

فارماکولوژی نیتریک اکساید و نیترات‌های آلی

دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

در ده سال گذشته تقریباً ۱۵۰۰۰ نوشتار درباره نیتریک اکساید به چاپ رسیده که اهمیت این ملکول دو اتمی را در بدن انسان نشان می‌دهد. سیستم نیتراژیک در قسمت‌های مختلف بدن از CNS گرفته تا دستگاه گوارش، عروق خونی، سیستم ایمنی، اعضاء تناسلی و ادراری شناخته شده و داروهای آزادکننده نیتریک اکساید برای درمان بیماری‌های مختلف مورد استفاده هستند. خود نیتریک اکساید نیز به‌عنوان یک Therapeutic gas مورد استفاده دارد. از مهم‌ترین داروهای نیتروواژودایلاتور نیترات‌ها هستند که فارماکولوژی آنها در این مقاله به‌صورت خلاصه بررسی شده است.

شده که EDRF یک ملکولی دو اتمی ساده یعنی نیتریک اکساید (NO) می‌باشد (۳ و ۴). تقریباً تا ده سال پیش، تنها نکته قابل ذکر درباره اهمیت بیولوژیک NO، سمیت آن به‌عنوان یک آلاینده هوا بود. قابل ذکر است که وقتی از سال ۱۹۸۹

سلول‌های آندوتلیال عروق با تولید بعضی مواد گشادکننده مثل پروستاگلین و عامل شل‌کننده مشتق از آندوتلیوم (EDRF) و بعضی مواد تنگ‌کننده مثل آندوتلین و ترومبوکسان_۲، تون عروق را کنترل می‌کنند. امروزه مشخص



روی عضله صاف تقریباً ده سال پیش، موقعی که ثابت شد نیترووازودایلاتورها در واقع پیش دارو هستند و ماده موثره تولید شده از آنها در بدن نیرتیک اُکساید می‌باشد، روشن شده است. ساختمان شیمیایی اعضاء اصلی این گروه (NO donors) در شکل (۱) نشان داده شده است. Furchgott و Zawadski در سال ۱۹۸۰ اثر وازودایلاتوری استیل کولین روی آئورت جدا شده خرگوش را تفسیر کرده و نشان دادند که استیل کولین با آزاد کردن EDRF از سلول‌های آندوتلیال این اثر را ایجاد می‌کند. کار این محققین با مطالعه و به کارگیری عروق دیگر و وازودایلاتورهای دیگر دنبال شده و به زودی مشخص شد که بین EDRF و دهنده‌های NO تشابه زیادی وجود دارد و در سال ۱۹۸۹، Moncada و همکارانش نشان دادند که EDRF در واقع همان NO است و از اسید آمینیه‌ای به نام

**تا دهه ۱۹۶۰، تنها ناقل‌های
عصبی شناخته شده در اعصاب
محیطی، استیل کولین و
نورآدرنالین بودند و تفسیر
بسیاری از پدیده‌ها بر اساس این
باور مشکل داشت.**

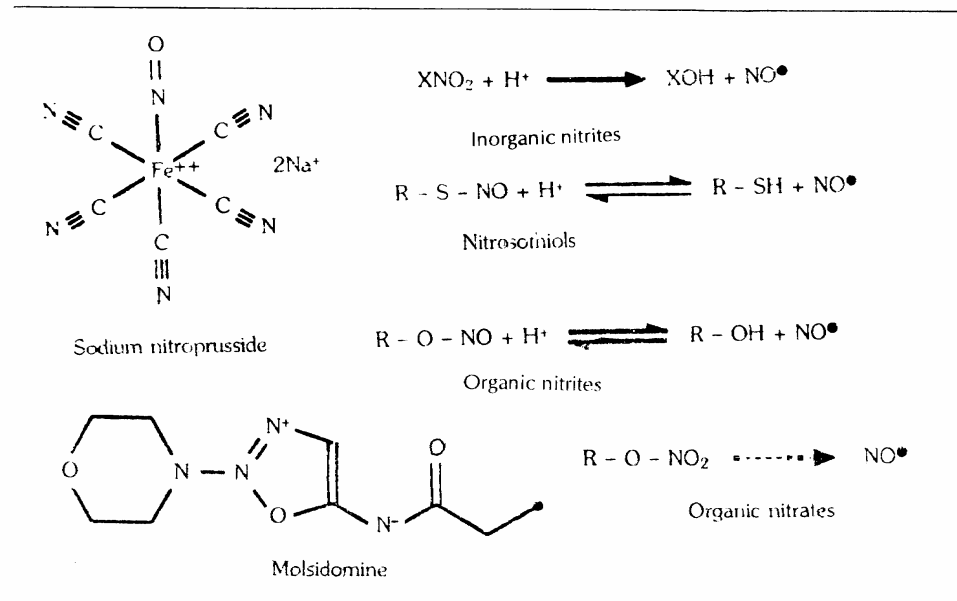
L- آرژنین ساخته می‌شود. EDRF و دهنده‌های NO، نه فقط عضله صاف عروق، بلکه همه انواع عضله صاف را شل می‌کنند و شل شدن عضله همراه با افزایش غلظت داخل سلولی GMP-

دلیل قطعی برای تولید NO در بدن پیدا شد بیش از ۱۵۰۰۰ مطلب در رابطه با فارماکولوژی، فیزیولوژی، بیوشیمی ملکولی و اهمیت بالینی آن به چاپ رسیده است (۳). برای رسیدن به اولین خاصیت بیولوژیک نیرتیک اُکساید باید اشاره کنیم که Brunton در سال ۱۸۶۷ نشان داد که

**سال ۱۹۸۹ که دلیل قطعی برای
تولید NO در بدن پیدا شد بیش
از ۱۵۰۰۰ مطلب در رابطه با
جنبه‌های مختلف این ملکول به
چاپ رسیده است.**

آمیل نیرتیت در تسکین درد آنژین صدری موثر است و بعداً گلیسریل تری نترات (نیتروگلیسرین) برای درمان آنژین صدری به کار گرفته شد و تا به امروز این به کارگیری ادامه دارد. امروزه ترکیبات متعدد دیگری از این نوع با فعالیت وازودایلاتوری وجود دارند و به نیترو- وازودایلاتورها مشهور شده‌اند (۲).

نیترو وازودایلاتورها (نیتريت‌ها و نیتترات‌های آلی، سدیم نیتروپروساید، مولسیدومین و بعضی ترکیبات تجربی مثل سدیم آزید، هیدروکسیل آمین و نیتروزتیول‌ها از شل کننده‌های قوی عضله صاف هستند و در درمان اسپاسم مری (آشالازی) و اسپاسم مجاری صفراوی و غیره مصرف شده‌اند (۳). علی‌رغم مصرف بیش از یک صد ساله بعضی از آنها در پزشکی، مکانیسم اثر شل کنندگی آنها



شکل ۱- ساختمان شیمیایی بعضی از نیترو وازودیلاتورها

با کشف آنزیم نیتریک اکساید سینتاز (NOS) نهایتاً همه این تحقیقات به یک نقطه مشترک رسیدند و آن این‌که آنزیمی به نام NOS در سلول‌های آندوتلیال، ماکروفاژها و بعضی از نرون‌ها وجود دارد که از L-آرژینین تولید NO می‌کند.

آنزیم NOS سه ایزوفورم دارد که همگی اکسیداسیون L-آرژینین به NO و L-سیترولین را کاتالیز می‌کنند. ایزوفرم‌های مختلف NOS شامل nNOS (neuronal NOS) یا NOS1، NOS شامل ایمونولوژیکی (iNOS) یا NOS2 و NOS آندوتلیال (eNOS) یا NOS3. همه این ایزوفورم‌ها همولوژی نزدیک به هم دارند به ویژه در قسمت

حلقوی است. در یک مطالعه کاملاً بی‌ارتباط با کارهای قبلی، که اثر باکتری کشی ماکروفاژها را مطالعه می‌گردد باین واقعیت رسیدند که این سلول‌ها (Macrophages) برای فعالیت خود نیاز به L-آرژینین دارند. امروزه مشخص شده که ماکروفاژها و سایر سلول‌های سیستم دفاعی بدن، نیتریک اکساید را تولید کرده و به عنوان یک وسیله در مقابله با اورگانیزم‌های مهاجم به کار می‌گیرند. مطالعات دیگری نیز در ارتباط با ساخته شدن cGMP در سلول‌های CNS نشان داده که این سلول‌ها نیز نیاز به L-آرژینین دارند و بالا رفتن cGMP توسط یک ماده شبیه EDRF ایجاد می‌گردد.

eNOS با بالا رفتن کلسیم یا بالا رفتن کلسیم داخل سلولی توسط عوامل مختلف (استیل کولین و برادیکالین) که روی گیرنده‌های ویژه خود روی سلول‌های آندوتلیال عمل می‌کنند، فعال می‌گردد. نقش عملی آن ظاهراً ابقاء تون وازودایلاتوری از طریق EDRE (NO) است زیرا مهار eNOS باعث افزایش فشارخون و افزایش حساسیت به عوامل تنگ کننده عروق می‌گردد. تصور می‌شود که nNOS نیز با بالا رفتن کلسیم داخل سلولی ناشی از رسیدن پتانسیل عمل فعال می‌گردد و عملکرد سالم nNOS برای انتقال نیترازیک ضروری است.

امروزه با استفاده از روش‌های هیستوشیمیایی مختلف مثل NADPH diaphorase staining و Immunohistochemical staining محل‌های استقرار NOS را مشخص می‌کنند و مطالعات نشان داده که ایزوفورم nNOS وسیعاً در انواع بافت‌ها از جمله مخچه، هیپوکامپوس، لوب‌های بویایی، نخاع شوکی، عقده‌های سمپاتیک، غدد آدرنال، اعصاب نیترازیک محیطی و سلول‌های ماکولاد نسای کلیه، سلول‌های اپی تلیال ریه، رحم و معده و جزایر پانکراس وجود دارد (۳ و ۴). نشان داده شده که در معده اکسید نیتریک در سنتر و ترشح موکوس توسط سلول‌های معده دخالت داشته و به‌عنوان یک عامل دفاعی آندوژن در سلول‌های معدی ایفای نقش می‌کند (۱).

تا دهه ۱۹۶۰، تنها ناقل‌های عصبی شناخته شده در اعصاب محیطی استیل کولین و

پایانه کربنی که محل‌های اتصال برای کوفاکتورهایی مثل NADPH، FMN و FAD دارند و علاوه آن‌ها از کوفاکتورهای تراهدروبیوپترین، هم و کلسیم / کالمودولین استفاده می‌کنند (۳ و ۴).

eNOS و nNOS سرشته (constitutive) هستند یعنی در شرایط نرمال وجود دارند. nNOS در بعضی از نرون‌های سیستم عصبی مرکزی، سیستم عصبی خودکار و سیستم عصبی روده‌ای (که می‌توان آن‌ها را اعصاب NANC یا نرون‌های نیترازیک نامید) وجود دارد. eNOS در سلول‌های آندوتلیال عروق

اعصاب کرانیال به راه‌های تنفسی و عروق خونی مغز وارد می‌شوند که این موضوع از لحاظ سردرد عروقی ناشی از نیتروگلیسیرین مهم بوده و نقش احتمالی عصب نیترازیک در ایجاد سردرد را مطرح می‌کند.

وجود دارد. تولید iNOS نه تنها در ماکروفازها، بلکه در انواع سلول‌های دیگر توسط سائتوکین‌ها تحریک می‌شود و لذا NOS inducible نام گذاری شده است و همین که expressed شد، فعال می‌گردد.

iNOS با سایر ایزوفورم‌های NOS این تفاوت را دارد که کوفاکتور کلسیم / کالمودولین با این آنزیم محکم‌تر ترکیب می‌شود (۲ و ۳).



نورآدرنالین بودند و تفسیر بسیاری از پدیده‌ها بر اساس این باور، مشکل داشت. بالاخره Burnstock پیشنهاد انتقال غیر آدرنرژیک غیر کولینرژیک (NANC) را نمود که ابتدا به قبول انتقال پورینرژیک (انتقال توسط ATP) و سپس به نقش ناقلی نوروپپتیدهای مختلف و عقیده ناقل‌های چندگانه (Multiple transmitters) یا کوترانسمیترها منجر گردید. Gillespie در سال ۱۹۸۷ اظهار داشت که ناقل ایجاد کننده شلی در عضله آنوکوکسی ژئوس تشابه زیادی به EDRF و

نیترات‌های آلی که استرهای پلی‌ال اسید نیتریک هستند، وازودیلاتورهای قوی می‌باشند و در بیش از یک صد سال با موفقیت در درمان آتژین صدی به کار رفته‌اند.

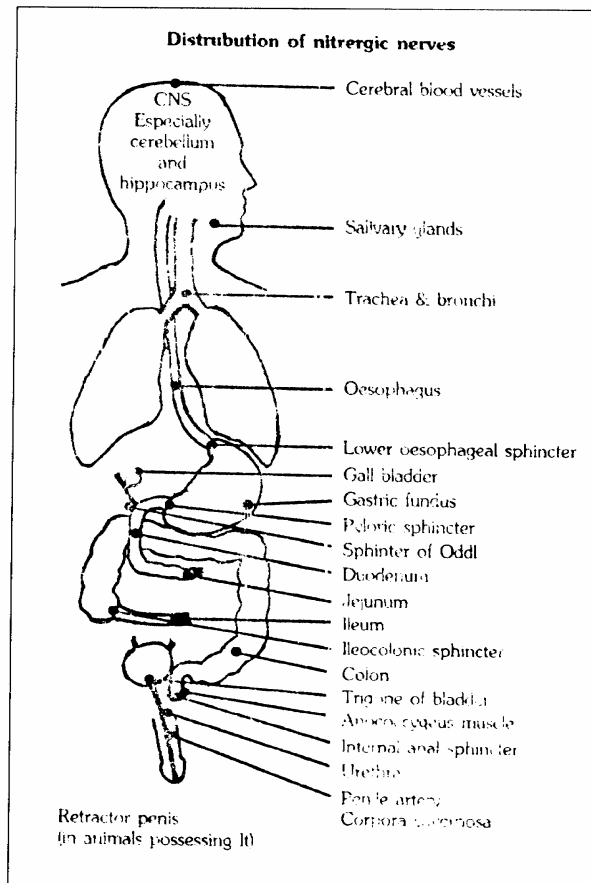
دهنده‌های NO دارد. مونکادا، علاوه بر این که نشان داد EDRF همان NO است، هم‌چنین ثابت کرد که مشتقی از L-آرژینین بنام N^G -متیل - L-آرژینین (L-NMA) یک مهارکننده رقابتی NOS است و این ماده امروزه به‌عنوان ابزاری برای بررسی اعمال وابسته به NOS به کار می‌رود. به طوری که نشان داده‌اند که پاسخ شلی شدن در عضله آنوکوکسی ژئوس، توسط L-NMA متوقف می‌شود و این توقف توسط L-آرژینین برمی‌گردد. جالب توجه این است که اینزومر D-NMA و D-arginine از این

لحاظ بی‌تاثیر هستند. بنابراین به وضوح مشخص شده که شلی شدن این عضله وابسته به nNOS بوده و اولین مثال از انتقال nitregeric می‌باشد (۳ و ۴).

امروزه مشخص شده که انتقال نیتراژیک (غالباً به صورت کوترانسمیتر) در یک سوم رشته‌های عصبی سیستم عصبی روده و در بسیاری از محل‌هایی که رشته‌های عصبی پاراسمپاتیک ساکرال و کرانیال وارد می‌شوند وجود دارد. عصب نیتراژیک ساکرال نه تنها به عضله آنوکوکسی ژئوس، بلکه به Penile artery، erectile tissue، غده پروستات و دستگاه ادراری نیز وارد می‌شود (۳). اعصاب کرانیال به راه‌های تنفسی و عروق خونی مغز وارد می‌شوند و این موضوع از لحاظ سردرد عروقی ناشی از نیتروگلیسیرین مهم بوده و نقش احتمالی عصب نیتراژیک در ایجاد سردرد را مطرح می‌کند. شکل ۲، انتشار اعصاب نیتراژیک محیطی در انسان را نشان می‌دهد (۳).

نیتریک اکساید و سیستم قلب و عروق

امروزه یقین شده که NO در ایجاد وازودیلاتاسیون دخیل است و تون وازودیلاتور وابسته به NO برای تنظیم جریان خون و فشارخون ضروری است. به نظر می‌رسد که آزاد شدن NO از سلول‌های آندوتلیال، نتیجه ورود یون کلسیم به داخل سلول‌های آندوتلیال است. بنابراین هر عامل یا محرکی که قادر به افزایش ورود یون کلسیم به



شکل ۲ - انتشار اعصاب نیتراژیک در انسان

نیتریک اکساید و پلاکت‌ها

NO قادر به مهار به هم چسبیدن پلاکت‌ها است. نیتریک اکسایدی که از سلول‌های آندوتلیال عروق نفوذ می‌کند می‌تواند مانع به هم چسبیدن پلاکت‌ها به سلول‌های آندوتلیال عروق و مانع به هم چسبیدن پلاکت شود. این اثر نیتریک

داخل این سلول‌ها شود می‌تواند باعث فعال شدن بیوسنتز NO گردد. سپس NO به سلول‌های عضله صاف مجاور نفوذ کرده و در آنجا آنزیم گوانیلات سیکلاز را فعال می‌کند که این آنزیم GTP را تبدیل به cGMP نموده cGMP مسئول شل شدن عضله صاف می‌باشد (۴).



اکساید نتیجه افزایش یافتن cGMP در درون پلاکت‌ها است. افزایش cGMP باعث خروج کلسیم داخل سلولی از پلاکت‌ها شده و منجر به مهار چسبیدن پلاکت‌ها به عروق و بهم چسبیدن آنها می‌گردد (۴).

نیتریک اکساید و سیستم ایمنی

وقتی ماکروفاژها در معرض یک عامل عفونت زا قرار می‌گیرند افزایش شدید در تولید نیتریک اکساید رخ می‌دهد. بنابراین سنتز NO توسط ماکروفاژهای فعال شده نشان دهنده یک پاسخ در سیستم ایمنی در برابر عفونت است. اینترفرون گاما و TNF- α برای آماده سازی ماکروفاژها لازم هستند. به نظر می‌رسد که این نیتریک اکساید توسط سیستم ایمنی به عنوان یک عامل سیتوتوکسیک یا سیتواستاتیک بکار گرفته شود (۴).

نیتریک اکساید و سیستم عصبی

رشته‌های عصبی که نه آدرنرژیک و نه کولینرژیک هستند (NANC) به عضلات صاف مختلف مثل عضله‌های صاف دستگاه گوارش، اجسام غاری (Corpus Cavernosus) و مری وارد می‌شوند. این نورون‌ها از مسیر NO - cyclic GMP استفاده می‌کنند یعنی ناقل عصب NANC نیتریک اکساید می‌باشد. نقش NO امروزه به عنوان یک میانجی فیزیولوژیک برای Penile erection باثبات رسیده است (۴).

نیتریک اکساید و اثرات پاتولوژیک

نیتریک اکساید علاوه بر این که در انتقال پیام در اعصاب ایفای نقش می‌کند می‌تواند هم چنین به عنوان یک عامل سیتوتوکسیک در پاسخ به یک تهاجم در سیستم ایمنی عمل نماید. قرار گرفتن در برابر آندوتوکسین‌های باکتریایی می‌تواند منجر به تولید مقدار زیادی NO شده و باعث ایجاد هیپوتانسیون شدید و کولاپس عروقی (شوک آندوتوکسیک) گردد. تولید NO توسط ماکروفاژها می‌تواند برای سلول‌های جزایر لانگرهانس ایجاد اثر سمی کرده و ممکن است در ایجاد دیابت ملیتوس نوع 1 دخیل باشد (۴). نیتریک اکساید در پدیده‌های التهابی مثل آرتروز از عوامل تخریب بافتی است و این کار را به دلایل مختلف مثل تحریک آپوپتوزیس و گشادکردن رگ‌ها و فعال نمودن بعضی از آنزیم‌ها انجام می‌دهد (۳).

نیتریک اکساید به عنوان یک عامل درمانی

نیتریک اکساید برای ایجاد گشادی در ریه‌های بیماران مبتلا به سندرم زجر تنفسی در بزرگسال adult respiratory distress syndrome) برای اصلاح اکسیژناسیون به کار می‌رود. اثر فوق العاده کوتاه دارد. با غلظت ۶۰ PPB تا ۶ PPM به کار می‌رود و غلظت‌های بالاتر آن سمی است (۴).

نیترات‌های آلی

نیترات‌های آلی که استرهای پلی‌ال‌اسید



است سنکوپ اتفاق افتد (۴). اثرات در وریدها (عروق ظرفیت) و شریانها (عروق مقاومت) به ترتیب باعث کم شدن پیش بار قلب (فشار پایان دیاستولی بطن چپ) و پس بار قلب (مقاومت در برابر بیرون زدن خون توسط بطن چپ) می شود.

بنابراین در اثر درمان با نیترات بارکاری بطن چپ و مصرف انرژي توسط بطن چپ کم می شود و این در درمان آنژین صدری بسیار مهم است. نیتروگلیسرین زیرزبانی بیشتر یک عامل گشادکننده ورید است که موجب کم شدن پیش بار قلب شده و منجر به کاهش بار روی قلب می گردد. برعکس نیترات های زیرزبانی، آمیل نیتريت استنشاقی که به سرعت اثر می کند اثر گشادکنندگی زیادتری روی شریانها دارد و بنابراین عمدتاً مقاومت محیطی یا پس بار قلب را در برابر پمپاژ بطنی کم می کند. گشاد شدن سریع شریانها باعث افت واضح در فشارخون شده و فعالیت جبرانی سمپاتیک را باعث می شود و تاکیکاردی حاصله نیاز میوکارد به اکسیژن را افزایش می دهد که عیب درمان با آمیل نیتريت در مقایسه با نیتروگلیسرین در درمان آنژین را نشان می دهد. امروزه آمیل نیتريت به ندرت در درمان مورد مصرف دارد.

ب- اثر روی جریان خون کورونری

در حیوانات و انسان نرمال، با مصرف نیتراتها کاهش در مقاومت کورونری و افزایش در جریان تام کورونری نشان داده شده است ولی این اثرات بسیار گذرا هستند و کافی برای

نیتريك هستند وازودایلاتورهای قوی می باشند و در بیش از یک صد سال با موفقیت در درمان آنژین صدری به کار رفته اند. همه اثرات نیتراتها (باستثنای اثراتی با دوزهای سمی ایجاد می شود) از طریق اثر شل کنندگی مستقیم آنها روی عضلات صاف ایجاد می شود که اثر فارماکولوژیک اصلی آنها می باشد. اثر شل کنندگی آنها نمی تواند با مهارکننده های فارماکولوژیک شناخته شده ای متوقف شود. نیتراتها پاسخ سلول های عضله صاف را به داروهای پاراسمپاتومیمتیک و سمپاتومیمتیک مختلف تغییر نمی دهد. نیترات های آلی گشاد کننده رگها احیا شده و تبدیل به نیتريت های آلی می شوند که آن هم به نیتريك اکساید تبدیل شده و به عنوان وازودایلاتور مستقیم عمل می کند (۴).

اثر نیترات های آلی روی قلب و عروق

الف- اثرات همودینامیکی

نیتراتها باعث شل شدن وریدها و بسترهای شریانی می شوند. گشاد شدن وریدها باعث تجمع محیطی خون شده و برگشت وریدی را کم می کنند. در طرف شریانی، شل شدن در شریان های بزرگ حداکثر و بیشتر از آرتریولها است و منجر به کم شدن مقاومت محیطی می گردد. فشارخون سیستولی بیشتر از دیاستولی) پایین می آید و تاکیکاردی رفلکسی در اثر فعالیت زیاد و جبرانی سمپاتیک ایجاد می شود. اگر بیمار در حال ایستاده باشد ممکن



تفسیر سودمندی درمانی نیترات‌ها در آنژین نمی‌باشند. به علاوه در بیماران مبتلا به آنژین، جریان تام کورونری به خاطر کم شدن فشارخون کاهش می‌یابد. به هر حال مطالعات مختلف نشان داده که نیترات‌ها اثرات زیر را اعمال می‌کنند.

۱- گشادکردن شریان‌های بزرگ کورونری (۲) گشاد کردن عروق کوالاترال و (۳) منتشر کردن خون کورونری به نحوی که پرفیوژن نواحی ایسکمیک ساب آندوکاردی در میوکارد را بهتر می‌کند. به علاوه، مصرف طولانی مدت نیترات‌ها باعث به وجود آمدن آناستاموزهای بین شریانی در میوکارد می‌شوند و در حیوانات مدت زنده ماندن پس از ایجاد تنگی تجربی در شریانی کورونری را افزایش داده‌اند (۴).

ج- اثر نیترات‌ها در آنژین صدری

در این مورد که اثرات همودینامیک نیترات‌ها یا اثر نیترات‌ها روی جریان خون کورونری چقدر در درمان آنژین مهم هستند هنوز جای بحث هست ولی در حال حاضر اثر اول را مهمترین مکانیسم نیترات‌ها به عنوان ضد آنژین می‌شناسند. نیترات‌ها در اکثر بیماران مبتلا به آنژین با افزایش دادن تحمل آنها در برابر کار بدنی، بدون این که آنژین ایندکس را بالا ببرند سودمند می‌باشند. آنژین ایندکس حاصل ضرب تعداد ضربانات قلب و فشارخونی سیستولی است. نیترات‌ها احتمالاً باعث کم کردن مصرف اکسیژن توسط قلب در کار بدنی Submaximal

می‌شوند و لذا زمان تحمل این نوع کار بدنی طولانی می‌کنند.

نیترات‌ها ظرفیت هوازی ماگزیم قلب را افزایش نمی‌دهند. در این بیماران، نیترات‌ها از به وجود آمدن تغییرات الکتروکاردیوگرافیک ایسکمی قلبی در ضمن ورزش جلوگیری می‌کنند (۴).

د- اثر نیترات‌ها روی سایر بسترهای عروقی
نیترات‌ها باعث گشاد شدن سایر بسترهای عروقی مثل عروق پوست (ایجاد فلاشینگ)، عروق مننژی (ایجاد سردرد ضربان دار)، عروق ریوی (کم شدن فشار شریان ریوی) و عروق کلیوی (کم شدن جریان کلیوی) می‌شوند (۴).

ه- اثر نیترات‌ها روی سایر عضلات صاف

نیترات‌ها باعث شل شدن عضله صاف کیسه صفرا، مجاری صفراوی، اسفنکتر اودی، برونش‌ها و دستگاه گوارش شده و حرکات خودبخودی روده را کاهش می‌دهند. عضله صاف میزراه و گاهی رحم نیز شل می‌شود (۴).

فارماکوکینتیکس نیترات‌ها

نیترات‌های آلی به آسانی از مخاط زیرزبانی جذب شده و اثرات آنها پس از مصرف شدن از این راه سریع‌تر و قابل پیش بینی‌تر از راه خوراکی از راه خوراکی است. علت این امر این است که پس از مصرف از راه زیرزبانی دارو کبید را بای پس (bypass) می‌کند. جایی که به سرعت از



دقیقه است که هر ۳ تا ۵ ساعت سرعت اینفیوژن افزوده می‌شود تا به ۸۰ تا ۱۰۰ میکروگرم در دقیقه برسد. این نوع درمان نیاز به پائیدن دقیق بیمار از لحاظ قلب و عروق دارد و باید فقط در مراکزی مورد استفاده قرار گیرد که تسهیلات لازم را داشته باشد (۴).

موارد مصرف درمانی نیترات‌ها و نیتريت‌ها

۱- آنژین صدری: کاربرد اصلی نیترات‌ها در درمان آنژین صدری است.

۲- تنگی نفس حمله‌ای شبانه: گزارش شده که نیتروگلیسرین اثر تسکینی برجسته‌ای در تنگی نفس حمله‌ای شبانه ناشی از نارسایی بطنی چپ دارد.

۳- نارسایی احتقانی قلب: نیترات‌های آلی گاهی در کنترل طولانی مدت نارسایی مزمن قلبی مربوط به بیماری ایسکمیک قلب سودمند هستند.

۴- مسمومیت با سیانید: آمیل نیتريت از راه استنشاقی و نیتريت سدیم از راه داخل وریدی در درمان مسمومیت با سیانید به کار می‌روند. نیتريت‌ها هموگلوبین را به مت هموگلوبین تبدیل می‌کنند که مت هموگلوبین حاصله برای کسب یون سیانید با سیتوکرم اکسیداز رقابت می‌کند. با ترکیب مت هموگلوبین و سیانید سیان مت هموگلوبین تولید می‌شود که محصول نسبتاً غیر سمی است (۴).

طریق denitration در آنجا متابولیزه می‌گردد. محصولات دنیتراته شده فعالیت وازودایلاتوری خیلی کمی دارند. با دوزهای زیربانی نسبتاً کم، نیترات‌های آلی مختلف مدت اثر شبیه هم دارند (۱۰ تا ۴۵ دقیقه). دوزهای خوراکی کوچک (۰/۶ میلی گرم نیتروگلیسرین یا ۵ میلی گرم ایزوسوربید دی نیترات) به عنوان داروی ضد آنژین اثر مشکوک دارند ولی دوزهای خوراکی بزرگ (۶/۵ میلی گرم نیتروگلیسرین یا ۲۰ میلی گرم ایزوسوربید دی نیترات یا ۴۰ تا ۸۰ میلی گرم پنتا اریتریتول تترانیترات هر ۴ تا ۶ ساعت) که بیش از ظرفیت متابولیزه کنندگی کبد هستند اثرات همودینامیک سودمندی ایجاد می‌کنند و در پیشگیری از حملات آنژینی مفید می‌باشند. پماد جلدی نیتروگلیسرین اثر طولانی مشابهی دارد و برای پروفیلاکسی مفید است. آنروسل زبانی نیتروگلیسرین آغاز اثر و مدت اثر شبیه به قرص‌های زیرزبانی دارد ولی در بیماران با مخاط دهانی خشک بهتر جذب می‌شود. نیترات‌های آلی مورد مصرف در درمان آنژین صدری در جدول (۱) نشان داده‌اند. برای مصرف داخل وریدی گلیسرین تری نیترات (GTN) در دکستروز ۵ درصد یا سالین ۰/۹ درصد رقیق می‌شود و در درمان درد سینه صعب‌العلاج مربوط به ایسکمی میوکاردی یا انفارکتوس و به ویژه بیماران با آنژین واریانت صعب‌العلاج و پس از عمل بای پس در بخش ICU سودمند است. دوز داخل وریدی GTN، ۵ میکروگرم در

جدول ۱- نیتراتها و نیتريت‌های مورد مصرف بالینی

تذکرات	برنامه درمان	مدت اثر	آغاز اثر (دقیقه)	دوز (mg)	فرآورده دارویی
					GTN (قرصهای ۰/۳ و ۰/۴ و ۰/۶ میلی گرمی)
فرار، قرص‌ها در ظرف تا درب محکم نگهداری	SOS	۴۰ تا ۱۵ دقیقه	۲ تا ۱	۰/۶ تا ۰/۳	
شود. قرص‌های زیر زبانی اثر تسکینی فوری دارند	هر ۸ تا ۱۲ ساعت	۱۲ تا ۸ ساعت	۶۰	۵ تا ۲/۵	کپسولهای SR (۲/۵ میلی گرم)
کپسولها و قرص‌های خوراکی و پماد برای پیشگیری از بروز درد هستند.	هر ۵ دقیقه (۲ دوز)	۴۰ تا ۱۵ دقیقه	۲ تا ۱	۰/۴ با هر پاف	آنژوسل زیرزبانی
	هر ۴ تا ۶ ساعت	۶ تا ۴ ساعت	۱۵	۱/۲۵ تا ۵ سانتی‌متر مربع بدون مالش	پماد پوستی ۲٪ (۱۵ گرمی)
	-	-	فوری	۱۰ تا ۲۰۰ میکروگرم در دقیقه	انفیوژن وریدی
					ایزوسوربیدی نیترات قرص زیرزبانی ۲/۵ تا ۱۰ میلی گرمی قرص خوراکی ۱۰ و ۲۰ و ۴۰ میلی گرمی قرص SR ۴۰ تا ۸۰
در کبد به ایزوسوربید منونیترات تبدیل می‌شود. سودمند در تسکین فوری و پیشگیری	هر ۴ تا ۶ ساعت	۲ تا ۱ ساعت	۲۰ تا ۱۰	۱۰ تا ۲/۵	
	هر ۶ ساعت	۴ ساعت	۶۰ تا ۳۰	۱۰ تا ۴۰ (tid)	
	هر ۸ تا ۱۲ ساعت	-	۶۰	۴۰ تا ۸۰	
					ایزوسوربید مینونیترات قرص ۱۰ و ۲۰ میلی گرمی
متابولیزم کبدی ندارد. برای پیشگیری مصرف می‌شود.		۸ تا ۶ ساعت	۶۰ تا ۳۰	۲۰ تا ۱۰	
					پنتااریتریترول نترانیترات قرص ۲۰ میلی گرمی
در پیشگیری مصرف می‌شود.	هر ۸ تا ۱۲ ساعت	۴ تا ۶ ساعت	۲۰ تا ۱۵	۲۰ میلی گرم	



این است که در طول زمانی که بیمار نیترات نمی‌گیرد (Nitrate - free periods) باید با داروهای ضد آنژین دیگر تحت درمان باشد (بویژه اگر مبتلا به آنژین شدید باشد). به خاطر در معرض متناوب قرار گرفتن بیمار توسط نیترات زیرزبانی، تولرنس با این روش درمان نادر است. با اغلب نیترات‌های آلی، گاهی بثور جلدی دیده می‌شود ولی این عارضه با پنتا-اریتریتول تترانیترات بیشتر از بقیه دیده می‌شود. کولاپس جریانی با علایم رنگ پریدگی، بی‌قراری و بلاک قلبی ممکن است بندرت ایجاد شود (۴).

منابع:

1. Kin H and Kim KH. Role of Nitric oxide on the synthesis and secretion of mucus in gastric cells exposed to hypoxia / reoxygenation. Asia pasific Journal of Pharmacology, 1997, 12: 109 - 116.
2. Moncada S, Palmer RMJ and Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, Pathophysiology and Pharmacology. pharmacological Reviews, 1991, 43: 109 - 152
3. Rand MJ, Li cG, Lam, Luca A De , Najbar - Kasazkiel A, Jiang F, Iulio J DI and Ellis A, Nitregic transmission: Discovery and continuing studies. Asia pasific Journal of pharmacology, 1997, 12: 137 - 148.
4. Satorkar RS, Shandarkar SD and Aimapure SS. pharmacology and pharmacotherapeutics, 1999, 418 - 424.

عوارض جانبی نیترات‌ها

سردرد عادی‌ترین اثر جانبی نیترات‌ها است ولی با مصرف مکرر آنها به تدریج کم می‌شود. این عارضه را می‌توان توسط آسپیرین کنترل کرد. سرگیجه زودگذر، ضعف و سایر علایم ایسکمی مغزی همراه با هیپوتانسیون وضعیتی نیز ممکن است پس از درمان با نیترات‌ها ایجاد شوند و معمولاً موقعی که بیمار به صورت ساکن ایستاده باشد بیشتر ظاهر می‌شوند. قرار گرفتن در وضعیت Head - low و استفاده از اکسیژن به سرعت می‌تواند سنکوپ حاصله از نیترات را اصلاح کند. هیپوتانسیون مشخص ممکن وقتی ایجاد شود که نیترات‌ها همراه با داروهای آنتی‌هیپرتانسیو دیگر به ویژه وازودیلاتورها یا پروپرانولول مصرف می‌شوند. در بیمارانی که ضمن درمان با نیترات‌ها از نوشابه‌های الکلی نیز استفاده کنند هیپوتانسیون ایجاد می‌شود. با مصرف مکرر نیترات‌ها به اثرات فارماکولوژیک مختلف نیترات‌ها و به سردرد ایجاد شده توسط آن تحمل ایجاد می‌شود و کراس تولرنس بین نیترات‌ها معمول است. موقعی که بیمار در تمام ۲۴ ساعت روز در معرض نیترات‌ها باشد تولرنس به اثر ضد آنژینی آن نیز ایجاد می‌شود. بنابراین با فرآورده‌های طولانی اثر آنها مثل قرص‌های با دوز بالا و فرآورده‌های ترنس - درمال مثل پماد عادی‌تر است و می‌توان با حذف دوز شبانه فرآورده‌های طولانی اثر از پیدایش تحمل به اثر ضد آنژینی اجتناب کرد. نکته مهم