

داروهای توکولیتیک

ترجمه: دکتر سحر خسروانی

کارشناس امور دارویی

انقباضات رحم در حین بارداری و جلوگیری از زایمان زودرس به کار گرفته شد. ولی بعد از مدتی به علت اختصاصی نبودن اثر آن روی گیرنده‌های β آدرنرژیک و ایجاد عوارض جانبی کنار گذاشته شد. بعد از آن، ریتودرین(ritodrin)، فنتوترونول(fenoterol)، تربوتالین(Terbutaline) و سالبوتامول(Salbutamol) در درمان زایمان

برای جلوگیری از زایمان زودرس باید حرکات رحم را متوقف ساخت. این عمل توسط داروهای توکولیتیک صورت می‌گیرد.

عوامل بتامیمتیک

ولین عامل بتامیمتیک ایزوکسوبورین (Isoxsuprine) بود که در سال ۱۹۶۱ برای درمان

زودرس بکار گرفته شدند.

خود می‌تواند منجر به ایسکمی ماهیچه قلب شود.
عارضه دیگر ادم ریوی است. داروهای β -میمتیک
بروی سیستم متابولیک بدن نیز تأثیر گذاشته و
گاهی منجر به هیپرانتسولینمی و هیپوگلیسمی در
مادران و جنین بعد از تولد می‌گردند.

عوارض جانبی بروی جنین
از آنجا که عوامل بتامیمتیک می‌توانند به
راحتی از جفت عبور کنند، گاهی منجر به آریتمی
می‌شوند.

مهارکننده‌های پروستاگلاندین سنتتر
از آنجا که پروستاگلاندین‌ها در آغاز زایمان
نقش مهمی را ایفا می‌کنند، مهار سازی سنتتر
پروستاگلاندین باید بتواند زایمان را به تعویق
بیاندازد. عواملی چون استتیل سالسیلیک اسید
(آسپرین)، ایندومتاسین، ناپروکسن، سولیدنادک
و تعدادی از فننامات‌ها (چون فنوپروفن)
می‌توانند باعث مهار سنتز پروستاگلاندین
شوند. برای جلوگیری از زایمان زودرس معمولاً
از ایندومتاسین استفاده می‌گردد.

مکانیسم عمل
پروستاگلاندین‌ها از طرفی با فعال سازی
کانال‌های کلسیم سلولهای میوتربیال غشائی و
از طرف دیگر بصورت پیام‌آور ثانویه جهت
تنظیم آزادسازی کلسیم از رتیکولوم
سارکوپلاسمیک، موجب فعالیت عضله رحمی
می‌شوند.
از آنجا که مهارکننده‌های فوق اثر خود را از
طريق مهار زنجیره آراشیدونیک ایفا می‌کنند،
علاوه بر مهار سنتز پروستاگلاندین، سنتز

مکانیسم عمل
عوامل بتامیمتیک همانند آدرنالین و
نورآدرنالین گیرنده‌های β -آدرنرژیک را تحریک
می‌کنند. تحریک این گیرنده‌ها در رحم باعث
فعال‌سازی آدنیلات سیکلаз و افزایش cAMP
داخل سلولی شده و در نهایت کلسیم داخل
سلولی کاهش می‌یابد. پروتئین‌های اکتین و
میوزین مسئول انقباضات ماهیچه‌ای هستند و
این عمل را با فسفوریلاسیون زنجیره سبک
میوزین انجام می‌دهند. فسفوریلاسیون میوزین
(Myosin Light Chain Kinase) توسط آنزیم MLCK
صورت می‌گیرد که فعالیت آن واپسیت به
کلسیم داخل سلولی است.

عوارض جانبی
دو نوع گیرنده β -آدرنرژیک در بدن انسان
وجود دارد. α_1 -بیشتر در قلب و α_2 -در عضلات
صفاف مثل رحم، عروق خونی، دیافراگم و
برونش‌ها دیده می‌شود. با وجود این حتی
اختصاصی‌ترین عوامل بتامیمتیک بروی α_1 و α_2
تأثیر خواهد داشت که این خود منجر به بروز
عوارض جانبی در ارگان‌های غیر از ارگان مورد
نظر خواهد شد.

عوارض جانبی در مادر
عوارض جانبی معمولاً بصورت تهوع،
استفراغ، لرزش، سردرد، تشنگی، بی‌قراری و درد
قفسه سینه مشاهده می‌شود. شایع‌ترین اثر جانبی
عوارض قلبی-عروقی دارو است. در این حالت
تعداد ضربان قلب و شدت آن افزایش یافته که این

پروستاسایکلین و ترمبوکسان^۲ را نیز متوقف می‌نمایند.

عوارض جانبی در مادر

منیزیم سولفات‌ها با اثر بروی عضلات صاف عرقوق موجب واژودیلاسیون شده که نتیجه آن، کاهش فشار خون، برافروختگی، نبض تنفس، سردرد، تهوع و استفراغ است. در صورتیکه منیزیم سرمی از $L/4.8\text{ mEq}$ بیشتر شود، رفلکس تاندونهای داخلی از بین می‌رود. در غلظت بین $12-15\text{ mEq/L}$ فشار خون شدیداً افت داشته و تنفس مختل می‌شود. تغییرات ECG در این حالت قابل بررسی است. در غلظت L/mEq ممکن است عضله قلب از حرکت باز ایست. از آنجا که منیزیم سولفات‌ها عمدهاً توسط کلیه دفع می‌شود، توجه به عملکرد کلیوی مادر اهمیت زیادی دارد.

در کنار آن بررسی علائم حیاتی، رفلکس تاندونهای داخلی و غلظت سرمی منیزیم نیز لازم خواهد بود.

عوارض جانبی بروی جنین

منیزیم سولفات‌ها سریعاً از جفت عبور کرده و موجب عوارض مشابهی در مادر و جنین می‌شود. هنگام تولد این نوزادان حرکات کندتری داشته و خوابشان بیشتر است. دریافت طولانی مدت منیزیم می‌تواند منجر به تغییر سطح خونی Ca در نوزاد و دمینرالیزاسیون استخوانی شود.

آنتاگونیست‌های کلسیم
تعداد زیادی از داروهای چون دیلتیازم (Diltiazeme)، فنی دی‌لین (Fenidiline)، نیکاردیپین (Nicardipine)، نیفیدیپین (Nifedipine)، نیترن دی‌پین (Nitrendipine)

عوارض جانبی در مادر

آسپرین از طریق استیلاسیون موجب مهار غیرقابل بازگشت آنزیم سیکلواکسیژناز می‌شود، ولی ایندومتاسین بصورت رقابتی با اسید آراشیدونیک عمل می‌کند. از این رو بمنظر می‌رسد که تأثیر ایندومتاسین بر روی فعالیت پلاکتی برگشت پذیر باشد. با اینحال نباید اثر آن را بروی زمان انعقاد خون و فعالیت پلاکتی نادیده گرفت. از دیگر اثرات جانبی مهارکننده‌های سنتز پروستاگلاندین عوارض گوارشی آن می‌باشد.

عوارض بروی جنین

عوامل مهار کننده سنتز پروستاگلاندین با عبور از جفت می‌توانند بروی دستگاه گردش خون - تنفس، عملکرد کلیوی و هموستانزی جنین تأثیر بگذارند.

منیزیم سولفات

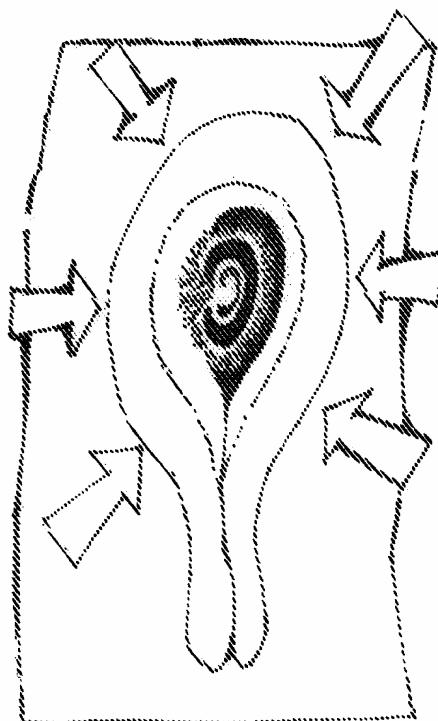
برای اولین بار در سال ۱۹۵۹ اثر منیزیم سولفات‌ها بر روی میومتریوم گزارش گردید.

مکانیسم عمل

مکانیسم دقیق عمل منیزیم سولفات‌ها نوز شناخته شده نیست، ولی تصور می‌شود که منیزیم در سلولهای میومتریال جانشین کلسیم می‌شود. منیزیم آدنیلات سیکلаз را فعال کرده و با افزایش cAMP کلسیم داخل سلولی را کاهش می‌دهد.

عوارض جانبی در مادر

مهمترین عوارض درمان با نیفیدیپین تاکی -
 کاردی سردرد و برافروختگی ناشی از کاهش
 فشار خون است.



عوارض جانبی بروی جنین

در مورد عوارض جانبی نیفیدیپین به روی
 جنین اطلاع چنانی در دست نیست. با اینحال
 گفته می شود که این دارو جریان خون رحم -
 جفت را کاهش داده و بایعث تاکی کاردی و
 هیرتروفی سیتال در جنین می گردد.

آنتاکونیست های اکسی توسین

در زایمان زودرس تعداد گیرنده های
 اکسی توسین در رحم بیشتر از حالت عادی پیش
 از زایمان است. اکسی توسین اثر غیرمستقیم آن
 در تولید پروستاگلاندین در غشاهای جنینی
 است.

آتسوسبیان (Atosiban) که خود یکی از
 مشتقات اکسی توسین می باشد. به عنوان
 آنتاکونیست آن می تواند در پیشگیری از زایمان
 زودرس بکار رود.

مکانیسم عمل
 آنتاکونیست های اکسی توسین بطور رقابتی
 در اتصال به رسپتور اکسی توسین در غشاء
 میومتریال عمل می کنند. در نتیجه آزادسازی
 کلسیم از رتیکولوم آندوسارکوپلاسماتیک و
 آزادسازی پروستاگلاندین ها از غشاهای جنینی
 مهار می گردد.

عوارض جانبی
 از آنجا که گیرنده های اکسی توسین فقط در رحم

پر هگزیلین (Pefedipine)، پرنیل آمین
 (Prenylamin)، ترودیلین (Terodilane) و
 وارپامیل (Verapamil) به عنوان آنتاکونیست
 کلسیم شناخته شده اند. ولی در این بین نیفیدیپین
 به خاطر عوارض کمتر دهلیزی - بطئی به عنوان
 داروی انتخابی در پیشگیری از زایمان زودرس
 بکار می رود.

مکانیسم عمل
 مکانیسم عمل از طریق بستن کانالهای
 وابسته به ولتاژ کلسیمی در سلولهای غشاء
 میومتریال و مهار جریان کلسیم خارجی به داخل
 سلول است.

سایر تحقیقات فارماکولوژیکی درمان با آنتی بیوتیک

از آنجاکه عفونت رحمی می‌تواند منجر به زایمان زودرس شود، درمان با آنتی بیوتیک شاید بتواند زایمان را به تعویق بیاندازد. با اینحال هنوز باید بروی نوع آنتی بیوتیک، مقدار مصرف، زمان مصرف و نحوه مصرف آن تحقیقات زیادی انجام شود.

پیشرفت‌های اخیر

گزارشات زیادی ارتباط عفونت داخلی رحم و زایمان زودرس را نشان می‌دهد. احتمالاً این تأثیر از طریق آندوتوكسین‌های باکتریال صورت می‌گیرد. در این میان سیستم ایمنی مخصوصاً از طریق تولید سیتوکین توسط لوکوسیت‌ها و ماکروفازها نقش با اهمیتی خواهد داشت. سیتوکین‌ها چون TNF (عامل نکروزتومور) انترلوکین ۱، انترلوکین ۶، انترلوکین ۸ روی متابولیسم آراشیدونیک و تولید پروستاگلاندین مؤثر خواهند بود. یکی از داروهای جدیدی که در حال حاضر برای پیشگیری از زایمان زودرس در حال بررسی است، آنتاگونیست انترلوکین ۱ و مهارکننده تریپسین ادراری می‌باشد.

دیده می‌شوند، اثر این داروها تا حدودی اختصاصی‌تر خواهد بود. از عوارض جانبی آتوسیبیان می‌توان تهوع، استفراغ، سردید و درد قفسه سینه را نام برد.

سایر عوامل توکولیتیک پروژسترلون

پروژسترلون بطور کلاسیک مهار کننده انقباضات عضله صاف رحمی است. با اینحال شواهد تأثیر آنرا در پیشگیری از زایمان زودرس تأیید نمی‌کنند. امروزه پروژسترلون برای جلوگیری از زایمان زودرس استفاده نمی‌شود.

اتانول

صرف اتانول به علت عوارض جانبی شدید بر روی مادر و جنین به کلی کنار گذاشته شده است.

دیازوکساید

دیازوکساید دارویی قوی در کاهش فشار خون است که از طریق تأثیر بر آدنیلات سیکلаз عمل می‌کند. اثرات آن همچون بتامیمتیک‌ها می‌باشد. این دارو به علت عوارض جانبی قلبی - عروقی و تأثیرش در متابولیسم کربوهیدرات نباید در پیشگیری از زایمان زودرس بکار رود.

عوامل بی‌هوش کننده

آتئر (Aether) و فلوتون (Fluothane) در گذشته برای درمان زایمان زودرس بکار گرفته شده‌اند.

منبع:
Holleboom C.A.G Pharmacological Intervention In Preterm Labour. Firsted. Alblasserdam - Javeka b.v.
- The Netherlands Oct. 1996. PP : 32 - 48

