



## گیاهان دارویی و نارسایی قلب

دکتر فراز مجاب

گروه مفردات پزشکی - دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

در صورت فعالیت بدنی یا در حالت بروز هیجان، این بازده بالا رفته و حداکثر به ۱۵ لیتر در دقیقه هم می‌رسد اما هنگامی که قلبی دچار نارسایی شد قادر به تامین بازده کافی و مناسب برای تامین نیازهای بدن نخواهد بود. در پی این عدم تامین نیازهای متابولیکی، مکانیزم‌هایی به قصد جبران و انطباق با شرایط جدید رخ خواهد داد:

■ فعال شدن سیستم سمپاتیک (که موجب تاکیکاردی و نیز افزایش مقاومت عروق محیطی می‌شود).

نارسایی قلب (Heart Failure (H.F را ناتوانی قلب در حفظ بازده کافی برای رفع نیازهای متابولیکی بدن می‌دانند. بازده قلب (cardiac output) حاصل ضرب حجم ضربه‌ای (مقدار خونی که با هر انقباض از قلب خارج می‌شود)، در تعداد ضربانات قلب در یک دقیقه است. ضربان قلب در هر دقیقه حدود ۷۰ و نیز میزان خون خارج شده در هر ضربه ۷۰ میلی لیتر است. پس بازده قلب یک انسان سالم و بالغ در حالت استراحت حدود ۵۰۰۰ میلی لیتر یا ۵ لیتر می‌باشد. البته

■ افزایش حجم بطن چپ (گشاد شدن آن) و توده سلول‌های بطن (هیپرتروفی بطن).  
 ■ فعال تر شدن سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون  
 مکانیسم‌های فوق ممکن است در کوتاه مدت باعث رفع نسبی اختلال ایجاد شده در عمل پمپاژ قلب و اکسیژن رسانی اندام‌ها شود، اما در درازمدت همه عوامل فوق موجب وخیم تر شدن وضعیت بیمار خواهند گردید (۱).

### تظاهرات بالینی Heart failure

■ خستگی زودرس هنگام فعالیت‌های بدنی و عدم تحمل به ورزش،  
 ■ کاهش حجم ادرار به دلیل افت بازده قلب و کاهش پرفیوژن کلیوی،  
 ■ ظهور ادم در دست و پا که با پیشرفت بیماری به ادم احتقانی ریه خواهد انجامید،  
 ■ بروز سرفه و دشواری تنفس خصوصاً هنگام استراحت،  
 ■ ظهور مشکلات مغزی به علت کم شدن بازده قلب (۱).

### اتیولوژی (سبب‌شناسی)

پرفشاری خون و بیماری‌های کرونری قلب از عمده‌ترین علل نارسا شدن قلب هستند. در کنار این عوامل اصلی، ناهنجار بودن عضله قلب یا درجه‌های آن و نیز بیماری‌های پریکاردا می‌توان برشمرد.

### شیوع و پیش آگهی

در کشورهای صنعتی شیوع HF را از ۴/۰ تا ۲٪ برآورد کرده‌اند. این میزان در میان سالمندان

(افراد بالای ۷۵ سال) تا حدود ۱۰٪ افزایش می‌یابد. در حضور سندرم نارسایی قلب، شانس زندگی به نحو چشمگیری کاهش پیدا می‌کند و در مواردی میزان مرگ و میر ظرف ۵ سال به حدود ۵۰٪ می‌رسد. علت مرگ، پیشرفت نارسایی پمپ قلب در نیمه و بروز مرگ ناگهانی بر اثر آریتمی در نیمه دیگر گزارش شده است. میزان ابتلا و مرگ و میر در مردان و زنان تفاوت چشمگیری با هم ندارند (۱).

### اقدامات درمانی

گذشته از تجویز داروهای مناسب، برای مبتلایان به نارسایی قلب، اقدامات غیر دارویی هم توصیه شده است که اهم آنها عبارتند از:  
 کاهش فعالیت بدنی و استراحت در بستر، اجتناب از استرس‌های عاطفی، کاهش وزن، کاهش سدیم مصرفی همراه با غذا، کاهش مایعات مصرفی در روز (کمتر از ۱/۵ لیتر در روز) و عدم استفاده از داروهای اینوتروپیک منفی (مانند بتابلاکرها، وراپامیل، دیلیتازم).  
 سه گروه کلی از داروها در درمان HF به کار می‌روند که عبارتند از: مدرها، آزدیلاتاتورها و گلیکوزیدهای قلبی.

داروهای کلاسیک مورد مصرف در درمان نارسایی قلبی، گلیکوزیدهای قلبی هستند. گیاهان دارویی حاوی این مواد را مصریان کهن از هزاران سال قبل می‌شناخته‌اند ولی تا زمان ویلیام ویتزینگ (۱۷۴۱-۹۹) پزشک و گیاه‌شناس اهل بیرمنگام استفاده‌های بی‌قاعده‌ای با موفقیت‌های متفاوت از آن شده بود. ویتزینگ از دم کرده برگ گیاه دیژیتال (و تنها برگ آن) در درمان استفاده کرد و در سال ۱۷۸۵ کتابی به

چاپ رساند که در آن کاربرد و استفاده از گلیکوزیدهای قلبی و نکات قابل توجه درباره مسمومیت با آنها را با ذکر جزئیات توضیح داده بود.

تعداد قابل ملاحظه‌ای از گیاهان موجود در دنیا حاوی گلیکوزیدهای استرویدی ۲۳ و ۲۴ کربنی‌اند که روی قلب نارسا، اثر تقویت کننده دارند. این خاصیت‌شان، استفاده از آنها را به‌عنوان سم نیز توجیه می‌کند. در طبیعت، گلیکوزیدهای قلبی در نهانانگان یافت می‌شوند. گروه بزرگ و عمده این گلیکوزیدها، کاردنولیدها هستند. یعنی موادی با ساختمان استرویدی که به کربن ۱۷ آنها یک حلقه لاکتون ۵ ضلعی متصل شده است. قسمت قندی از طریق کربن ۳ (به صورت اتصال بتا) به آگلیکون وصل می‌شود و تا ۴ واحد قندی در این ساختمان‌ها دیده شده است. این قندها شامل گلوکز، رامنوز و تعدادی قند دئوکسی (Deoxysugar) هستند.

اثر فارماکولوژیک گلیکوزیدهای موثر بر قلب به دو قسمت اتصال قندی و قسمت غیر قندی بستگی دارد. اثر اصلی مربوط به قسمت غیر قندی است. اما قند باعث می‌شود که ترکیبات بیشتر محلول شده و قدرت اتصال گلیکوزیدها به عضله قلبی افزایش یابد. سنتز این مواد بسیار مشکل بوده ولی در سال‌های اخیر تلاش‌های زیادی در این زمینه انجام شده است. با این وجود، در حال حاضر تمام فرآورده‌های دارویی از منابع طبیعی، به دست می‌آیند (۲).

### مکانیزم اثر گلیکوزیدهای قلبی

فعالیت قلب که می‌تواند طی مراحل سیستول و دیاستول، خون را به تمام نواحی بدن پمپ کند،

حاصل ایجاد پتانسیل عمل در سلول‌های میوکارداست که به طور طبیعی از گره سینوسی -دهلیزی (Sinoatrial node) که سرپان ساز قلب است، منشاء می‌گیرد و همه سلول‌ها را به طور هماهنگ به فعالیت وا می‌دارد.

در داخل سلول‌ها یون پتاسیم و در خارج سلول‌ها یون سدیم، دارای غلظت‌هایی بالایی هستند. به طوری که از نظر الکتریکی وضعیت داخل به خارج منفی‌تر است. با فعال شدن سلول، کانال‌های سدیمی غشای سلول باز شده و در مدت کوتاهی مرحله دیپلاریزاسیون مقدار زیادی یون سدیم بنا بر تبعیت از شیب غلظتی وارد سلول می‌شود. آن گاه نوبت کانال‌های پتاسیم است که باز شده و معادل باریون سدیم وارد شده به سلول -مرحله رپلاریزاسیون -یون پتاسیم از سلول خارج می‌گردد. با این عمل وضعیت الکتریکی سلول مثل سابق می‌شود ولی آرایش یونی غیر طبیعی است.

برای بازگرداندن این وضع غیر عادی نوبت پمپ سدیم یا  $Na^+ - K^+ ATPase$  است که سدیم را به خارج از سلول انتقال داده و در بازگشت، پتاسیم را به داخل سلول برگرداند. قسمت برون سلولی این پمپ (جایگاه اتصال  $K^+$  برای انتقال به داخل سلول) محل اتصال گلیکوزیدهای قلبی است. با این اتصال، پمپ توان تجزیه ATP و کسب انرژی ضروری برای تعادل یونی را از دست می‌دهد و به عبارت ساده‌تر بخشی از پمپ‌های سدیم مستقر در غشای سلول‌های میوکاردا از کار می‌افتند. حاصل این عمل تجمع سدیم در داخل سلول خواهد بود ولی چون وجود سدیم در داخل سلول امری عادی و طبیعی نیست، یک مبادله‌گر مستقر در غشاء به تبادل کلسیم با

سدیم می‌پردازد. یعنی سدیم‌هایی که در جریان دیپلاریزاسیون به سلول وارد شده بودند، با کلسیم تعویض می‌شوند. زیاد شدن کلسیم درون سلولی (چون یون موثر در انقباض است)، توان انقباض میوکارد را افزایش می‌دهد.

### آثار قلبی دیژیتال

گلیکوزیدهای قلبی قدرت انقباضی از دست رفته قلب نارسا را به آن برمی‌گردانند و مکانیزم آن زیاد کردن کلسیم در سیتوپلاسم سلول‌های میوکارد است. با این عمل، قلب انقباضات خود را قدرتمندانه انجام می‌دهد و خون را به نقاط مختلف بدن می‌رساند.

دیژیتال شامل برگ‌های خشک شده گیاهی است با نام علمی *Digitalis purpurea* از خانواده اسکروفولاریاسه (یا گل میمون). از لحاظ گیاه‌شناسی، گیاهی است دو ساله یا دائمی، در انگلستان و کلادرقاره اروپا عمومیت بسیار دارد (ولی در منطقه مدیترانه‌ای نمی‌روید). گیاه به آمریکای شمالی هم انتقال یافته و کشت شده و در طول ده‌ها سال به صورت بومی درآمده است. از لحاظ تجارتي در هلند تولید می‌شود و برگ‌های حاصل از سال اول یا دوم هر دو توسط فارماکوپه‌ها پذیرفته شده‌اند.

از لحاظ ترکیبات شیمیایی، دیژیتال حاوی گلیکوزیدهای اولیه (به نام‌های پورپورآ گلیکوزید A و B، و گلوکوژیتالوکسین) است که همگی به کربن ۳ شان یک زنجیره خطی حاوی ۳ مولکول قند دیژیتوکسوز و در انتها یک گلوکز متصل می‌باشد. در اثر خشک شدن، گلوکز انتهایی این ۳ گلیکوزید جدا شده و سه گلیکوزید ژیتوکسین، و ژیتالوکسین به دست می‌آیند. پورپورآ گلیکوزید

A و B، در واقع اجزای موثر اصلی برگ‌های تازه گیاه، و ژیتوکسین مواد عمده و موثر داروی خشک شده‌اند. شرایط انبارداری ضعیف منجر به هیدرولیز بیشتر شده و اثر دارو به طور کامل از بین می‌رود.

برگ گیاه *Digitalis Lanata* از همان خانواده به عنوان منبع گلیکوزیدهای دیگوکسین و لاناتوزید C استفاده می‌شود. این یکی، گیاهی است دو ساله یا دائمی که ارتفاع آن به حدود یک متر می‌رسد و بومی اروپای مرکزی و جنوب شرقی است. گیاه فوق در آمریکا، اکوادور و هلند کشت می‌شود. مقدار کل گلیکوزیدها در سال اول بیشتر است ولی مقدار گلیکوزیدهای مهم‌تر دارویی (مثل لاناتوزید C) در سال دوم بیشتر می‌باشد. فرآورده‌هایی از مخلوط لاناتوزید C و A در بعضی کشورها در دسترس است ولی گلیکوزیدی از *D. lanata* که به میزان زیادی استفاده می‌شود، دیگوکسین می‌باشد (۲).

لازم به ذکر است که گیاهان فوق در ایران به طور بومی وجود ندارند و از جنس *Digitalis* تنها گونه *nervosa*، در نواحی شمالی ایران: گیلان، مازندران، آذربایجان یافت می‌شود. مقدار گلیکوزیدهای موجود در این گونه بسیار کم و جزئی است و از نظر اقتصادی، استخراج و خالص سازی آن، مقرون به صرفه نمی‌باشد (۳). یکی دیگر از گیاهان دارویی مورد مصرف در درمان نارسایی‌های قلبی و آسیب‌های گردش خون، سرخ ولیک یا کراتاگوس است که در زبان انگلیسی به آن *Hawthorn* گفته می‌شود. ظاهراً حیوانات هم آن را گیاه مفیدی می‌دانند و این مطلب در داستان‌های قدیمی و ضرب‌المثل‌ها ذکر شده است. محققین معتقدند که پاسخ مثبت

به اثرات درمانی گیاه، تنها بعد از آنکه گیاه به مدت چند هفته و به طور مداوم مصرف شده ظاهر می‌گردد. آزمایش‌های انجام شده نشان می‌دهد که مصرف یک دوز واحد از کراتاگوس هیچ اثر سریع و فوری قابل تشخیصی روی rat ندارد و به نظر می‌رسد که بین طول دوره درمانی و کارایی دارو ارتباط مستقیمی وجود دارد. تنها اثر حادی که بعد از خوردن یک دوز واحد کراتاگوس در انسان مشاهده می‌شود، تغییر در پارامترهایی بود که با بیماری ارتباط بالینی یا آزمایشگاهی اندکی داشتند. بنابراین یک دوره ۴ تا ۸ هفته‌ای درمان، برای مشاهده بهبود مشخص در بیماران مورد نظر لازم است (۴).

#### گیاه شناسی

سرخ ولیک، گیاهی از خانواده گل‌سرخیان (Rosaceae) است. البته بوی نامطبوعی داشته و فقط مگس‌ها را جذب می‌کند. بوته‌های بلند آن در سراسر اروپا و کشورهای دیگر پراکندگی داشته و دامنه‌ها و سرایشی‌های آفتاب دار را جهت رشد ترجیح می‌دهند. تنها گیاهان با گل‌های سفید استفاده درمانی دارند. وارپته باغی گل قرمز آن مصرف دارویی ندارد (۴).

#### عصاره و داروی خام

داروی گیاهی کراتاگوس شامل گیاهان گونه‌های *C. oxyacantha*, *Crataegus monogyna* و *C. laevigata* می‌باشد. کارایی درمانی سایر گونه‌های کراتاگوس هنوز اثبات نشده است. فارماکوپه آلمان، داروی خام را بر اساس سر شاخه‌های خشک شده گیاهان گل دار توصیف کرده است. گیاه خشک، بوی ضعیف و مشخص،

و مزه قابض یا کمی تند دارد. ترکیب ثابتی از میوه‌ها، گل‌ها و برگ‌ها هم کارایی درمانی مشخصی دارند و قابل استفاده است. میوه‌های دانه مانند و خشک شده گیاه هم مزه موسیلاژی و شیرین دارد.

کمیسیون اروپایی طی مونوگرافی در سال ۱۹۹۴، دو نوع عصاره آبی و الکلی از برگ‌ها و گل‌های سرخ ولیک خشک شده را (به نسبت ۵ تا ۷، به ۱ گیاه به عصاره) و ترکیب ثابتی که در بالا اشاره شد را به عنوان موادی که کارایی درمانی دارند، مشخص کرده است. کارایی سایر فرآورده‌ها، خصوصاً عصاره مایع و عصاره الکلی ساخته شده از برگ یا گل، به تنهایی هنوز توسط مطالعات بالینی دوسوکور اثبات نشده است (۴).

در عطاری‌های سنتی ایران، فرآورده‌ای تحت عنوان سرخ ولیک وجود دارد که عبارت است از غنچه‌های درخت یا درختچه *Crataegus microphylla* (که همان *C. monogyna* است)، آن درختی است خاردار که در نواحی جنگلی گیلان، مازندران، آذربایجان، کرمانشاهان و لرستان پراکندگی دارد و در طب سنتی ایران، غنچه‌های آن به عنوان پایین آورنده فشار خون، مدر و آرام‌بخش مصرف دارند. این غنچه‌ها، سفید مایل به صورتی و بدون بو هستند (۵). در ایران ۱۷ گونه از کراتاگوس یافت شده است و گونه عمده و فراوان، همین *C. microphylla* است. از این ۱۷ گونه، میوه‌های دو گونه مصرف خوراکی دارند: زالزالک (با نام علمی *C. azarolus*) و سیاه ولیک (*C. ambigua*). در طب سنتی چین از میوه‌های گونه *C. pinnatifida* به عنوان محرک گردش خون و هضم غذا به

صورت جوشانده و کپسول استفاده می‌شود. در طب قدیم اروپا از دو گونه اوکسی کانتا و مونوجینا به عنوان تونیک قلبی استفاده می‌شده است، به طوری که باعث اصلاح و بهبود گردش خون کرونری می‌شده، احتمال حمله آنژیینی را کاهش می‌دهد و به عادی کردن فشار خون کمک می‌گردد است. سرشاخه‌های گل دار این دو گونه به صورت تنتور و دم کرده، و میوه‌ها به صورت جوشانده یا افشرده مصرف داشته است (۶).

### مواد کلیدی و اصلی، آنالیز،

#### فارماکوکینتیک

اجزای عمده جدا شده از سرخ و لیک عبارتند از: فلاونوئیدها، پروسیانیدین‌ها، کاتشین‌ها، تری‌ترپنوئیدها، اسیدهای کربوکسیلیک آروماتیک، مشتقات پورین، آمینو و غیره. مواد کلیدی در آزمایش کیفیت دارویی فلاونوئیدها و پروسیانیدین‌های اولیگومریک هستند که بر طبق کتاب دارویی آلمان در سال ۱۹۹۶، بر اساس هایپروزید (hyperoside) و اپی‌کاتشین محاسبه می‌شوند. در حال حاضر روش‌های آنالیز استاندارد برای تعیین مقدار فلاونوئیدها در سرخ و لیک وجود دارد ولی برای پروسیانیدین‌های اولیگومریک هنوز چیزی ارایه نشده است. مقدار فلاونوئید داروی خام برای برگ‌ها و گل‌ها تقریباً ۱٪ و برای میوه‌ها تقریباً ۱۰٪ می‌باشد. مقدار پروسیانیدین‌های اولیگومریک در برگ‌ها و گل‌ها در حدود ۱ تا ۳٪ است. مونوگراف کمیسیون اروپایی روزانه ۳۰ تا ۱۶۰ میلی‌گرم توصیه می‌کند. هیچ مطالعه‌ای در مورد جذب، توزیع و متابولیسم اجزای اصلی سرخ و لیک فعلاً در دسترس نیست (۴).

### فارماکولوژی

اثرات سرخ و لیک روی قلب و عروق توسط تعدادی از محققین بررسی شده است. اغلب این مطالعات با عصاره‌های الکلی و مایی و نیز فراکسیون‌ها و اجزای گوناگون کار کرده‌اند. بررسی‌های *in vitro* سرخ و لیک، روی قابلیت انقباض میوکاردا در قلب جدا شده قورباغه، قلب جدا شده خوچه هندی و سرخرگ‌های جدا شده و مطالعات *in vivo*، روی سگ و گربه بی‌هوش انجام شده‌اند. همه این مطالعات نشان دهنده افزایش قدرت انقباضات میوکاردا و نیز افزایش حجم ضربانی می‌باشند. افزایش در جریان خون کرونری قلب جدا شده خوچه هندی و کاهش سرعت قلب در حیوانات بی‌هوش شده مختلف هم به خوبی مشاهده شده است. نتایج اخیر طی مطالعات و بررسی‌های انجام شده روی مدل‌های ایسکمی میوکاردیال در *rat*، سلول‌های میوکاردا جدا شده *rat*، سرخرگ کرونری انسان و قلب جدا شده خوچه هندی به دست آمده است. اثرات آنژی آریتیک عصاره تهیه شده‌ای از برگ‌ها و گل‌های سرخ و لیک در یک مدل ایسکمیک *rat*، آزمایش شده است (ایسکمی سرخرگ کرونری چپ به مدت ۷ دقیقه و سپس تکرار *perfusion* برای ۱۵ دقیقه). فیبریلاسیون بطنی در ۸۸٪ از حیوانات گروه کنترل اتفاق می‌افتد ولی در کمتر از ۲۰٪ از حیواناتی که ۵/۰ میلی‌گرم یا ۵mg/kg عصاره گیاه را دریافت کردند، رخ می‌دهد. در دوره فیبریلاسیون و ظهور تاکی‌کاردی هم کاهش معنی داری دیده می‌شود. همین مدل برای مطالعه اثر ۱۰۰mg/kg عصاره - که به طور خوراکی به مدت ۶ روز تجویز شد - روی تاکی‌کاردی، ظهور CPK،

فیبریلاسیون‌ها و مرگ و میر، استفاده گردید. تکرار perfusion در گروه کنترل به وسیله سقوط سریع فشار خون ادامه یافت، که تنها ۸ حیوان از ۱۶ عدد زنده ماندند و همه زنده‌ها دارای فیبریلاسیون بطنی بودند. این حیوانات درمان شده با سرخ و لیک حمله‌های کاهش فشارخون نداشتند و همگی بدون هیچ اپیزودی از فیبریلاسیون بطنی زنده ماندند. از لحاظ آماری، اختلاف فوق معنی دار بود.

در یک مطالعه، عصاره سرخ و لیک، دوره انقباضات سلول میوکارد جدا شده rat را در عرض چند دقیقه بعد از مجاور شدن، افزایش داد. این اثر با عصاره‌ای به غلظت  $30 \mu\text{g/ml}$  آغاز شد و به تدریج افزایش یافت تا آن که غلظت به حدود  $120 \mu\text{g/ml}$  رسید. محاسبات نشان می‌دهد که رسیدن به این اثر در یک بیمار بزرگسال به دوز روزانه ۶۰۰-۹۰۰ میلی‌گرم نیاز دارد و این بر اساس این فرض است که اجزای فعال در حجم خارج سلولی حدود ۱۵-۲۰ لیتر توزیع می‌شود. در غلظت‌های  $180 \mu\text{g/ml}$ -۹۰ عصاره دوره تحریک ناپذیری را مشخصاً از ۱۴۴ به ۴۲۰ هزارم ثانیه افزایش می‌دهد. این اثر که حتی بعد از تحریک قبلی سلول‌ها با ایزوپروترنول رخ می‌دهد، بر عکس گلیکوزیدهای قلبی است که دوره refractory را کوتاه می‌سازند. اثر فوق خصوصاً وقتی قابل توجه می‌شود که دقت کنیم که عوامل با اثر اینوتروپیک معمولاً آریتموژن هستند. در حالی که عوامل آنتی آریتمیک خاصیت اینوتروپیک منفی دارند. عصاره سرخ و لیک، در عین حال که دارای اثر اینوتروپیک مثبت است اما خاصیت تثبیت کننده ریتم قلبی را دارد و از این جهت منحصر به فرد می‌باشد.

توانایی سرخ و لیک در افزایش جریان خون کرونری روی سرخرگ‌های کرونری جدا شده انسان آزمایش شده است. در این آزمایش پتانسیل غشایی و نیروی دیواره در قطعات رگ طبیعی و قطعات آتروسکلروتیک اندازه‌گیری گردید. هر دو پارامتر مورد بررسی قویاً نسبت به غلظت ماده موثره تغییر کردند. مقدار شل شدن عروق در سرخ رگ‌های طبیعی و آتروسکلروتیک به ترتیب ۱۴٪ و ۸٪ مشخص شد.

مطالعات مقایسه‌ای روی قلب جدا شده کوچک هندی، با بررسی اثرات عوامل مختلف اینوتروپیک - مانند اپی نفرین، آمترینون، میلرینون، دیگوکسین، و عصاره سرخ و لیک - انجام شده است. همه این داروها - به جز عصاره سرخ و لیک باعث کوتاه شدن وابسته به غلظت دوره refractory، علاوه بر اثر اینوتروپیک شناخته شده‌شان می‌شود. بر عکس، عصاره کراتاگوس دوره رفاکتوری را به طور مشخصی افزایش داد که حداکثر ۱۰٪ با  $2/54 \text{ms/mn}$  بود (میلرینون  $1/22 \text{ms/mn}$ ، آمترینون  $0/65 \text{ms/mn}$ ، دیگوکسین  $0/4 \text{ms/mn}$  و اپی نفرین  $0/28 \text{ms/mn}$ ). بنابراین عصاره سرخ و لیک از سایر داروهای مورد آزمایش، اساساً در این مطلب متفاوت است که اثر اینوتروپیکش در ارتباط با دوره رفاکتوری طولانی شده است و این نشان می‌دهد که می‌تواند دارای پتانسیل آریتموژنیک کمتری باشد.

در سطح اثر مولکولی، عصاره سرخ و لیک را به عنوان فعال کننده فیتوفارماکولوژیک کانال پتاسیم طبقه‌بندی می‌کنند و این بر اساس اندازه‌گیری‌هایی است که در عضله papillary

قلب خرگوش و سرخرگ کرونری انسان انجام شده است (۴).

### سم‌شناسی

مطالعات سم‌شناسی حاد در موش و rat با استفاده از عصاره آبی و الکلی سرخ و لیک (v/v ۷/۴۵٪، نسبت گیاه به عصاره ۵ به ۱) انجام شده است. هیچ مرگی از دوزهای خوراکی یا داخل صفاقی، تا  $2000 \text{ mg/kg}$  وزن بدن رخ نداده است. دوزهای داخل صفاقی بیش از  $2000 \text{ mg/kg}$  علائم توکسیک شامل بی‌حالی، تنگی نفس و لرزش ایجاد می‌کنند. بعد از تجویز ۳۰، ۹۰ و  $300 \text{ mg/kg}$  در روز هم‌مین عصاره، تجویز شده در rat و سگ طی یک دوره ۲۶ هفته‌ای هیچ اثر سمی مشاهده نکردید. در مورد سمیت جنینی یا رویانی ناشی از عصاره سرخ و لیک هنوز هیچ یافته‌ای منتشر نشده است.

در برخی از نوشتجات به موتاژن بودن فرآورده‌های سرخ و لیک اشاره شده است. اما نتایج مورد تردیدند و اثبات نشده‌اند. عصاره الکلی و آبی، همان‌طور که در بالا توضیح داده شده طی تست‌های گوناگون، ثابت شده که غیر موتاژن هستند.

به نظر می‌آید که اثرات موتاژنیک ایجاد شده توسط سایر عصاره‌ها در کشت‌های سالمونلا به خاطر وجود کوئرستین است. با این حال مقدار کوئرستین این گیاه در مقایسه با کوئرستینی که به طور طبیعی با غذا مصرف می‌شود، به حدی کمتر است که بسیار بعید و غیر متحمل می‌نماید برای انسان خطری داشته باشد (۴).

### کارآیی بالینی

طی سال‌های ۱۹۸۱ تا ۱۹۹۴، کارآیی درمانی سرخ و لیک، طی ۱۴ مطالعه بالینی روی مجموع ۸۰۸ بیمار انجام شده است. در ۵۶۰ نفر از این بیماران از عصاره‌های الکلی برگ و گل سرخ و لیک استفاده شده و اغلب بیماران این مطالعات، در مرحله II احتقان قلبی (بر اساس طبقه‌بندی NYHA<sup>۱</sup>) تشخیص داده شده بودند. پارامترهای مورد ارزیابی برای کارآیی درمانی اپتیمال، عبارت بودند از: تست تحمل ورزش که با دوچرخه استاندارد اندازه گرفته می‌شد، آستانه بی‌هوایی که با اسپیروارگومتری اندازه گرفته می‌شد، Ejection Fraction که توسط ونتریکولوگرافی رادیونوکلید اندازه گرفته می‌شد و اظهارات شخصی بیماران. ظاهر بالینی، الکتروکاردیوگرام و رادیوگرافی سینه، نشان دهنده‌های پاسخ درمانی چندان مفیدی نیستند. بر اساس پارامترهای ارگومتریک، حداقل دوز روزانه ۲۰۰ میلی‌گرم عصاره، آستانه کارآیی را نشان داد.

تقریباً تمام مطالعات انجام شده، بهبود در علائم بالینی، حتی در دوزهای کمتر از ۳۰۰ میلی‌گرم در روز را نشان می‌دهد. مدلل است که باور کنیم، اثرات مشخص پلاسبو، ارزیابی‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

علیرغم اثرات مشخصی دارونما، اغلب بیماران تحت درمان با عصاره سرخ و لیک به طور معنی داری از ناراحتی‌ها و شکایات فردی راحت شده بودند. محاسبه نیمه کمی بهبود از ۹۰٪ در گروه تحت درمان با سرخ و لیک، در مقایسه با ۶۹٪ در گروه دارونما، نشان می‌دهد که اختلاف موجود بین گروه‌ها از لحاظ آماری



کاملاً معنی دار است.

در سه مطالعه بالینی دوسوکور با استفاده اسپیروارگومتری یا ارگومتری دوچرخه، بهبود قابل مشاهده و بسیار واضحی در کارکرد قلبی مشاهده می‌شود. در ۲ مطالعه از آنها، سرخ و لیک با یک دارونما، و در یک مطالعه با ۲۲ بیمار، کارآیی سرخ و لیک با یک مهارکننده ACE<sup>1</sup> (کاپتوپتریل) مقایسه شده است.

اثر سرخ و لیک روی تست تحمل ورزشی متوسط طی یک دوره درمان ۵۶ روزه، در مقایسه با دارونما و در مقایسه با کاپتوپتریل نشان داده که در بیماران تحت کنترل با پلاسبو، تحمل ورزشی در گروه تحت درمان با عصاره سرخ و لیک به طور متوسط از ۷۹ به ۱۰۷ وات افزایش می‌یابد ولی در گروه تحت درمان با پلاسبو تنها از ۷۱ به ۷۶ وات می‌رسد. این امر، برتری کاملاً مشخص عصاره سرخ و لیک را به دارونما نشان می‌دهد. بهبود در بیماری خصوصاً در هنگامی است که عدد فوق در دامنه ۱۰۰ تا ۱۲۵ وات قرار گیرد. در مطالعه مقایسه‌ای با کاپتوپتریل، تولرانس متوسط معادلی در هر دو گروه دیده می‌شود: از ۸۲ تا ۹۷ وات در مورد عصاره سرخ و لیک و از ۸۳ تا ۹۹ وات با کاپتوپتریل. در حالی که هر دو دارو کارآیی درمانی معادلی دارند. با این حال فرآورده‌های سرخ و لیک بهتر از کاپتوپتریل تحمل می‌شوند.

مطالعات اسپیروارگومتری هم مزایای مشخصی را از لحاظ آماری در مورد سرخ و لیک نسبت به دارونما نشان می‌دهند. یک مزیت اثر مطلوب سرخ و لیک روی زمان شروع آستانه بی‌هوای است. درمان با سرخ و لیک سرعت قلب را در حالت خوابیده، و فشار خون را تغییر

نمی‌دهد و در طی حداکثر ورزش، فشار خون و سرعت قلب با سرخ و لیک کمتر از پلاسبو افزایش می‌یابد.

از نظر عوارض جانبی، مروری بر مطالعات بالینی تحت کنترل مجموع ۲۶۷ بیمار درمان شده با سرخ و لیک، تنها دو مورد تهوع و سردرد، و یک مورد از هر یک از موارد سردرد میگرنی، شل شدن مدفوع و تپش قلب را نشان می‌دهد. در همه موارد پزشکان معاینه کننده، تایید کردند که با مصرف دارو، شکایات فردی بیماران کاهش می‌یابد. هم بیماران و هم پزشکان، سرعت تحمل به دارو را خوب و عالی توصیف نمودند (۴).

### موارد مصرف و دوز

بر طبق تک نگار کمیسیون اروپایی در سال ۱۹۹۴ در مورد گل‌ها و برگ‌های سرخ و لیک، عصاره این گیاه در حالت کاهش کارکرد قلبی مقاوم در مرحله II نارسایی بر طبق مقیاس NYHA مجاز بوده و قابل مصرف است. دوز آن، ۱۶۰ تا ۹۰۰ میلی‌گرم در روز از عصاره خام آبی و الکلی است که مقدار فلاونوئید آن تا ۲۰ میلی‌گرم و یا پروسیانیدین اولیگومریک آن ۳۰ تا ۱۶۰ میلی‌گرم باشد. فرآورده‌های سرخ و لیک باید از راه خوراکی و برای حداقل ۶ هفته تجویز شوند (۴).

### اهمیت درمانی

درمان فارماکولوژیک نارسایی قلبی بر اساس استوار است، افزایش کارآیی عضله قلبی (با گلیکوزیدهای قلبی)، کاهش preload (با مدرها) و کاهش afterload (با گشادکننده‌های رگی و مهارکننده‌های ACE). اما گلیکوزیدهای

قلبی و سایر عوامل اینوتروپیک مثبت، دوره تحریک ناپذیری را کوتاه می‌کنند و بدین وسیله احتمال آریتمی‌های قلبی را افزایش می‌دهند. شواهد موجود نشان می‌دهد که عصاره سرخ ولیک، هم یک عامل اینوتروپیک مثبت و هم یک گشادکننده عروق محیطی است و بنابراین دارای دو مکانیزم اثر دو طرفه و مکمل می‌باشد. اثر اینوتروپیک مثبت آن بر عکس گلیکوزیدهای قلبی، با طولانی کردن دوره رفراکتوری مربوط می‌باشد.

عصاره سرخ ولیک با طولانی کردن دوره رفراکتوری به پایداری ریتم قلبی کمک می‌کند در حالی که دوره رفراکتوری کوتاه شده، آریتمی را مساعد می‌سازد. مزایا و فواید عصاره سرخ ولیک بر یک داروی رایج موثر بر قلب در بیماران مبتلا به نارسایی خفیف قلب، در جدول ۱ خلاصه شده است. یک اشکال سرخ ولیک آن است که این گیاه تنها برای مرحله II نارسایی قلب، مفید به نظر می‌رسد و در مراحل پیشرفته‌تر مناسب نیست (۴).

### گیاهان حاوی دیژیتالوئیدها

دیژیتالوئیدها، گلیکوزیدهای موثر بر قلبی اند که اثری شبیه به دیگوکسین دارند اما از انواع گیاهان دیژیتالیس به دست نمی‌آیند. مهم‌ترین و شاخص‌ترین این دیژیتالوئیدها، کونوالاتوکسین، سیمارین، اولئاندرین، استروفانتین‌های C و K و پروسیلاریدین هستند. منابع گیاهی اصلی دیژیتالوئیدها عبارتند از: هله‌بور کاذب، زنبق دره، برگ خرزهره و پیاز عنصل. عصاره‌های حاصل از گیاهان دیژیتالوئیدی هر یک حاوی بیش از یک گلیکوزید

قلبی‌اند. بیش از ۴۰ ساختمان گلیکوزید دیژیتالوئیدی شناخته شده است. همراه با گلیکوزیدهای قلبی، ترکیبات مختلف و گوناگون دیگری هم استخراج می‌شوند.

بنابراین عصاره‌های دیژیتالوئیدی ممکن است حاوی ترکیب بسیار پیچیده و غامضی باشند. در نتیجه پایش و کنترل مقادیر موثر، روش سخت و دشواری (در مقایسه با گلیکوزیدهای دیژیتال) است که این اشکال و خطر به علت دامنه درمانی باریک گلیکوزیدهای قلبی می‌باشد.

هیچ گونه اختلاف کیفی بین دیژیتالوئیدها و گلیکوزیدهای قلبی کلاسیک - دیگوکسین و دیژیتوکسین - از نظر مکانیزم اثر فارماکولوژیکی و کارایی بالینی وجود ندارد. همه این مواد اینوتروپیک مثبت، کرونوتروپیک و درموتروپیک منفی، و با تموتروپیک مثبت هستند.

با این حال، فارماکوکینتیک دیژیتالوئیدها و گلیکوزیدهای دیژیتال با هم تفاوت دارد (خصوصاً در سرعت جذب و دفع). مزیت عمده فرآورده‌های دیژیتالوئیدی سرعت جذب کم‌شان است که در نتیجه دوره کوتاه اثر را به دنبال خواهد داشت. با این حال در مجموع، درمان با گیاهان دیژیتالوئیدی احتمال خطر بالاتری از درمان با گلیکوزیدهای قلبی معمول دارد. مشکل دیگر این است که عصاره‌های دیژیتالوئیدی، اهمیت گیاه درمانی، برای دامنه وسیع درمان را به دست نیآورده‌اند. بنابراین، پزشکی که هیچ‌گونه تجربه شخصی با این فرآورده‌ها ندارند، باید احتیاط فراوانی در استفاده از آنها به خرج دهند.

### هله بور کاذب (False Hellebore)

این داروی خام با خشک کردن قسمت‌های هوایی گیاه *Adonis vernalis* به دست می‌آید. گیاه در مرحله غنچه دادن، جمع آوری می‌گردد. اغلب این گیاه، از مجارستان، بلغارستان و روسیه صادر می‌شود.

داروی خام استاندارد شامل هله بور پودر شده است که دارای ۰/۲٪ سیمازین - با آزمایش روی قلب خوکچه هندی - می‌باشد. فارماکوپه آلمان، پودری را توضیح می‌دهد که تقریباً حاوی ۰/۲۵٪ گلیکوزید قلبی بوده و مخلوط پیچیده‌ای از حدود ۲۰ ماده را نشان دهد. این گلیکوزیدها از نظر خواص فارماکوکینتیک و ساختمان شیمیایی شان شبیه به استروفانتین K هستند. کمیسیون اروپایی در سال ۱۹۸۸، مصرف هله بور کاذب را در مورد زیر تاکید می‌کند:

نارسایی خفیف قلبی، خصوصاً موقعی که همراه با علایم عصبی باشد. موارد عدم مصرف، اثرات جانبی و احتمال خطرها، همان است که در مورد گلیکوزیدهای قلبی گفته شد (۴).

### زنابق دره (Lily - of - the - valley)

این دارو از قسمت‌های هوایی و خشک شده گیاه *Convallaria majalis* تهیه می‌شود که در دوره گل‌دهی برداشت شده است. داروی استاندارد پودر شده حاوی ۰/۲ - ۰/۳٪ گلیکوزید موثر بر قلب است که تعدادشان بیش از ۳۰ می‌باشد. گلیکوزیدهای اصلی *Convallatoxin* و *Convallatoxol* هستند. سرعت جذب کونوالاتوکسین حدود ۱۰٪ و سرعت کلیرانس ۲۴ ساعته آن حدود ۵۰٪ است. دوز نگهدارنده آن ۰/۳ - ۰/۲ mg داخل وریدی و ۲ تا ۳ mg خوراکی

است. مورد مصرف آن در سال ۱۹۷۸ توسط کمیسیون اروپا به شرح زیر گفته شده است: نارسایی *exertional* خفیف، ناراحتی‌های قلبی وابسته به سن و بیماری قلبی مزمن ناشی از پرفشاری خون ریوی ثانویه همراه با هیپرتروفی بطن راست.

موارد عدم مصرف، عوارض جانبی و احتمالات خطر همانست که در مورد گلیکوزیدهای قلبی گفته شد (۴).

### پودر سیل یا پیاز عنصل

داروی خام با جمع آوری لایه‌های داخلی پیاز سیل (با نام علمی *Urginea maritima*) بعد از فصل گل دهی، بردن آنها به صورت نوارهای طولی و عرضی، خشک کردن و پودر نمودن آنها آماده می‌شود. پودر سیل، بسته به منشأش حاوی ۰/۱۵ - ۰/۲٪ گلیکوزید قلبی است. گلیکوزیدهای اصلی سیلارن A و پروسیلاریدین هستند که دو سوم کل گلیکوزیدها را شامل می‌شوند، یک سوم باقیمانده شامل حدود ۲۵ جزء دیگر است. بر طبق دستورالعمل فارماکوپه آلمان (در سال ۱۹۹۶)، پودر سیل با اثری معادل ۰/۲٪ پروسیلاریدین استاندارد می‌شود. سرعت جذب گوارشی این دارو حدود ۱۵٪ برای سیلارن و ۲۰ تا ۳۰٪ برای پروسیلاریدین است. نیمه عمر پروسیلاریدین تقریباً ۲۴ ساعت است. دامنه دوز روزانه این دارو ۰/۵ - ۰/۱ گرم پودر سیل استاندارد می‌باشد.

کمیسیون اروپایی در سال ۱۹۸۵ موارد مصرف پودر سیل را به این شرح اعلام کرده است: حالت‌های خفیف نارسایی قلبی، حتی در بیماران با عملکرد کلیوی معیوب. موارد عدم

مصرف، اثرات جانبی و تداخلها، همان است که در مورد گلیکوزیدهای قلبی گفته شد (۴).

### برگ خر زهره

داروی خام شامل برگ‌های خشک شده گیاه *Nerium oleander* می‌باشد. گیاه در اصل بومی مناطق مدیترانه‌ای بوده و کلمه اولئاندر از شباهت برگ‌های آن با برگ درخت زیتون ناشی شده است. فراکسیون گلیکوزیدی موثر برگ خر زهره با ماده *oleandrin* مشخص می‌شود که آگلکون آن شباهت زیادی به *gitoxin* در گیاه گل انگشتانه ارغوانی دارد. داده‌های ناقص و پراکنده‌ای در مورد فارماکوکینتیک اولئاندرین در دسترس است. کمیسیون Ein ist در سال ۱۹۸۸ عصاره خرزهره را به عنوان یک عامل درمانی توصیه نکرد ولی در سال ۱۹۹۳، ارزش درمانی ترکیب ثابتی از عصاره‌های مایع هله بور کاذب، پودر کونوالاریا، پودر سیل و پودر برگ خرزهره را بر اساس مطالعات بالینی توضیح داده است. مورد مصرف آن حالت خفیف نارسایی قلبی متغیر اعلام شده و موارد عدم مصرف آن شامل مرحله III یا IV نارسایی قلبی NYHA، درمان با گلیکوزیدهای دیژیتال، مسمومیت با دیژیتال، هیپرکالمیا، مراحل کمبود پتاسیم، برادی و تاکی‌کاردی بطنی می‌باشد (۴).

### سایر داروهای گیاهی موثر بر قلب

عصاره‌های حاصل از میوه گیاه خله با نام علمی *Ammi visnaga* و ترکیبات جدا شده از آن خلین و ویسناگین، پرفیوژن میوکارد را با افزایش جریان خون رگ‌های کرونری بهبود

می‌بخشند. این اثر، اساس استفاده از عصاره گیاه و یسناگا را در بهبود آنژین ناشی از بیماری کرونری قلب تشکیل می‌دهد.

کمیسیون اروپایی در سال ۱۹۸۶ عصاره آمی و یسناگا را برای درمان آنژین پکتوریس خفیف مناسب دانست ولی با توجه گزارش‌های رسیده در مورد عوارض جانبی آن (واکنش‌های آلرژیک کاذب، یرقان کلستاتیک قابل برگشت و افزایش ترانس آمیناز کبدی) این کمیسیون در سال ۱۹۹۳ ادعای فوق را پس گرفت.

عوامل ضد آریتمی با منشأ گیاهی شامل داروی *ajmaline* (آلکالوئید به دست آمده از ریشه گیاه رولفیا)، کینیدین (آلکالوئید موجود در پوست گنه گنه) و اسپارتین (آلکالوئید موجود در گیاه *Cytisus scoparius*) هم هستند. احتمال خطر درمان با این ترکیبات مشابه داروهای صنایع ضد آریتمی است. پس بهتر است از این مواد در شکل خالص و جدا شده استفاده شود تا آن که به شکل عصاره‌های گیاهی باشند. اطلاعات بیشتر در مورد مصرف دارویی آجمالین، کینیدین و اسپارتین به صورت خالص را در کتب جامع فارماکولوژی می‌توان یافت.

عصاره‌هایی از گیاه دم شیر با نام علمی *Leonurus Cardiaca* جهت درمان حالت‌های عصبی قلب توصیه شده است. کمیسیون اروپا در سال ۱۹۸۶ دوز متوسط روزانه ۴/۵ گرم داروی خام را توصیه کرده است. اندام خشک شده هوایی گیاه فوق به عنوان جزیی از چای‌های قلب و عروق (*Cardiovascular teas*) وجود دارد و عصاره آن در تعدادی از محصولات ترکیبی هم به کار رفته است.

مخلوطی از گیاهان کاردیوتونیک و اسانس‌هایی حاوی ۳ تا ۱۲ جزء، جهت کاربردهای موضعی در دسترس‌اند. در مورد محصولات که حاوی موادی با خاصیت تحریک موضعی‌اند، برخی موانع قانونی و محدودکننده وجود دارد. این محصولات که بعضاً به فرم پماد هم هستند، روی پوست مربوط به قلب (سمت چپ سینه یا پشت) به صورت نوار قرار می‌گیرند (۴).

عصاره‌هایی از گیاهان جنس *Coleus* (از خانواده نعناعیان) در کتب پزشکی و دارویی هندیان قدیم (طب آیورودا)، به عنوان داروهایی برای درمان برخی از بیماری‌های قلبی معرفی شده‌اند (۷). از یکی از این گیاهان با نام علمی *C. forskohlii*، یک ترکیب دی-تسرپنی و پلی‌هیدروکسی جدید از گروه لابدان‌ها به نام فورسکولین به دست آمده که فرم دارویی آن به صورت استات است. این گیاه در مناطق نسبتاً گرم تا گرم، در کوه‌های آفریقا، برمه، نپال، سری‌لانکا و تایلند پراکندگی داشته و در ارتفاع ۲۰۰ تا ۱۸۰۰ متری و در آب و هوای گرم و نسبتاً خشک به عمل می‌آید. در حال حاضر این گیاه در هند کاشته می‌شود (۸).

فورسکولین در جریان یک برنامه غربال‌گری در هند، و ضمن بررسی گیاهان طب آیورودا، کشف گردید. این ماده یک هیپوتنسیو قوی بوده و اثر اینوتروپیک مثبت بالایی دارد. بررسی‌های فارماکولوژیک نشان می‌دهد فعالیت آنزیم  $Na^+, K^+ ATPase$  تحت تاثیر مستقیم فورسکولین قرار نمی‌گیرد. استفاده از این ماده در درمان نارسایی احتقانی قلب به صورت وریدی) تحت بررسی و تحقیق قرار دارد

و در هر حال فورسکولین دارای اثر درمانی بالقوه زیادی در کاریومیوپاتی احتقانی است (۸). یکی از مشتقات نسل دوم فورسکولین، NKH-477 نام دارد که به عنوان عامل قوی کاردیوتونیک مطرح است (۹). احتمال داده می‌شود که اثر این مواد و مشتقات آن در نارسایی قلب (شبهه آمینون و میلرینون) از طریق تحریک آدنیلات سیکلازی باشد که قادر به فعال سازی سیستم‌های مولد cAMP هستند.

#### زیر نویس:

1. NYHA = New York Heart Association
2. ACE = Angiotensin Converting Enzyme

#### منابع:

۱. روشن ضمیر، فرشاد. نارسایی قلب، ماهنامه رازی، شماره ۸، صفحه ۲۸-۶، سال ۱۳۷۷.
2. Evans WC. Trease and Evans' Pharmacognosy, 13<sup>th</sup> Ed. London. Bailyere Tindale. 1998, p. 480.
۳. مظفریان، ولی‌الله. فرهنگ اسامی گیاهان ایران، نشر فرهنگ معاصر، تهران، ۱۳۷۵، ص ۱۶۲.
4. Schulz V Hansel R Tyler VE. Rational Phytotherapy, 3 rd Ed. Berlin. Springer. 1998, pp. 89 - 101.
۵. امین، غلامرضا. گیاهان دارویی سنتی ایران (ج ۱). انتشارات معاونت پژوهشی وزارت بهداشت و درمان، تهران، ۱۳۷۰، ص ۷۲.
6. Ody P. The Herb Society's Complete Medicinal Herbal, London, Dorling Kindersly, 1995, p. 51.
7. Koch H. Forskolin: Adenylate Cyclase Activator. Pharm Int 1982, 76 - 77.
8. Robbers JE Speedie MK Tyler VE. Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology Baltimore. Williams & Wilkins, 1996, p. 88.
9. de Souza HJ. Industrial Development of Traditional Drugs, The Forskolin Example. J Ethnopharmacol 1993, 38, pp. 177 - 180.