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، همان گونه 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 منشاء گیاهی، نظر خوانندگان محترم را به چند گزارش از بروز اثرات سوء ناشی از مصرف این فرآورده‌ها و نیز به بروز تداخل دارویی ـ گیاهی معطوف می‌داریم.

این گزارش از ایتالیا است که مربوط به ایجاد آسیب عضلانی توسط علف ساس (Cimicifuga racemosa) یا black cohosh است که برای درمان علایم یائسگی مورد استفاده قرار می‌گیرد. اثرات جانبی ایجاد شده با این فرآورده گیاهی، کم، خفیف و برگشت‌پذیر اشاره شده ولی مواردی از حوادث شدید مثل بیماری‌های کبدی و قلبی ـ عروقی نیز ذکر شده‌اند. در این مورد خانمی با ضعف شدید و ناتوانی عضلانی (severe asthenia) و بالا رفتن غلظت کره‌آتین فسفوکیناز و لاکتات دِهیدروژناز معرفی شده که این بیمار از مکمل غذایی مشتق از black cohosh برای تخفیف علایم وازوموتور 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 پیش رونده‌ای حالت طبیعی پارامترهای بیوشیمیایی ظاهر شده و علایم 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 علایم 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 علایم یائسگی گسترش زیاد پیدا کرده است.

به موجب گزارش دیگری از نیوزلند اثرات سمّی 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،

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 ضدتشنج در بیمار وجود نداشته است. اتوپسی بیمار نشان‌دهنده غلظت خونی Subtherapeutic از دو داروی ضدتشنج Depakote (والپروات سدیم) و Dilantin (فنی‌توین) بوده است. متوفی همراه دو داروی تجویز شده برای درمان تشنجات خود، از مکمل‌های گیاهی به‌صورت خوددرمانی (self–medicating) استفاده می‌کرده که مهم‌ترین آن‌ها جینک‌گو بیلوبا (Ginkgo biloba) بوده که یک عصاره گیاهی از برگ‌های درخت چهل‌سکه (Ginkgo biloba tree) بوده و قرن‌ها است که به‌عنوان دارو برای انواع بیماری‌ها برای خود مشتریان خاصی دارد. معلوم شده که این داروی گیاهی باعث القاء آنزیم‌های سیتوکرم P450 شده و باعث افزایش سرعت متابولیسم داروهای مختلف می‌شود. فنی‌توین و والپروات توسط CYP2C9 و CYP2C19 متابولیزه می‌شوند. در مطالعه‌ای که اخیراً انجام شده نشان داده‌اند که ginkgo اثر القایی شدید روی فعالیت CYP2C19 دارد و افزایش این آنزیم توسط جینک‌گو بیلوبا می‌تواند توضیح قابل قبولی برای غلظت‌های کمتر از غلظت درمانی اسید والپروییک و فنی‌توین در این بیمار باشد که منجر به بروز حملات شدید تشنجی و مرگ‌آفرین شده است. به علاوه، دانه‌های جینک‌گو حاوی یک نوروتوکسین قوی است که خاصیت تشنج‌زایی 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 به‌ویژه موقعی که برچسب‌های اخطاردهنده در بسته‌بندی این فرآورده‌ها وجود نداشته باشد. بنابراین، توصیه می‌شود که مشخص کردن (highlighting) اثرات جانبی خطرناک و تداخل‌های دارویی خطرناک روی بسته‌بندی داروهای گیاهی می‌تواند، کمکی در جلوگیری یا اجتناب از مصرف آن‌ها در افراد آسیب‌پذیر باشد. در پایان فقط به بعضی از توصیه‌های موجود درباره تداخلات herb–drug اشاره می‌کنیم:

سیر: نباید با داروهای ضددیابت و وارفارین هم‌زمان مصرف شود زیرا می‌تواند مانع تاثیر داروهای ضددیابت و افزایش خطر خونریزی شود.

جینک‌گو: نباید با آسپیرین، وارفارین و مهارکننده‌های MAO مصرف شود زیرا باعث افزایش خونریزی (blood thinner) و افزایش فشار خون می‌شود.

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

والریان (Valerian): نباید همراه الکل، دیازپام، کلونازپام، آلپرازولام و فنوباربیتال مصرف شود زیرا باعث افزایش اثرات سداتیو این داروها شده و موجب خواب‌آلودگی شدید می‌شود.

به امید روزی که در همه زمینه‌ها، به‌ویژه در زمینه عرضه داروهای گیاهی و ترویج داروهای خانگی (household remedy) که برای درمان انسان‌های بیمار می‌باشند واقعیت‌ها گفته شود و برای تامین سلامتی از تبلیغات ناصحیح پرهیز شود.

دکتر مرتضی ثمینی

پرازی کوانتل

دکتر مرتضی ثمینی
استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

پرازی کوانتل (Praziquantel) در حال حاضر داروی انتخابی برای کنترل شیستوزومیازیز است. این دارو علیه همه انواع شیستوزوم‌ها بسیار خوب موثر بوده و عوارض جانبی حداقل ایجاد می کند. شیستوزومیازیز به وسیله تره ماتودهای از نوع Schistosoma ایجاد می‌شود که دومین بیماری شایع گرمسیری (prevalent tropical disease) است که حدود ۲۰۰ میلیون نفر را در سرتاسر جهان آلوده کرده و تخمین زده می‌شود که ۸۵ درصد آن‌ها در آفریقا زندگی می‌کنند. سالانه حدود ۲۸۰,۰۰۰ مرگ را به این آلودگی نسبت می‌دهند. با این که تهیه 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 به‌ویژه پرازی‌کوانتل می‌باشد. پرازی‌کوانتل امروزه به‌عنوان داروی انتخابی علیه شیستوزومیازیز بوده و در واقع این دارو به‌صورت تنها داروی ضدشیستوزومی موثر در دسترس درآمده است. پرازی‌کوانتل علیه همه انواع شیستوزوما با حداقل عوارض جانبی موثر است و در ضمن علیه سایر تره‌ماتودها و سستودها موثر می‌باشد. باارزش بودن این دارو به‌وسیله برنامه‌های مختلف

درمان شیستوزومیازیز در سطح گسترده (large–scal schistosomiasis control) در کشورهای مختلف نشان داده شده است. پرازی کوانتل ضمن این که تنها داروی ضد شیستوزومی است، چشم انداز بروز مقاومت به این دارو مورد توجه بوده و سابقه پیدایش مقاومت به سایر داروهای ضد شیستوزومی نیز وجود داشته است. اخیراً ED_{50} برای پرازی کوانتل را در انگل های مقاوم و حساس اندازه گیری کرده اند و نشان داده که مقدار ED_{50} در سویه های با کاهش حساسیت به پرازی کوانتل به طور معنی داری (سه برابر) بیشتر از سویه های حساس می باشد. گرچه در حال حاضر دلیلی بر ظهور گسترده مقاومت وجود ندارد ولی این مشاهدات نشان دهنده این واقعیت است که بروز مقاومت به پرازی کوانتل می تواند نهایتاً یک مشکل جدی باشد.

■ مکانیسم اثر پرازی کوانتل

پرازی کوانتل علیه انواع مختلف کرم های مسطح (Platyhelminths) موثر بوده ولی علیه سایر اورگانیسم ها از جمله نماتودها بی اثر است. بر اساس این نوع اثر انتخابی، باید انتظار داشت که حضور ملکول هدف دارو بایستی محدود به این گروه از اورگانیسم ها باشد. یکی از احتمالات این است که اهداف محصول یک ژن انحصاری هستند که فقط در کرم های مسطح (Flatworms) یافت می شوند ولی این هدف ساختمان ویژه ای دارد که با پرازی کوانتل ترکیب می شود. امروزه به خوبی ثابت شده که تغییر در چند یا حتی یک اسید آمینه واحد در نواحی حساس، می تواند تغییرات برجسته ای در حساسیت فارماکولوژیکی و خواص عملکردی گیرنده ها یا کانال ها را ایجاد کند.

پرازی کوانتل در هومئوستاز کلسیم شیستوزوم های بالغ ایجاد گسیختگی می کند 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 کرم های بالغ ظاهر می شود: **۱ـ** انقباض عضلانی سریع و مداوم و **۲ـ** گسیختگی در پوشش خارجی (tegumental disruption) که متعاقباً منجر به روباز شدن آنتی ژن های در سطح پارازیت می شود که تصور می شود هر دو اثر با ایجاد گسیختگی در هومئوستاز کلسیم ناشی از پرازی کوانتل ارتباط داشته باشند.

پرازی کوانتل برداشت سریع Ca^{++} و نیز ورود آهسته تر Na^{+} توسط شیستوزوم های نر را افزایش می دهد. انقباض عضله کرم و ایجاد گسیختگی در پوشش خارجی کرم هر دو روندهای وابسته به کلسیم هستند به طوری که حذف کلسیم ار محیط هر دو پاسخ را از بین می برد ولی هیچ کدام از این اثرات فوری اتفاق نمی افتد 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 کرم های بدون پوشش خارجی (detegumented worms) نشان داده که پوشش خارجی و سارکولم ها هر دو دارای جایگاه های حساس به پرازی کوانتل (Praziquantel–Sensitive Sites) می باشند و لذا کرم های بدون پوشش خارجی نیز به

پرازی‌کوانتل پاسخ نشان می‌دهند با این تفاوت که به جای انقباض دو مرحله‌ای کرم کامل (intact worms)، کرم‌های بدون پوشش خارجی فقط یک انقباض تک‌مرحله‌ای نشان می‌دهند. 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 می‌توانند به‌عنوان اهداف اثرات ایجاد شده با پرازی‌کوانتل در هومئوستاز کلسیم ایفای نقش کنند. این عوامل شامل کانال‌های کلسیم Voltage–gated، Ligand gated و Second messenger–gated، کانال‌های کلسیم برای آزادسازی داخل سلولی و بافرهای کلسیم درون سلولی می‌باشند. عوامل همچنین شامل پمپ‌ها و حامل‌هایی می‌شوند که غلظت کلسیم درون سلولی را تنظیم می‌کنند. به تغییرات ایجاد شده توسط پرازی‌کوانتل در فسفولیپیدهای غشاء و membrane fluidity (سیالیت غشاء) نیز اشاره شده که این تغییرات می‌توانند در نفوذپذیری غشاء به یون‌ها تغییر ایجاد کرده و یا منجر به بروز اثرات غیر مستقیم در گیرنده‌ها و کانال‌های موجود در غشاء شوند. به‌عنوان یکی از اهداف مهم برای پرازی‌کوانتل، روی کانال‌های کلسیم Voltage–gated تمرکز شده است که این کانال‌ها سایت‌های مهمی برای ورود کلسیم خارج سلولی بوده و لذا نقش مهمی در تنظیم کلسیم درون سلولی را ایفا می‌کنند.

با توجه به مشخصات فارماکولوژیکی انقباض ایجاد شده توسط پرازی‌کوانتل در کرم دست‌نخورده و کرم بدون پوشش خارجی، پیشنهاد شده که کانال‌های کلسیم می‌بایست به‌عنوان اهدافی برای این دارو باشند. به علاوه نشان داده شده که غلظت ۵۰ میکرو مولار پرازی‌کوانتل باعث طولانی شدن فاز پلاتوی وابسته به کلسیم پتانسیل کار قلب در موش‌های صحرایی می‌شود که این مرحله از پتانسیل کار توسط کانال‌های کلسیم Voltage–gated ایجاد می‌شود. به‌طور خلاصه امروزه عقیده بر این است که پرازی‌کوانتل باعث افزایش نفوذپذیری غشاء شیستوزوم‌ها به کلسیم می‌شود و کانال‌های کلسیم در این اثر پرازی‌کوانتل نقش اساسی دارند. ورود کلسیم زیاد به درون سلول‌های 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 می‌شود.

پرازی‌کوانتل تحت نام تجراتی Biltricide به‌صورت تابلت‌های ۶۰۰ میلی‌گرمی عرضه شده است که به‌خاطر طعم تلخ دارو نباید قرص‌ها جویده شوند. این دارو از راه خوراکی حدود ۸۰ درصد جذب شده و تقریباً ۲۰ درصد غلظت پلاسمایی راد ر مایع مغزی نخاعی ایجاد کرده و از شیر نیز دفع می‌شود. پرازی‌کوانتل پس از جذب و حین عبور از کبد، متابولیسم عبور اول دارد. در پلاسما ۸۰ درصد به پروتئین‌ها متصل شده و نیمه عمر حذف داروی مادر ۰/۸ تا ۱/۵ ساعت و نیمه عمر متابولیت‌های آن ۴/۵ ساعت است. یک تا سه ساعت پس از مصرف خوراکی، غلظت پیک در خون ایجاد می‌کند. راه اصلی دفع آن ادرار است که ۹۹ درصد دارو به‌صورت متابولیت‌ها دفع می‌شود.

دوز دارو در بزرگسالان و بچه‌های بالای ۴ سال

برای درمان شیستوزومیازیز ۲۰mg/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 (flukes) ۲۵mg/kg/dose هر ۸ ساعت برای مدت ۱ تا ۲ روز و برای درمان کرم‌های نواری (سستودها) ۲۵mg/kg ـ ۱۰ به صورت تک‌دوز و برای درمان کلونورکیازیز / اوپیس تورکیازیز، سه دوز ۲۵mg/kg در روز اول مصرف می‌شود. در درمان سیستی سرکوز نیز پرازی‌کوانتل، ۵۰mg/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 پرازی‌کوانتل گاهی دچار عرق شدید می‌شوند. پرازی‌کوانتل اثر مهاری روی سیتوکرم P450 (CYP2D6) دارد.

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

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.