



# نیتریک اوکساید و سیستم عروقی

دکتر عباس پوستی  
گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

## مقدمه

حدود بیست سال قبل خواص نیتریک اکساید (NO) به عنوان شل کننده عضلات صاف عروق کشف گردید. این ماده از آندوتلیوم عروق آزاد می شود و دارای فعالیت انبساط عروقی است. نیتریک اکساید از ال-آرژینین و ملکول O<sub>2</sub> توسط نیتریک اکساید سنتاز (NOS) ساخته می شود و طول عمر آن کوتاه است. NOS به صورت سه ایزوفورم وجود دارد، قابل تحریک (i NOS)، سازنده آندو تلیوم (e NOS) و شکل عصبی (n NOS). آنزیم های تشکیل دهنده آن توسط کسبیم کالمودولین فعال می شوند. i NOS به توسط انترفرون- $\gamma$  در ماکروفاژها و سایر سلول ها تولید می شود. n Nos در سیستم اعصاب مرکزی و اعصاب غیر آدرنرژیک و غیر کولینرژیک (NANC) وجود دارد.

e NOS علاوه بر آندوتلیوم در پلاکت ها و سایر سلول ها موجود است. NO ناپایدار است ولی می تواند نیتروزوتیول های پایدارتر تشکیل دهد بخصوص با یک ذخیره سیستئین در گلوبین. بنابراین گلوبول های قرمز می توانند به عنوان یک تامپون NO عمل کنند. غیر فعال شدن این ماده می تواند بتوسط توأم شدن با هم (Heme) از هموگلوبین یا به وسیله اکسیداسیون به نیتریت و

نیترات انجام گرفته و از راه ادرار ترشح شود (۴). برخی مواد فیزیولوژیک و فارماکولوژیک مثل برادی کینین و استیل کولین فعالیت منبسط کننده عروقی خود را از راه تحریک سنتز NO در آندوتلیوم عروق انجام می دهند. مبنای آزاد شدن NO از آندوتلیوم نیز نقش کلیدی را در تنظیم تنوس عروق بازی می کند. نزدیکی شباهت اثر فارماکولوژیک NO و نیتروگلیسرین منجر به این احتمال شد که انبساط عروقی نیتروگلیسرین یا مکانیسم های شامل NO انجام می شود که شاید به علت تولید یا دهنده NO باشد، بهمین جهت این فکر پیش آمد که NO ممکن است یک میانجی مشترک نهایی برای چندین ماده شل کننده عضلات صاف عروقی باشد و بعداً معلوم شد که برخی مواد گشادکننده عروق مانند هیستامین، ADP، ATP، سوبستانس P و استیل کولین تمامی یا قسمتی از اثرات خود را از راه آزاد شدن NO از سلول های آندوتلیال عروقی انجام می دهند و چون آندوتلیوم یک ساختمان ارتباطی بین خون و عضله صاف عروقی است بنابراین بالقوه یک هدف مهم برای گشادکننده های عروقی می باشد.

## اعمال نیتریک اکساید

۱ - انبساط عروق، مهار چسبندگی و تجمع



انقباض طولانی و شدید پیش می‌آید. دو نوع گیرنده غشائی برای آندوتلین تعیین شده است (ETA, ETB). سیستم‌های پیامبر ثانوی فعال شده توسط آندوتلین پیچیده هستند. شواهد جاری نشان می‌دهد که آندوتلین یک هورمون موجود در جریان خون نیست. اما یک ماده اتوکراین یا پاراکراین ترشح یک نوع سلول غددی روی نوع دیگری که به طور طبیعی سلول هدف نباشد) است. میزان بالای آندوتلین غیر طبیعی ممکن است نقشی در پاتوژنز و ازواسپاسم داشته باشد. آنتاگونیست‌های آندوتلین توسعه یافته‌اند و پتانسیل درمانی آنها تحت مطالعه است. موتاسیون‌های ژن eNOS بیمار را برای ابتلا به اسپاسم کرونر مستعد می‌سازد و در یک نمونه از موتاسیون‌های ژنتیک در ۳۰٪ افراد مبتلا به اسپاسم کرونر مشاهده شده است (شاهد ۷٪). وقتی سهم سایر فاکتورهای خطرناک را برای بیماران قلبی عروقی (مانند جنس، سن، کلسترل تام، دیابت، افزایش فشارخون، کشیدن سیگار و...) مورد آزمایش قرار دادند دیدند بیشترین فاکتور خطرناک غیر وابسته قابل پیش بینی برای اسپاسم کرونرژن تغییر یافته بعد از مصرف دخانیات است.

#### مکانیسم عمل نیتروگلیسرین

در سال ۱۹۷۰ ثابت کردند که نیتروگلیسرین با واسطه نیتروزوتیول - S باعث آزاد شدن NO و انبساط عروقی می‌شود. سپس به این موضوع

پلاکت‌ها و مونوسیت‌ها، مهار پرولیفراسیون عضله صاف و محافظت در مقابل آتروژنزیس ۲- اثرات سیناپتیک در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی  
۳- دفاع میزبان و اثرات سیتوتوکسیک روی پاتوژن‌ها.  
۴- اثرات محافظت سلولی

#### نقش نیتریک اکساید در پاتوفیزیولوژی

NO تحت شرایط هم فیزیولوژیک و هم پاتولوژیک ساخته می‌شود. تولید NO چه کاهش یا افزایش یابد می‌تواند در روند بیماری سهیم باشد. کاهش تولید NO نورونی در کودکان مبتلا به تنگی پیلور هیپرتروفیک گزارش شده است. تولید NO در بیماران دچار هیپرکلسترلمی و برخی از فاکتورهای خطرناک برای ایجاد آترواسکلروز کاهش یافته و ممکن است به آتروژنزیس کمک کند. افزایش تولید NO ممکن است در بیماری‌های نورودژنراتیو و شوک سپتیک مهم باشد.

علاوه بر تولید NO، فرآورده‌های سلول آندوتلیال را که آندوتلین نامیده می‌شوند از نسوج مختلف جدا کرده‌اند. یکی از این مواد که بخوبی مطالعه شده است یک ماده پپتیدی با ۲۱ اسید آمینه است که آن را آندوتلین - ۱ نامند. این ماده از سلول‌های آندوتلیال در جواب به هیپوکسی، استرس و یا توسط هورمون‌های داخلی مانند آنژیوتانسین آزاد می‌شود. آندوتلین - ۱ ابتدا باعث انبساط عضله صاف رگ شده و بدنبال آن یک

پی بردند که NO مسؤوول فعال کردن گوانیلیل سیکلاز به توسط نیتروگلیسرین و سایر مواد وابسته می باشد.

تیول هایی مانند سیستئین و گلوتاتیون به طور واضح فعالیت گوانیلیل سیکلاز محلول بتوسط نیتريت و ایزوآمیل نیتريت را افزایش می دهند. برای فعالیت آنزیم بتوسط نیتروگلیسرین و سایر استرهای نیترات ارگانیک وجود سیستئین لازم است. آزاد شدن NO بتوسط نیتراتهای گشاد کننده عروق با واسطه ماده S- نیتروزوتیول ها انجام می گیرد که آن نیز بنوبه خود یک ماده عالی دهنده NO است.

برای شناخت بهتر مکانیسم نیتروگلیسرین موضوع توسعه تحمل استرهای نیترات های ارگانیک به عمل انبساط عروقی آنها مطرح می شود که در این مورد معتقدند گروه سولفیدریل (SH-) نسوج برای بیان عمل گشادکننده عروقی نیتروگلیسرین و سایر استرهای نیترات های ارگانیک لازم است. بنظر می رسد مکانیسم توجیه تحمل به نیتروگلیسرین مربوط به رآکسیون شیمیایی تیول نسوج با نیتروگلیسرین است تا بتوسط S- نیتروزوتیول ماده NO آزاد گردد. تجویز ترکیبات سولفیدریل اغلب موجب برگشت یا جلوگیری از تحمل نسبت به نیتروگلیسرین در حیوان و انسان می شود زیرا این ترکیبات باعث تسهیل فعالیت گوانیلیل سیکلاز توسط نیتروگلیسرین می شوند (۱).

### مکانیسم عمل نیتريك اكسايد

NO قبل از این که عروق را گشاد کند ابتدا از راه فعال کردن گوانیلیل سیکلاز موجب افزایش سنتز گوانوزین مونوفسفات حلقوی (CGMP) در نسوج می شود گوانیلیل سیکلاز محلول حاوی آهن هم است که در آن با NO تداخل عمل پیدا کرده و فعالیت آنزیم را باعث می شود. ضمناً گزارش دادند که گوانیلیل سیکلاز حاوی باند مس نیز می باشد که می تواند قویاً NO را از S- نیتروزوتیول ها آزاد کند، بنابراین پیشنهاد شد که مس هم ممکن است نقشی در تسهیل آزاد شدن NO از S- نیتروزوتیول ها داشته و در نتیجه فعالیت گوانیلیل سیکلاز را آسان سازد.

### نیتريك اكسايد داخلی

این حقیقت که سلول های حیوانی براستی داراری یک نیتروگلیسرین داخلی یا NO می باشند کمی بیش از ۱۰ سال است که گزارش شده است یعنی در همان وقتی که معلوم شد که فاکتور شل کننده وابسته به آندوتلیوم (EDRF) همان NO است و قبل از آن نیز شواهدی بدست آمد که EDRF دارای خواص بیوشیمیایی و فارماکولوژیک شبیه NO می باشد و می تواند گوانیلیل سیکلاز محلول را فعال کند که مکانیسم این عمل آن خیلی شباهت نزدیکی به NO دارد و به این ترتیب مجدداً پیشنهاد شد که EDRF همان NO یا یک ترکیب نیتروزو نزدیک به آنست و در مطالعات بعدی نشان دادند که فعالیت گوانیلیل محلول توسط EDRF شبیه

شواهد اضافی دیگری است که نشان می‌دهد NO به طور غیرمستقیم از آندوتلیوم عروق تولید می‌شود. تشکیل NO پایه از یک نوع رگ نسبت به رگ دیگر و عبور از قطرهای مختلف قسمت‌های همان رگ به طور قابل ملاحظه‌ای تغییر می‌کند، به طور مثال تشکیل NO پایه در گاو در شریان و ورید ریوی با قطر کمتر بیشتر از قطرهای وسیع‌تر است زیرا میزان CGMP در آنها بالاتر است. مطالعات بعدی روشن ساخت که تشکیل NO در شریان‌ها و وریدها نه تنها در تنوس عضلات صاف عروقی بلکه در چسبیدن و تجمع پلاکت‌های جریان خون نیز دخالت دارد.

بعلاوه کاهش در تولید NO مداوم ناشی از آندوتلیوم در حیوانات بتوسط تجویز مهارکننده‌های NO سنتاز باعث افزایش سریع و ممتد افزایش فشار خون سیستمیک می‌شود.

در مطالعات دیگری نشان دادند که باز شدن کانال‌های کلسیم در روی سلول‌های اندوتلیال منجر به فعالیت NO سنتاز آندوتلیال وابسته به کلسیم و افزایش تولید NO به طور موضعی می‌گردد. فعالیت NO سنتاز آندوتلیال وابسته و غیروابسته به کلسیم می‌تواند اتفاق افتد و باعث انبساط عروقی گردد.

در فعالیت NO سنتاز وابسته به کلسیم افزایش داخل سلولی غلظت کلسیم ممکن است نتیجه فسفوریلاسیون تیروزین و فعالیت فسفولیپاز C و همچنین فسفولیپازهای پروتئینی باشد. خواص بیولوژیک و شیمیایی NO باعث

NO وابسته به هم (Heme) می‌باشد. بعلاوه نیمه عمر کوتاه NO را می‌توان توسط اضافه کردن سوپراکساید دیسموتاز به نسج یا سیستم بیواسی طولانی کرد. همچنین EDRF نیز باعث مهار تجمع پلاکتی می‌شود. بعد از کشف این که EDRF همان NO است بسیاری از آزمایشگاه‌ها بررسی خود را روی این موضوع متمرکز ساختند که نقش‌های فیزیولوژیک، پاتوفیزیولوژیک انبساط عروقی وابسته به آندوتلیوم و NO آندوژن و CGMP رادر تنظیم سیستم قلبی عروقی مانند افزایش فشار خون، جریان خون عضو، هموستاز و تکثیر سلولی روشن سازند و مکانیسم عمل نیتروگلیسرین و سایر گشادکننده‌های عروقی ترکیبات نیترو را در رابطه با NO آندوژن بهتر مشخص کرده و مکانیسم آنها را توجیه نمایند.

### تنظیم تنوس عضله صاف عروقی توسط NO

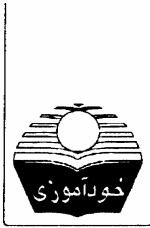
اکنون بخوبی شناخته شده است که EDRF یا NO برخاسته از آندوتلیوم به طور مداوم از سلول‌های آندوتلیال در غیبت اضافه شدن گشادکننده‌های وابسته به آندوتلیال تولید می‌شود، زیرا یکی از دلایل محکم آن افزایش میزان CGMP نسج عروقی در رگی که آندوتلیوم آن دست نخورده نسبت به رگی است که آندوتلیوم آن را برداشته‌اند. مطالعات روی هموگلوبین و مهارکننده‌های گوانیلیل سیکلاز که هر دو باعث انقباض عروقی وابسته به آندوتلیوم می‌شوند

می‌شود که این میانجی قوی آندوژن با ظرفیت واحد به عنوان یک تغییردهنده موضعی جریان خون و هموستازی عمل کرده و با عمل لیپوفیلیک و تغییرپذیری به طور سریع بداخلی غشاء سلول دیفوز پیدا کند و به این ترتیب به سلول هدف برسد و عمل موضعی خود را انجام دهد. ضمناً تمایل زیاد برای باند شدن با گلبول‌های قرمز را نیز دارا می‌باشد. تمام این خواص باعث می‌شود که NO به عنوان یک میانجی بیولوژیک با ظرفیت واحد برای ارتباط سلول به سلول نقش داشته باشد. تخریب سلول‌های سطحی آندوتلیال می‌تواند با اعمال طبیعی NO در تنظیم جریان خون موضعی تداخل کند و در ضایعات آترواسکلروتیک عملکرد گشادکننده آندوتلیوم کاهش و یا حتی از بین می‌رود. موارد غیرطبیعی مربوط به NO می‌تواند در بسیاری محل‌ها اتفاق افتد:

- ۱ - خرابی گیرنده‌های غشاء آندوتلیال که با آگونیست‌ها یا تحریک فیزیولوژیک جهت آزاد کردن نیتریک‌اکساید تداخل داشته باشد.
- ۲ - استعمال غلظت‌های کاهش یافته و یا نادرست ال - آرژینین
- ۳ - کاهش در غلظت یا فعالیت NO سنتاز، آنزیم مسؤوّل تبدیل ال - آرژینین به NO.
- ۴ - اختلال در آزاد شدن NO از آندوتلیوم خراب شده آترواسکلروتیک.
- ۵ - افزایش در تجزیه و متابولیسم NO توسط رادیکال آزاد اکسیژن و سایر انواع رادیکال‌های آزاد.

- ۶ - تداخل بین LDL اکسید یافته و راه NO.
- ۷ - تخریب دیفوزیون از آندوتلیال به طرف سلول‌های عضله صاف و یا کاهش حساسیت سلول‌های عضله صاف به مواد گشادکننده عروق
- ۸ - تخریب تداخل NO با گوانیلیل سیکلاز و سپس محدودیت افزایش میزان داخل سلولی cGMP (۱، ۲).

در بیماری کورونری قلب، انفوزیون داخل کورونری استیل کولین، عروق کورونری را منقبض می‌کند، بنابراین آترواسکلر وریس باعث تخریب انبساط کورونری وابسته به آندوتلیوم گشته و در نتیجه ممکن است این عروق را برای انقباض آماده سازد. بعلاوه در بیماران با افزایش کلسترل خون، گیرنده‌های وابسته و جریان خون کورونری با واسط انبساط عروقی وابسته به آندوتلیوم آسیب می‌بیند، ولی بنظر می‌رسد اثر شل کننده نیتروگلیسرین حفظ شده باشد. جالب است که یک مهار کننده NO سنتاز آندوژن جریان خون مثل دی متیل آرژینین آسیمتریک در پلاسمای خون انسان کشف شده است که به طور مثبت با عوامل خطرناک برای آترواسکلروزیس قابل تطبیق بوده است. تغییر اکسیداتیو LDL دارای یک نقش محوری در آتروژنز تازه انسان بازی می‌کند. LDL اکسید یافته ممکن است باعث تخریب عملکرد انبساط سلولی یا احتمالاً مستقیماً بر ضد NO و سایر مواد منبسطکننده عروقی عمل کند و چون این پدیده در تمام عروق صورت نمی‌گیرد. پیشنهاد شده است شریان‌های داخل مغزی ممکن است به طور



نقصان انقباض عضله صاف جسم غاری در جواب به تحریک اعصاب NANC می‌شود. ضمناً در این مورد از داروهای جدیدی که می‌توانند راه NO را در بیماری تعدیل کنند نام برده می‌شود مانند سیلدنافیل (Sildenafil) که یک مهارکننده اختصاصی فسفودی استراز نوع ۵ است که از راه خوراکی در درمان اختلال نعوظ مؤثر است. اعمال فارماکولوژی آن می‌تواند باعث ارتباط مجدد با NO شود، زیرا این دارو از شکسته شدن CGMP جلوگیری می‌کند (۱).

#### تداخل داروهای قلبی عروقی با مسیر NO

اثرات چندین داروی قلبی عروقی در آبشار آشکار NO دخالت می‌کنند. عمل این داروها (چه آزاد کننده یا مهارکننده NO باشند) و موارد استعمال درمانی آنها به طور واضح به پاتوفیزیولوژی نقش NO وابسته است.

اولین دسته از آزادکننده‌های وسیع NO نیترات‌های ارگانیک هستند که از نظر بالینی در اختلالات عروق کورنر قلبی و یا نارسایی قلب به کار می‌روند و مکانیسم آنها وابسته به راه NO است. جدیداً در چندبیماری دیگر کوشش زیادی بعمل آمده است که این داروها بتوانند راه NO را تعدیل کنند. یکی سیلدنافیل بود که بحث شد. داروی دیگر Nebivolol است که یک B<sub>1</sub> بلوکر بوده و از نظر شیمیایی یک راسمیت است که حاوی انانتیومرهای راست بر و چپ بر به نسبت مساوی

نسبی بتوسط مقاومت آندوتلیال نسبت به ضایعات اکسیداتیو آترواسکلروزیس حمایت شوند.

بسیاری از مکانیسم‌های کنترل کننده فیزیولوژیک ممکن است موجب کاهش NO از راه مهار NO سنتاز یا کاهش میزان گیرنده‌های پروتئین NO سنتاز عمل کنند.

#### نقش فیزیولوژیک NO در عملکرد نعوظ

در سال ۱۹۹۰ گزارش شد که تحریک الکتریکی عضله صاف جسم غاری آلت در حیوانات موجب تولید NO و CGMP می‌شود که توسط مهارکننده‌های NO سنتاز، هموگلوبین و بلوگومتیلین جلوگیری می‌شود. شل شدن جسم غاری به توسط نورون‌های غیر آدرنرژیک و غیر کولینرژیک (NANC) انجام می‌شود که آنرا به آزاد شدن NO به عنوان یک میانجی اولیه نسبت می‌دهند، بدین ترتیب پیشنهاد شد که نعوظ در پستانداران با واسطه آزاد شدن NO از نورون‌های NANC بوده و CGMP نیز به عنوان یک مکانیسم انتقال دهنده برای شلی عضله صاف عمل می‌کند و آزمایشات تکمیلی محقق ساخت که دقیقاً همین مکانیسم در مورد نعوظ انسان نیز برقرار است. این مشاهدات باعث حصول یک مبنای اساسی برای تحقیقات سببی و درمانی نارسائی جنسی گردید. حداقل یک شکل از نارسائی جنسی را ممکن است به یک ضایعه یا نقص در راه آرژینین-NO -cGMP مربوط دانست که در نتیجه موجب



می باشد. این دارو در حیوانات باعث گشادی عروق وابسته به آندوتلیوم شده که متناسب با دوز دارو می باشد و بتوسط N - نیترو - ال - آرژینین متیل استر (L-NAME) که یک مهارکننده NO سنتاز است این انبساط عروقی از بین می رود. بعلاوه بنظر می رسد نبی ولول میزان CGMP را در یک شریان دست نخورده بمیزان ۲۰۰٪ و در سلول های آندوتلیال تا ۶۰٪ افزایش دهد که این یافته ها در انسان نیز به تایید رسیده است.

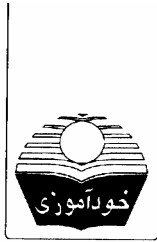
میزان برادی کینین و آنژیوتانسین II جدار عروقی بتوسط آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACE) کنترل می شود. ACE باعث تجزیه آنژیوتانسین تولید شده بتوسط برادی کینین می شود و برادی کینین نیز بنوبه خود باعث تحریک آندوتلیوم به آزاد کردن مواد گشادکننده عروقی می گردد. بتوسط تقویت برادی کینین، مهارکننده های ACE ممکن است آزاد شدن NO را بجلو اندازند. نشان داده اند که مهارکننده های ACE و همچنین مسددهای کانال کلسیم برخی اثرات فارماکولوژیک خود را از راه افزایش فعالیت NO عروقی انجام می دهند. بعلاوه داروهای دخالت کننده در غلظت رنین ممکن است راه NO را تحت تاثیر قرار دهند زیرا NO می تواند در ترشح رنین دخالت کند. نکته جالب دیگر اینکه یک کلاس جدید از آسپیرین وجود دارد که در آن از نظر شیمیایی در رابطه با آزاد شدن NO می باشد. این NO آسپیرین ها باعث مهار سیکلواکسیرناز می گردند ولی نمی توانند ضایعات معدی ایجاد کنند.

ایسکمی عروق مغزی یک چاشنی برای فعالیت ایزوفورم های NO سنتاز وابسته به کلسیم می باشد (مانند e NOS, n NOS). تحریک زیاد ایزوفورم های NOS ممکن است نقشی در شوک سبتیک، آرتریت، دیابت، ضایعه ایسکمی - پرفوزیون مجدد، درد و بیماری های نورودژنراتیو مختلف داشته باشد. بعلاوه در هیپرلیپدمی، نارسائی مزمن قلب و سیروز کبدی، آبشار کوچک NO - خیر دهنده خراب می شود. تعدیل راه NO یک مسیر عاقلانه برای نزدیک شدن به درمان بیماری است. مهارکننده های NOS ممکن است مفید باشند. استنشاق NO می تواند انبساط عروق ریوی را نیز میانجی گری کند. بهرحال NO یک عمل محافظتی و مفید در بسیاری از مراحل بیماری دارد. برخی شواهد نشان می دهد که NO به عنوان یک میانجی عصبی رتروگراد عمل می کند بدین ترتیب که می تواند توسط یک نورون پس سیناپسی آزاد شده و به انتهای پیش سیناپسی دیفوز پیدا کند، جایی که باعث تسهیل آزاد شدن میانجی عصبی از راه بالابردن CGMP بشود و این عمل را ممکن است به تقویت طولانی مدت آن نسبت داد (۳).

### موارد کاربرد محرک ها و

مهارکننده های نیتریک اکساید سنتاز  
مواد محرکی باعث تولید و آزاد شدن NO می شود که شامل آگونیست های وابسته به گیرنده ماندندسوبستانس P، استیل کولین، ATP و برادی





عضوی متعدد ممکن است مفید باشد (۴).

### بستر عروقی بازو

شناخته شده است که انفوزیون آگونست‌های کولینرژیک به داخل شریان بازویی باعث افزایش جریان خون آن ناحیه می‌شود و از طرفی نشان دادند که انفوزیون ماده NMMA L می‌تواند جواب پدیده فوق را کاهش دهد، بدین ترتیب پیشنهاد می‌شود که ماده میانجی این عمل NO است. چندین مطالعه دیگر نیز تایید کرد که تولید NO کمک بزرگی به استقرار تنوس عروقی در بازوی انسان کرده و در بسیاری از مراحل بیماری قلبی عروقی این تولید آسیب می‌بیند.

### افزایش کلاسترل خون و NO

افزایش کلاسترل خون باعث خرابی انبساط عروقی وابسته به آندوتلیوم هم در عروق محیطی و هم کرونری انسان می‌شود ولی اثر شل کننده عروقی نیتروگلیسرین عموماً حفظ می‌شود. نقش NO در تنظیم تنوس عروق بتوسط آندوتلیوم در این بیماران کاهش می‌یابد و نشان داده‌اند که داروهای پایین‌آورنده کلاسترل خون به طور مشخص باعث بهبود جواب‌های با واسطه آندوتلیوم در شریان‌های کرونری بیماران با آترواسکلروز می‌شود، چنین بهبودی‌هایی در تنظیم موضعی تنوس شریان کرونری می‌تواند بالقوه علائم ایسکمی را بهتر کرده و پلاک‌های آترواسکلروتیک را تثبیت کند. ۶ ماه بعد از درمان

کینین باشند. مشخص شدن ماده آن - مونومتیل - ال - آرژینین (LNMA) به عنوان یک مهارکننده رقابتی آنزیم NOS، وسیله خوبی برای روشن شدن NO در پدیده‌های بیولوژیک گشته است. LNMA موجب انقباض بستر عروقی مختلف و تولید یک جواب افزایش فشار خون در حیوان و انسان می‌شود. این ماده یک فعالیت انقباضی داخلی مستقیم روی عضلات صاف عروقی نداشته و روی سایر سیستم‌ها در جدار عروق تاثیری نمی‌گذارد و اعمال آن کاملاً وابسته به آندوتلیوم بوده و در نتیجه به اثر مهارتی سنتز نیتریک اکساید مربوط می‌شود.

نشان داده‌اند که در شرایط متعددی مانند افزایش کلاسترل خون، آترواسکلروزیس، افزایش فشارخون، دیابت قندی، نارسائی قلب و پرفوزیون مجدد بعد از ایسکمی قلب، اختلال عملکرد انبساط عروقی آندوتلیال دیده می‌شود. مکانیسم این اختلال معلوم نیست زیرا اعمال فاکتور شل کننده وابسته به آندوتلیوم پیچیده است.

دهنده‌های NO (مثل نیتروپروساید و نیترات‌های ارگانیک منبسط کننده عروق) در درمان شناسی استقرار یافته‌اند. NO استنشاقی در سندرم دیسترس تنفسی بالغان دارای پتانسیل درمانی می‌باشد ولی اثرات آن روی مرگ و میر آنها ناشناخته است.

مهار سنتز NO (مثلاً توسط L-NMMA) در بیماران دچار کاهش فشار خون ناشی از نارسائی



با داروهای پایین آورنده چربی، جواب جریان خون کورونری به طور مشخص افزایش یافته که نشان دهنده قابل برگشت بودن اختلال عملکرد آندوتلیال می باشد. همچنین گزارش دادند که در بیماران با هیپرکلسترلمی، تجویز ال - آرژینین موجب ابقاء انبساط عروقی وابسته به آندوتلیوم شده و در نتیجه تنگی عروق کورونری در آترواسکلروز پیشرفته گشاد می شود. آنیونهای سوپراکساید به سرعت نیتریک اکساید را غیر فعال کرده ولی سنتز آن را مهار نمی سازند. سوپراکساید دیس موتاز می تواند اثر انقباض عروقی استیل کولین را در شریان کورونری بیماران آترواسکلروتیک تخفیف دهد و بدین ترتیب پیشنهاد می شود که رادیکال های آزاد اکسیژن نقشی در غیر فعال شدن NO به طور *in vivo* دارند (۲).

### افزایش فشار خون و NO

چندین مورد غیر طبیعی از تنظیم آندوتلیال تنوس عروقی در مدل های ژنتیک و تجربی افزایش فشار خون ثبت و به تایید رسیده است. در بیماران دچار افزایش فشار خون اصلی، شلی وابسته به آندوتلیوم کم می شود ولی جواب های غیروابسته به آندوتلیوم دست نخورده باقی می ماند. جواب جریان خون بازو به LNMMA نیز در این بیماران نقصان می یابد. بدین ترتیب پیشنهاد می شود که خرابی تولید NO رami توان به افزایش فشار خون آنها نسبت داد. عده ای دیگر از محققین پیشنهاد کردند که

تولید یک فاکتور منقبض کننده وابسته به آندوتلیوم به توسط سلول های آندوتلیال باعث کاهش جواب های گشادکننده عروقی وابسته به آندوتلیوم می شود. از طرف دیگر گزارشاتی منتشر شد مبنی بر این که در افزایش فشار خون انسان غلظت های آندوتلین پلازما بالایی رود. این غیرطبیعی شدن عملکرد آندوتلیال با یک عدم تعادل بین فاکتور انقباضی و شل کننده وابسته به آندوتلیوم همراه بوده که می توان آن را به غیر طبیعی بودن جواب های عروقی توام با افزایش مقاومت عروق محیطی نسبت داد، که در نهایت می توان آن را به یک اختلال همو دینامیک مرکزی در افزایش فشارخون مربوط دانست.

درمان با مهارکننده های سنتز NO در حیوانات موجب جواب افزایش فشار خون به همراه کاهش ترشح سدیم می گردد که ممکن است غیر قابل برگشت باشد زیرا باعث خرابی گلومرول های می شود. درمان با ال - آرژینین از توسعه افزایش فشار خون در حیوانات مستعد به این بیماری جلوگیری می کند. همچنین انفوزیون این ماده به افراد سالم و یا بیماران با افزایش فشار خون اصلی موجب کاهش سریع فشارهای سیستولیک و دیاستولیک در آنها می گردد.

### اعتیاد به سیگار و NO

کشیدن سیگار یک فاکتور خطرناک برای توسعه آترواسکلروز است و دارای اثرات مهمی روی تولید پروستاگلندین آندوتلیال و تداخل با

سالم بعد از تجویز LNMMA به صورت انقباض در می آید. فهم این که فاکتورهای خطر عروق کورونری می توانند روی عملکرد آندوتلیال تأثیر بگذارند به توسط یافته های مربوط به اولتراسوند داخل عروقی مورد تایید قرار گرفت. اولتراسوند داخل عروقی تکنیکی است که می تواند ضخامت قسمت داخلی رگ و آترواسکلر و زیس را بررسی و ردیابی کند. با این روش مشاهده کردند که انبساط عروقی وابسته به آندوتلیوم در بیماران با عوامل خطرناک کورونری خراب می شود حتی قبل از این که تغییرات مورفولوژی بخش جدار داخلی رگ توسط اولتراسوند داخل عروقی ظاهر شود و بدین ترتیب مکانیسم های آروماتوز عروق کورونری که گاهی در بیماران با آنژیوگرافی طبیعی اتفاق می افتد قابل فهم می شود.

در یک فرد جوان سالم بالغ به همراه یک سابقه فامیلی بیماری عروق کورونری زود هنگام ممکن است انبساط عروقی وابسته به آندوتلیوم وی آسیب دیده باشد که حتی در غیاب سایر فاکتورهای خطرناک قلبی عروقی این عارضه اتفاق افتد. به نظر می رسد تنگی کورونری در این بیماران در قسمت ابتدائی کورونری واقع شده و آندوتلیوم در محل تنگی دچار اختلال عملکرد شده باشد. محل تولید اصلی NO، احتمالاً در آندوتلیوم عروق بسیار ریز اطراف پلاک آروماتوز بوده که در آن مشخصات پاتولوژیک یک تنگی آروماتوز را دارا می باشد. چنین عروقی شدن مجدد پلاک های آروماتوز بخوبی مورد تایید قرار گرفته است و

پلاکت های جدار عروق می باشد. کشیدن سیگار باعث انقباض فوری قسمت پروگزیمال و دیستال شریان های کورونری اپیکارد شده و جریان خون کورونری را در بیماران با بیماری عروق کورونری کاهش می دهد، بعلاوه درخواست مصرف اکسیژن میوکارد را نیز زیاد می کند. در یک بررسی دیگر خاطر نشان ساختند که مصرف طولانی مدت سیگار همراه با کاهش NO وابسته به اجزاء ترکیبی پایه تنوس عروقی بازو بوده و جواب انبساط عروقی وابسته به آندوتلیوم را با دوز کم آندوتلین - I خراب می کند. کشیدن سیگار در کوتاه مدت باعث تسریع انقباض عروقی ناشی از آندوتلین - I میشود (۲).

#### عامل سن و NO

افزایش سن همراه با بهم خوردن و آشفتگی سلول های آندوتلیال بوده و در نتیجه منجر به کاهش فاکتورشل کننده وابسته به آندوتلیوم می گردد. در مطالعه ای جدیدتر نشان دادند که یک جواب کند و تأخیری به استیل کولین در افراد سالمند با فشار خون طبیعی دیده می شود. مکانیسم اثر عامل سن روی آندوتلیال در انسان معلوم نیست ولی کاهش آزاد شدن NO و تولید فاکتور انقباضی وابسته به آندوتلیوم را در آن دخیل می دانند (۲).

#### شریان کورونری و NO

انبساط شریان های بزرگ کورونری در فرد

بتازگی حضور NOS تولید شده را در عروق بسیار ریز تازه ایجاد شده نشان داده‌اند.

ایسکمی میوکارد و پرفوزیون مجدد آن می‌تواند تولید فاکتور شل کننده ناشی از آندوتلیوم را آسیب برساند و این موضوع را بعد از انسداد کورونری حاد نشان داده‌اند. ایسکمی میوکارد ممکن است همچنین باعث افزایش تولید یک فاکتور انقباضی ناشی از آندوتلیوم شود. میزان آندوتلین در ساعات اولیه انفارکتوس حاد میوکارد افزایش یافته و در بیماران با ایسکمی مداوم این افزایش باقی می‌ماند.

#### ایسکمی میوکارد و پرفوزیون مجدد

مطالعات جدید در مورد ایسکمی میوکارد و پرفوزیون مجدد آن نشان می‌دهد که در این موارد اختلال عملکرد آندوتلیال کورونری بتوسط کاهش آزاد شدن فاکتور شل کننده مربوط به آندوتلیوم در جواب گشادکننده‌های وابسته به آن وجود دارد. مکانیسم‌های درگیر این عارضه روشن نیست. تخلیه ال - آرژینین ممکن است بعد از ایسکمی و پرفوزیون مجدد اتفاق افتد. معلوم شده است که سلول‌های طبیعی می‌توانند ال - سیترولین (L-citrulline) را که یک کمک کننده سنتز NO از ال - آرژینین است مجدداً به چرخش درآورد تا این که ال - آرژینین اضافی تولید شود، بنابراین یک غلظت بالای ال - آرژینین در سلول‌های اندوتلیال نگهداری می‌شود. ایسکمی که به دنبال پرفوزیون مجدد ایجاد می‌شود ممکن است چرخش مجدد ال - سیترولین را به ال - آرژینین مسدود

کند و در نتیجه غلظت ال - آرژینین در سلول‌های آندوتلیال کاهش یابد (۲).

#### ترمیوز و NO

وقتی پلاسمای حاوی پلاکت‌های انسان در خارج بدن در مجاورت سلول‌های آندوتلیال معالجه شده با آسپیرین قرار گیرد یک مهار تجمع پلاکتی مشاهده می‌گردد که می‌تواند توسط هموگلوبین یا بلودومتیلن معکوس گردد.

اثر NO در مهار چسبندگی و تجمع پلاکت‌ها با افزایش میزان CGMP پلاکتی همراه است. احتمال دارد این فاکتور آندوتلیال نقش مهمی در جلوگیری از ترمیوز عروق کورونری داشته باشد. NO از راه مکانیسم‌هایی غیر از اثرات ضد تجمع و چسبندگی پلاکت‌ها می‌تواند به پدیده ضد ترمبوتیک کمک کند، زیرا NO نه تنها یک منبسط کننده عروقی قوی است بلکه باعث مهار اجزاء جریان خون با دیواره عروق نیز می‌گردد. ضمناً باید توجه داشت که فرآورده‌های آزاد شده از پلاکت‌های فعال شده در مبتلایان به آترواسکلروز باعث انقباض عروق می‌شوند که این عمل می‌تواند موجب تقویت اثر ایسکمیک تجمع پلاکتی و ترمیوز از راه انقباض عروقی محل اختلال عملکرد آندوتلیوم بشود. چسبندگی و تجمع پلاکت‌ها را که بتوسط صدمه لایه داخلی شریان کورونری در حیوانات تولید می‌شود می‌توان بتوسط نیتروگلیسرین و یا انفوزیون داخل وریدی ال - آرژینین تخفیف داد.



## اثرات احتمالی دیگر NO

۱ - معتقدند که در بیماران مبتلا به میگرن فعالیت راه NO در طول حمله میگرن زیاد می شود و این عمل بتوسط بالا رفتن میزان CGMP می باشد. همچنین گزارش دادند که تجویز سوماتریپتان، یک داروی مهم ضد میگرن، موجب کاهش میزان CGMP می گردد ولی هنوز از میزان افراد شاهد بالاتر است.

۲ - مطالعات متعددی نشان داده است که درمان جانیشینی با استروژن در خانم ها بعد از یائسگی موجب کاهش بیماری و مرگ و میر ناشی از بیماری شریان کورونر در آنها می شود که مکانیسم دقیق آن روشن نیست. درست است که استروژن غلظت LDL پلاسمایی را کاهش و HDL را افزایش می دهد ولی پیشنهاد شده است اثر محافظت قلبی عروقی آن جدا از تغییرات در چربی پلاسما است زیرا استروژن دارای اعمال تفوقی روی عروق خونی چه In vivo و چه In vitro می باشد. ماده IV- بتا - استرادیول موجب شلی عضله صاف عروق وابسته و غیر وابسته به آندوتلیوم می شود. بهرحال در این گیرودار NO را مسؤول باقی ماندن نقش انبساط عروقی استروژن می دانند.

۳ - نشان داده اند که ویتامین C که یک آنتی اکسیدان محلول در آب است اگر داخل عروق بازویی بیماران دچار دیابت نوع II، سیگاری ها و نارسایی قلب تجویز شود باعث افزایش انبساط عروق وابسته به آندوتلیوم می گردد. در این

مطالعات معلوم شد که قسمت های آترواسکلروتیک کورونر بعد از تجویز ال-آرژینین در طول انفوزیون ویتامین C به طور مشخص گشاد می شود. اثرات مفید ویتامین C روی راه NO - ال - آرژینین در بیماران آترواسکلروتیک مبین یک پتانسیل باهدف درمانی در بیماری شریان کورونر می باشد.

در آخر می توان نتیجه گرفت که چون NO یک عمل محافظتی در بسیاری از مراحل بیماری، دهنده های NO جدید یا مهارکننده های آن و یا دخالت با راه NO سایر داروهای قلبی عروقی برای موارد استعمال بالینی را دارد بایستی ثابت شود که در درمان افزایش فشار خون اصلی، حمله، بیماری عروق کورونر، نارسایی مزمن قلبی، افزایش چربی خون، عوارض عروقی دیابت، شوک سپتیک، سیروز کبدی، پیوند ریه، نارسایی جنسی و سایر بیماری های قلبی عروقی بسیار موثر است.

### منابع:

1. Ignarro LG; Cirino G; Casini A; and Napoli C. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system. *J Cardiovas pharmacol*. 1999; 34: 879 - 886.
2. Toutouzas PC; Tousoulis D; and Davis GJ. Nitric oxide synthesis in atherosclerosis. *Eur Heart J*. 1998; 19: 1504 - 1511.
3. Brenner CM. *Pharmacology*, First ed. USA. W. B. Saunders Co. 2000, pp: 183.
4. Rang HP; Dale MM; and Ritter JM. *Pharmacology*, Fourth 4ed. London. Churchill Livingstion. 1999, pp: 188 - 197.