

این گزارش از ایتالیا است که مربوط به ایجاد آسیب عضلانی توسط علف ساس (Cimicifuga racemosa) یا black cohosh است که برای درمان علائم یائسگی مورد استفاده قرار می‌گیرد. اثرات جانبی ایجاد شده با این فرآورده گیاهی، کم، خفیف و برگشت پذیر اشاره شده ولی مواردی از حوادث شدید مثل بیماری‌های کبدی و قلبی - عروقی نیز ذکر شده‌اند. در این مورد خانمی با ضعف شدید و ناتوانی عضلانی (severe asthenia) و بالا رفتن غلظت کره آتین فسفوکیناز و لاکتات دهیدروژناز معرفی شده که این بیمار از مکمل غذایی مشتق از black cohosh برای تخفیف علائم و از مونتور یائسگی استفاده می‌کرده است. برای نشان دادن نقش احتمالی این فرآورده، از بیمار خواسته شده که درمان با مکمل غذایی یاد شده را قطع کند که پس از این اقدام، در بیمار به‌طور پیش‌رونده‌ای حالت طبیعی پارامترهای بیوشیمیایی ظاهر شده و علائم بالینی بیمار اصلاح شده است و نتیجه‌گیری شده که black cohosh در آسیب عضلانی این بیمار نقش مسبب داشته است زیرا با مصرف این فرآورده گیاهی، میوپاتی (asthenia) بروز و با قطع مصرف آن علائم میوپاتی از بین رفته است. محققان این بررسی اظهار داشته‌اند که این گزارش از این لحاظ اهمیت دارد که مصرف black cohosh به‌عنوان یک داروی علی‌البدل برای تسکین علائم یائسگی گسترش زیاد پیدا کرده است.

به موجب گزارش دیگری از نیوزلند اثرات سمی قرص‌های پارتی گیاهی (herbal party pills) که برای تفریح و تمدد اعصاب مصرف می‌شوند قابل توجه است.

در یک گزارش جدید در اکتبر ۲۰۰۵ از آمریکا،

مشهور است زیرا ماده موثره بلادونا (belladonna) یعنی آتروپین، به قدری سمی است که یک میلی‌لیتر از محلول یک درصد آن می‌تواند باعث مرگ یک بچه شود و به فرآورده قدیمی این گیاه لقب مهلک و کشنده (deadly nightshade) داده شده است. دیگوکسین که داروی باارزشی در درمان نارسایی قلبی و آریتمی قلبی است دارای ضریب درمانی خیلی کوچک است و تخطی غلظت آن از غلظت درمانی، می‌تواند اثرات سوء و خطرناکی را برای بیمار ایجاد کند. در واقع طبیعی بودن مواد هیچ تضمینی برای سالم و بی‌ضرر بودن آن‌ها نمی‌باشد، همان‌گونه که با وجود لطافت‌ها و مهربانی‌های طبیعت، قهر طبیعت و بلایای طبیعی نیز واقعیات انکارناپذیر هستند. اگر باران رحمت و برکت است می‌تواند سیل مخربی را راه انداخته و عامل محنت شود و اگر آفتاب بی‌شمار فواید دارد می‌تواند حتی عامل سرطان نیز باشد. تلقین این باور که محصولات طبیعی عارضه‌زایی ندارند نوعی عوام‌فریبی و سوء استفاده از کلمه «طبیعی» می‌باشد. نکته دیگر قابل ذکر، در مورد فرآورده‌های دارویی گیاهی، تداخل آن‌ها با داروهای دیگر است. بیماران تحت مداوا با داروها به امید سالم بودن و بی‌ضرر بودن داروهای گیاهی از آن‌ها نیز هم‌زمان با داروهای دیگر استفاده می‌کنند غافل از این که تداخل این فرآورده‌ها با داروهای دیگر می‌تواند گاهی بسیار خطرناک و حتی کشنده باشد.

برای روشن شدن واقعیت و رد شعار سالم بودن داروهای با منشأ گیاهی، نظر خوانندگان محترم را به چند گزارش از بروز اثرات سوء ناشی از مصرف این فرآورده‌ها و نیز به بروز تداخل دارویی - گیاهی معطوف می‌داریم.

عامل وقوع حملات کشنده، تداخل herb-drug بوده است. این گزارش درباره مرد ۵۵ ساله مبتلا به حملات تشنجی شدید و کشنده بوده و هیچ نوع دلیلی بر قطع مصرف داروهای ضد تشنج در بیمار وجود نداشته است. اتوپسی بیمار نشان دهنده غلظت خونی Subtherapeutic از دو داروی ضد تشنج Depakote (والپروات سدیم) و Dilantin (فنی توئین) بوده است. متوفی همراه دو داروی تجویز شده برای درمان تشنجات خود، از مکمل های گیاهی به صورت خوددرمانی (self-medicating) استفاده می کرده که مهم ترین آن ها جینک گو بیلوبا (Ginkgo biloba) بوده که یک عصاره گیاهی از برگ های درخت چهل سکه (Ginkgo biloba tree) بوده و قرن ها است که به عنوان دارو برای انواع بیماری ها برای خود مشتریان خاصی دارد. معلوم شده که این داروی گیاهی باعث القاء آنزیم های سیتوکرم P450 شده و باعث افزایش سرعت متابولیسم داروهای مختلف می شود. فنی توئین و والپروات توسط CYP2C9 و CYP2C19 متابولیزه می شوند. در مطالعه ای که اخیراً انجام شده نشان داده اند که ginkgo اثر القایی شدید روی فعالیت CYP2C19 دارد و افزایش این آنزیم توسط جینک گو بیلوبا می تواند توضیح قابل قبولی برای غلظت های کمتر از غلظت درمانی اسید والپروئیک و فنی توئین در این بیمار باشد که منجر به بروز حملات شدید تشنجی و مرگ آفرین شده است. به علاوه، دانه های جینک گو حاوی یک نورو توکسین قوی است که خاصیت تشنج زایی آن شناخته شده است. بنابراین، با توجه به مورد استفاده قرار گرفتن داروهای گیاهی و رونق مصرف مکمل درمانی در بین مردم، خطر بروز تداخلات

گیاهی دارویی (herb-drug interactions) رو به افزایش است به ویژه موقعی که برچسب های اخطار دهنده در بسته بندی این فرآورده ها وجود نداشته باشد. بنابراین، توصیه می شود که مشخص کردن (highlighting) اثرات جانبی خطرناک و تداخل های دارویی خطرناک روی بسته بندی داروهای گیاهی می تواند، کمکی در جلوگیری یا اجتناب از مصرف آن ها در افراد آسیب پذیر باشد. در پایان فقط به بعضی از توصیه های موجود درباره تداخلات herb-drug اشاره می کنیم:

سیر: نباید با داروهای ضد دیابت و وارفارین هم زمان مصرف شود زیرا می تواند مانع تاثیر داروهای ضد دیابت و افزایش خطر خونریزی شود.

جینک گو: نباید با آسپیرین، وارفارین و مهارکننده های MAO مصرف شود زیرا باعث افزایش خونریزی (blood thinner) و افزایش فشار خون می شود.

شیرین بیان یا لیکوریس: نباید همراه اسپیرونولاکتون (Aldacton) و دیگوکسین مصرف شود زیرا باعث ایجاد ضعف عضلانی، ورم و بالا رفتن فشار خون می شود.

والریان (Valerian): نباید همراه الکل، دیازپام، کلونازپام، آلپرازولام و فنوباریتال مصرف شود زیرا باعث افزایش اثرات ساداتیو این داروها شده و موجب خواب آلودگی شدید می شود.

به امید روزی که در همه زمینه ها، به ویژه در زمینه عرضه داروهای گیاهی و ترویج داروهای خانگی (household remedy) که برای درمان انسان های بیمار می باشند واقعیت ها گفته شود و برای تاهمین سلامتی از تبلیغات ناصحیح پرهیز شود.
دکتر مرتضی ثمینی



پرازی کوانتل

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

واکسن علیه شیستوزومیازیز در حال بررسی بوده و اقدامات بهداشتی در کاهش این نوع آلودگی سودمند بوده ولی درمان آن متکی به عوامل شیمی درمانی به ویژه پرازی کوانتل می باشد. پرازی کوانتل امروزه به عنوان داروی انتخابی علیه شیستوزومیازیز بوده و در واقع این دارو به صورت تنها داروی ضد شیستوزومی موثر در دسترس درآمده است. پرازی کوانتل علیه همه انواع شیستوزوما با حداقل عوارض جانبی موثر است و در ضمن علیه سایر تره ماتودها و سستودها موثر می باشد. با ارزش بودن این دارو به وسیله برنامه های مختلف

پرازی کوانتل (Praziquantel) در حال حاضر داروی انتخابی برای کنترل شیستوزومیازیز است. این دارو علیه همه انواع شیستوزوم ها بسیار خوب موثر بوده و عوارض جانبی حداقل ایجاد می کند. شیستوزومیازیز به وسیله تره ماتودهای از نوع Schistosoma ایجاد می شود که دومین بیماری شایع گرمسیری (prevalent tropical disease) است که حدود ۲۰۰ میلیون نفر را در سرتاسر جهان آلوده کرده و تخمین زده می شود که ۸۵ درصد آن ها در آفریقا زندگی می کنند. سالانه حدود ۲۸۰,۰۰۰ مرگ را به این آلودگی نسبت می دهند. با این که تهیه

درمان شیسستوزومیازیز در سطح گسترده (large-scale schistosomiasis control) در کشورهای مختلف نشان داده شده است. پراززی کوانتل ضمن این که تنها داروی ضد شیسستوزومی است، چشم انداز بروز مقاومت به این دارو مورد توجه بوده و سابقه پیدایش مقاومت به سایر داروهای ضد شیسستوزومی نیز وجود داشته است. اخیراً ED_{50} برای پراززی کوانتل را در انگل‌های مقاوم و حساس اندازه‌گیری کرده‌اند و نشان داده که مقدار ED_{50} در سویه‌های با کاهش حساسیت به پراززی کوانتل به طور معنی‌داری (سه برابر) بیشتر از سویه‌های حساس می‌باشد. گرچه در حال حاضر دلیلی بر ظهور گسترده مقاومت وجود ندارد ولی این مشاهدات نشان‌دهنده این واقعیت است که بروز مقاومت به پراززی کوانتل می‌تواند نهایتاً یک مشکل جدی باشد.

■ مکانیسم اثر پراززی کوانتل

پراززی کوانتل علیه انواع مختلف کرم‌های مسطح (Platyhelminths) موثر بوده ولی علیه سایر اورگانسیم‌ها از جمله نماتودهای اثر است. بر اساس این نوع اثر انتخابی، باید انتظار داشت که حضور ملکول هدف دارو بایستی محدود به این گروه از اورگانسیم‌ها باشد. یکی از احتمالات این است که اهداف محصول یک ژن انحصاری هستند که فقط در کرم‌های مسطح (Flatworms) یافت می‌شوند ولی این هدف ساختمان ویژه‌ای دارد که با پراززی کوانتل ترکیب می‌شود. امروزه به خوبی ثابت شده که تغییر در چند یا حتی یک اسید آمینه واحد در

نواحی حساس، می‌تواند تغییرات برجسته‌ای در حساسیت فارماکولوژیکی و خواص عملکردی گیرنده‌ها یا کانال‌ها را ایجاد کند.

پراززی کوانتل در هومئوستاز کلسیم شیسستوزوم‌های بالغ ایجاد گسیختگی می‌کند که محل دقیق اهداف ملکولی این دارو هنوز مشخص نشده است. در عرض چند ثانیه پس از تماس انگل با این دارو، دو اثر اصلی در کرم‌های بالغ ظاهر می‌شود: ۱- انقباض عضلانی سریع و مداوم و ۲- گسیختگی در پوشش خارجی (tegumental disruption) که متعاقباً منجر به روباز شدن آنتی‌ژن‌های در سطح پارازیت می‌شود که تصور می‌شود هر دو اثر با ایجاد گسیختگی در هومئوستاز کلسیم ناشی از پراززی کوانتل ارتباط داشته باشند.

پراززی کوانتل برداشت سریع Ca^{++} و نیز ورود آهسته‌تر Na^{+} توسط شیسستوزوم‌های نر را افزایش می‌دهد. انقباض عضله کرم و ایجاد گسیختگی در پوشش خارجی کرم هر دو روندهای وابسته به کلسیم هستند به طوری که حذف کلسیم از محیط هر دو پاسخ را از بین می‌برد ولی هیچ کدام از این اثرات فوری اتفاق نمی‌افتد به طوری که مهار انقباض عضله در محیط فاقد کلسیم حداقل به ده دقیقه زمان نیاز دارد که این تاخیر احتمالاً مربوط به تخلیه شدن کلسیم موجود در ذخایر درون سلولی است. تجربیات با کرم‌های بدون پوشش خارجی (detegumented worms) نشان داده که پوشش خارجی و سارکولم‌ها هر دو دارای جایگاه‌های حساس به پراززی کوانتل (Praziquantel-Sensitive Sites) می‌باشند و لذا کرم‌های بدون پوشش خارجی نیز به

به عنوان اهدافی برای این دارو باشند. به علاوه نشان داده شده که غلظت ۵۰ میکرو مولار پرازای کوانتل باعث طولانی شدن فاز پلاتوی وابسته به کلسیم پتانسیل کار قلب در موش های صحرایی می شود که این مرحله از پتانسیل کار توسط کانال های کلسیم Voltage-gated ایجاد می شود. به طور خلاصه امروزه عقیده بر این است که پرازای کوانتل باعث افزایش نفوذپذیری غشاء شایستوزوم ها به کلسیم می شود و کانال های کلسیم در این اثر پرازای کوانتل نقش اساسی دارند. ورود کلسیم زیاد به درون سلول های عضلانی کرم باعث ایجاد انقباضات قوی و فلج عضلات کرم شده و منجر به جدا شدن ساکرها (suckers) از دیواره عروق خونی و خروج کرم می شود.

پرازای کوانتل تحت نام تجراتی Biltricide به صورت تابلت های ۶۰۰ میلی گرمی عرضه شده است که به خاطر طعم تلخ دارو نباید قرص ها جویده شوند. این دارو از راه خوراکی حدود ۸۰ درصد جذب شده و تقریباً ۲۰ درصد غلظت پلاسمایی را در مایع مغزی نخاعی ایجاد کرده و از شیر نیز دفع می شود. پرازای کوانتل پس از جذب و حین عبور از کبد، متابولیسم عبور اول دارد. در پلاسما ۸۰ درصد به پروتئین ها متصل شده و نیمه عمر حذف داروی مادر ۰/۸ تا ۱/۵ ساعت و نیمه عمر متابولیت های آن ۴/۵ ساعت است. یک تا سه ساعت پس از مصرف خوراکی، غلظت پیک در خون ایجاد می کند. راه اصلی دفع آن ادرار است که ۹۹ درصد دارو به صورت متابولیت ها دفع می شود.

دوز دارو در بزرگسالان و بچه های بالای ۴ سال

پرازای کوانتل پاسخ نشان می دهند با این تفاوت که به جای انقباض دو مرحله ای کرم کامل (intact worms)، کرم های بدون پوشش خارجی فقط یک انقباض تک مرحله ای نشان می دهند. این تجربه گویای این واقعیت است که برای ایجاد پاسخ کامل پوشش خارجی نیز لازم است. عوامل مختلف سلولی برای تنظیم کلسیم درون سلولی شرح داده شده که می توانند به عنوان اهداف اثرات ایجاد شده با پرازای کوانتل در هومئوستاز کلسیم ایفای نقش کنند. این عوامل شامل کانال های کلسیم Voltage-gated، Ligand gated و Second messenger-gated، کانال های کلسیم برای آزادسازی داخل سلولی و بافرهای کلسیم درون سلولی می باشند. عوامل همچنین شامل پمپ ها و حامل هایی می شوند که غلظت کلسیم درون سلولی را تنظیم می کنند. به تغییرات ایجاد شده توسط پرازای کوانتل در فسفولیپیدهای غشاء و membrane fluidity (سیالیت غشاء) نیز اشاره شده که این تغییرات می توانند در نفوذپذیری غشاء به یون ها تغییر ایجاد کرده و یا منجر به بروز اثرات غیر مستقیم در گیرنده ها و کانال های موجود در غشاء شوند. به عنوان یکی از اهداف مهم برای پرازای کوانتل، روی کانال های کلسیم Voltage-gated تمرکز شده است که این کانال ها سایت های مهمی برای ورود کلسیم خارج سلولی بوده و لذا نقش مهمی در تنظیم کلسیم درون سلولی را ایفا می کنند. با توجه به مشخصات فارماکولوژیکی انقباض ایجاد شده توسط پرازای کوانتل در کرم دست نخورده و کرم بدون پوشش خارجی، پیشنهاد شده که کانال های کلسیم می بایست

در بیماران مبتلا به بیماری شدید کبدی و در بیماران مبتلا به سیستی سرکوز مرکزی باید با احتیاط مصرف شود. پرازی کوانتل برای مصرف در دوران حاملگی از داروهای Pregnancy Risk Factor B می‌باشد. مصرف پرازی کوانتل در بیماران مبتلا به سیستی سرکوز چشمی ممنوع بوده و در بچه‌های زیر ۴ سال باید با احتیاط مصرف شود. حین مصرف این دارو در موقع رانندگی و انجام سایر کارهایی که نیاز به هوشیاری است باید احتیاط شود.

برای درمان شیستوزومیازیز ۲۰ mg/kg/dose است که ۲ یا ۳ بار در روز در روز اول و به فاصله ۴ تا ۶ ساعت مصرف می‌شود. برای درمان فلوک‌ها ۲۵ mg/kg/dose (flukes) هر ۸ ساعت برای مدت ۱ تا ۲ روز و برای درمان کرم‌های نواری (سس‌تودها) ۲۵-۱۰ mg/kg به صورت تک‌دوز و برای درمان کلونورکیازیز / اوپیس‌تورکیازیز، سه دوز ۲۵ mg/kg در روز اول مصرف می‌شود. در درمان سیستی سرکوز نیز پرازی کوانتل، ۵۰ mg/kg/day در سه قسمت هر ۸ ساعت یک‌بار و به مدت ۱۴ روز تجویز می‌شود.

از عوارض جانبی عادی دارو، عوارض مرکزی مثل سرگیجه، خواب‌آلودگی، سردرد و سیندرم CSF reaction (در بیمارانی که برای نوروسیستی سرکوز درمان می‌شوند) بوده و از عوارض گوارشی دارو می‌توان به درد در شکم، کم شدن اشتها و تهوع و استفراغ اشاره نمود. بیماران تحت درمان با پرازی کوانتل گاهی دچار عرق شدید می‌شوند. پرازی کوانتل اثر مهار روی سیتوکرم P450 (CYP2D6) دارد.

منابع

1. Ellsworth, AJ. et al, Medical Drug Reference 2002; 748-749.
2. Greenberg, RM. Are Ca^{++} channels targets of praziquantel action? International Journal for parasitology, 2005; 35: 1-9.
3. Lacy, CF et al. Drug information handbook, Lexi. comp, 2004; 1029-1030.

