

کشف دوباره تالیدومید

دکتر حسین طباطبائی

مرکز آموزش و پژوهش بیماریهای پوست و جذام
دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر زهرا حاجی عباسی

متخصص پوست - تهران

ولی بدلیل اثرات عالی روی پدیده‌های مخرب انفلاماتواری و اتوایمون فعالیت برای معرفی دوباره آن به دنیای پزشکی آغاز گردید. بررسی در مقالات و کتب درماتولوژی اثرات بالینی آن غیر قابل انکار است بطوریکه امروزه اغلب مصنفین کتب معتبر در درماتولوژی اثر آنرا علاوه بر ENL در پروریگوندولاریس، پروریگوآکتینیک، لوپوس اریتماتودیسکوئید، آفت دهانی، سندرم بهجت و بیماری Graft - Versus - host نشان داده‌اند. عامل محدودکننده مصرف آن عوارضی چون تراتوژنیسیته و نوروپاتی محیطی است.

تالیدومید یک داروی خوراکی است که در دهه ۱۹۵۰ بعنوان داروی مسکن آرامبخش وارد بازار گردید همچنین مصرف آن در درمان اختلالات التهابی پوست بتدریج رایج گشت. مطالعات اخیر تأثیر مصرف تالیدومید در بیماری HIV را بطور نسبی نشان داده و جذابیت مطالعات در این باره روزافزون است.

تاریخچه

اولین بار در سال ۱۹۵۶ کمپانی گروتال^۱ آلمان غربی تالیدومید را به بازار داروئی معرفی کرد. سپس انگلستان و سالهای بعد کشورهای دیگر (بعد از ۱۹۵۸) مصرف تالیدومید را بعنوان یک داروی کمکی خواب‌آور مناسب با بیداری خوب و ظاهراً بی‌خطر توصیه کردند هر چند هیچگاه FDA آمریکا مصرف تالیدومید را تأیید نکرده و هرگز وارد بازار آمریکا نشد. موقعیکه تالیدومید در مدل‌های حیوانی مطالعه می‌شد سمیت آن بحدی کم بود که تعیین دوزکشنده (LD50) آن مقدور نشد.^۳ مسمومیت‌های اتفاقی یا مصرف زیاد بمنظور خودکشی حتی تا مقدار ۱۴ گرم (۱۴۰ قرص) هیچگونه خطر جدی بوجود

مروری بر مکانیسم اثر، عوارض و مصارف جدید

قرص تالیدومید سالیان طولانی است که در درمان راکسیون نوع ۲ جذام (اریتم نودوزوم لپروزم) بعنوان اولین داروی انتخابی در مراکز مبارزه با جذام ایران مصرف میشود و بطور انحصاری برای منظور فوق از خارج کشور تهیه و برایگان در اختیار مراکز بهداشتی، درمانی که فعالیت عمده‌شان کنترل بیماری جذام است قرار میگیرد نسخ متعدد تالیدومید توسط پزشکان متخصصین پوست، روماتولوژی، اعصاب داخلی و غیره برای بیماریهای مختلف تجویز میشود و بدلیل محدودیت موجودی، مواردی بیمارمان نسخه بدست، سرگردان برای تهیه این دارو به هر داروخانه‌ای سر می‌زنند که یافت نمی‌شود. هدف از نگارش این مقاله مروری بر مکانیسم اثر، عوارض خطرناک که تجویز آنرا محدود به درمان ENL کرده است و موارد استعمال جدید که در کتب پزشکی چاپ سالهای اخیر در مواردی مناسب‌ترین درمان داروئی بسیاری از بیماریها پیشنهاد شده است و امید است دست‌اندرکاران تدوین فارماکوپه داروئی ایران با بازنگری و بررسی مجدد در صورت تصویب، این دارو در فهرست فارماکوپه داروئی ایران قرار گیرد.

تالیدومید که فعلاً فقط بصورت قرص در کارخانه گروتال آلمان ساخته میشود اولین بار در دهه ۱۹۵۰ میلادی بعنوان یک داروی آرامبخش معرفی شد که بدلیل پشت سر گذاشته‌شدن جنگ جهانی دوم نیاز مبرم به اینگونه داروها برای بیمارمان نوروتیک و پسیکوتیک وجود داشت و در دهه‌های بعد مصارف متعددی در درمان سایر بیماریهای پوستی پیدا کرد. با مشخص شدن اثرات تراتوژنیک آن علاوه بر اینکه در زنان در سنین باروری مصرف آن ممنوع شد ترس بیش از حد و غیرعلمی باعث حذف آن از فارماکوپه داروئی بسیاری از کشورها گردید

نیاورده است.^۱

مطالعات در حیوان متابلیسم هیدرولیتیک غیر آنزیمی آن نشان داده شده است.^{۱۰} شواهد نشانگر متابلیسم کبدی تالیدومید با دخالت سیتوکروم P-۴۵۰ است. تالیدومید اتصال سلولهای تومور به کانکاناوالین A-Concanavalin که توسط پولی اتیلن پوشیده شده را از طریق کاهش نیکوتینامید - آدنین دی نوکلئوتید فسفات (NADPH) و میکروزومهای کبدی مهار میکند (مکانیسم تراتوژنیستی) این اثر تالیدومید با استفاده از مهارکننده های P-۴۵۰ قابل پیشگیری است.^{۱۱}

مکانیسم اثر (اثر هیپنوسداتیو)

اثر آرامبخش و مسکنی تالیدومید از طریق حلقه گلو تاریمید است که در ترکیب چندین داروی آرامبخش - مسکن دیگر هم بکار رفته است. مکانیسم اثر آرامبخش تالیدومید در مقایسه با باربیتوراتها متفاوت است احتمالاً در مرکز خواب که در قسمت جلوئی مغز قرار دارد^۳ اثر کرده و آنرا فعال می نماید. حتی در مقادیر مصرفی بالا باعث نامنظمی یا دپرسیون دستگاه تنفسی نمیشود.^۷

ایمونوسوپرسیون

در پیوند هوموگرافت موش استفاده از تالیدومید در هر دو دهنده و گیرنده پیوند از سالهای بسیار پیش رایج بوده است.^{۱۲} همچنین در پیوندهای آلوگرافت کلیه میمونهای Baboon و Rhesus اثرات ایمونوسوپرسیو تالیدومید از طریق کاهش سطح اریتروپوئین که نشانه پیشرفت دفع کلیه است ساهاست مورد استفاده قرار میگیرد^{۱۳} موقعیکه در خوکیه هندی و Rat بطور تجربی انسفالومیلیت، نوریت آلرژیک، گرانولومای غیراختصاصی یا بیماری ADJUVANT (بیماری که در Rat ایجاد میشود و شبیه ENL است) ایجاد کردند تالیدومید علائم بیماری ADJUVANT را مختصراً کاهش داد ولی در سایر بیماریهای اتوایمون بی تأثیر بود.^{۱۴ و ۱۵}

سایر اثرات

اثرات متعددی از تالیدومید بطور Invivo و Invitro نشان داده شده است. تالیدومید خاصیت کموتاکسیس سلولهای پولی مرفونوکلتر را مهار میکند ولی افزایش مستقیم دارو فاکتور کموتاکتیک را مهار نمیکند.^{۱۶} دوز ۱۰ میکروگرم در سی سی تالیدومید خاصیت فاگوسیتوز مونسیت را بدون ظهور علائم سمیت بوضوح کاهش میدهد.^{۱۷} به افراد داوطلب سالم که تالیدومید داده شد کاهش در نسبت T.helper به T.Suppressor آنها دیده شد زیرا میزان سلولهای T.helper بوضوح کاهش و میزان سلولهای T.Suppressor

در سال ۱۹۶۰ گزارشات منفردی نوروپاتی محیطی را در مصرف طولانی مدت با تالیدومید نشان داده^۳ است. ولی عارضه مهم آن فوکوملیا Phocomelia در ۵-۶ هزار متولدین از مادرانی بوده است که در حین بارداری تالیدومید مصرف کرده بودند که علاوه بر عارضه فوق ناهنجاریهایی هم در ارگانهای داخلی داشتند.^۲

بدلیل عارضه خطرناک فوق در اواخر ۱۹۶۱ تالیدومید از بازار داروئی جهان جمع آوری شد و فقط به منظور مطالعات پژوهشی مجاز شمرده شد. چند سال بعد تأثیر عالی تالیدومید بر درمان راکسیون نوع ۲ جذام ENL شناخته شد و این باعث توجه مجدد به اثرات عالی آن در درمان بیماریهای التهابی و اتوایمون شد که بر مبنای مطالعات آقایان Hendler، Mccarty بود. در حال حاضر تالیدومید بعنوان داروی جدید در ایالات متحده مورد تأیید قرار گرفته است.

فارماکولوژی

تالیدومید یا - فتالیمیدوگلو تاریمید مشتقی از اسید گلو تامیک است و دارای دو سیستم حلقوی است طرف چپ فتالیمید و طرف راست گلو تاریمید با یک اتم کربن آسیمتری است. تالیدومید غیرمحلول در اترویتزن و مختصر محلول در آب، متانول، اتانول، استون و اسید استیک و کاملاً محلول در دی اکسان، دی متیل فورمامید، پیریدین و کلروفرم^۷ است که بصورت محلول PH بالاتر از ۶ دارد.

فارماکوکینتیک

میزان دفع ادراری و فارماکوکینتیکهای پلاسمائی تالیدومید به روش محلول کروماتوگرافی نشان داده شده است. بعد از مصرف یک دوز واحد ۲۰۰ میلی گرمی (دو قرص) بطور خوراکی در ۶ تا ۸ مرد بالغ داوطلب حداکثر غلظت پلاسمائی آن به 0.2 ± 1.15 میکروگرم در سی سی در 4.39 ± 1.27 ساعت بعد از مصرف میرسد. نیمه عمر جذب آن 1.05 ± 1.7 ساعت و نیمه عمر دفع آن 4.11 ± 8.7 ساعت است. دفع ادراری آن فقط $0.22 \pm 0.6\%$ دوز توتال در ۲۴ ساعت بود که نشاندهنده راه اصلی دفع دارو به غیر از کلیه ها است. هیچ متابلیتی از آن در نمونه های پلاسما و یا ادرار یافت نشد ولی خود تالیدومید تا ۲۴ ساعت بعد از مصرف دوز واحد خوراکی ۲۰۰ میلی گرم در پلاسما قابل اندازه گیری بود.^۹

متابلیسم

متابلیسم تالیدومید در انسان مطالعه نشده است ولی

افزایش پیدا کرده بود.^{۱۸}

خرگوش Micropocket میشود^{۲۴} و تئیکه این مطالعه برای اثر دژنراسیون والرین در موش Rat (مدل تکثیر سلولی) استفاده شد تالیدومید تکثیر سلولی را کاهش داد همچنین ادم Subperineurial و فاگوسیتوز میلین را بوضوح کم کرد و همچنین شمارش سلولهای Endoneurial عصب سیاتیک بعد از Transaction ۱۵-۱۰ بار کمتر بود.^{۲۵}

مصرف درمانی

اثرات درمانی عالی تالیدومید در درمان ENL، پروریگوندولاریس، پروریگواکتینیک، لوپوس اریتماتودیسکوئید، آفت دهان، بیماری بهجت و بیماری Graft-Versus Host مشخص شده است. بیشترین مطالعات در درمان ENL و آفت دهانی بوده است. کفایت اثر درمانی تالیدومید در بیماریهای دیگر هم مطابق جدول ۱ نشان داده شده است.

تالیدومید بطور انتخابی با افزایش شکندگی mRNA تولید $TNF\alpha$ ^{۱۹} (فاکتور نکروز تومور آلفا) جلوگیری می کند^{۲۰} بدون اینکه بر تولید ایترلوکین ۱ (IL-1)، IL-6، GM-CSF (Granulocyte - Macrophage colony - stimulating factor) و یا بطور عمومی بر سنتز^{۱۹} پروتئینها تأثیر بگذارد. تالیدومید باعث جلوگیری از سنتز آنترفرون گاما و افزایش سنتز IL-4 و IL-5 در گلبولهای مونونوکلئوکلر خون محیطی در محیط کشت میشود.^{۲۱} اگر تالیدومید به موشها بمدت ۷-۵ روز قبل از ایمونیزاسیون با گلبولهای قرمز گوسفند خورانده شده سنتز IgM کاهش مییابد.^{۲۲}

تالیدومید مرحله مخفی HIV-1 سلولهای کلون شده در محیط کشت در ۱۶ بیمار از ۱۷ بیمار ایدزی را فعال کرد.^{۲۳} اخیراً در یک مطالعه دریافتند که تالیدومید با جلوگیری از فعالیت فاکتور رشد فیبروبلاست که باعث آنژیوژنز در قریه

جدول ۱ - جدول مصارف درمانی تالیدومید

شماره مأخذ و منابع	دوز تالیدومید میلی گرم / روزانه	تعداد بیماران بهبود یافته	تعداد بیماران درمان شده با تالیدومید	در مطالعات متعددی اثرات درمانی دیده شده است.
۲۶	۱۰۰-۴۰۰	٪۹۹	۴۵۲۲	اریتم نودوزوم لپروزوم
۲۹-۳۱	۲۰۰-۴۰۰	۱۶	۱۶	پروریگوندولاریس
۳۲-۳۵	۱۰۰-۳۰۰	۱۱۶	۱۲۴	پروریگواکتینیک
۳۱، ۳۸، ۴۰، ۱۰۳	۱۰۰-۴۰۰	۹۴	۱۱۲	لوپوس اریتماتودیسکوئید
۴۱-۵۳	۱۰۰-۴۰۰	۱۶۵	۱۷۵	آفت دهانی
۵۴-۵۷	۲۰۰-۴۰۰	۲۴	۲۹	سندرم بهجت
۵۹-۶۳	۱۰۰-۸۰۰	۳۵	۵۸	بیماری Graft-Versus host
۵۵	۱۰۰-۲۰۰	۱	۱	پوستولوز پالموپلاتر
۶۵ و ۶۶	۱۰۰-۲۰۰	۶	۶	سارکوئیدوز
۶۷	۱۰۰-۲۰۰	۷	۷	آرتریت روماتوئید
۶۸-۷۲	۵۰-۳۰۰	۶	۶	هیستوسیتوز سلول لانگرهانس
۷۳-۷۵	۱۰۰-۴۰۰	۳	۳	پیدرماگانگرنوزوم
۷۶	۱۰۰	٪۵۵-٪۵۷	۲۹	خارش ناشی از اورمی
۷۷	۱۰۰	۵	۵	بیماری Jessner-Kanof
۷۸ و ۷۹	۱۰۰-۲۰۰	۳	۳	اریتم مولنی فرم عودکننده
۸۰	در دسترس نیست	۱	۱	بیماری هماگلویتیناسیون سرد
۸۱	۱۰۰-۳۰۰	۱	۱	بیماری ویر-کریستن
۸۲	۲۰۰-۴۰۰	۱	۱	کولیت السروز
۸۳	۱۰۰-۳۰۰	٪۵۰ >	۱۰	نورالژی پست هرپتیک
۸۴	۳۰۰	۲	۲	ایدز توام با پروکتیت
۸۵	۵۰-۱۰۰	۱	۱	بولوزیمفیگوتید
۸۵	۵۰-۱۰۰	۱	۱	همفیگوتید سیکانتریسیل

نشان داد. ده سال بعد از اولین گزارش، آقای^{۲۶} Sheskin مطالعه ای روی ۴۵۲۲ مورد ENL در سراسر جهان انجام داد و نتیجه عالی ٪۹۹ را گزارش داد. تالیدومید تأثیر مستقیمی بر

ENL

در ۱۹۶۷ سازمان جهانی بهداشت در تحقیق دوسویه کور (Double-Blind) از اثر تالیدومید در ENL اثرات عالی آنرا

متوسط ۳۰۰ میلی گرم تالیدومید تحت درمان قرار داد و بتدریج دوز را تا ۱۵ میلی روزانه بعنوان دوز نگهدارنده کاهش داد در عرض ۹۱-۲۱ روز (متوسط ۵۰ روز) بهبود عالی دیده شد ولی بعد از قطع تالیدومید ضایعات در همه آنها عود کرد.^{۳۲}

Nonals Flores Saul^{۳۳} ۲۵ بیمار مبتلا به Polymorphous Light Eruption در فرمهای مختلف را تحت درمان با تالیدومید با دوز ۲۰۰-۱۰۰ میلی روزانه بمدت ۱۵۰-۴۵ روز قرار دادند. ۸۸٪ نتیجه عالی یا خوب، ۸٪ نتیجه متوسط و ۴٪ اثر ضعیف نشان دادند بهبودی قابل توجه بعد از یک دوره ۱۵ روزه درمان دیده شد. بعد از یکسال قطع درمان ۱۲ نفر آنها کاملاً آسمپتوماتیک باقی ماندند. CALNAN و MEARA^{۳۴} کفایت اثر تالیدومید را در یک سری ۵۱ نفره مبتلا به پروریگوآکتینیک را مورد تأیید قرار دادند. Lovell و همکارانش^{۳۵} ۱۴ بیمار مبتلا به پروریگوآکتینیک را تحت درمان با تالیدومید با دوز روزانه ۲۰۰-۱۰۰ میلی گرم قرار دادند تا زمانهای بسیار طولانی بهبودی را در ۱۱ نفر آنها مشاهده نمودند. ۳ نفر آنها بعد از قطع درمان بطور کامل بهبود یافته بودند ولی ۸ نفر بقیه به دوز نگهدارنده ۱۰۰-۵۰ میلی گرم روزانه نیاز داشتند.

در یک مطالعه در بیماران مبتلا به پروریگوآکتینیک، ۱۵ نفر از آنها بطور راندومی تحت درمان با تالیدومید با دوز ۱۰۰ میلی گرم روزانه بمدت ۲ ماه قرار گرفتند کاهش سطح CD3⁺ و CD4⁺ در عرض ۴۵ روز اول شروع درمان دیده شد و از روز ۴۵ درمان بیعد مجدداً سطح آنها بالا رفت. ولی هیچگونه تغییر قابل ملاحظه‌ای در سطح CD8⁺ یا سلولهای B مشاهده نشد.^{۳۶}

لوپوس اریتماتودیسکوئید

Barba-Rubio و Franco-Gonzalez اولین کسانی بودند که تالیدومید را در درمان لوپوس اریتماتودیسکوئید بکار بردند و توسط Grosshans و ILLy^{۳۱} با مطالعه روی ۲۵ بیمار تأیید شد. بعد از مرور ۱۵۶ بیمار گزارش شده، آنها نتیجه‌گیری کردند که میزان تأثیر تالیدومید بر DLE ضعیف بوده و کمتر از ۱۰ درصد است. دوز اصلی تجویز شده ۲۰۰-۱۰۰ میلی گرم بود که در عرض ۲ هفته در اغلب بیماران نتیجه داد و ۷۵ درصد آنها نیاز به دوز نگهدارنده ۵۰-۲۵ میلی گرم روزانه داشتند، مرور بعدی توسط Berg Lo و Tonicki^{۳۷} نتایج مشابهی را آشکار کرد. در یک مطالعه روی ۶۰ بیمار که دوز کلی مصرف در آنها بطور متوسط ۸۵ گرم (بین ۱۳۲-۱۵۱۵ گرم) بود علائم خفیف یا متوسط پولی نوریت در ۲۵ درصد آنها ظاهر شد لذا توصیه گردید مصرف تالیدومید فقط در آندسته بیماران مبتلا به D.L.E که مقاوم به استروئید موضعی و آنتی‌مالاریاهای خوراکی

مایکوباکتریوم لپرا ندارد ولی راکسیون نوع (ENL) جذام را بخوبی مهار میکند و بعنوان اولین اقدام درمانی ENL بکار میرود.

آقای Sheskin^{۲۶} پیشرفت ضایعات ENL را ۴۸ ساعت بعد از مصرف تالیدومید مشاهده کرد. سایر علائم مانند سردرد، بی‌اشتهایی، استفراغ، اریکت، آرترالژی، میالژی و هپاتواسپلنومگالی هم که در جریان ENL دیده میشوند بسرعت بهبود یافتند، شمارش گلبول سفید و میزان سدیمنتاسیون هم طبیعی شدند. در فالوآپ بیماران اختلالات حرکتی ناشی از اختلال عصب‌النار بعد از ۴۸ ساعت نزدیک به طبیعی شدند و بعد از ۲ هفته درمان اثر مثبت تالیدومید در راکسیون نوریت یا پولی نوریت ENL نشان داده شد.^{۲۶}

افزایش سطح سرمی TNF- α همراه با افزایش IFN- γ که در بیماران مبتلا به ENL سیستمیک دیده میشود با مصرف تالیدومید بحد طبیعی میرسند (فروکش التهاب). بعد از مصرف تالیدومید کاهش در سطح سرمی TNF- α و هم در انفیلتراسیون لکوسیت‌های پولی مرفونوکلتر و سلولهای T ایجاد میشود و چسبندگی بین سلولی ملکولهای مازورکمپلکس Histocompatibility آنتیژن‌های درجه II در کراتینوسیت‌های اپیدرم کاهش مییابد. تب، بی‌اشتهایی، دردهای مفصلی ناشی از نوریت در ۴۸-۳۴ ساعت تخفیف مییابند. ندولهای ENL بعد از ۳ روز پسرفت پیدا کرده و در عرض ۱۰ روز ناپدید میشوند.^{۲۷}

کاهش اختصاصی در غلظت سرمی IgM و هم در تعداد سلولهای Thelper (اغلب در خون و پوست بیماران ENL در جریان حمله حاد افزایش می‌یابد)^{۲۸} بعد از مصرف تالیدومید توسط بیماران جذامی نشان داده شده است.

پروریگونولر

آقای Sheskin^{۲۹} اولین بار در سال ۱۹۷۵ گزارش بهبود عالی ۳ مورد بیمار مبتلا به پروریگونولر با تالیدومید و دوز ۳۰۰-۴۰۰ میلی گرم روزانه را منتشر کرد. Van den Broek^{۳۰} متعاقباً یک مورد بیمار با ضایعات متعدد و مسطح خارش‌دار تحت درمان با تالیدومید با دوز ۲۰۰ میلی گرم روزانه قرار داد و بهبودی کامل خارش در عرض ۳ ماه دیده شد. تنها تغییر قابل توجه اتوزینوفیلی بود. در مطالعات متعدد و جداگانه خارش ۱۲ بیمار در عرض ۲-۳ هفته کاهش یافت و ضایعات لیکنیفیه شدید بیماران در عرض چند ماه کاملاً برطرف شد.^{۳۰}

پروریگوآکتینیک

Londono^{۳۲} ۳۴ بیمار مبتلا به پروریگوآکتینیک را با دوز

در هفت بیمار HIV مثبت با دوز روزانه ۱۰۰ میلی گرم تالیدومید گزارش کردند. تعداد زیادی بیمار مبتلا به AIDS و زخمهای دردناک با علت ناشناخته منجمله زخمهای مری که غذا خوردن را مشکل کرده بود بخوبی بدرمان با دوز روزانه ۱۰۰ میلی گرم تالیدومید در عرض ۲ هفته پاسخ دادند.^{۳۸-۵۲} گزارش شده است. Paterson و همکارانش^{۵۳} در یک بررسی رتروسپکتیو از سال ۱۹۹۳-۱۹۸۹ روی ۲۰ بیمار HIV مثبت که زخمهای دردناک در اروفرانکس، مری و رکتوم داشتند و علل ویروسی، قارچی و اسپروکتی زخمها قبلاً بررسی و متنی اعلام شده بود تحت یک درمان استاندارد با تالیدومید روزانه ۲۰۰ میلی گرم بمدت ۲ هفته قرار دادند ۴ نفر از بیماران بعثت عود، دوز درمانی اضافی دریافت کردند. زخمهای چهارده نفر آنها کاملاً ترمیم شد و زخمهای سایرین فوری بهبود یافتند که نیازی به ادامه مصرف مسکن یا درمان موضعی نداشتند شمارش سلول CD4⁺ در اثناء و بعد از درمان تغییر نیافتند.^{۵۳}

سندرم بهجت

بعد از گزارش اثر موفقیت آمیز تالیدومید در آفتهای موکوکوتانه، ۲۴ بیمار مبتلا به سندرم بهجت کاملاً پیشرفته تحت درمان با تالیدومید با دوز ۴۰۰ میلی گرم روزانه در ۵ روز اول و ۲۰۰ میلی گرم روزانه در روزهای ۶-۱۵ درمان قرار گرفتند. ضایعات دهانی و ژنیتال فوراً بهبود یافتند با عودهای خفیف تر از قبل و تکرار کمتر. تالیدومید روی ضایعات چشمی تاثیری نداشت.^{۵۴} درمان یک بیمار مبتلا به سندرم بهجت که تواماً ضایعات پوستولوز پالموپلاتر داشت با تالیدومید با دوز ۲۰۰ میلی گرم روزانه بمدت دو ماه و ادامه درمان با ۱۰۰ میلی گرم برای ۱۲ ماه تمامی ضایعات پوستولوز پالموپلاتر و ضایعات موکوکوتانه در عرض دو هفته پاک شد.^{۵۵} در یک بیمار مبتلا به سندرم کامل بهجت بعنوان آخرین تلاش درمانی جهت جلوگیری از کولکتومی، تالیدومید با دوز ۳۰۰ میلی گرم روزانه در عرض یک روز باعث طبیعی شدن مدفوع گردید (منجمله منفی شدن خون در آزمایش) و در ادامه درمان ضایعات مخاطی رکتوم هم طبیعی شد. دوز تالیدومید به ۲۰۰ میلی گرم بعد از ۲ هفته و سپس هفته بعد به ۱۰۰ میلی گرم کاهش یافت. زخمهای دهانی و ترشحات پلور ناپدید شدند و علائم در عرض ۵ ماه فالوآپ عود نکردند.^{۵۶}

در مطالعه دیگری چهار بیمار مبتلا به سندرم بهجت و یک بیمار مبتلا به سندرم احشائی همراه درماتوزوآرتريت تحت درمان با تالیدومید در ۴ هفته غیرمتموالی بصورت قطع و وصل درمان (دوره کل مطالعه ۱۲ هفته) قرار گرفتند. دوز تالیدومید در اثنای دوز فعال درمانی ۲۰۰ میلی گرم روزانه بود. ۳ نفر از

مصرف تالیدومید در بیماران لوپوس اریتماتوس سیستمیک بنظر میرسد علائم پوستی و مفصلی را اصلاح نموده ولی بر علائم احشائی بیماری بی تاثیر باشد. در یک مطالعه روی ۲۳ بیمار مبتلا به SLE همراه با علائم پوستی که بدرمانهای استاندارد استروئید خوراکی پاسخ نداده بودند با مصرف توام پردنیزولون ۴/۵ میلی گرم روزانه که بتدریج به ۱۷/۴ میلی گرم روزانه کاهش یافت و ۳۰۰ میلی گرم تالیدومید روزانه بطور بارزی بیش از ۹۰ درصد علائم بیماری تخفیف یافت. بعد از قطع دارو ۳۵ درصد آنها علائم بیماریشان بین سه ماه تا ۴ سال عود کرد. سطح گاماگلوبولین در ده بیمار از ۱۳ بیمار بشدت کاهش یافت در مطالعه دیگر ۳ بیمار مبتلا به SLE اندکسهای ایمونولوژیک پایداری نشان دادند (آنتی بادی آنتی نوکلئر، آنتی بادیهی ضد DNA و کمپلمان) و علائم پوستی و مفصلی آنها با مصرف تالیدومید بخوبی کنترل شد.^{۴۰}

آفت دهان

Lecha, Mascaro^{۴۱} و Torros گزارش موفقیت آمیزی از درمان آفت دهانی عودکننده و نکروتیک جلدی مخاطی را در ۶ بیمار نشان دادند، با دوز روزانه ۱۰۰ میلی در روز سوم درد آنها برطرف شد و در روز ۱۰-۷ مصرف کاملاً بهبود یافتند. Grinspan^{۴۲} ۴۰ بیمار مبتلا به علائم آفت از جمله آفت در دو قسمت (Bipolar) مانند دهان و دستگاه تناسلی و بیماری Sutton (پری آدنیت نکروزان مخاطی عودکننده) را تحت درمان با ۳۰۰-۱۰۰ میلی روزانه تالیدومید بمدت ۳-۱ ماه قرار داد در ۳۵٪ موارد علائم فروکش کرد و در ۴۰ درصد آنها علائم بوضوح بهبود یافتند. کفایت اثر درمانی تالیدومید در زخمهای شدید اروژنیتال در یک مطالعه Double Blind (تالیدومید و پلاسبو) روی ۱۵ بیمار نشان داد که علائم بالینی ۱۴ نفر آنها کاملاً پاک شدند بهبودی واضحی در ۱۵ وجود آمد.^{۴۳} درمان موفقیت آمیزی با تالیدومید در ۵ بیمار مبتلا به آفت های عمیق و نکروتیک^{۴۴} و بیماران دیگری که مبتلا به بیماری Sutton^{۴۵} بودند گزارش شده است. یک مطالعه راندومی در چند مرکز بصورت Double Blind (تالیدومید و پلاسبو) توسط Revuz^{۴۶} و همکارانش نشان داد که در بیماران مبتلا به آفت دهانی شدید بمدت بیش از ۶ ماه در ۳۲ بیمار از ۷۳ بیمار (۴۴٪) که تالیدومید دریافت کرده بودند و تعداد آنها چشمگیر بود. تالیدومید فقط اثر ایمونوسوپرسیوی دارد لذا با قطع درمان بعد از یک دوره متوسط ۲۰ روزه بهبودی، ضایعات عود مینماید.

Youle^{۴۷} و همکارانش ترمیم سریع زخمهای مقاوم آفت را

که تظاهرات پوستی و ریوی داشتند گزارش شد. ^{۶۶}Carlesimd و همکارانش دو بیمار را که یکی سارکوئیدوز سیستمیک و دیگری مبتلا به سارکوئیدوز ریوی که بعد از درمان با کورتیکواستروئید سارکوم کاپوزی هم در او ظاهر شده بود تحت درمان با تالیدومید قرار دادند. کاهش در ضایعات پوستی، لنفادنوپاتی ناف ریتین و سارکوم کاپوزی بعد از مصرف روزانه ۲۰۰ میلی گرم تالیدومید بمدت ۲ هفته مشاهده شد. سطح سرمی آنزیم آنژیوتنسنین Converting هم مجدداً طبیعی شد. اثر مهای تالیدومید در فونکسیون ماکروفاژ که شامل سنتز و آزاد شدن مقادیر زیاد آنزیم آنژیوتنسنین Converting است پیشنهاد شده است.

آرتريت روماتويد

Gutierrez - Rod - riguez هفت بیمار مبتلا به آرتريت روماتويد را تحت درمان با تالیدومید روزانه ۳۰۰ میلی گرم قرار داد و هر ۱-۲ هفته یکبار صد میلی گرم بر دوز آن افزود تا علائم درد مفاصل از بین رفتند. پنج بیمار در دوز حداکثر ۶۰۰ میلی گرم و یک بیمار ۵۰۰ میلی گرم و یک بیمار ۴۰۰ میلی گرم بدون هیچگونه عارضه جانبی از قبیل سرگیجه، یبوست و ورم اندامهای تحتانی بهبود یافتند. درد و التهاب مفصل مبتلا بعد از چند هفته از بین رفتند و ۴ بیمار برای مدتهای طولانی بعد از قطع درمان همچنان علائم مفصلشان طبیعی بود. در همه بیماران سدیمناتاسیون طبیعی و یا در آنها که قبلاً بالا بود بوضوح کاهش یافت و در اکثر آنها تیتراکتور روماتويد کاهش یافت. ندولهای روماتويد در یک بیمار در هفته سوم کوچک شده و در هفته دوازدهم از بین رفتند.

هستيوستيتوز سلول لانگرهانس

تأثير فوق العاده تالیدومید در گرانولومای اتوزینوفیلیک ولو بعنوان علائمی در هستیوسیتوز X اولین بار توسط Gnassia ^{۶۸} و همکارانش گزارش شد. یک بیمار دیگر مبتلا به هستیوسیتوز پوستی که شبیه هستیوسیتوز سینوس تجربی بود بعد از یک ماه درمان با تالیدومید با دوز روزانه ۳۰۰ میلی گرم بدون عود بعد از قطع درمان کاملاً بهبود یافت ۴۰ بیمار بزرگسال با هستیوسیتوز سلول لانگرهانس پوستی که مکرراً بعد از قطع درمان عود مینمودند با درمان با تالیدومید بمدت ۱-۳ ماه بهبود یافتند. بنظر می رسد تالیدومید در ضایعات احشائی بیماری بی تاثیر یا کم تاثیر باشد آزمایش هستیوپاتولوژی پاک شدن انفیلتراسیون هستیوسیتیک را بعد از درمان نشان میدهد که این نشانگر اثر تالیدومید بر سلولهای لانگرهانس افزایش یافته است.

بیماران که تا پایان مطالعه همکاری کامل نمودند همه علائم موکوکوتانه و علائم مفصلی شان کاملاً برطرف شد. همه بیماران ۱-۲ روز بعد از قطع درمان تالیدومید ضایعات و علائم بیماریشان عود کرد. در نمونه کوچک هیچگونه اثری روی مهاجرت نوتروفیل یا LFA-1/Mac-1/P150,95 فامیل گلیکوپروتئینها همراه با چسبندگی نوتروفیل دیده نشد. در اثنای درمان ۳ تا از چهار بیمار بعد از تزریق هیستامین ایمون کمپلکس سیرکولا نشان از مثبت به منفی تغییر یافت که این احتمالاً نشان دهنده اثر مهارکننده تالیدومید در واسکولیت ناشی از این کمپلکسها است.

بیماری Graft-Versus-host پیوند بر علیه میزبان (GVHD)

در مدل حیوانی خرگوش MHC mismatch (که قبلاً در مطالعات سیکلوسپورین مورد استفاده قرار گرفته بود) تالیدومید هم بعنوان پروفیلاکسی و هم درمان مرحله حاد استقرار یافته بیماری GVH موثر بود. ^{۵۸} بیماران منفردی با ضایعات حاد پوستی GVHD ^{۵۹}، ضایعات مزمن اسکروتیک پوستی ^{۶۰} GVHD، یا بیماری GVHD مزمن که مجرای تنفسی را گرفتار کرده و GVHD مزمن که در سندرم Sicca ژنرالیزه پسرفت پیدا کرده است ^{۶۱} درمان با تالیدومید بهبود پیشرونده را نشان داد. چهار نفر از ۶ بیمار مبتلا به GVHD مزمن شدید در درمان با تالیدومید بهبود مشخص در پوست از نظر جنس و تحرک نشان دادند بطوریکه بهترین پاسخ در GVHD مزمن پوستی و کمترین پاسخها در بیماری سیستم متعدد ^{۶۲} بود.

Vogelsang و همکارانش در یک کوشش پیشگیرانه در ۴۴ بیمار مبتلا به عود یا باریسک بالا بعلا به GVHD مزمن، قرص تالیدومید با دوز ۸۰۰ میلی گرم روزانه (دوز متوسط در بالغین با وزن متوسط) بمدت ۳-۶ ماه تجویز نمودند، ۱۴ نفر پاسخ کامل دادند (پاک شدن کامل بیماری در تمام ارگانهای بدن)، ۱۲ نفر پاسخ نسبی دادند (بیش از ۵۰ درصد ولی کمتر از ۱۰۰ درصد همه ارگانهای بدن بهبود یافتند)، و در ۱۸ نفر بی تاثیر بود. میزان تاثیر تالیدومید در آنها که عود داشتند ۷۶ درصد و در آنها که باریسک بالا برای ابتلا بودند ۴۸ درصد بود. نحوه اثر تالیدومید در GVHD، تاثیر متابلیتهای تالیدومید در مراحل اولیه تشخیص آنتیژن و تحریک لنفوسیتها T که باعث وقفه پاسخهای طبیعی لنفوسیت میشود پیشنهاد شده است.

سارکوئیدوز

تأثير تالیدومید در سارکوئیدوز اولین بار توسط Barriere ^{۶۵} در چهار بیمار که ۲ نفر با تظاهرات پوستی و ۲ نفر

پیودرماگانگرنوزوم

مصرف روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم تالیدومید در یک دختر ۳ ساله مبتلا به پیودرماگانگرنوزوم وسیع که در درمان با کورتیکواستروئید و کلوفازیمین عود میکرد بطور کامل باعث بهبودی وی شد.^{۷۳} ضایعات تیپیک پوستی پیودرماگانگرنوزوم همراه با سندرم بهجت فقط در چند بیمار تاکنون گزارش شده است که بطور مجزا تحت درمان با تالیدومید ۴۰۰ میلی‌گرم روزانه قرار گرفتند (کاهش تدریجی دوز به ۵۰-۱۰۰ میلی‌گرم روزانه) سرعت ضایعات پاک شدند بطوریکه ضایعات پوستی ترمیم کامل یافته و هیچگونه زخم جدید مخاطی هم ظاهر نشد.^{۷۵و۷۶}

سایر بیماریها

در ۲۹ بیمار همودیالیزی با خارش اورمیک عودکننده در یک مطالعه راندومی و دوسویه کور تجویز صد میلی‌گرم روزانه تالیدومید باعث پاسخ درمانی در ۵۵ درصد آنها شد (۷۸ درصد کاهش در خارش داشتند) که در مقایسه با گروه کنترل که فاقد هرگونه کاهشی در خارش آنها بود. در مرحله دوم که بیماران تالیدومید دریافت داشتند ۵۷ درصد پاسخ درمانی داشتند (۸۱ درصد کاهش متوسط در خارش داشتند) در مقایسه با ۲۵ درصد پاسخ (۵۴ درصد کاهش متوسط) در آنها که پلاسبو دریافت کرده بودند.^{۷۶}

نتایج درمانی با تالیدومید در بیماریهای Jessner-Kanof^{۷۷}، اریتم مولتی فرم عودکننده^{۷۸و۷۹} همالگوتیناسیون سرد^{۸۰}، ویر-کریستین^{۸۱}، کولیت السروز، نورالژی پست هرپتیک^{۸۲} و AIDS همراه با پروکتیت^{۸۴} دردناک گزارش شده است Naafs و Faber^{۸۵} در ۵۳ بیمار مبتلا به بیماریهای مختلف پوستی تالیدومید بکار بردند و متوجه شدند که تالیدومید در بولوز پمفیگوئیدسیکاتریسیل موثر است.

تالیدومید قدرت مهار تولید $TNF-\alpha$ را دارد که در فعالیت Latent HIV نقش بازی میکند و تکثیر HIV رشد ویروس را کاهش میدهد بدلیل $TNF-\alpha$ بیمار دچار تب، بی‌اشتهایی، ضعف عضلانی، کاشکسی^{۲۳} میشود تالیدومید از طریق کاهش تولید $TNF-\alpha$ باعث بهبود حال عمومی بیمار میشود. از نظر تئوری مصرف داروهای ایمونومودولاتور مانند تالیدومید در افرادی که هم اکنون دچار ایمونوساپرس هستند ممکنست خطر بدتر شدن وضعیت ایمنی را در آنها تشدید کند.

عوارض جانبی تالیدومید

تراتوژنیسی

اثرات جنینی تالیدومید بخوبی شناخته شده است. دوره

حساس جنین به تالیدومید تخمیناً روزهای ۵۰-۳۴ بعد از حاملگی است. یک دوز واحد ۱۰۰ میلی‌گرم تالیدومید در این روزها برای ایجاد مالفورماسیون در جنین کافیست^{۵۰} (باعث غلظت پلاسمائی تقریباً 1mg/l میشود). راه واقعی اثر تالیدومید بر جنین ناشناخته است، علیرغم مطالعاتی که در ۳۰ سال اخیر شده است. در مرور ۲۴ مکانیسم احتمالی که از طریق بیوکمیkal، سلولر بر سطوح بافت - ارگان اثر میکند Stephen^{۸۷} مکانیسم اثر را از طریق تجربه سایرین یا اطلاعات مشاهده‌ای رد کرده است ولی ۱۶ مکانیسم باقیمانده جای بررسی دارد زیرا آنها به طور جدی تحت بررسی و مطالعه قرار نگرفته‌اند.

مشاهده اثر نوروٹوکسیک تالیدومید در اعصاب حسی و موتور خرگوش بعنوان یک مکانیسم اثر عصبی جهت اختلال در رشد اندامها پیشنهاد شده است.^{۸۸} ناهنجاریهای اندامها بعلا مھار رشد عروق خونی اندامها مسلم است. مطالعات با میکروسکوپ الکترونیک نتایج مشابهی بصورت تغییرات ساختمانی عروق اندامهای دفرمه و مهار ایجاد عروق جدید در قریه خرگوشهای حامله درمان شده با تالیدومید نشان داده شد.^{۲۴}

نوروپاتی محیطی

بیماران تحت درمان با تالیدومید دچار نوروپاتی بصورت علائم حسی و گاهیگاهی همراه با ضعف ملایم عضلات پروکسیمال یا علائمی از صدمات سریع ولی ملایم پیرامید میشوند. هر چند بعد از قطع دارو ضعف عضلانی سریعاً کاهش مییابد ولی ضایعات حسی باهستگی بهبود مییابد و مواردی حتی بعد از قطع دارو بدتر هم میشوند.^{۸۹}

علائم بالینی اثرات عصبی تالیدومید بصورت پارستزی دردناک و قرینه در دستها و پاها و اغلب همراه با فقدان حس در اندام تحتانی است.^{۸۸} ضعف عضلانی، چنگ‌شدگی عضلات علائم گرفتاری مجرای پیرامیدال است و سندرم تونل کارپال در بعضی بیماران گزارش شده است.^{۸۸-۹۰-۹۲} یک احساس ناخوشایند شبیه فشار یا سفتی پاها بمیزان ۸ تا ۴۷ درصد شرح داده شده است.^{۹۰} یافته‌های الکتروفیزیولوژیک که شامل نوروپاتی آکسونال هستند کاهش عمل عصب حسی را در اعصاب سורال، مدیان و پروئثال و کاهش سرعت هدایت در عصب را نشان داد.^{۸۸-۹۰}

افزایش انتقال قدرت سوماتوسنسوری بعد از تحریک عصب سورال در درمان بیماران با تالیدومید که فاقد علائم بالینی هستند دیده میشود.^{۹۳} یافته‌های پاتولوژیک در بیوپسی عصب سورال از دست رفتن بعضی تارهای عصبی بدون

دمیلینزاسیون سگمنتال را آشکار کرد.^{۸۸-۹۴} مواردی افزایش قابل توجهی در تعداد الیاف کوچک ممکنست نشانه دژنراسیون عصب باشد.^{۸۸}

در فالوآپ بیماران دچار نوروپاتی ناشی از تالیدومید بمدت ۴ تا ۶ سال بعد از قطع درمان، ۲۵ درصد کاملاً ترمیم یافتند ۲۵ درصد دیگر بطور نسبی بهبود یافته و ۵۰ درصد بقیه هیچگونه تغییری در علائم و نشانه‌های اختلال حسی نشان ندادند بهبودی بسیار آهسته اتفاق میافتاد و در چند بیمار بعد از چند سال هنوز بهبودی شروع نشده بود.^{۸۸}

انسیدانس نوروپاتی ناشی از تالیدومید در مطالعات رتروسپکتیو تخمیناً در کمتر از ۱ درصد بیماران جذامی مبتلا به ENL دیده میشود (که با آمار ما در مرکز آموزش و پژوهش بیماریهای پوست و جذام مطابقت دارد) در مقایسه با بیماران مبتلا به پروریگوندولر که بیشتر از ۷۰ درصد بودند میباشد.^{۹۰-۹۱-۹۵} بعضی مولفین^{۸۸-۹۰} معتقدند نوروپاتی ناشی از تالیدومید بستگی به دوز مصرفی آن دارد. شروع علائم نوروپاتی بعد از مصرف مقدار کل حدود ۴۰ تا ۵۰ گرم^{۸۹} تالیدومید میباشد هر چند مولفین دیگری^{۹۱-۹۶} وابستگی به دوز را موثر ندانسته‌اند. توجهات خاص به بیماران HIV باید مبذول شود زیرا انسیدانس ایجاد نوروپاتی در این گروه (بطور تخمینی ۵۰-۱۵ درصد) بالا است و خصوصاً اینکه ممکنست آنها به نوروتوکسیسته تالیدومید حساس باشند.^۶

مطالعات رتروسپکتیو که اخیراً در بیماران درمان شده با تالیدومید برای بیماریهای مختلف پوستی انجام شده است نشان داد که انسیدانس نوروپاتی ناشی از تالیدومید بین ۵۰-۲۱ درصد بوده در زنان و بیماران پیر خطر بیشتری دارد. هیچگونه رابطه‌ای با مقدار دوز و مدت درمان دیده نشد در بعضی بیماران فقط با کل دوز مصرف شده ۳ تا ۶ گرم نوروپاتی شروع شد. حساسیت فردی با احتمال استعداد ژنتیکی مهمتر از مقدار دوز و مدت درمان مطرح شده است.^{۹۲} احتمال استیله شدن آهسته تالیدومید و گسترش نوروپاتی ناشی از آن یک امکان ارائه شده از سوی بعضی پزشکان است.^{۹۶}

بدتر شدن گاهیگاهی اختلالات الکترفیزیولوژیک بعد از قطع دارو اثر طولانی مدت تالیدومید را مطرح میکند^{۹۳} در سرم بیماران مبتلا به نوروپاتی ناشی از تالیدومید تغییرات مرفولوژیک در سلولهای گانگلیون ریشه خلفی کشت داده شده Rat دیده میشود، که مشخصه آن ظهور سلول عصبی Sama است که در اکسون‌ها و ساقه میلین دارو بوسیله ماکروفاژها انفیلتیه میشوند.

صحت این مطلب در مطالعه نمونه‌های سرمی گرفته شده از بیمارانی که تالیدومید دریافت کرده بودند نشان داده شد

بطوریکه ۱۶ ماه بعد از قطع تالیدومید هنوز فاکتورنوروتوکسیک در سرم بیماران وجود داشت لذا باقیماندن بیش از یکسال حتمی است. اثر نوروتوکسیک مستقیم تالیدومید رد شده است زیرا بررسی سرم بیمارانی که تالیدومید دریافت داشته و آسمپتوماتیک بودند باعث تغییرات مرفولوژیک نشده بود. در بررسی خاصیت فارماکوکینتیک متابلیتهای داروهای دفع شده در مورد تالیدومید هیچگونه شواهدی از فاکتورنوروتوکسیک آن در متابلیت دفعی آن دیده نشد.^{۹۳}

شدت نوروپاتی محیطی ناشی از تالیدومید و همچنین امکان عدم بازگشت آن با آزمایش الکترفیزیولوژیک نشان داد هر چه کل دوز مصرفی تالیدومید کاهش مییابد احتمال خطرات فوق کاهش مییابند.^{۹۳}

اثرات آندوکراین

تالیدومید فعالیت ترشحات تیروئید را مختصراً کاهش میدهد و در مقایسه با سایر آرامبخش‌ها ممکنست بطور ثانویه کاهش در فعالیت بدن یا باعث مهار تولید TSH شود^{۹۷} همچنین گزارشاتی مبنی بر تحریک ACTH و تولید یا ترشح پرولاکتین^{۹۸} وجود دارد که باعث هیپوگلیسمی شده بوده است.

سایر عوارض

خواب آلودگی، گیجی، تغییرات خلق، یبوست و گزروستومی اغلب در بیماران تالیدومید مصرف کرده گزارش می‌شود^{۳۱و۳۵و۹۸} سایر عوارض کلینیکی که کمتر شایع است شامل ناخنهای شکننده، کف دست قرمز، افزایش اشتها، کم‌شدن تمایل جنسی، ادم صورت و اندامها و تهوع، خارش، اختلالات قاعدگی و گلاکتوره است. جدول ۲

تداخل دارویی

تالیدومید فعالیت باریتوراتها، الکل، کلروپرومازین ورزربین را افزایش میدهد. همچنین در مطالعات تجربی مشخص شده است که آنتاگونیست فعالیت هیستامین، سروتونین، استیل کولین و پروستاگلاندین‌ها است.^۵

نتیجه‌گیری

درمان با تالیدومید در بیماریهای مختلف و متعدد موکوکوتانه نتایج خوب تا عالی داشته است مواردی تالیدومید در بیمارانیکه به سایر داروها پاسخ نداده‌اند باعث بهبود عالی میشود. مع الوصف خطر تراتوژنیستی و نوروپاتی محیطی

- dosing in healthy male volunteers. Drug Metab Dis Pos 1989; 17:402-5.
10. Schumacher H, Smith RL, Williams RT, The metabolism of thalidomide: the fate of thalidomide and some of its hydrolysis products in various species. Br J Pharmacol 1985; 25:335-51
11. Braun AG, Harding FA, Weinreb SL. Teratogen metabolism: thalidomide activation is, ediated by cytochrome P-450. Toxicol Appl Pharmacol 1986; 82:176-9.
12. Hellman K, Duke DI, Tucker DF. Prolongation of skin homograft survival by thalidomide. Br Med J 1965; 2:687-9.
13. Murphy GP, Mirand EA, Groenewald JG, et al. Erythropoietin release in renal allografted baboons, with and without immunosuppression. Invest Urol 1970;7:271-82.
14. Goihman - Yahr M, Requena MA, Vallecalle-Suegart E, et al. Autoimmune diseases and thalidomide: L. adjuvant disease, experimental allergic encephalomyelitis and experimental allergic neuritis of the guinea pig. Int J Lepr 1972; 40:133-41.
15. Goihman - Yahr M, Requena MA, Vallecalle - Suegart E, et al. Autoimmune diseases and thalidomide: LL. abjuvant disease, experimental allergic encephalomyelitis and experimental allergicneuritis of the rat. Int J Lepr 1974; 42:266-75.
16. Faure M, Thivolet J, Gaucherand M. Inhibition of PMN leukocytes chemotaxis by thalidomide. Arch Dermatol Res 1980; 269-275-80.
17. Barnhill RL, Doll NJ, Millikan LE, et al. Studies on the anti-inflammatory properties of thalidomide: effects of polymorphonuclear leukocytes and monocytes. J AM Acad Dermatol 1984; 11:814-9.
18. Gad SM, Shannon FJ, Krotoski WA, et al. Thalidomide induces imbalances in T-lymphocyte sub-populations in the circulating blood of healthy males. Lepr Rev 1985; 56:35-9.
19. Sampaio EP, Samo EN Galilly R, et al. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor a Production by stimulated human monocytes. J Exp Med 1991; 173:699-703.
20. Moreira AL, Sampaio EP, ZMuidzinis A, et al. Thalidomide exerts its ingibitory action on tumor necrosis factor a by enhancing mRNA degradation. J Exp Med 1993; 177; 1675-80.
21. McHugh SM, Rifkin IR, Deighton J, et al. The immunosuppressive drug thalidomide induces T helper cell type 2 (Th2) and concomitantly inhibits Th1 cytokine production in mitogen - and antigen - stimulated human peripheral blood mononuclear cell cultures. Clin Exp Immunol 1995;99:190-7.
22. shannon EJ, Mirand RO, Morales MJ, et al. Inhibition of de novo IgM antibody synthesis by thalidomide as a relevant mechanism of action in leprosy. Scand J Immunol 1981; 13:553-62.
23. Makonkawkeyoon, S, Limson - Pober RNR, Moreira AL, et al. Thalidomide inhibits the replication of human immunodeficiency virus type I. Proc Natl Acad Sci U.S.A 1993; 90; 5974-8.
24. D, Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, et al. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. Proc Natl Acad Sci U.S.A 1994; 91:4082-5.
25. Schroder JM, Sellhaus B, Wohrmann T. Inhibitoryeffects of

باعث میشود که در انتخاب بیماران برای درمان با تالیدومید بطور انتخابی صورت گیرد.

جدول ۲. تظاهر بالینی عوارض جانبی

شکستگی ناخنهای انگشتان دست
بی‌بوست
کاهش تمایل جنسی
گیجی
خواب‌آلودگی
اختلالات آندوکراین
واکنش اکسفولیاتیو اریترودرمیک
ورم صورت / اندامها
افزایش اشتها
اختلالات پرئود ماهیانه
تغییرات خلقی
تهوع
نوروپاتی محیطی
خارش
قرمزی کف دستها
نرانوزیستی
گزروستومی

منابع و مأخذ

1. Mellin GW, Katzenstein M. The saga of thalidomide; neuropathy to embryopathy with case reports and con genital abnormalities. N Engl J Med 1962; 1184.
2. D,Arcey PF, Griffin JP. Thalidomide revisited. Adverse Drug React Toxicol Rev 1994; 13: 65.76.
3. Koch HP. Thalidomide and congeners as anti-inflamma tory agents. Prog Med Chem 1985; 22:165-242.
4. Mellin GW, Katzenstein M. The asga of thalidomide (concluded). N Engl J Med 1962; 24:1238-44.
5. Gunzler V. Thalidomide in human immunodeficiency virus (HIV) Patients: areview of safety consideriuons. Drug Saf 1992; 116-34.
6. Hendler S, McCarty M. Thalidomide for autoinnune disease. Med Hypotheses 1983; 10:437-43.
7. Somers GF. Pharmacological Properties of thalidomide Ma-phthalimido glutarimide, a naw sedative hypnotic drug. Br J Pharmacol 1960; 15:111-6.
8. Eriksson T, Bjorkman S, Roth B, et al. Sterospecific determination, chiral inversion in vitro and pharmacokinetics in humans of the enantiomers of the enantiomers of thalidomide. Chiraluty 1995; 7:55-52.
9. Chen TL, Vogelsang GB, Petty BG, et al. Plasma pharmacokinetics and urinary excretion of thalidomide after oral

Laryngol 1995; 104:301-4.

46. Revuz J, Guillaume JC, Janier M, et al. Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. Arch Dermatol 1990; 126:923-7.

47. Youle M, Clarbough J, Farthing C, et al. Treatment of resistant aphthous ulceration with thalidomide in patients positive for HIV antibody. Br Med J 1989; 298:432.

48. Gorin I, Vilette B, Gehanno P. Thalidomide in hyperalgesic pharyngeal ulceration of AIDS [letter]. Lancet 1990; 335:1343.

49. Radeff B, Kuffer R, Samson J. Recurrent aphthous ulcer in patient infected with human immunodeficiency virus: successful treatment with thalidomide. J Am Acad Dermatol 1990; 23:523-5.

50. Ryan J, Colman J, Pedersen J, et al. Thalidomide to treat esophageal ulcer in AIDS [letter]. N Engl J Med 1992; 327:208-9.

51. Ghigliotti G, Repetto T, Farris A, et al. Thalidomide: treatment of choice of aphthous ulcers in patients seropositive for human immunodeficiency virus. J Am Acad Dermatol 1993; 28:271-2.

52. Naum SM, Molloy PJ, Kania RJ, et al. Use of thalidomide in treatment and maintenance of idiopathic esophageal ulcers in HEV+ individuals. Dig Dis Sci 1995; 40:1147-8.

53. Paterson DL, Georgioudis PR, Allworth AM, et al. Thalidomide as treatment of refractory aphthous ulceration related to human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 1995; 20:250-4.

54. Saylan T, Saltik I. Thalidomide in the treatment of Behcet's syndrome [letter]. Arch Dermatol 1982; 118:536.

55. Hamza M. Behcet's disease, Palmoplantar Pustulosis and HLA-B27: treatment with thalidomide [letter]. Clin Exp Rheumatol 1990; 8:427.

56. Larsson H. Treatment of severe colitis in Behcet's syndrome with thalidomide (CC-217). J Int Med 1990; 228:405-7.

57. Jorizzo JL, Schmalsteig FC, Solomon AR. Thalidomide effects in Behcet's syndrome and pustular vasculitis Arch Intern Med 1986; 146:878-81.

58. Vogelsang GB, Hess AD, Santos GW. Thalidomide for treatment of graft - versus - host disease. Bone Marrow Transplant 1988; 3:393-8.

59. Lim SH, McWhannell A, Vora AJ, et al. Successful treatment with thalidomide of acute graft - versus - host disease after bone - marrow transplantation [letter]. Lancet 1988; 1:117.

60. Saurat JH, Camenzind M, Helg C. Thalidomide for graft-versus-host disease after bone marrow transplantation [letter]. Lancet 1988; 1:359.

61. McCarthy DM, Kanfer E, Taylor J. Thalidomide for graft - versus - host disease [letter]. Lancet 1988; 2:1135.

62. Heney D, Norfolk R, Wheeldon J. Thalidomide treatment for chronic graft - versus - host disease Br J Haematol 1991; 78:23-7.

63. Vogelsang GB, Farmer ER, Hess AD, et al. Thalidomide for the treatment of chronic graft - versus - host disease. N Engl J Med 1992; 329: 1055-58.

64. Wood PMD, Proctor SJ. The Potential use of thalidomide in

thalidomideon - cellularproliferation, endoneurial edema and myelin phagocytosis during early Wallerian degeneration. Acta Neuropathol 1995;89:415-9.

26. Sheskin J. The treatment of lepra reaction in lepromatous leprosy: fifteen years, experience with thalidomide Int J Dermatol 1980; 19:318-22.

27. Sampaio EP, Kaplan G, Miranda A, et al. The influence of thalidomide on the clinical and immunologic manifestation of erythema nodosum leprosum J Infect Dis 1993; 168:408-14.

28. Shannon EJ, Ejigu M, Haile-Mariam HS, et al. Thalidomide's effectiveness in erythema nodosum leprosum is associated with a decrease in CD4+ cells in the peripheral blood. Lepr Rev 1992; 63:5-11.

29. Sheskin J. Zur therapie der prurigo nodularis hyde mit thalidomid. Hautarzt 1975; 26:215-7.

30. Van den Broek H. Treatment of prurigo nodularis with thalidomide. Arch Dermatol 1980; 116: 571-2.

31. Grosshans E, Illy G. Thalidomide therapy for inflammatory dermatoses. Int J Dermatol 1984; 23:598-602.

32. Londono F. Thalidomide in the treatment of actinic prurigo. Int J Dermatol 1973; 12:326-8.

33. Saul A, Flores O, Novales J. Polymorphous light eruption: treatment with thalidomide. Australas J Dermatol 1976; 17:17-21.

34. Calnan CD, Meara RH. Actinic Prurigo (Hutchinson's summer prurigo). Clin Exp Dermatol 1977;32:365-72.

35. Lovell CR, Hawk JLM, Calnan CD, et al. Thalidomide in actinic prurigo. Br J Dermatol 1983; 108:467-71.

36. Bernal JE, Duran MM, Londono F, et al. Cellular immune effects of thalidomide in actinic prurigo [letter]. Int J Dermatol 1992;31:599-600.

37. Lo JS, Berg RE, Tomecki KJ. Treatment of discoid lupus erythematosus. Int J Dermatol 1989;28:497-507.

38. Knop J, Bonsmann G, Happle R, et al. Thalidomide in the treatment of sixty cases of chronic discoid lupus erythematosus. Br J Dermatol 1983;108:461-6.

39. Arita E, Sato EI. Treatment of the cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus with thalidomide Clin Exp Rheum 1993; 11:487.

40. Bessis D, Guillot B, Monpoint S. Thalidomide for systemic lupus erythematosus Lancet 1992; 339:549-50.

41. Mascaro JM, Lecha M, Torras H. Thalidomide in the treatment of recurrent of recurrent, necrotic, and giant mucocutaneous aphthae and aphthosis [letter]. Arch Dermatol 1979; 115:636-7.

42. Grinspan D. Significant response of oral aphthosis to thalidomide treatment J Am Acad Dermatol 1985; 12:85-90.

43. Jenkins JS, Allen BR, Maurice PD, et al. Thalidomide in severe orogenital ulceration. Lancet 1984;2:1424-6.

44. Kurkuoglu N, Atakan N, Eksioglu M. Thalidomide in the treatment of recurrent necrotic mucocutaneous anhrthae (letter). Br J Dermatol 1985; 112:632.

45. Laccourreye O, Fadlallah JP, pages JC, et al. Sutton's disease (Periadenitis mucosa necrotica recurrens). Ann Otol Rhinol

82. Waters MF, Laing AB, Ambikapathy A, et al. Treatment of ulcerative colitis with thalidomide. *Br Med J* 1979;1:792.
83. Bamhill RL, McDorgall AC. Thalidomide: Use and possible mode of action in reactional lepromatous leprosy and in various other conditions. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7:317-23.
84. Wallach FR, Murray HW. Thalidomide in painful AIDS associated proctitis [letter]. *J Infect Dis* 1992;166:939.
85. Naafs B, Faber WR. Thalidomide therapy: an open trial. *Int J Dermatol* 1985;24:131-4.
86. Gunzler V. Thalidomide: A therapy for the immunological consequences of HIV infection? *Med Hypotheses* 1989;30:105-9.
87. Stephens TD. Proposed mechanisms of action in thalidomide embryopathy *Teratology* 1988;38:229-39.
88. De longh RU. A quantitative ultrastructural study of motor and sensory lumbosacral nerve roots in the thalidomide treated rabbit fetus. *J Neuropathol Exp Neurol* 1990; 49:564-81.
89. Fullerton PM. O, Sullivan DJ. Thalidomide neuropathy: a clinical, electrophysiological, and histological follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1968; 31:543-51.
90. Clemmensen OJ, Olsen PZ, Andersen KE. Thalidomide neurotoxicity-*Arch Dermatol* 1984;120:338-41.
91. Wulff CH, Hoyer H, Asboe-H, Asboe-Hansen G. Development of polyneuropathy during therapy. *Br J Dermatol* 1985; 112: 475-80.
92. Ochonisky S, Verroust J, Bastuji-Garin S, et al. Thalidomide neuropathy incidence and clinicoelectrophysiologic findings in 42 patients. *Arch Dermatol* 1994; 130:66-9.
93. Lagueny A, Rommel A, Vignolly B, et al. Thalidomide neuropathy: an electrophysiologic study. *Muscle Nerve* 1986; 9: 837-44.
94. Fuller GN, Jacobs JM, Guiloff RJ. Thalidomide, peripheral neuropathy and AIDS. *Int J STD AIDS* 1991; 2:369-70.
95. Aronson IK, Yu R, West DP, et al. Thalidomide-induced peripheral neuropathy. *Arch Dermatol* 1984; 120:1466-70.
96. Hess CW, Hunziker T, Kupfer A, et al. Thalidomide-induced peripheral neuropathy: a Prospective clinical, neurophysiological and pharmacogenetic evaluation. *J Neurol* 1986; 233:83-9.
97. Locker D, Superstine E, Sulman FG. The mechanism of the push and pull principle viii: endocrine effects of the lidomide and its analogues *arch Int Pharmacodyn Ther* 1971; 194:39-55.
98. Revuz J. Actualite du thalidomide *Ann Dermatol Venerol* 1990; 117: 313-21.
99. Salafia A, Kharkar RD. Thalidomide and exfoliative dermatitis. *Int J Lep* 1988; 56:625.
100. Bielsa I, Teixido J, Ribera M, et al. Erythroderma due to thalidomide: report of two cases. *Dermatology* 1994; 189:179-81.
101. Williams I, Weller IVD, Malin A, et al. Thalidomide hypersensitivity in AIDS, *Lancet* 1991; 337:436-7.
- the therapy of graft - versus - host disease: a review of clinical and laboratory information. *Leuk Res* 1990; 14:395-9.
65. Bamiere H. Sarcoides cutanees: Traitement Par la thalidomide [letter]. *Presse Med* 1983; 12:963.
66. Carlesimo M, Giustina S, Rossi A, et al. Ireatment of cutaneous and pulmonary sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:866-9.
67. Gutierrez-Rodriguez O. Thalidomide: a Promising new treatment for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27:1118-21.
68. Gnassia Am, Gnassia RT, Bonvalet D, et al. Histiocytose Xavec. granulome eosinophile vulvaire: effet spectaculaire de al thalidomide. *Ann Dermatol Venerol* 1987; 114:1387-9.
69. Viraben R, Dupre A, Gorguet B. Pure cutaneous histiocytosis resembling sinus histiocytosis. *Clin Exp Dermatol* 1988; 13:197-9.
70. Thomas L, Ducros B, Secchi T. et al. Successful treatment of adults Langerhans cell histiocytosis with thalidomide. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1261-4.
71. Misery L, Larbre B, Lyonnet s, et al. Remission of Langerhans cell histiocytosis with thalidomide treatment [letter]. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18:487.
72. Meunier L, Marck Y, Ribeyre C. Adult cutaneous langerhans cell histiocytosis: remission with thalidomide treatment [letter]. *Br J Dermatol* 1995;132:1.
73. Venencie PY, Saurat JH. Pyoderma gangrenosum chez un enfant: traitement par la thalidomide. *Ann Pediatr* 1982; 29:67-9.
74. Rustin MHA, Gilkes JJH, Robinson TWE. Pyoderma gangrenosum associated with Behcet's disease: treatment with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:941-4.
75. Munro CS, Cox NH. Pyoderma gangrenosum associated with Behcet's syndrome: response to thalidomide. *Clin Exp Dermatol* 1988; 13:408-10.
76. Silva S, Viana PC, Lugon NV, et al, Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a crossover randomized double-blind trial. *Nephron* 1994;67:270-3.
77. Moulin G, Bonnet F, Barrut D. Traitement de la maladie de jessner et Kanof par la thalidomide. *Ann Dermatol Venerol* 1983; 110:611-4.
78. Bahmer FA, Zaun H, Luszpinski P. Thalidomide treatment of recurrent erythema multiforme. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1982; 62:449-50.
79. Moisson YF, Janier M, Civatte J. Thalidomide for recutent erythema multiforme [letter]. *Br J Dermatol* 1992; 126:92-3.
80. Lewis HB, Albert-Recht F, Walker Walker W. Cold haemagglutination disease treated by thalidomide. *Br Soc Haematol* 1968;15:322.
81. Eravelly J, Waters MF. Thalidomide in Weber-Christian disease [letter]. *Lancet* 1977; 1:251.