



مهارکندهای آنزیم فسفودی استراز با منشأ گیاهی

دکتر لیلی صفاییان، آذین خواجه پور
گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

ساپونین‌ها می‌باشند. غربالگری گیاهان از نظر فعالیت مهارکنندگی فسفودی استراز می‌تواند به گسترش فراورده‌های درمانی استاندارد شده کمک کند و یا منابع جدیدی برای ساخت ترکیبات جدید با این اثر مهاری ایجاد نماید.

■ **فسفودی استرازها (PDEs)**
فسفودی استرازها گروه از آنزیم‌ها هستند که با هیدروولیز پیوند فسفودی استر در آدنوزین منوفسفات حلقوی (cAMP) و گوانوزین منوفسفات حلقوی (cGMP) باعث تجزیه این نوکلوتیدهای حلقوی می‌شوند. از این‌رو فسفودی استرازها با تنظیم غلظت و دوام اثر این نوکلوتیدهای حلقوی، نقش مهمی در کنترل عملکرد سلولی دارند که از طریق این پیام رسان‌های ثانویه میانجی‌گری

فسفودی استرازها ایزوآنزیم‌هایی هستند که غیرفعال شدن دسته‌ای از مواد میانجی سلولی یعنی نوکلوتیدهای حلقوی را کاتالیز می‌کنند. مهارکندهای فسفودی استراز به دلیل ویژگی‌های فارماکولوژیک خود جهت درمان بیماری‌های متنوعی از جمله افسردگی، جنون، اسکیزوفرنی، نارسایی احتقانی قلب، آسم، بیماری انسداد مزمن ریوی، آرتربیت روماتوید، مالتیپل اسکلروزیس، ناتوانی جنسی در مردان و هیپرتانسیون ریوی در نوزادان مورد توجه قرار گرفته‌اند. در سال‌های اخیر تمایل به داروهای با منشأ گیاه به طور چشم گیری افزایش یافته است. برخی مواد فعال فارماکولوژیک که از گیاهان به دست می‌آیند، فعالیت مهاری علیه فسفودی استرازها از خود نشان می‌دهند و عمده آن‌ها متعلق به گروه آلkalوئیدها، فلاونونیکیدها و

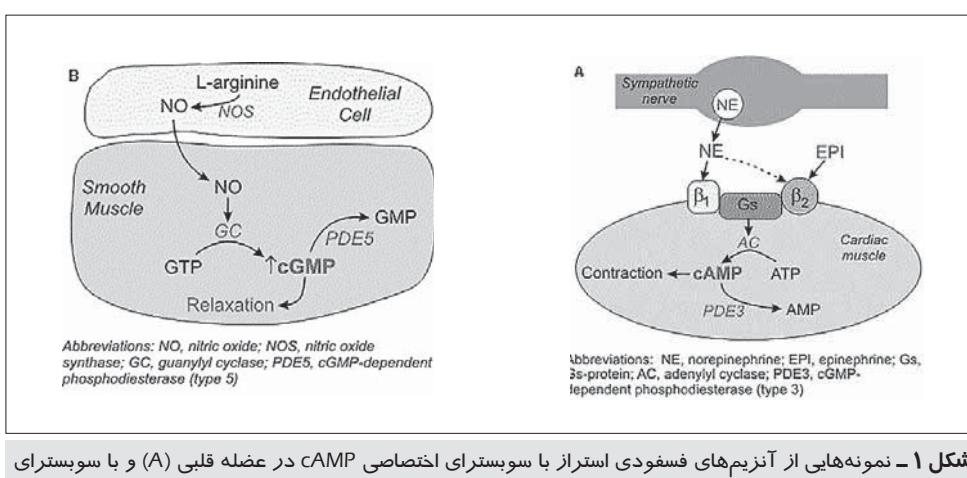
■ مهارکننده‌های فسفودی استراز (PDEIs)

مهارکننده‌های فسفودی استرازها دارای اثرات فارماکولوژیک متنوعی می‌باشند از جمله، افزایش دهنده قدرت انقباضی عضله قلب، متسع کننده عروق، شلکننده عضله صاف، ضدافسردگی، ضدانعقاد، متسع کننده برونش، ضدالتهاب، آنتیاکسیدان و افزایش دهنده فعالیت‌های ادراری از جمله یادگیری و حافظه. به دلیل این اثرات می‌توان از مهارکننده‌های فسفودی استرازها جهت درمان بیماری‌های متنوعی از جمله افسردگی، جنون، اسکیزوفرنی، نارسایی احتقانی قلب، آسم، بیماری انسداد مزمن ریوی، آرتربیت روماتویید، مالتیپل اسکلروزیس، بیماری کرون (Crohn)، ناتوانی جنسی در مردان و هیپرتانسیون ریوی در نوزادان استفاده نمود.

مهارکننده‌های فسفودی استراز به دو گروه اصلی تقسیم می‌شوند: ۱- مهارکننده‌های غیرانتخابی فعالیت فسفودی استرازها و ۲- مهارکننده‌هایی

می‌شود(شکل ۱).

آنژیم‌های فسفودی استراز براساس توالی اسیدهای آمینه، ساختار، اختصاصی بودن پیش ماده، ویژگی‌های آنزیمی، حساسیت به مهارکننده‌های انتخابی و توزیع بافتی به ۱۱ خانواده تقسیم می‌شوند (PDE1-PDE11). بعضی فسفودی استرازها برای cAMP هستند (مانند PDE4، PDE7، PDE8، PDE11)، برخی دیگر برای cGMP بسیار اختصاصی بوده (مانند PDE9 PDE6، PDE5) و بقیه به صورت مخلوط هر دو نوکلئوتید حلقوی را هیدرولیز می‌کنند (از جمله PDE10، PDE11، PDE2، PDE3). زن‌های کدکننده فسفودی استرازها تقریباً در تمامی بافت‌ها بیان می‌شود و به همین دلیل این دسته از آنزیم‌ها روی بسیاری از عملکردهای فیزیولوژیک اثرگذار هستند، نظیر انقباض‌پذیری عضله قلبی، اتساع عضله صاف، تجمع پلاکتی، عملکرد بینایی، هموستانز مایعات و پاسخ‌های ایمنی (۱).



شکل ۱- نمونه‌هایی از آنزیم‌های فسفودی استراز با سوبستراتی اختصاصی cAMP در عضله قلبی (A) و با سوبستراتی اختصاصی cGMP در عضله صاف عروق (B)

که در نارسایی قلبی استفاده می‌شوند. کیلوستازول (Cilostazol) نیز یک مهارکننده PDE3 است که جهت درمان لنگش متناوب مورد تأیید FDA قرار گرفته است.

PDE4 یک cAMP PDE و ایزوآنژیم غالب در اکثر سلول‌های التهابی است. این PDE در مسیر هوایی، عضله صاف، مغز، بافت قلبی - عروقی و کلیه بیان می‌شود. بنابراین، بیماری‌های هدف آن عبارتند از: رینیت آرژیک، بیماری انسداد مزمن ریوی، پسوریازیس، مالتیپل اسکلروزیس، افسردگی، بیماری آزالیم، اسکیزوفرنی، از دست رفتن حافظه، سرطان و درماتیت می‌باشد. از میان مهارکننده‌های PDE4، آپرمیلاست (Apremilast) جهت درمان پسوریازیس و روفلومیلاست (Roflumilast) جهت درمان بیماری انسداد مزمن ریوی توسط FDA مورد تأیید قرار گرفته‌اند. ایبودیلاست (Ibudilast) نیز به دلیل اثرات متسع کننده برونش و محافظت کننده نورونی در آسم و سکته‌های مغزی کاربرد دارد. کیلومیلاست (Cilomilast) نیز جهت درمان مبتلایان به بیماری انسداد مزمن ریوی که به سالبوتامول پاسخ نمی‌دهند، به طور موقت مورد تأیید قرار گرفته است.

PDE5 یک فسفودی استراز با سوبستراتی اختصاصی cGMP است که در ریه، پلاکت‌ها و عضله صاف عروق بیان می‌شود. مهارکننده‌های PDE5 می‌توانند باعث اتساع عضله صاف عروق شوند. بنابراین، مهارکننده‌های PDE5 اهداف درمانی محتمل در بیماری‌های قلبی - عروقی، هیپرتانسیون ریوی، اختلال جنسی در خانم‌ها، انزال زودرس، سکته، لوکمی و نارسایی کلیه

که برای ایزوآنژیم‌های خاصی از فسفودی استرازها انتخابی هستند. در ذیل به برخی ویژگی‌های ۱۱ عضو خانواده PDE و کاربردهای درمانی مهارکننده‌های آن‌ها به طور خلاصه اشاره می‌شود:

PDE1 ایزوفرم‌های فراوانی دارد که برخی تمایل بیشتر برای cGMP و برخی دیگر تمایل بیشتر برای cAMP دارند. ایزوآنژیم‌های PDE1 در سیستم عصبی مرکزی، قلب، کلیه، ریه و عضله صاف وجود دارد. مهارکننده‌های PDE1 اهداف درمانی محتمل برای جنون و از دست رفتن حافظه می‌باشند. وین‌پوستین (Vinpocetine) یک مشتق نیمه صناعی از آلالکالوئیدهای وینکا با اثر مهاری بر PDE1 است که جهت بهبود جریان خون مغز مورد استفاده قرار می‌گیرد.

PDE2 در غده آدرنال، قلب، ریه، کبد و پلاکت‌ها یافت می‌شود. بیماری‌هایی که اهداف درمانی برای PDE2 هستند. بیماری‌هایی که اهداف درمانی بر مهارکننده‌های PDE2 هستند عبارتند از: سپسیس و سندروم زجر تنفسی حاد.

PDE3 تمایل بیشتری برای cAMP در مقایسه با cGMP دارد. این فسفودی استراز عمدتاً در سیستم خون‌رسانی، مسیر هوایی، کبد، پلاکت‌ها، بافت چربی و سلول‌های التهابی وجود دارد. مهارکننده‌های PDE3 به عنوان یک هدف درمانی بالقوه در بیماری‌های قلبی - عروقی و آسم شناخته شده‌اند و مانع تجمع پلاکت‌ها شده و لیپولیز را نیز تحریک می‌کنند. پاپاورین و متیل گزانتین‌ها نظیر تئوفیلین نسل اول مهارکننده‌های PDE3 هستند. آمرینون، میلرینون و انوکسیمون (Enoximone) نیز از جمله مهارکننده‌های این ایزوآنژیم هستند

■ **PDE9** به شدت برای cGMP اختصاصی بوده و در بافت‌های مختلف از جمله مغز، کلیه، طحال، پروستات، کولون و روده به طور گستردگی بیان می‌شود. BAY 73-6691 یک مهارکننده انتخابی و جدید برای PDE9 است که تحت ارزیابی پیش بالینی برای درمان بیماری آلزالیم می‌باشد.

■ **PDE10** فعالیت دو جانبه در هیدرولیز cAMP و cGMP از خود نشان می‌دهد و به وفور در جسم مخطط مغز بیان می‌شود. پاپاورین یک مهارکننده PDE10 است که در بهبود نقايسص عملکردی ناشی از اسکیزوفرنی مؤثر می‌باشد و بنابراین، مهار PDE10 ممکن است رویکردی جدید در درمان بیماری جنون باشد.

■ **PDE11** فسفودی استرازی است که روی هر دو نوکلئوتید cAMP و cGMP عمل می‌کند. شواهدی مبنی بر بیان این آنزیم در عضله اسکلتی، پروستات، پیشه و غدد بزاقی وجود دارد. عملکرد PDE11 هنوز ناشناخته است اما مدارکی وجود دارد که به نقش احتمالی این آنزیم در تولید مثل مردان اشاره می‌کند (۲،۳).

■ **مهارکننده‌های طبیعی فسفودی استراز** در دهه اخیر، علاقه به داروهای با منشا گیاه به طور چشمگیری افزایش یافته است. بسیاری از مواد فعال فارماکولوژیک که از گیاهان به دست آمده‌اند، فعالیت مهار فسفودی استراز از خود نشان می‌دهند که در ذیل به آن‌ها اشاره می‌گردد:

□ **فلاؤونوپیدها**

فلاؤونوپیدها گروه بزرگ و مهمی از ترکیبات پلی‌فلنی هستند که به طور گستردگی در گیاهان یافت

می‌باشند. در حال حاضر سیلدنافیل (Sildenafil)، تادالافیل (Tadalafil) و واردنافیل (Vardenafil) مهارکننده‌های PDE5 هستند که جهت درمان انزال زودرس در آقایان مورد استفاده قرار می‌گیرند. ■ **PDE6** بیشترین غلظت را در شبکیه دارد و در غشا داخلی فتورسپتورهای شبکیه فراوان ترین PDE می‌باشد. در این ناحیه، PDE6 سطح سیتوپلاسمی cGMP را در قسمت استوانه‌ای و مخروطی خارجی در پاسخ به نور کاهش داده و نقش حیاتی در بینایی دارد. از آنجایی که جایگاه‌های کاتالیتیک PDE5 و PDE6 در اتصال به دارو مشابه هم هستند، بیشتر مهارکننده‌های PDE5، PDE6 را نیز با همان قدرت مهار کرده و بنابراین، باعث اختلال در بینایی می‌شوند.

■ **PDE7** یک فسفودی استراز اختصاصی برای cAMP است که به طور گستردگی در سلول‌های ایمنی و پیش التهابی بیان می‌شود. داروهای مهارکننده PDE7 این پتانسیل را دارند که به عنوان داروهای جدید ضدالتهاب پیشنهاد شوند. در حال حاضر هیچ مهارکننده انتخابی برای PDE7 به صورت داروی تأیید شده وجود ندارد و فقط بعضی ترکیبات با توانایی مهار انتخابی PDE7 در سطح آزمایشگاه گزارش شده‌اند.

■ **PDE8** خانواده‌ای از آنزیم‌های اختصاصی برای cAMP بوده و نقش مهمی در بسیاری از فرآیندهای بیولوژیکی از جمله فعال‌سازی سلول‌های T، تولید تستوسترون، هیپرپلازی آدرنوکورتیکال و عملکرد تیروپویید دارد. در حال حاضر مهارکننده انتخابی PDE8 برای کارآزمایی در بیماری‌های انسان در دسترس نیست.

جدول ۱ – انواع ایزو-آنزیم‌های فسفودی استرازها و مهارکننده‌های اختصاصی یا غیراختصاصی آنها

مهارکننده‌ها	هدف	ایزوآنزیم
Vinpocetine, Nicardipine, Nimodipine	cGMP > cAMP	PDE1
EHNA (erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)-adenine)	cGMP, cAMP	PDE2
Enoximone, Piroximone, Olprinone; Motapizone, Cilostamide, Cilostazol; Milrinone, Amrinone; Imadazodan	cAMP	PDE3
Rolipram; Apremilast; Piclamilast; Roflumilast; Benafentrine; Zardaverine; Tolafentrine; Cilomilast; Ibdilast	cAMP	PDE4
Sildenafil; Vardenafil; Tadalafil; Zaprinast; Dipyridamole	cGMP	PDE5
PDE5 inhibitors	cGMP	PDE6
Dipyridamole	cAMP	PDE7
Dipyridamole	cAMP	PDE8
Zaprinast	cGMP	PDE9
Methyl xanthines (Caffeine, Theophylline, Pentoxifylline), Papaverine, Dipyridamole	cAMP; cGMP	PDE10
Zaprinast; Dipyridamole	cAMP; cGMP	PDE11

تلخه بیان با نام علمی *Sophora alopecurioides* نمونه‌ای از جنس *Sophora* و فرنجمشک با نام علمی *Scutellaria lateriflora* نمونه‌ای از جنس (Naringenin می‌باشد). نارینژنین (*Icariin*) یک فلاونوئید طبیعی استخراج شده از میوه‌های مرکبات است که به وضوح اثر متسع‌کننده عروقی روی عضله صاف آورت رت دارد. این اثر به احتمال زیاد از طریق افزایش غلظت سیتوزولی cAMP و cGMP میانجی گری می‌شود. فعالیت مهارکنندگی آنزیم‌های PDE1, PDE4, PDE5 برای نارینژنین گزارش شده است. ایکارین (Icariin) نیز یک فلاونوئید با توانایی مهار ایزوفرم PDE5 است و در مقایسه با زاپریناست (Zaprinast) (داروی استاندارد مهارکننده PDE5) غلظت cGMP را به طور مؤثرتری افزایش می‌دهد. ایزولیکوریتینژنین

می‌شوند. فلاونوئیدها به دلیل اثرات آنتی‌اکسیدان، ضدالتهاب، ضدسمیت کبدی، خذخم، خدرسرطان، ضدموتاژن، ضداسپاسم، ضدآلرژی و ضدبویروس و نیز حفاظت در برابر مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های قلبی - عروقی، دارای پتانسیل درمانی می‌باشند. گزارش شده که فلاونوئیدها باعث مهار گزانین اکسیداز، پروتئین کیناز C و فسفودی استرازها می‌شوند.

فلاونوئیدهای متنوع استخراج شده از گونه‌های مختلف گیاهی، اثرات مهاری روی ایزوفرم‌های متعددی از فسفودی استرازها از خود نشان داده‌اند. برای مثال فلاونونهای موجود در عصاره آبی گونه‌های *Sophora* از تیره نخدابان و گونه‌های *Scutellaria* از تیره نعناعیان توانایی مهارکردن فسفودی استراز cAMP را دارا می‌باشند (گیاه

بنزیل ایزو کینولین استخراج شده از لاله مردابی (*Nelumbo nucifera*) است که احتمالاً از طریق مهار فعالیت فسفودی استراز می‌تواند غلط cAMP را در بافت کاورنوزوم خرگوش افزایش دهد. گزارش شده که ویسکولین (*Viscolin*) موجود در گونه‌ای از دارواش (*Viscum coloratum*) نیز روی آنزیم فسفودی استراز اثر مهاری دارد.^(۳) مزامبرنون (*Mesembrenone*) نیز یک آلکالوئید استخراج شده از گیاه کانا (*Sceletium tortuosum*) است که آثاری شبیه به داروهای ضدافسردگی جدید و همچنین اثرات مهاری بر PDE4 دارد.^(۴)

□ ساپونین‌ها

ساپونین‌ها گروه از گلیکوزیدها هستند که عموماً تحت عنوان ترکیبات فعال سطحی غیرفرار شناخته می‌شوند. ساپونین‌ها شامل استروپیدها، آلکالوئیدهای استروپیدی و تری ترپنپیدها نظیر آگلیکون‌ها بوده و به طور گسترده در طبیعت یافت می‌گردند. ساپونین‌ها خواص متنوعی دارند که از جمله می‌توان به اثرات همولیتیک، محافظت‌کننده کبدی، ضدموتاژنیز، ضدویروس، ضدلشمانیا و ضدالتاهابی اشاره نمود. برخی گیاهان به دلیل دارا بودن ساپونین، فعالیت مهار فسفودی استراز از خود نشان داده‌اند. گزارش شده که گونه‌هایی از سوسن (*Lilium henryi* و *Lilium regale*) اثرات مهاری روی cAMP PDE دارند. ساپونین‌های استروپیدی مواد مؤثره اصلی موجود در این گیاهان هستند. عصاره‌های الکلی تهیه شده از بعضی از گونه‌های آلیوم نیز احتمالاً به دلیل محتوای بالای ساپونین خود دارای اثر مهاری روی cAMP PDE می‌باشند.^(۴)

(Isoliquiritigenin) یک فلاونوئید موجود در گیاه شیرین بیان (*Glycyrrhiza glabra*) است که اثر مهارکنندگی فسفودی استراز دارد. همچنین فعالیت مهارکنندگی فسفودی استراز از متیل کوئرسین (*3-O-methylquercetin*) گزارش شده است. کوئرسین (*quercetine*) موجود در پیاز قرمز (*Allium cepa*) نیز اثر مهارکننده روی PDE5 دارد. نتایج تحقیقات نشان داده که آنتوسبانین استخراج شده از انگور (*Vitis Vinifera*) قادر به مهار PDE5 می‌باشد. سایر گیاهانی که به دلیل دارا بودن فلاونوئیدها، اثر مهاری بر آنزیم فسفودی استراز دارند، عبارتند از: سرخ و لیک با نام انگلیسی (*Crataegus oxyacantha*) Hawthorn، بارهنگ (*Plantago major*) و گونه‌های مشابه آن (*Matricaria*، *Plantago asiatica*، *Butea monosperma*، *recutita* (*Eleutherococcus senticosus*) و چینی‌نگ سیری (*Ginkgo biloba*).^(۴)

□ آلکالوئیدها

آلکالوئیدها متابولیت‌های ثانویه مواد طبیعی نیتروژن دار هستند که عمدها از اسیدهای آمینه مشتق شده و در حدود ۲۰ درصد گیاهان یافت می‌شوند. آلکالوئیدها نه تنها در گیاهان، بلکه در موجودات دریایی، حشرات، میکروارگانیسم‌ها و برخی حیوانات نظیر قورباغه و برخی خزندگان نیز وجود دارند. تعدادی از آلکالوئیدهای گیاه اثر مهاری علیه آنزیم فسفودی استراز از خود نشان داده‌اند. درخت عرععر (*Ailanthus altissima*) به واسطه آلکالوئیدهای خود دارای اثر مهاری روی cAMP PDE می‌باشد. نفرین (*Neferin*) یک بیس

خانواده‌های مختلف به ویژه تیره نعناعیان یافت می‌شوند. خواص فارماکولوژیک متفاوتی از این ترکیبات گزارش شده است که از جمله می‌توان به اثرات ضدبacterیایی، ضدنفخ و ضداسپاسم اشاره نمود. به علاوه فعالیت مهار فسفودی استراز توسط روغن‌های فرار و رزین‌های موجود در برخی از گیاهان از جمله گونه‌ای از مرزه (*Satureja parvi-flora*) گزارش شده است (۴).

نتیجه‌گیری

نتایج تحقیقات نشان داده که نفرین باعث مهار PDE1,2,3,4,7,8,10 می‌شود، بنابراین فعالیت مهاری این گیاه انتخابی نیست. کوئرستین موجود در پوست پیاز قرمز، ایکارین، استول و نوعی آتوسوسیانین توانایی مهار PDE5 از خود نشان داده‌اند، از این‌رو، می‌توانند کاندید احتمالی برای درمان بیماری‌های قلبی - عروقی، هیپرتانسیون ریوی، ناتوانی جنسی در خانم‌ها، انسال زودرس، سکته، لوکمی و نارسایی کلیه باشند.

نارژین موجود در مرکبات، باعث مهار PDE1,4,5 شده و به همین دلیل می‌تواند به عنوان یک هدف درمانی برای کاهش حافظه و جنون، بیماری‌های آرژیک و خودایمنی، بیماری‌های قلبی - عروقی و نارسایی کلیه‌ها مطرح باشد. متیل کوئرستین باعث مهار PDE3,4 می‌شود. چون هر دو این آنزیم‌ها در سلول‌های التهابی بیان می‌شوند، پیشنهاد شده که این ترکیب ویژگی تعديل سیستم ایمنی داشته و به عنوان یک درمان مؤثر برای بیماری‌های آرژیک و خودایمنی پیشنهاد می‌شود.

گلیکوکومارین فعالیت مهاری علیه PDE3 از خود

لیگنان‌ها

لیگنان‌ها ترکیبات دیمری تشکیل شده از مشتقات فنیل پروپین هستند. اثر مهاری بر فسفودی استرازها از نورلیگنان‌های موجود در تعدادی از گیاهان از جمله گونه‌ای از زنبق (*Iris florentina*), واریته‌ای از شیرین بیان (*Carthamus tinctorius* var. *glandulifera*), پرتقال ماندارین (*Citrus reticulata*), نعناع ارغوانی (*Perilla frutescens*), گونه‌ای از فوفل (*Aralia elata*) و گونه‌ای از عشقه (*Areca catechu*) گزارش شده است (۴).

کومارین‌ها

کومارین‌ها ترکیبات مشتق شده از بنزوپایرون هستند که بسته به نوع استخلاف، ویژگی‌های فارماکولوژیک، بیوشیمیایی و کاربردهای درمانی متفاوت دارند. برخی از فعالیت‌های فارماکولوژیک کومارین‌ها عبارتند از: کاهش لنفادم، اثرات ضدhiperلیبیدمی، آنتیاکسیدان، کاهنده فشارخون، جلوگیری از تجمع پلاکتی، ضداسپاسم، ضدموتاژن، ضد HIV و تحریک سیستم اعصاب مرکزی. اثرات ضداسپاسم قوی از گلیکوکومارین‌های موجود در *Glycyrrhiza ularenis* (علارن) PDE3 گزارش شده است. ریشه گونه‌ای از گلاسیرینزا (*Osthole*) با فعالیت مهاری بر PDE3 باعث مهاری بر استول است که فعالیت مهاری علیه فسفودی از گیاهان است که فعالیت مهاری علیه فسفودی استرازها از خود نشان داده است (۴).

روغن‌های فرار

اسانس‌ها یا روغن‌های فرار از نظر ویژگی‌های شیمیایی و فیزیکی کاملاً با روغن‌های پایدار تفاوت دارند. این ترکیبات در گیاهان متعلق به

یافته است. تخمین زده می‌شود که در آینده‌ای نزدیک حدود ۲۵ درصد از کل داروهای نوین، به طور مستقیم یا غیر مستقیم از گیاهان مشتق خواهند شد. غربالگری گیاهان از نظر خاصیت مهارکننده‌گی فسفودی استرازها، می‌تواند به تولید فرآورده‌های درمانی و یافتن منابع جدیدی برای ساختارهای نوین با فعالیت PDEI کمک نماید.^(۴)

منابع

1. Omori K, Kotera J. Overview of PDEs and their regulation. *Circ Res* 2007; 100: 309-27.
2. Bender AT, Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterase: molecular regulation to clinical use. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 488-520.
3. Feneck R. Phosphodiesterase inhibitors and the cardiovascular system . Continuing Education in Anaesthesia. *Crit Care Pain J* 2007; 7: 203-207.
4. Rahimi R, Ghiasi S, Azimi H, Fakhari S, Abdollahi M. A review of the herbal phosphodiesterase inhibitors; future perspective of new drugs. *Cytokine* 2010; 49: 123-129.

نشان داده و بنابراین، می‌تواند هدف درمانی برای بیماری‌های قلبی - عروقی، آسم و چاقی باشد. مهارکننده‌های غیر انتخابی فسفودی استرازها از جمله تئوفیلین و پاپاورین بیش از ۷۰ سال است که کاربرد درمانی دارند. در ۱۰ سال اخیر، داروهای انتخابی مهارکننده فسفودی استرازها برای مثال وین پوستین، EHNA، انوکسیمون، ابیودیلاست، سیلدنافیل، تادنافیل و واردنافیل نیز برای درمان بیماری‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این مهارکننده‌های انتخابی نسبت به انواع غیرانتخابی، عوارض جانبی کمتری دارند. یکی از توانایی‌های جالب توجه مهارکننده‌های فسفودی استرازها، اثرات آنتی‌اسیدانی آن‌ها است که می‌توانند با رادیکال‌های آزاد که در پاتوژن‌ز بعضی از بیماری‌ها نقش دارند، واکنش دهند و برخی فرآورده‌های گیاه نیز با این هدف در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته‌اند. به طور کلی گرایش و علاقه به داروهای با منشأ گیاه به طور گستردگی در جهان افزایش

