و همچنین آقای علی‌اکبر سجادیان که در امر تهیه این مقاله صمیمانه مرا یاری نمودند تشکر و قدردانی می‌گردد.

منبع:

1. Meshnik SR, Tylor TE. Artemisinin and the Antimalarial endoperoxides; From herbal remedy to targeted chemotherapy. J Microbiol Rev. 1996; 332: 301-315.