



مهارکننده‌های 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 هیدرولیز پیوند فسفودی استر در آدنوزین منوفسفات حلقوی (cAMP) و گوانوزین منوفسفات حلقوی (cGMP) باعث تجزیه این نوکلوتیدهای حلقوی می‌شوند. از این رو فسفودی استرازها با تنظیم غلظت و دوام اثر این نوکلوتیدهای حلقوی، نقش مهمی در کنترل عملکرد سلولی دارند که از طریق این پیام‌رسان‌های ثانویه میانجی‌گری

فسفودی استرازها ایزوآنزیم‌هایی هستند که غیرفعال شدن دسته‌ای از مواد میانجی سلولی یعنی نوکلوتیدهای حلقوی را کاتالیز می‌کنند. مهارکننده‌های فسفودی استراز به دلیل ویژگی‌های فارماکولوژیک خود جهت درمان بیماری‌های متنوعی از جمله افسردگی، جنون، اسکیزوفرنی، نارسایی احتقانی قلب، آسم، بیماری انسداد مزمن ریوی، آرتريت روماتوئید، 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 چشم‌گیری 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 آلکالوئیدها، فلاوونوئیدها و

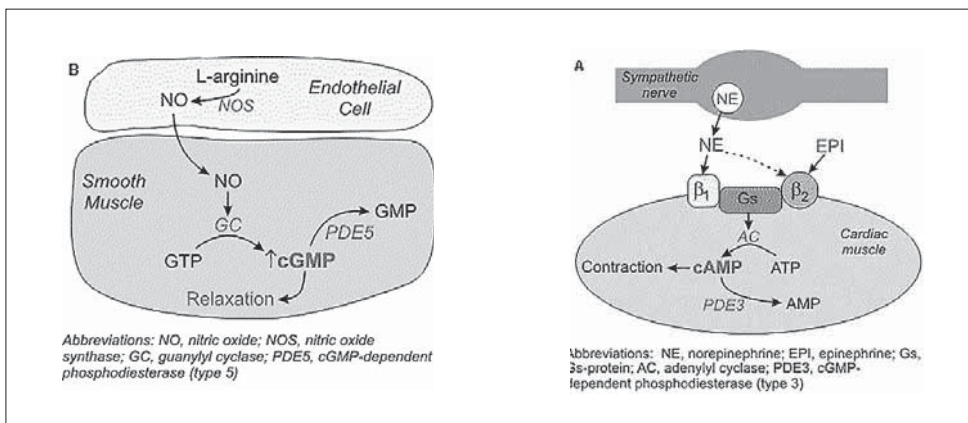
■ مهارکننده‌های فسفودی استراز (PDEs)

مهارکننده‌های فسفودی استرازها دارای اثرات فارماکولوژیک متنوعی می‌باشند از جمله افزایش‌دهنده قدرت انقباضی عضله قلب، متسع‌کننده عروق، شل‌کننده عضله صاف، ضدافسردگی، ضدانعقاد، متسع‌کننده برونش، ضدالتهاب، آنتی‌اکسیدان و افزایش‌دهنده فعالیت‌های ادراکی 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، آرتریت روماتوئید، 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).

آنزیم‌های 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 بسیار اختصاصی هستند (مانند PDE8، PDE7، PDE4)، 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 PDE2، PDE3، PDE10، PDE11). ژن‌های 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 انقباض پذیری عضله قلبی، اتساع عضله صاف، تجمع پلاکتی، عملکرد بینایی، هموستاز مایعات و پاسخ‌های ایمنی (۱).



شکل ۱ - نمونه‌هایی از آنزیم‌های فسفودی استراز با سوبسترای اختصاصی cAMP در عضله قلبی (A) و با سوبسترای 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 ایزوآنزیم 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 آلرژیک، بیماری انسداد مزمن ریوی، پسروریازیس، مالتیپل اسکلروزیس، افسردگی، بیماری آلزایمر، اسکیزوفرنی، از دست رفتن حافظه، سرطان و درماتیت می‌باشد. از میان مهارکننده‌های PDE4، آپرمیلاست (Apremilast) جهت درمان پسروریازیس و روفلومیلاست (Roflumilast) جهت درمان بیماری انسداد مزمن ریوی توسط FDA مورد تأیید قرار گرفته‌اند. ایبودیلاست (Ibudilast) نیز به دلیل اثرات متسع‌کننده برونش و محافظت‌کننده نورونی در آسم و سگته‌های 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 سوبسترای 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، سگته، لوکمی و نارسایی کلیه

که برای ایزوآنزیم‌های 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. ایزوآنزیم‌های 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. وین پوستین (Vinpocetine) یک مشتق نیمه صناعی از آکالوئیدهای 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. cAMP و cGMP هردو سوبستراهای PDE2 هستند. بیماری‌هایی که اهداف درمانی برای 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 ایزوآنزیم هستند

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

□ فلاونوئیدها

فلاونوئیدها گروه بزرگ و مهمی از ترکیبات پلی فنلی هستند که به طور گسترده در گیاهان یافت

می‌باشند. در حال حاضر سیلدنافیل (Sildenafil)، تادانافیل (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 فراوان‌ترین 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 گسترده 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 فعال سازی سلول‌های T، تولید تستوسترون، هیپرپلازی آدرنو کورتیکال و عملکرد تیروئید دارد. در حال حاضر مهارکننده انتخابی PDE8 برای کارآزمایی در بیماری‌های انسان در دسترس نیست.

جدول ۱ - انواع ایزوآنزیم‌های فسفودی استرازاها و مهارکننده‌های اختصاصی یا غیراختصاصی آن‌ها

مهارکننده‌ها	هدف	ایزوآنزیم PDE
Vinopocetine, Nicardipine, Nimodipine	cGMP > cAMP	PDE 1
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; Ibudilast	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

Sophora alopecuriodes تلخه بیان با نام علمی نمونه‌ای از جنس Sophora و فرنجمشک با نام علمی Scutellaria lateriflora نمونه‌ای از جنس Scutellaria می‌باشد). نارینژنین (Naringenin) یک فلاوونوئید طبیعی استخراج شده از میوه‌های مرکبات است که به وضوح اثر متسع‌کننده عروقی روی عضله صاف آئورت رت دارد. این اثر به احتمال زیاد از طریق افزایش غلظت سیتوزولی cAMP و cGMP میانجی‌گری می‌شود. فعالیت مهارکنندگی آنزیم‌های PDE1، PDE4 و PDE5 برای نارینژنین گزارش شده است. ایکارین (Icariin) نیز یک فلاوونوئید 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. فلاوونوئیدها به دلیل اثرات آنتی‌اکسیدان، ضدالتهاب، ضدسمیت کبدی، ضدزخم، ضدسرطان، ضدموتاژنز، ضداسپاسم، ضدآلرژی و ضدویروس و نیز حفاظت در برابر مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های قلبی - عروقی، دارای پتانسیل درمانی می‌باشند. گزارش شده که فلاوونوئیدها باعث مهار گزانتین اکسیداز، پروتئین کیناز C و فسفودی استرازاها می‌شوند.

فلاوونوئیدهای متنوع استخراج شده از گونه‌های مختلف گیاهی، اثرات مهاری روی ایزوفرم‌های متعددی از فسفودی استرازاها از خود نشان داده‌اند. برای مثال فلاوانون‌های موجود در عصاره آبی گونه‌های Sophora از تیره نخودیان و گونه‌های Scutellaria از تیره نعناعیان توانایی مهار کردن فسفودی استراز cAMP را دارا می‌باشند (گیاه

بنزیل ایزوکیونولین استخراج شده از لاله مردابی (*Nelumbo nucifera*) است که احتمالاً از طریق مهار فعالیت فسفودی استراز می‌تواند غلظت cAMP را در بافت کاورنوزوم خرگوش افزایش دهد. گزارش شده که ویسکولین (*Viscolin*) موجود در گونه‌ای از داروآش (*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 استروئیدها، آلکالوئیدهای استروئیدی و تری ترپنویدها نظیر آگلیکون‌ها بوده و به طور گسترده در طبیعت یافت می‌گردند. ساپونین‌ها خواص متنوعی دارند که از جمله می‌توان به اثرات همولیتیک، محافظت‌کننده کبدی، ضدموتازنز، ضدویروس، ضدلشمانیا و ضدالتهاپی 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 PDE cAMP دارند. ساپونین‌های استروئیدی مواد مؤثره اصلی موجود در این گیاهان هستند. عصاره‌های الکلی تهیه شده از بعضی از گونه‌های آلبوم نیز احتمالاً به دلیل محتوای بالای ساپونین خود دارای اثر مهاری روی PDE cAMP می‌باشند (۴).

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

□ آلکالوئیدها

آلکالوئیدها متابولیت‌های ثانویه مواد طبیعی نیتروژن دار هستند که عمدتاً 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 عرعر (*Ailanthus altissima*) به واسطه آلکالوئیدهای خود دارای اثر مهاری روی PDE cAMP می‌باشد. نفرین (*Neferin*) یک بیس

□ لیگنان‌ها

خانواده‌های مختلف به ویژه تیره نعناعیان یافت می‌شوند. خواص فارماکولوژیک متفاوتی از این ترکیبات گزارش شده است که از جمله می‌توان به اثرات ضدباکتریایی، 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 parviflora*) 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. کوئرتستین موجود در پوست پیاز قرمز، ایکارین، استول و نوعی آنتوسیانین توانایی مهار PDE5 از خود نشان داده‌اند، از این‌رو، می‌توانند کاندید احتمالی برای درمان بیماری‌های قلبی - عروقی، هیپرتانسیون ریوی، ناتوانی جنسی در خانم‌ها، انزال زودرس، سکنه، لوکمی و نارسایی کلیه باشند.

نارژنین 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 آلرژیک و خودایمنی، بیماری‌های قلبی - عروقی و نارسایی کلیه‌ها مطرح باشد. متیل کوئرتستین باعث مهار PDE3,4 می‌شود. چون هر دو این آنزیم‌ها در سلول‌های التهابی بیان می‌شوند، پیشنهاد شده که این ترکیب ویژگی تعدیل سیستم ایمنی داشته و به عنوان یک درمان مؤثر برای بیماری‌های آلرژیک و خودایمنی پیشنهاد می‌شود. گلیکوکومارین فعالیت مهاری علیه PDE3 از خود

لیگنان‌ها ترکیبات دیمری تشکیل شده از مشتقات فینیل پروپن هستند. اثر مهاری بر فسفودی استرازها از نورلیگنان‌های موجود در تعدادی از گیاهان از جمله گونه‌ای از زنبق (*Iris florentina*)، وارپته‌ای از شیرین بیان (*G. glabra* var. *glandulifera*)، گلرنگ (*Carthamus tinctorius*)، پرتقال ماندارین (*Citrus reticulata*)، نعناع ارغوانی (*Perilla frutescens*)، گونه‌ای از فوفل (*Areca catechu*) و گونه‌ای از عشقه (*Aralia elata*) 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 ضدپیرلیپیدمی، آنتی‌اکسیدان، کاهش فشارخون، جلوگیری از تجمع پلاکتی، ضداسپاسم، ضدموتازنز، ضد HIV و تحریک سیستم اعصاب مرکزی. اثرات ضداسپاسم قوی از گلیکوکومارین‌های موجود در ریشه گونه‌ای از گلایسیریزا (*Glycyrrhiza ularen-sis*) با فعالیت مهاری بر PDE3 گزارش شده است. استول (*Osthole*)، یک کومارین استخراج شده 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 مهارکنندگی 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 تتوفیلین 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، ایبودیلاست، سیلدنافیل، تادانافیل 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 آنتی‌اکسیدانی آن‌ها است که می‌تواند 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 گسترده‌ای در جهان افزایش

