



نگاهی دیگر به تالیدومید

ایجاد خواب عمیق بدون خماری مصرف مقادیر زیاد آن به تنهایی باعث مرگ نمی‌شد و لذا احتمال اینکه وسیله خودکشی شود وجود نداشت. بزودی تالیدومید بطور وسیع در بیمارستانها و مراکز روان درمانی مورد استفاده قرار گرفت و پرمصرف‌ترین داروی خواب‌آور در آلمان غربی گردید. گرچه تالیدومید برای مصرف در امریکا هرگز توسط FDA تأیید نشد ولی تا پایان دهه ۵۰، چهارده شرکت دارویی در ۴۶ کشور جهان آنرا عرضه می‌کردند.

استفاده از تالیدومید فاجعه آمیز بود و این فاجعه نقص جنین ناشی از مصرف آن توسط مادران باردار در اوایل حاملگی بود. تالیدومید عامل نزدیک به ۱۲۰۰۰ نقص جنین در اواخر دهه ۵۰ می‌باشد که حدود ۱۰۰۰۰ مورد آن در آلمان غربی اتفاق افتاده است. اولین بار در

تالیدومید داروی خواب‌آور غیر باربیتورات مشتق از اسید گلو تامیک نخستین بار در سال ۱۹۵۳ توسط کارخانه داروسازی سیبا در سوئیس معرفی شد. معرفی کنندگان این دارو زمانی که دارو اثرات فارماکولوژیکی نشان نداد تحقیقاتشان را در مورد آن دنبال نکردند. یک شرکت داروسازی آلمان غربی تالیدومید را در سال ۱۹۵۴ سنتز کرده و ابتدا آن را بعنوان دارویی ضد تشنج برای درمان صرع روانه بازار کرد. گرچه بی‌اثر بودن دارو بدین منظور اثبات شد ولی با روشن شدن اثر خواب‌آوری آن مجدداً بعنوان خواب‌آور، سداتیو و آرام‌بخش به بازار عرضه گردید. علاوه بر اثر سریع و

* مرکز اطلاعات دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

پایان سال ۱۹۶۱ W. G. McBird در استرالیا و W. Lenz در آلمان بطور همزمان نسبت به احتمال وابستگی مصرف تالیدومید با موارد روزافزون فوکوملیا (phocomelia) و سایر موارد نقص عضوهای مادرزادی هشدار دادند. تحقیقات بعدی نشان دهنده اثر تراوتوزنیک تالیدومید در نقص عضو دستها، پاها، گوشها، چشمها و اندامهای داخلی بود. دیگر عارضه جانبی عمده و لسی نادر تالیدومید نوروپاتی محیطی است که می تواند حاد و برگشت ناپذیر باشد.

تا کنون مکانیسم های مختلف بیوشیمیائی، سلولی و بافتی برای تراوتوزنیک بودن تالیدومید عنوان شده و گرچه هیچ کدام بطور قطع به اثبات نرسیده ولی بخوبی روشن شده است که حتی یکبار مصرف آن بین روزهای ۴۵ تا ۵۵ حاملگی می تواند سبب نقص جنین شود.

با اثبات اثر تراوتوزنیک تالیدومید، دارو از بازار مصرف خارج و از آن پس تولید آن

• خاصیت تضعیف ایمنی تالیدومید عامل موفقیت آن در درمان زخمهای پوستی نیمه از تمام موارد جذام تحت درمان با آن بوده است.

محدود به اهداف تحقیقاتی گردید. نتایج حاصل از مصرف تالیدومید سبب کنترل شدید و دقیق فرآورده هائی شد که برای اولین بار عرضه می گردند و بایستی خاطر نشان ساخت که هیچ فرآورده دارویی دیگری به اندازه تالیدومید

باعث چنین تغییرات برجسته ای در مراحل کنترل ساخت داروهای جدید نشده است. گرچه مصرف تالیدومید ممنوع گردید اما یکسری حوادث اتفاقی و به دنبال آن تحقیقات فراوان در مورد تالیدومید کاربردهای درمانی جدیدی را برای آن آشکار ساخت که برای سازندگان اولیه اش هرگز قابل تصور نبود.

تالیدومید یک تضعیف کننده قوی سیستم ایمنی است که فاقد عوارض جانبی استروئیدها می باشد. این اثر تالیدومید بطور غیر مترقبه در سال ۱۹۶۵ توسط دکتر Sheskin متخصص پوست کشف شد. نامبرده ۶ تن از بیماران مبتلا به جذام لپروماتوز را که در آنها erythema nodosum leprosum (زخمهای پوستی با مشخصه تراوش و ندولهای قرمز) وجود داشت با تالیدومید درمان کرد. این عمل تلاشی برای کمک به آنها در جهت تحمل ناراحتی و درد توأم با موارد حاد بیماری بود. هر ۶ نفر ۱۲ ساعت پس از مصرف خوراکی دارو کاهش چشمگیر در ضایعات پوستی نشان دادند.

از آن پس پژوهشگران و پزشکان گزارشهایی درباره ارزش تالیدومید برای درمان آرتریت روماتوئید، درماتیت ناشی از نور (Photodermatitis)، جذام لپروماتوز، Behcet's syndrom، لوپوس اریتماتوز دیسکوئید (discoid lupus gery.) سایر بیماریهای پوستی که به درمانهای رایج مقاوم بودند، منتشر کرده اند. در سال ۱۹۸۵ حادثه غیر مترقبه دیگری

تالیدومید را برای درمان بیماری پیوند علیه میزبان (host disease) یا GVHD، شایع ترین عامل مرگ و میر پس از پیوند مغز استخوان، مطرح ساخت. دکتر G. Gordon که تز دکتری خود را درباره اثرات ترانژنیک تالیدومید انجام داده بود و بعنوان قسمتی از fellowship خود گاهی در بخش پیوند مغز استخوان در انستیتوی پزشکی جانز هاپکینز کار می کرد، روزی بطور تصادفی گفت تالیدومید بعلمت خواص سرکوبگری ایمنی در درمان جذام موثر بوده است. روی همین حرف، محققین هاپکینز شروع به تست کردن دارو در موشهای استاندارد خود که مدل برای GVHD بودند، کرده و بالاخره تایید شد که تالیدومید تنها درمان موثر در درمان GVHD در این مدل حیوانی می باشد.

زمانی که تالیدومید بعنوان پیشگیری، از روز انجام پیوند تجویز گردید در اکثر حیوانات GVHD بوجود نیامد و پس از اتمام درمان وضع آنها ثابت باقی ماند. برعکس تنها نیمی از حیوانات دریافت کننده درمان رایج پاسخ داده و از آن، بیماری عود می کرد. با توجه به اثرات غیرسمی تالیدومید نسبت به استروئیدها تعداد روز افزونی از محققین مایل هستند که از این اثر درمانی تالیدومید بخصوص در مبتلایان به بیماریهای سیستم ایمنی که استروئیدها را بسیار کم تحمل کرده یا اصلاً به آنها پاسخ نمی دهند، استفاده گردد.

محققین در انستیتو پزشکی Johns

Hopkins از آزمایشات ایمونو فلوروسانس برای بررسی اثر تالیدومید روی سیستم ایمنی استفاده کرده اند. این مطالعات نشان داد که تالیدومید به T لنفوسیت های هلپر با شدت کمتری

تالیدومید در مرکز یکی از تاریکترین فصول فرآیندهای کنترل دارو قرار دارد، اما وضعیت فعلی دارو نشان داد که چگونه نگرش اجتماعی می تواند در برگیرنده شواهد علمی باشد.

نسبت به T لنفوسیت های ساپرسور و T لنفوسیت های سیتو توکسیک متصل می شوند. این پدیده در سایر داروهای مضعف سیستم ایمنی که برجسته ترین آنها سیکلوسپورین است، دیده شده است. علی رغم نکات فوق، این دارو فعالیت سلولهای هلپر را به نحو موثری مهار کرده ولی به سلولهای سیتو توکسیک و ساپرسور که نقش اساسی در جلوگیری از پیشرفت GVHD و ایجاد تحمل نسبت به پیوند دارند اجازه ادامه کار می دهد.

سالانه ۲۰۰۰ پیوند مغز استخوان آلوزنیک (با سلولهای متفاوت از لحاظ آنتیژنیک) در امریکا انجام می شود و بیش از ۶۰٪ این بیماران به GVHD مبتلا می شوند. درمان رایج شامل استروئیدها، آزاتیوپرین و سیکلوسپورین است. عوارض ناشی از این درمان کاهش گلبولهای سفید خون، کاهش مقاومت در برابر عفونت ها و اثرات سمی کلیوی می باشند. در سال ۱۹۸۷ دکتر G. B.

Vogelsang و همکارانش طی تحقیقی درباره مبتلایان به GVHD که به سایر درمانها جواب نداده بودند، دریافتند که مبتلایان به GVHD حاد بعلت آسیب روده‌ای قادر به جذب خوراکی تالیدومید نمی‌باشند. از آن پس تلاش برای تهیه نرم تزریقی دارو آغاز شده است. مبتلایان به GVHD مزمن (که بیش از صدروز زنده مانده‌اند) می‌توانند تالیدومید را جذب کنند. از سال ۱۹۸۷ بیش از ۱۰۰ بیمار مبتلا به GVHD مزمن در هاپکینز کالیف، کانادا، استرالیا و بعضی از کشورهای اروپایی و آمریکای جنوبی تحت درمان تالیدومید قرار گرفته که از این تعداد نیمی به درمان پاسخ داده‌اند. این پاسخ بصورت بهبود در هر جنبه بیماری و عدم پیشرفت در مناطق جدید و بروز علائم تازه بوده است. درمان کامل می‌تواند سالها طول بکشد گرچه بیمار می‌تواند دارو را متناوباً قطع کند. خاصیت تضعیف سیستم ایمنی تالیدومید عامل موفقیت آن در درمان ضایعات پوستی از نوع اریتم گرهی جذام در امریکا بوده است. کاربرد تالیدومید در درمان جذام در زنانی که در دوران باروری هستند مستلزم رعایت احتیاطهای ویژه می‌باشد (ولی با این مورد در GHVD مواجه نیستند)؛ بستری شدن در بیمارستان، استفاده از قرصهای ضدبارداری، تست هفتگی عدم حاملگی از جمله این موارد است. با توجه به تحقیقات انجام شده، FDA رسماً تالیدومید را بعنوان دارویی از دسته (orphan drugs) طبقه‌بندی کرده است، یعنی یکی از ۱۳۳ ترکیب دارویی مشابهی که برای درمان

۹۶ بیماری نسبتاً نادر تحت مطالعه می‌باشند. دو تحقیق در دست انجام درباره تالیدومید عبارتند از: استفاده از آن در جذام لپروماتوز گرچه از سال ۱۹۶۶ داروی انتخابی در درمان erythema nodosum leprosum بوده است ولی در این مورد هم اکنون در فاز III مرحله تکاملی می‌باشد (فاز آزمایشات کلینیکی جامع در انسان) و نیز استفاده برای درمان GVHD. در این مورد از سال ۱۹۸۷ تحت مطالعات کلینیکی قرار داشته و در فاز II مرحله تکاملی قرار دارد (آزمایش میزان اثربخشی در انسان).

تالیدومید در مرکز یکی از تاریکترین فصول فرآیندهای کنترل دارو قرار دارد، اما وضعیت فعلی دارو نشان داد که چگونه نگرش اجتماعی می‌تواند دربرگیرنده شواهد علمی باشد. هم اکنون داروهای دیگر که به اندازه تالیدومید ترانزورژنیک می‌باشند، توسط FDA تأیید شده‌اند و دهها هزار تن از زنان آنها را مصرف می‌کنند. ولی دارویی که سبب تغییرات شگرفی در قوانین کنترل دارو شده است، خود اینک موضوع تحقیقات ویژه از نظر همان قوانین تجدید نظر شده می‌باشد.

مأخذ:

Randall, T., Thalidomide's Back in the News, but in More Favorable Circumstances. JAMA, 263, No: 11, 1467-68, 1473-74, 1990.