

افدرا و آلکالویدهای آن

دکتر فراز مجاب

گروه فارماکونوزی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۱ - تاریخچه

افدرا (Ephedra) و سایر گیاهان دارویی در دفينه‌های اروپایی مربوط به دوره انسان نئاندرتال در حدود ۶۰,۰۰۰ سال قبل از میلاد مسیح یافت شده‌اند. هزاران سال بعد، پلینی (Pliny) موارد استفاده دارویی افدرا را به درستی شرح داده است اما هزاران سال قبل از پلینی، درمانگران سنتی چینی از عصاره گیاه افدرا جهت مصارف درمانی استفاده کرده و متون چینی از قرن ۱۵ (میلادی) افدرا را به‌عنوان ضدتب و ضدسرفه معرفی کرده بودند. تقریباً در همین دوره زمانی در روسیه، عصاره‌های افدرا جهت درمان درد مفصلی مورد استفاده قرار گرفته بود. با وجود این که مطالعه‌های آزمایشگاهی اثبات کردند که افدرا برای این منظور مفید می‌باشد اما مطالعه‌ها و آزمون‌های بیشتری در آینده نزدیک ارایه نشد.

در سال ۱۸۸۵، ناگایوشی ناگی (Nagayoshi Nagi)، شیمیدان آلمانی ژاپنی‌الاصیل، افدرین را جداسازی و خالص‌سازی نمود. این مشاهده ۴۰ سال بعد به وسیله شیمیدان‌های شرکت مرک

مورد تأیید قرار گرفت. طی سال‌های ۱۹۲۰ و ۱۹۳۰ میلادی افدرین تنها داروی خوراکی جهت درمان آسم بود. افدرین که تقریباً به اندازه اپی نفرین مؤثر بود و به‌صورت خوراکی مصرف می‌شد، به‌عنوان داروی خط اول جهت درمان آسم پذیرفته شد. در اواخر دهه ۱۹۷۰ و اوایل دهه ۱۹۸۰ میلادی، افدرین برای این منظور با آگونیست‌های سنتتیک گیرنده‌های بتا (β -agonists) که به‌صورت آتروسل در دسترس بودند، جایگزین شد.

۲ - کاربردهای توصیه شده رایج

معمولاً پزشکان از افدرین به‌صورت داخل وریدی به منظور پیشگیری و یا درمان افت شدید فشارخون ناشی از بی‌حسی نخاعی در جریان سزارین استفاده می‌کنند.

محققان اروپایی مدت‌ها از افدرین به منظور کاهش وزن و به‌ویژه در چاقی مرضی استفاده کرده‌اند و مکمل‌های غذایی حاوی آلکالویدهای طبیعی افدرا برای این منظور در آمریکا فروخته می‌شدند. مطالعه‌های بالینی مؤثر بودن این گونه

۴ - فرآورده‌های موجود

پیش از تحریم افدرا در سال ۲۰۰۴ میلادی، هیچ سازمان دولتی بر تولید فرآورده‌های حاوی افدرا نظارت نداشت. همچنین هیچ سازمان تجاری و یا صنعتی این گونه فرآورده‌ها را فهرست نمی‌کرد. مکمل‌های حاوی افدرین عموماً از فروشگاه‌های غذایی و یا از طریق اینترنت خریداری می‌شدند. ادعاهای مطرح شده به وسیله فروشندگان اینترنتی کاملاً گمراه کننده بوده و در مجموع به وسیله هیچ مطالعه علمی ثابت نشده بودند.

در بیشتر فرآورده‌ها میزان افدرین بین ۱۲ تا ۸۰mg به ازای هر مقدار مصرفی می‌باشد و عموماً این فرآورده‌ها حاوی مقدار مصرف پایین افدرین است. مقدار مصرف استاندارد ذکر شده به وسیله صنایع تولیدی برای افدرین کمتر از ۱۰۰mg/day است در حالی که FDA حداکثر مقدار مصرف مجاز روزانه افدرین را ۱۵۰mg/day ذکر کرده است.

۵ - اثرهای داروشناسی

مطالعه‌ها نشان داده که افدرین سنتتیک خالص و افدرین به‌دست آمده از منابع طبیعی به‌دنبال مصرف دارای اثرهای مشابه هستند. با این حال بین انانتیومرها از نظر فارماکوکینتیک و فارماکودینامی تفاوت وجود دارند. تمام آلکالوئیدهای افدرا البته با درجه‌های متفاوت دارای اثرهای مهمی بر سیستم گردش خون و تنفسی می‌باشند.

افدرین، آلکالوئید عمده گیاه افدرا، محرک گیرنده‌های آلفا - و بتا - آدرنژیک می‌باشد. افدرین مستقیماً گیرنده‌های α_2 و β_1 را تحریک

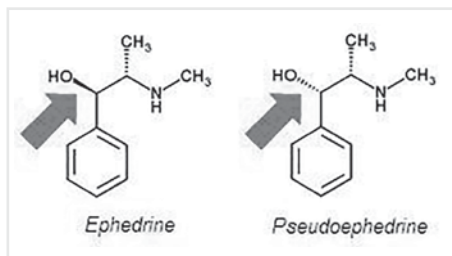
مکمل‌ها در کاهش وزن را اثبات کرده، اگر چه این مطلب که آیا کاهش وزن ایجاد شده پایدار می‌باشد یا خیر تعیین نگردیده است.

پیش از توقیف مصرف افدرا به وسیله FDA در سال ۲۰۰۴ میلادی، از این ترکیب در بسیاری از مکمل‌های غذایی جهت بدن‌سازان مورد استفاده قرار می‌گرفت. مطالعه‌های بالینی بهبود کارایی به دنبال مصرف افدرین را اثبات کرده و کمیته بین‌المللی المپیک (International Olympic Committee) مصرف افدرین را ممنوع اعلام کرده است.

۳ - منابع و ترکیب شیمیایی

افدرا یک درختچه پایا و کوچک با ساقه‌های نازک می‌باشد. ارتفاع آن به‌ندرت از حدود ۳۰cm فراتر رفته و در نگاه اول بسیار شبیه یک جاروی کوچک است. گونه‌های متفاوت و بسیار نزدیک به یکدیگر از آن در اروپای غربی، جنوب شرقی اروپا، آسیا و حتی قاره آمریکا یافت می‌شوند.

گونه‌های افدرا از نظر میزان افدرین با یکدیگر بسیار متفاوت هستند. انواع غیرتجاری افدرا ممکن است اصلاً حاوی افدرین نباشند. انانتیومر افدرین (یعنی پسدوافدرین) نیز در افدرا گزارش شده است.



کاهش وزن بدن، چربی بدن و کلسترول LDL و افزایش کلسترول HDL شد. درمان گیاهی هم‌چنین تغییرهای کمی را در فشارخون و افزایش ضربان قلب ایجاد کرد، اما افزایشی در آریمی‌های قلبی مشاهده نشد. بیماران به دنبال درمان گیاهی افزایش در خشکی دهان، سوزش سردل و بی‌خوابی و کاهش اسهال گزارش کردند. در این مطالعه ۶ ماهه و کنترل شده با دارونما، درمان گیاهی با افدرین / کافئین (۹۰/۱۹۲ mg/kg) موجب کاهش وزن، کاهش چربی‌های بدن، تصحیح الگوی چربی‌های خون شده در حالی که عارضه معنی‌داری ایجاد نکرد.

۶-۲ - عملکرد ورزشی

محققان در تعدادی از مطالعه‌ها اثرهای مخلوط‌هایی از افدرین بر کارایی را بررسی کرده و بهبود مناسبی را در کارایی مشاهده نمودند. یک تا یک و نیم ساعت پس از دریافت دارونما، کافئین، افدرین و یا مخلوط افدرین و کافئین، ۱۲ فرد مورد آزمایش مسافتی به طول ۱۰ km را دویدند. آزمایش بر نوار متحرک (Treadmill) که سرعت حرکت آن به وسیله فرد مورد آزمایش تنظیم می‌شد، انجام پذیرفت. کافئین پاسخ‌اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین ناشی از ورزش و هم‌چنین غلظت لاکتات، گلوکز و گلیسرول خون را افزایش داد. افدرین، اپی‌نفرین را کاهش اما غلظت دوپامین و اسیدهای چرب آزاد را افزایش داد. محققان چنین نتیجه‌گیری کردند که اثرهای کافئین در صورت مصرف هم‌زمان با افدرین افزایشی نبوده و تمام اثرهای مطلوب مشاهده می‌تواند به علت وجود افدرین باشد.

کرده و از طریق تحریک رهاسازی نوراپی‌نفرین از پایانه‌های عصبی به صورت غیرمستقیم محرک β_2 نیز می‌باشد. بسته به نحوه توزیع و چگونگی تنظیم گیرنده، تغییرهای فیزیولوژیک ایجاد شده متفاوت می‌باشد. تحمل به اثرهای β آگونیستی افدرین به سرعت ایجاد شده و بنابراین، افدرین داروی انتخابی در درمان آسم نمی‌باشد. تنظیم کاهشی گیرنده‌ها (Down regulation) به سرعت رخ داده و اثرهای متسع‌کننده ریوی آن از بین می‌رود. افدرین هم‌چنین اثرهای آلفا-آگونیستی داشته و بنابراین، قادر است عضلات صاف مثانه را تحریک نماید. زمانی از این ترکیب برای برطرف کردن احتیاج ادراری استفاده می‌شد. افدرین در مدل‌های حیوانی در مقایسه با نوراپی‌نفرین آگونیست آلفا-آدرنژیک نسبتاً ضعیف‌تری بوده و کمتر از یک سوم نوراپی‌نفرین از خود فعالیت نشان می‌دهد. اثرهای مفید افدرین به‌عنوان متسع‌کننده ریوی به وسیله تعداد گیرنده‌های بتا در ریه محدود می‌گردد.

۶-۶ - یافته‌های بالینی

۶-۱ - کاهش وزن

در مطالعه‌ای بالینی که به صورت تصادفی، دوسوکور و کنترل شده با دارونما به مدت ۶ ماه انجام شد، ۱۶۷ فرد به صورت تصادفی، دارونما یا درمان گیاهی دریافت کردند. شاخص‌های اندازه‌گیری شده اولیه شامل تغییرهایی در فشارخون، عملکرد قلب و وزن بدن بودند. تغییرهای ثانویه نیز شامل تغییرهایی در ترکیب بدن (Body composition) و تغییرهای متابولیک بودند. درمان گیاهی در مقایسه با دارونما موجب

۷ - فارماکوکینتیک

فروش مقادیر زیاد افدرین یا پزودوافدرین خالص، وضع کرده‌اند.

افدرین خالص به خوبی از معده جذب می‌شود اما زمانی که به صورت جزیبی از گیاه افدرا مصرف می‌گردد، جذب آن نسبت به فرم خالص آهسته‌تر می‌شود. در افدرین مصرف شده به صورت گیاه افدرا، زمان لازم برای رسیدن به حداکثر غلظت پلاسمایی (tmax) نزدیک به ۴ ساعت بوده در صورتی که در مورد افدرین خالص این زمان ۲ ساعت می‌باشد. افدرین همانند دیگر انانتیومرهایش به طور کامل به صورت دست نخورده، با نیمه عمر حدود ۳-۶ ساعت، از طریق ادرار دفع می‌گردد.

در بچه‌ها دفع دارو سریع‌تر بوده و مقدار مصرف بالایی برای ایجاد اثرهای درمانی نیاز می‌باشد. در بیماران با نارسایی کلیوی خطر سمیت بیشتر می‌باشد.

آلکالوئیدهای افدرا، حتی با مقادیر توصیه شده می‌توانند موجب مثبت شدن آزمون‌های ادراری غربالگری مت‌آمفتامین شوند.

۸ - سم‌شناسی پس از مرگ

موارد منجر به مرگ بسیار کمی تاکنون گزارش شده (و یا مطالعه شده) است، اما به نظر می‌رسد که ضریب درمانی (Therapeutic index) افدرین بسیار بالا است.

۹ - تولید مت‌آمفتامین

جهت تولید مت‌آمفتامین هم از (-) افدرین و هم (+) پزودوافدرین استفاده می‌گردد. از آن‌جا که این روش سنتتیک تقریباً همه‌گیر شده، حکومت‌های ایالتی و فدرال قوانینی برای محدود کردن خرید و

۱۰ - تداخل‌های دارویی

آلکالوئیدهای افدرا، همگی آمین‌های سمپاتومیمتیک هستند و بنابراین، از جنبه نظری گروهی از تداخل‌های دارویی برای آن‌ها مطرح می‌باشد. مهم‌ترین این‌گونه تداخل‌ها شامل مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز [Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)] غیراختصاصی و برگشت‌ناپذیر با آمین‌های سمپاتومیمتیک غیرمستقیم موجود در بسیاری از داروهای ضدسرماخوردگی و سرفه، می‌باشند.

گاهی تداخل افدرین - MAOI می‌تواند به اندازه کافی شدید باشد تا علایم فتوکروموسیتوما، تومور غده فوق کلیه را تقلید نماید. علاوه بر این، پالایش متابولیک (Metabolic clearance) پزودوافدرین در صورت تجویز هم‌زمان با مهارکننده‌های MAO کاهش می‌یابد. حداقل یک گزارش موردی بیان می‌کند که داروهای ضدافسردگی با فعالیت مهارکنندگی اختصاصی بازجذب سروتوتین، با پزودوافدرین تداخل داشته و منجر به «سندروم سروتونینی» می‌گردد. بروموکرپتین آگونیست دوپامینی مشتق از ارگوت با پزودوافدرین و احتمالاً با افدرین تداخل دارد. بیماران جراحی شده که کلونیدین دریافت می‌کنند، نسبت به اثرهای انقباض عروقی افدرین، پاسخ‌های افزایش‌یابنده‌ای نشان می‌دهند که به احتمال زیاد ناشی از تقویت انقباض عروقی ناشی از گیرنده‌های α_1 - آدرنرژیک به وسیله کلونیدین می‌باشد. در تعدادی از

آزمون‌های بالینی تجویز هم‌زمان افدرین با مورفین منجر به تشدید اثرهای ضددردی می‌گردد.

۱۱ - تولید مثل (Reproduction)

استفاده از فرآورده‌های حاوی افدرا در جریان بارداری، به علت گزارش‌هایی مبنی بر اثرهای روان‌پریشی (جنون) و قلبی - عروقی خطرناک می‌باشد.

۱۲ - وضعیت قانونی

در سال ۲۰۰۴ میلادی، FDA با استفاده از نگرانی‌های مربوط به بی‌ضرر بودن و خطر بالقوه بیماری با آسیب، قانونی نهایی منع فروش مکمل‌های رژیمی حاوی آلکالوئیدهای افدرین (افدرا) را وضع کرد.

مدارک مربوط به داروشناسی افدرا که FDA بیان کرده شامل متون علمی مربوط به تأثیرات بی‌ضرر بودن افدرا و گزارش‌های مربوط به عوارض

می‌باشد. به دنبال ممنوعیت، گروه‌های تجاری مختلف و کمپانی‌های تولیدکننده مکمل‌های غذایی از این قانون انتقاد کرده و درخواست تغییر در تصمیم‌گیری با توقف موقت مجازات در بعضی حوزه‌های قضایی را تا مرور بیشتر جنبه‌های این ممنوعیت، ارایه نمودند.

بدون توجه به نتیجه قانونی آن، به نظر نمی‌رسد که عرضه مجدد بدون نسخه مکمل‌های حاوی افدرا صورت گیرد. بر خلاف آمریکا (و ایران) در سایر کشورها استفاده از افدرا ادامه دارد.

منابع

۱. نصیری اصل م. صادق‌نیا ح. حسین‌زاده ح. ماهوانگ و آلکالوئیدهای افدرا در: فرآورده‌های گیاهی: داروشناسی بالینی و سم‌شناسی (Tracy TS. Kingston RL). مشهد: انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد؛ ۱۳۹۰: ۳۵ - ۱۷.
۲. امین غ. متداول‌ترین گیاهان دارویی سنتی ایران. تهران: انتشارات دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ ۱۳۸۷: ۱۵۶.
۳. صالی سورمقی م. ح. گیاهان دارویی و گیاه درمانی. جلد ۲. تهران: انتشارات دنیای تغذیه؛ ۱۳۸۷: ۱۵۰ - ۱۴۵.