

## درمان فارماکولوژیک ترومای سیستم عصبی مرکزی

ترجمه: دکتر عباس کبریایی زاده، دکتر کامبیز سلطانی نژاد

گروه سم‌شناسی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### خلاصه

ضایعات ترومایی وارده به مغز و نخاع که سبب آسیب بافتی می‌شوند در پاره‌ای موارد موجب آغاز آبشاری از تغییرات بیوشیمیایی می‌شوند. با مهار یک یا چند بخش از این واکنشها می‌توان از ایجاد پاسخهای مخرب تاخیری جلوگیری نمود. در این مقاله مروری اجمالی بر مهم‌ترین داروهای مورد استفاده در دارو درمانی ترومای CNS شامل کورتیکواستروئیدها، آنتی‌اکسیدانها، آنتاگونیست‌های گیرنده‌های اپیویدی، مسدودهای کانال‌های کلسیم، آنتاگونیست‌های گیرنده گلوتامات، تغییر دهنده‌های فعالیت منوآمین‌ها، هورمون آزاد کننده تیروتروپین و آنالوگهای TRH، تغییر دهنده‌های پاسخهای ایمنی- التهابی و فاکتورهای رشد عصبی می‌شود. شناسایی مکانیسم دقیق این ترکیبات، دارودرمانی مؤثر ترومای CNS را در آینده امکان‌پذیر می‌سازد.

### مقدمه

امروزه ثابت شده است که بخشی از آسیب‌های بافتی ناشی از تروماهای وارده به مغز و نخاع در نتیجه آغاز آبشاری از وقایع بیوشیمیایی و متابولیک می‌باشد. شناسایی چنین پاسخهای ثانویه مخربی موجب پیشرفت درمانهای دارویی به شکل منطقی از طریق آنتاگونیته نمودن یک یا چند بخش از این پاسخهای ثانویه می‌گردد. به علاوه مشخص شده است که سیستم عصبی نیز یک سری فرآیندهایی را در پاسخ به تروما آغاز می‌کند که دارای خاصیت محافظت عصبی می‌باشند. بنابراین دارو درمانی در آینده احتمالاً شامل راهبردهایی جهت تسهیل این پاسخهای درون‌زا می‌باشد.

### پاسخهای ثانویه مخرب

شکستن لیپیدها و فعالیت فسفولیپازها، از جمله نخستین تغییرات بیوشیمیایی قابل اندازه‌گیری بعد از تروما است. در دقایق اولیه، ترومای مکانیکی وارده به غشاهای سلولی موجب آزاد سازی اسیدهای چرب اشباع نشده می‌گردد. اسیدهای چرب اشباع نشده، به ویژه اسید آراشیدونیک و متابولیت‌های سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز آن، به تنهایی توانایی ایجاد آسیب بافتی را دارا می‌باشند. این متابولیتها نظیر تروموکسانها و پپتیدولکوترینها همان طور که در پاسخهای التهابی مؤثر هستند، ممکن است سبب کاهش جریان خون بافتی متعاقب تروما شوند. محصولات ناشی از فسفولیپاز ممکن است با منیزیم شلات داده و این امر منجر به کاهش میزان منیزیم آزاد درون سلولی و انرژی سلولی

می‌شود. در نتیجه فعالیت فسفولیپاز A2، عامل فعال‌کننده پلاکتی (PAF) تشکیل می‌گردد که ممکن است در ایسکمی و تغییرات التهابی بعد از تروما دخیل باشد؛ هیدرولیز فسفولیپیدها نیز موجب آزادسازی رادیکالهای آزاد می‌شود که از طریق پراکسیداسیون فسفولیپیدهای غشا در ایجاد آسیب بافتی دخیل هستند؛ این لیپیدها و تغییرات انرژی زیستی ممکن است از طریق افزایش نفوذپذیری سدیم و کلسیم موجب تغییر در هموستاز یونی شوند. ۵ تا ۱۰ دقیقه بعد از تروما افزایش قابل ملاحظه‌ای در میزان اسید آمینه‌های تحرکی به‌ویژه گلوتامات گزارش گردیده است. مطالعات *in vivo* و *in vitro* نشان داده‌اند که اسید آمینه‌های تحرکی از طریق گیرنده‌های N-methyl D-aspartate (NMDA) و hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate (AMPA) - 3 - amino -  $\alpha$  - kainate سبب تخریب نورونی می‌شوند. فعال‌گشتن این گیرنده‌ها موجب افزایش میزان کلسیم و سدیم درون سلولی می‌شود. افزایش کلسیم درون سلولی احتمالاً از طریق چند مکانیسم از جمله القای پروتئازها، لیپازها و اندونوکلازها سبب مرگ سلولی می‌گردد.

بین ۵ تا ۳۰ دقیقه بعد از تروما، افزایشی در بیان ژنهای دخیل در پاسخهای حاد اولیه نظیر c-fos دیده می‌شود. این محصولات پروتئینی همانند عوامل نسخه برداری عمل کرده، موجب فعال‌گشتن سنتز سایر پپتیدهای تنظیمی که در پاسخهای آسیب رسان تاخیری موثر هستند، می‌شوند.

در مطالعات *in vitro* نشان داده شده که PAF از طریق فعال نمودن نسخه برداری به‌واسطه پروتئین‌ها، احتمالاً پروتئین‌های fos و

jun می‌شود.

چندین ساعت بعد از تروما تغییراتی در میزان بعضی از پپتیدها و نوروترانسمیترها ملاحظه می‌گردد، از جمله در میزان اپیوید درون زای دینورفین که میزان تجمع آن در بافت بعد از تروما مرتبط با شدت آسیب می‌باشد. دینورفین احتمالاً باعث کاهش فزاینده جریان خون بافتی بعد از تروما شده و از طریق تسهیل فرایندهای exitoxic موجب تخریب بافت می‌شود.

تغییر در منوآمینهای مختلف نظیر ۵-HT هیدروکسی تریپتامین (5-HT) و استیل کولین نیز بعد از تروما مشاهده گردیده است. 5-HT در آسیب ثانویه دخالت داشته و میزان آن در انواع ضایعات ترومایی افزایش نشان می‌دهد و می‌تواند از طریق انقباض عروق و افزایش نفوذپذیری اندوتلیوم و فعال‌سازی پلاکتها باعث تخریب بافتی شود.

پاسخهای التهابی و ایمنی چند ساعت بعد از تروما آغاز گردیده و تا چند روز ادامه می‌یابند. این فرآیندها شامل آزادسازی میانجی‌های التهابی نظیر پروستاگلاندینها، پپتیدولکوترینها، عامل فعال‌کننده پلاکتی، سیتوکینها و کاینینها است که موجب القای میکروگلیاهای فعال و انفیلتراسیون لکوسیتها و پلاکتها آسیب‌های ترومایی سبب القای gliosis می‌شود، زیرا سلولهای گلپا در هموستاز و تنظیم pH و تنظیم سطح اسید آمینه‌های تحرکی نقش مهمی برعهده دارند.

تغییر در سلولهای گلپا بعد از تروما، مسبب ایجاد اسیدوز بافتی و افزایش اسید آمینه‌های تحرکی در بافت می‌باشد. افزایش فعالیت آنزیمهای لیزوزومی در آستروسیت‌های فعال گردیده مشاهده شده است. به‌علاوه ممکن است سلول‌های

گلیا موجب آزاد سازی عواملی گردند که باعث آغاز یا مهار رشد نورونی می شوند. ترومای سیستم عصبی مرکزی هم چنین می تواند سبب کاهش جریان خون، کاهش مصرف گلوکز و اکسیژن و انرژی زیستی سلول گردد.

#### راهبردهای داروشناختی

استروئیدها: استفاده از کورتیکواستروئیدها در درمان تجربی ترومای عصبی سابقه طولانی دارد. بیشتر مطالعات اخیر بر پایه آزمایشهای *in vitro* در مورد کاربرد دوزهای زیاد (مگا دوزهای) متیل پردنیزولون استوار است، نشان می دهد که چنین دوزهای بالایی بخوبی پراکسیداسیون لیپیدها را مهار می کند. در مدل های تجربی اثرات مفید قابل ملاحظه ای از کاربرد چنین دوزهای بالایی از متیل پردنیزولون گزارش شده است.

بر پایه این نتایج پیش بالینی، یک آزمون تصادفی چند مرکزی به منظور مقایسه اثر مگادوزهای متیل پردنیزولون با آنتاگونیست اپیویدی (نالوکسان) و دارونما در بیمارانی که مبتلا به آسیب نخاعی بودند انجام گرفت. نتایج حاکی از این بود که وقتی ۸ ساعت بعد از تروما درمان آغاز گردیده باشد، در بیماران طی یک سال، متیل پرونیزولون به طور معنی داری سبب بهبود تظاهرات نورولوژیک می شود اما هنگامی که درمان بیش از ۸ ساعت به تأخیر افتاد، متیل پردنیزولون نتایج قابل توجهی را ایجاد نمی کند. با توجه به مکانیسم درمانی فرض شده برای درمان با مگادوزهای پردنیزولون، سایر ترکیبات نیز جهت مهار پراکسیداسیون لیپیدی مورد ارزیابی قرار گرفتند. یک رده که اخیراً مورد توجه قرار

گرفته اند، ۲۱- آمینواستروئیدها هستند که تحت عنوان (lazaroids) نامیده می شوند و فاقد فعالیت گلوکوکورتیکویدی و مینرالوکورتیکویدی می باشند، اما در مهار پراکسیداسیون لیپیدی وابسته به آهن، مهارکننده های بسیار مؤثرتری نسبت به متیل پردنیزولون می باشند. مطالعات تجربی بر سودمندی ۲۱- آمینواستروئیدها دلالت دارند ولی نتایج بالینی در مورد آنها نامعلوم است.

#### آنتی اکسیدانها و جمع آوری کنندگان رادیکالهای آزاد

سطح انواع مختلفی از آنتی اکسیدانهای درون زانظیر ویتامین های E و C و A و کوآنزیم Q بعد از تروما کاهش می یابند.

این کاهش ظرفیت احیاکنندگی آندوزن ممکن است با افزایش پیشرفت پراکسیداسیون و تخریب غشای سلولی همراه باشد.  $\alpha$ -توکوفرول (ویتامین E) و آسکوربات (ویتامین C) به ویژه وقتی به صورت پیش درمانی مصرف شده باشند می توانند در مدل های تجربی در درمان ترومای عصبی مؤثر باشند. سایر ترکیباتی که به عنوان آنتی اکسیدان یا جمع کننده های رادیکال های آزاد عمل می کنند در مدل های آسیب عصبی دارای اثرات مفیدی بودند، نظیر دفروکسامین و سوپراکسید دیسموتاز.

آنتاگونیستهای عامل فعال کننده پلاکتی: تجویز داخل نخاعی PAF موشهای صحرایی موجب یک قلع وابسته به دوز همراه با کاهش میزان جریان خون نخاعی می شود. این اثر توسط سایر انانتیومرهای PAF یا پیش ساز آن LysoPAF که اثری بر گیرنده های PAF ندارد گزارش نگردید.

از این روی یک مکانیسم اختصاصی وابسته به گیرنده پیشنهاد می‌شود. درمان با یکی از آنتاگونیستهای PAF سبب مهار اثرات PAF روی جریان خون و اختلال در عملکرد حرکتی گردیده است. نتایج مطالعات نشان داده که درمان با آنتاگونیستهای PAF از چندین رده ساختمانی سبب بهبود ایسکمی یا آسیب مغزی می‌شوند.

**تعدیل کننده‌های متابولیسم آراشیدونیک اسید:** استفاده از مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز یا ترکیبی از یک مهارکننده ترمبوکسان سنتتاز به همراه یک آنالوگ پایدار از پروستاگلاندین<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) سبب کاهش ایسکمی بعد از تروما در آسیب نخاعی در گربه‌ها می‌شود. روش درمانی مشابهی نیز جهت بهبود حرکتی در مدل آسیب نخاعی گربه پیدا گردیده است. به هر حال اکنون چند پروستاگلاندین اولیگومریک وابسته به PGI<sub>2</sub> کشف شده‌اند که دارای اثرات حفاظتی در مدل‌های آزمایشگاهی می‌باشند.

**گانگلیوزیدها:** گانگلیوزیدها گلیکولیپیدهای حاوی اسید سیالیک هستند که در غشاهای سلولی یافت می‌شوند. مشاهده گردیده که درمان با گانگلیوزیدهای خارجی نظیر GM1 سبب آغاز رشد نورونی و بهبود رفتاری در مدل‌های مختلف آسیب CNS می‌شود.

گانگلیوزیدها در *In vitro* موجب کاهش آزادسازی اسید آمینه‌های تحریکی گردیده و شاید در تنظیم فعالیت پروتئین کیناز C مؤثر باشند. در مرحله یک آزمون بالینی GM1 در بیماران با آسیب نخاعی، نتایج به طور معنی داری نشان دهنده بهبودی حتی در بیمارانی که

تقریباً تا ۳ روز بعد از ضایعه درمان نشده‌اند، بوده است. البته مطالعات حیوانی و بالینی زیادتری در جهت بررسی اثرات بالقوه مفید این ترکیبات مورد نیاز است.

**تعدیل سازی در مونوآمین‌ها:** علت کاربرد آنتی‌موسکارتینی‌ها در درمان ترومای CNS، بر پایه مشاهدات تجربی است که در آن کاهش عملکردهای رفتاری متعاقب ترومای مغز وابسته به فعالیت مسیره‌های کولینرژیک می‌باشد. مطالعات حاکی از آن هستند که ترکیبات آنتی‌کولینرژیک نظیر اسکوپولامین می‌توانند اختلالات رفتاری حاد متعاقب ترومای تجربی به مغز را به خوبی اختلالاتی که در زمانی طولانی‌تر رخ می‌دهند محدود سازند. استفاده از آنتاگونیستهای HT - 5 در مدل‌های تجربی مختلف اثرات مفیدی به همراه داشته است.

بهترین نتایج در نتیجه کاربرد یک آنتاگونیست توام گیرنده‌های HT2 - 5 / HT1 - 5 نظیر (S)-Emopamil و میانسیرین (Mianserine) به دست آمده اما مطالعات بالینی با این ترکیبات هنوز انجام نگرفته است.

آنتاگونیست‌های گیرنده اپیویدی: تعداد زیادی از مطالعات تجربی اثرات بالقوه آنتاگونیست‌های اپیویدی درون زا را در مدل‌های ترومای CNS نشان داده‌اند. اثرات مفید آنتاگونیست‌های اپیویدی با ساختارهای متفاوت از نظر فضایی اختصاصی بوده و نشان دهنده مکانیسم عمل با واسطه گیرنده می‌باشد. آنتاگونیست اختصاصی گیرنده اپیویدی

کاپا nor-binultrophimine دارای اثرات زیادی در ترومای عصبی می‌باشد. از طرفی آگونست‌های کاپا نیز در مدل‌های آسیب CNS دارای اثرات حفاظتی هستند. این تضاد آشکار شاید به وجود ایزورسپتورهای کاپا یا استفاده از مدل‌های تجربی متفاوت مرتبط باشد.

مطالعه بالینی به منظور مقایسه متیل پردنیزولون، نالوکسان و دارونما نشان داد که نالوکسان فاقد اثر است اما اخیراً یک مطالعه با پایش یک ساله و با استفاده از روش‌های آنالیز متفاوت گزارش کرده که درمان با نالوکسان در بیماران با ضایعه نخاعی ناقص همراه با اثرات درمانی معنی داری می‌باشد.

مکانیسم یا مکانیسم‌های اثرات حفاظتی آنتاگونیست‌های اپیویدی متفاوت است. چنین درمانی شاید بر روی جریان کلسیم، غلظت منیزیم آزاد، وضعیت انرژی زیستی سلولی و جریان خون بافتی و آزادسازی اسید آمینه‌های تحریکی مؤثر باشد.

**هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH) و آنالوگ‌های آن:** TRH و آنالوگ‌های TRH دارای کارایی بالایی در انواع مدل‌های تجربی آسیب ترومایی به مغز و نخاع هستند. TRH و آنالوگ‌های آن دارای اثرات بهتری در مقایسه با سایر ترکیبات از جمله کورتیکواستروئیدها، آنتاگونیست‌های گیرنده‌های اپیویدی، آنتاگونیست‌های NMDA، آنتاگونیست‌های 5-HT، و مسددهای کانال‌های کلسیمی می‌باشند. TRH دارای پنجره درمانی بالایی بوده و سودمندی آن وقتی ۲۴ ساعت یا مدتی بیشتر بعد از تروما تجویز شود، آشکار می‌گردد. تعدادی از

آنالوگ‌های TRH نیز اثرات مفیدی را در ترومای CNS از خود نشان داده‌اند. مطالعات رابطه ساختمان-اثر نشان داده که بروز اثرات درمانی در ترومای عصبی نیاز به یکنواختی ناحیه C-ترمینال اسیدهای آمینه آن دارد.

به علاوه TRH و آنالوگ‌های آن باعث تنظیم غلظت منیزیم آزاد درون سلولی، انرژی زیستی سلولی، هموستاز یونی و آنتاگونیزه نمودن عوامل پاتوفیزیولوژیک نظیر اپیوئیدهای آندوژن و عوامل فعال کننده پلاکتی و پپتیدولکوترین‌ها می‌شوند.

**آنتاگونیست‌های گیرنده گلوتامات:** نشان داده شده که تعدادی از آنتاگونیست‌های رقابتی و غیر رقابتی NMDA دارای اثرات درمانی در ترومای CNS می‌باشند. از طرفی در یک مطالعه بالینی پتانسیل سودمندی درمان با مهارکننده‌های آزاد سازی گلوتامات [نظیر مسدودکننده کانال سدیمی (619C89)] سبب بهبود رفتاری و بافت‌شناسی بعد از ترومای مغز می‌شود. این مشاهدات نشان دهنده این است که اثر با واسطه گیرنده NMDA در بروز تغییرات پاتوفیزیولوژیک بعد از تروما مؤثر است. از طرفی نشان داده شده که در موش‌های صحرایی استفاده از مهارکننده‌های گیرنده‌های AMPA و Kainate سبب بهبود نورولوژیک متعاقب ترومای وارده به نخاع می‌گردد. مکانیسم پیشنهادی در مورد مهارگیرنده‌های گلوتامات و بهبود ترومای CNS مرتبط به مسدودسازی ورود کلسیم یا سدیم به درون سلول است.

**مسددهای کانال‌های یونی:** همان طور که اشاره شد، ورود کلسیم و سدیم به عنوان عوامل

بحرانی در ایجاد مرگ سلولی در نظر گرفته می‌شوند. ورود سدیم به داخل سلول ممکن است از طریق کانالهای سدیمی وابسته به ولتاژ یا از طریق گلوتامات و یا سایر مکانیسم‌های تعویض یونی نظیر تبادل سدیم با کلسیم، سدیم با پتاسیم و سدیم - گلوتامات انجام گیرد. ورود کلسیم به درون سلول نیز از طریق کانال‌های وابسته به لیگاند و وابسته به ولتاژ صورت می‌پذیرد.

مسددهای کانالهای سدیمی وابسته به ولتاژ دارای کارآیی درمانی بالایی در تروما و نیز ایسکمی می‌باشند، بخصوص زمانی که بعد از افزایش اولیه گلوتامات تجویز شوند اما در مقابل مسددهای کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ هنگامی که به تنهایی به کار می‌روند دارای کارآیی خوبی در ترومای نخاع و مغز نیستند. ترکیبات فارماکولوژیک جدیدتر شامل داروهایی مانند S-ایمپامیل که دارای خاصیت آنتاگونیستی توام برای گیرنده HT2 - 5 و کانال‌های کلسیمی می‌باشند، در مدل‌های تجربی آسیب عصبی کارآیی بالایی نشان داده‌اند. از طرفی مهارکننده‌های نقل و انتقال آنیونی نیز در مدل‌های مختلف آسیب مغزی دارای اثر حفاظتی خوبی بوده‌اند.

**تغییر در پاسخهای التهابی - ایمنی:** بخشی از استراتژیهای درمانی که قبلاً مرور شد شامل اعمالی در زمینه تبدیل و تغییر پاسخهای التهابی و یا ایمنی بود. چنین اعمالی نظیر مهار سیکلواکسیژناز، استفاده از آنتاگونیست‌های PAF یا استفاده از متیل پردنیزولون بوده است. نقش سیتوکین‌های التهابی نظیر اینترلوکین - ۱ یا عامل نکروز تومور

[Tumor necrosis factor (TNF)] در آسیب‌های ثانویه در حال آزمایش است. mRNA مسؤل تولید و اینترلوکین - ۱ و TNF -  $\alpha$  که هر دو از سیتوکین‌های دخیل در مکانیسم‌های تخریب ثانویه می‌باشند، بر اثر آسیب القا می‌شوند. درمان با آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین - ۱ موجب کاهش تخریب بافتی بعد از تروما یا آسیب تحریکی گردیده است.

### عوامل محافظ عصبی درون زا

تروما سبب القای پاسخهای بافتی مختلفی می‌شوند که دارای اثرات محافظت عصبی هستند، مانند آزادسازی عامل رشد عصبی (Neurotrophic factors). درمان با عوامل مختلف رشد عصبی نظیر [Nerve growth factor (NGF)] یا عامل عصبی مشتق از مغز (Brain - derived nerve factor) همانند سایر فاکتورهای رشد نظیر عامل رشد فیبروبلاست [Fibroblast growth factor (FGF)] یا عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا ( $\beta$  - TGF = Transforming growth factor) دارای اثر محافظت نوروئی در مقابل آسیب ناشی از قطع آکسون می‌باشند.

از طرفی گزارش شده که FGF و Insulin - like growth factor - 1 و  $\beta$  - TGF هر کدام به تنهایی در مدل‌های ایسکمی دارای اثر محافظتی هستند. به نظر می‌رسد یک یا تعداد بیشتری از این عوامل رشد در درمان ترومای CNS مؤثر می‌باشند.

منبع:

1. Faden AI. Pharmacological treatment of central nervous system trauma. Pharmacol Toxicol. 1996; 78: 12 - 17.