

جنبه‌های فارماکولوژیکی داروهای کلسیم آنتاگونیست

ترجمه: دکتر فرشاد روشن ضمیر
گروه فارماکولوژی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

خلاصه:

کلسیم آنتاگونیستها را برای طیف گسترده‌ای از اختلالات قلبی - عروقی منجمله آنژین صدری، انفارکتوس میوکارد، آترواسکلروز و پرفشاری خون بکار می‌برند. در سطح سلولی این داروها مقدماتاً با محدود کردن ورود یون کلسیم از طریق کانالهای کلسیم حساس به ولتاژ عمل می‌کنند. این عمل در خاصیت ضد آتروژنی این داروها و نیز توانایی آنها در کاهش فشار خون سیستولی و دیاستولی و حفاظت از قلب مشارکت دارد.

اثرات محافظت از قلب آنتاگونیستهای کلسیم یک پدیده پیچیده است که بایستی آنرا بعنوان پیامد فوری انسداد کانال کلسیم و کاهش کلسیم سیتوزولی مورد توجه قرار داد، مزایای دیرپای این داروها نیز بر محافظت عروق و بهبود عملکرد دیاستولی بطن چپ اشاره دارد.

فارماکولوژیکی که نه تنها کارایی ضد فشار خونی داشته باشند بلکه مرگ و میر ناشی از اختلالات قلبی - عروقی را کاهش دهند، در جریان باشد.

تا قبل از سالهای اخیر بتا - بلاکرها و مدرها تنها داروهایی بودند که به عنوان داروهای خط اول درمان در بیماران گرفتار پرفشاری خون

اینک روشن شده است که بروز نارسایی احتقانی قلب (CHF)، بیماری شریانهای محیطی، نارسایی کلیه، سکته مغزی و بیماری کرونرهای قلب معمولاً در مبتلایان به پرفشاری خون رایج‌تر است تا در افرادی که فشار خونشان عادی است. بنابراین تعجب آور نخواهد بود که تلاشی مستمر برای گسترش عوامل

توصیه می‌شدند. این درمانها نشان دادند که به نحو محسوسی در کاهش وقوع حوادث قلبی - عروقی سودمند می‌باشند. مسددهای گیرنده‌های آلفا، داروهایی با اثرات مرکزی، مهار کننده‌های آنزیم مبدل (ACE) و آنتاگونیستهای کلسیم اینک در دسترس بوده بطور معمول مورد استفاده بیماران فشار خونی قرار می‌گیرند. البته مصرف پاره‌ای از این داروها با بروز عوارض جانبی همراه است مثلاً مدرها اثرات نامطلوبی روی میزان لیپیدهای پلاسما و میزان اسید اوریک آن خواهند داشت ضمن آنکه ممکن است تحمل به گلوکز را کاهش و مقاومت به انسولین را افزایش دهند و بالاخره زمینه بروز آریتمی را مساعد نمایند. مسددهای گیرنده‌های آلفا ممکن است موجب افت فشار خون به علت تغییر وضعیت شده و مهار کننده‌های ACE می‌توانند موجب بروز یک سرفه محرک شوند.

❖ ناکافی بودن خون رسانی به عضله قلب، ماشه چکان سلسله وقایعی می‌شود که اگر ادامه آنها اجازه داده شود، سرانجام به مرگ سلول و نکروز بافت منجر خواهند شد. 66

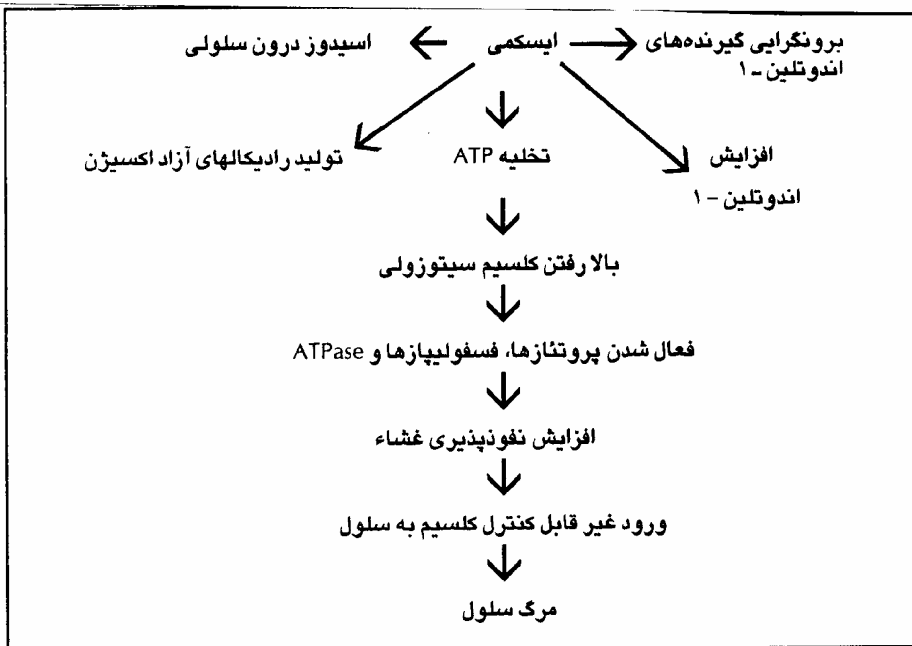
بتا - بلاکرها نیز موجب بروز عوارض جانبی متعددی می‌شوند: افزایش سطح سرومی کلسترول، افزایش میزان گلوکز پلاسما و تقویت حساسیت به انسولین. تمامی این عوارض ممکن است نهایتاً سودمندیهای دارو در زمینه کاهش فشارخون را مورد تردید قرار دهند. اخیراً توجهات معطوف به مزایای استفاده از

کلسیم آنتاگونیستها برای کنترل فشار خون بیماران گردیده است. بنظر می‌رسد که کلسیم آنتاگونیستها درمانی منطقی و انتخابی به شمار آیند که علت این امر پاتوفیزیولوژی فشار خون اولیه و افزایش یون کلسیم سیتوزولی در سلولهای عضله صاف عروق است.

❖ میزان افزایش کلسیم سیتوزولی ممکن است تعیین کننده این امر باشد که آیا بافت ایسکمیک با برخورداری از جریان خون بهبود پیدا کند، یا اینکه دچار نکروز شده و بمیرد. 66

معمولاً در پاسخ به عوامل تنگ کننده عروق، کلسیم داخل سلولی زیاد می‌شود. سلولهای عضله صاف عروق حاوی کانالهای کلسیم حساس به ولتاژ از نوع «L» می‌باشند که از ویژگیهای آنها طولانی‌تر کردن فعال شدن سلولهای عضلات صاف در حیوانات هیپرتانسیو می‌باشد، بنابراین دور از انتظار نیست که آنتاگونیستهای کلسیم عوامل مؤثر ضد فشار خون به شمار آیند. توانایی این داروها برای تأمین حفاظت اندامهای انتهایی در بیماران مبتلا به پر فشاری خون اخیراً مورد تأیید قرار گرفته است.

برای تجسم این امر ضروری است ملاحظه کنیم که چگونه آنتاگونیستهای کلسیم و بخصوص وراپامیل سبب ایجاد محافظت از قلب در برابر ایسکمی میوکارد، هیپرتروفی بطن چپ و صدمات آترواسکلروتیک عروقی می‌شوند که هر سه مورد نام برده از عمده‌ترین دشواری‌های پر فشاری خون به شمار می‌آیند.



(شکل ۱): چگونگی دخالت کلسیم در وقایع آغاز شده با ایسکمی که نهایتاً به نکروز بافت و مرگ سلول منجر می‌شود.

۱- آثار آنتاگونیست‌های کلسیم برای ایسکمی میوکارد

صرف نظر از علت، ناکافی بودن خون‌رسانی به عضله قلب، ماشه چکان سلسله وقایعی می‌شود که اگر ادامه آنها اجازه داده شود سرانجام به مرگ سلول و نکروز بافت منجر خواهند شد (شکل - ۱).

با توجه به اهمیت نقشی که کلسیم در ایسن وقایع ایفا می‌کند به نظر می‌رسد که آنتاگونیست‌های کلسیم به نحو بارزی دارای اثر انتخابی در کنترل فارماکولوژیکی بیماران گرفتار ایسکمی میوکارد باشند البته

نقش این داروها برای محافظت قلب در برابر ایسکمی پیچیده‌تر از این مسائل بوده نیاز به تعمق در جنبه‌های زیر را دارد:

- ۱- اثر مستقیم آنها روی میوکارد
- ۲- اثر آنها بر عروق کرونری
- ۳- پاسخهای سیستم اتونوم متعاقب تغییرات ایجاد شده در فشار خون سیلولی

۱-۱- میوکارد

آغاز گرایسکمی ممکن است تداوم اسپاسم کرونر، انسداد کرونر با لخته، پارگی و آشکار شدن پلاک چربی، تنگ شدن معبر شریانهای

کروندر (معمولاً به علت تشکیل ضایعات آترو اسکلروتیک) و یا عدم تناسب بار کاری قلب به تناسب میزان خون کروندرها (مثلاً در قلب بزرگ شده با شریانها کلسیفیه و ...) باشد. بهر حال فارغ از علت، توالی وقایع بیوشیمیایی در قلب به شرح زیر خواهد بود:

- تخلیه منابع انرژی غنی از فسفات و نیز پیش‌سازهای آنها
- اسیدی شدن محیط (به علت تجمع یونهای لاکتات و فسفات)
- بد عمل کردن رتیلولوم سارکوپلاسمیک
- برون‌گرایی (اکسترنالیزه شدن) گیرنده‌های آلفا و بتا آدرنرژیک و جایگاههای اتصال اندوتلین-۱
- تخریب سابتواسکلتون
- تولید رادیکالهای آزاد
- رهش کاتکول آمینهای درون‌زاد ذخیره‌ای
- بالا رفتن میزان کلسیم سیتوزولی

99 علاوه بر اثر محافظت از قلب، آنتاگونیست‌های کلسیم با کند کردن ورود کلسیم اثر متسع کننده بر عروق کروندر اعمال می‌کنند. 66

میزان افزایش کلسیم سیتوزولی ممکن است تعیین کننده این امر باشد که آیا بافت ایسکمیک با برخورداری از جریان خون بهبود پیدا کند، یا اینکه دچار نکروز شده و بمیرد.

با بهره‌گیری از طیف‌سنجی NMR و معرفهای حساس به کلسیم نشان داده‌اند که افزایش کلسیم سیتوزولی در اوائل بروز ایسکمی رخ می‌دهد. مهمترین منبع تأمین

این کلسیم مازاد رتیلولوم سارکوپلاسمیک (RS) است که در شرایط عادی محل ذخیره‌سازی و نگهداری کلسیم اضافی داخل سلولی است، حسب نیاز بارها یا جمع کردن کلسیم انقباض یا شل شدن عضله واقع می‌گردد. در مورد اینکه ایسکمی چگونه قادر به صدمه زدن به عملکرد عادی سلول می‌شود سه دلیل ذکر شده است:

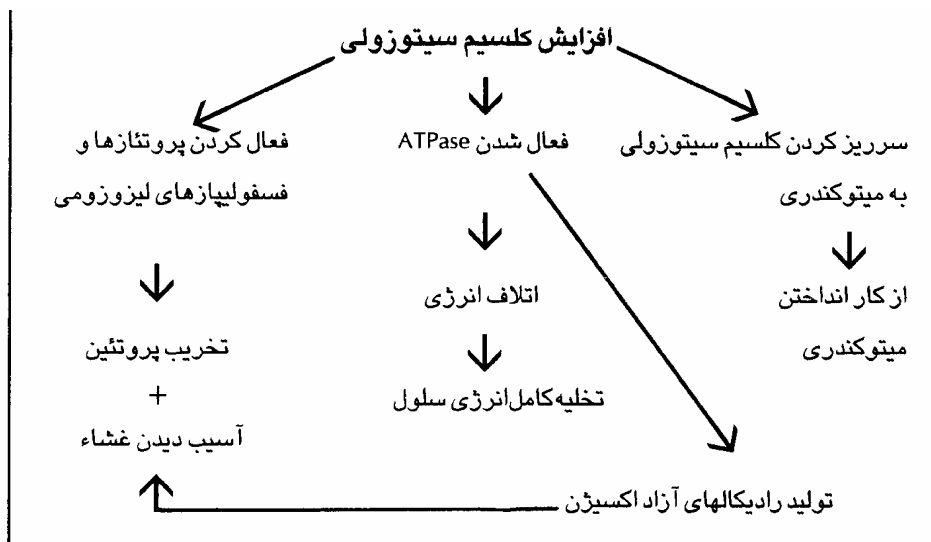
الف) رتیلولوم سارکوپلاسمیک نیاز به انرژی (ATP) دارد تا کلسیم‌های مازاد را از سیتوزول جمع‌آوری نماید، اینکار توسط پمپ کلسیم انجام می‌گیرد. در شرایط ایسکمی ظرفیت میوکارد برای تولید مجدد ATP به سرعت کاهش پیدا می‌کند زیرا مسیرهای متابولیکی درگیر نیاز به مقادیری سوسترا و اکسیژن دارند که هنگام ناکافی بودن جریان خون کروندر قادر به تأمین آن نیستند.

ب) انفارکتوس موجب ترغیب به بالا رفتن سطح اندوتلین-۱ در پلاسما می‌شود. این ماده آزاد شدن کلسیم از RS را از راه فعال‌سازی مسیر نشانه‌پردازی (IP₃) انجام می‌دهد.

ج) ایسکمی اثر مستقیمی بر کانالهای رها کننده کلسیم در RS دارد. با ایسکمی زمان بازماندن این کانالها طولانی می‌شود.

بنابر دلایل فوق است که گفته می‌شود RS منبع اصلی کلسیمی است که به صورت آزاد در سیتوزول میوکارد و در حین آغاز حوادث ایسکمیک حضور دارد.

میتوکندری و جدا شدن کلسیم از پروتئین‌هایی که کلسیم را به خود می‌گیرند نیز ممکن است از منابع تأمین این کلسیم به شمار آمده در افزایش اولیه کلسیم سیتوزولی هنگام ناکافی بودن جریان خون کروندری مشارکت داشته باشند.



(شکل - ۲): پیامدهای افزایش کلسیم سیتوزولی

غیر قابل کنترل یونها از میان غشاء سارکولما بشوند.

تحریک تولید رادیکال آزاد اکسیژن نیز ممکن است دارای آثار زیان باری باشد. این رادیکالها، متابولیت‌هایی فوق‌العاده راکتیو هستند که اگر اجازه تجمع به آنها داده شود ممکن است از طریق پراکسیده کردن چربیهای موجود در غشاء موجب وارد شدن آسیب به غشاء بشوند. حاصل پراکسیده شدن چربیها از دست رفتن یک دستی غشاء خواهد شد. به نکات زیر باید توجه نمود:

۱- تولید رادیکال آزاد اکسیژن تحت شرایط ایسکمیک تقویت می‌شود.

۲- مسیرهای پاکسازی کننده وابسته از دست می‌روند.

۳- این رادیکالها خصوصاً در حضور کلسیم به نفوذپذیرتر کردن غشاء تمایل دارند.

در حضور کلسیم افزایش یافته سیتوزولی

جدا شدن کلسیم از پروتئینهای کلسیم‌پذیر محتملاً ناشی از شرایط اسیدی موجود در بافت است که در جریان متابولیسم بیهوازی رخ می‌دهد.

۱-۱-۱- پیامدهای افزایش کلسیم (+ Ca) پیامدهای بالا رفتن کلسیم سیتوزولی چندگونه است. وقایعی را که می‌توان عمدتاً به این امر نسبت داد عبارت است از فعال شدن پروتئازها و فسفولیپازهای وابسته به کلسیم، تحریک تولید رادیکالهای آزاد اکسیژن، اتلاف (مصرف) انرژی (که مستلزم فعال شدن پنهان ATPase است) و بالاخره بالا رفتن کشش استراحتی پایان دیاستولی است. هر یک از این وقایع می‌تواند نکره‌ز بافتی و مرگ سلول را شتاب ببخشد. فعال شدن پروتئازها و فسفولیپازهای حساس به کلسیم ممکن است پاره شدن غشاء سلول را تسریع نموده منجر به انتقال

تخلیه بطن‌ها ناکافی بوده برقراری جریان خون کافی در کرونرهای گشاده کاهش پیدا می‌کند.

۱-۱-۲- آثار کلسیم آنتاگونیست‌ها

براساس اطلاعاتی که ارائه شد پی بردن به چگونگی محافظت قلب گرفتار ایسکمی توسط کلسیم آنتاگونیست‌ها دشوار نخواهد بود. این گروه از داروها دارای ویژگیهای زیر هستند:

- اتساع کرونرها
 - کاهش مقاومت عروق محیطی (که منجر به کاهش کار قلب می‌شود).
 - کندکردن مصرف ATP (حفظ انرژی سلولی)
 - انسداد کانالهای کلسیم حساس به ولتاژ و کند کردن افزایش اولیه کلسیم سیتوزولی
 - جلوگیری از تجمع پلاکتها
 - خنثی کردن آثار انقباضی اندوتلین - ۱ بر روی کرونرها
 - و بالاخره محافظت قلب در برابر پراکسیده شدن چربیها به علت تأثیر رادیکالهای آزاد.
- بنابراین از یک دیدگاه صرفاً نظری، آنتاگونیستهای کلسیم بایستی موجب ایجاد محافظت از قلب بشوند. واپامیل بیش از سایر داروهای هم گروهش دارای توانایی محافظت از میوکارد در برابر پیامدهای ناشی از کاهش ناگهانی جریان کرونری است. مهمترین یافته‌های تجربی در این مورد عبارت هستند از:
- آهسته کردن میزان مصرف ATP
 - کند کردن افزایش کلسیم سیتوزولی در مرحله ایسکمی

■ بهبود اعاده عملکرد

■ تثبیت توزیع گیرنده‌های غشایی مثل حفظ گیرنده‌های اندوتلین - ۱ (در جریان ایسکمی

این گیرنده اکسترنالیزه شده در غشاء ظاهر می‌شود. با استفاده قبلی از کلسیم آنتاگونیست‌ها این عمل کاهش چشمگیری پیدا خواهد کرد).

۲-۱- عروق کرونر

علاوه بر اثر محافظت از قلب، آنتاگونیستهای کلسیم با کند کردن ورود کلسیم (از طریق کانالهای حساس به ولتاژ) اثر متسع کننده بر عروق کرونر اعمال می‌کنند.

۳-۱- سیستم عصبی خودمختار

اثر کلسیم آنتاگونیست‌ها بر سیستم عصبی خودمختار بایکدیگر متفاوت است. ترکیباتی که اثر انتخابی بر عروق داشته و ضمناً فاقد اثر بر هدایت دهلیزی بطنی باشند ممکن است موجب افزایش جبرانی ضربانات قلب را فراهم آورند. بهرحال کلسیم آنتاگونیست‌هایی که آغاز اثرشان آهسته است فاقد این اثر بر روی ضربانات قلب هستند زیرا بارو-رسپتورها زمان کافی برای تنظیم مجدد سطح کاهش یافته فشار خون را دارند.

کلسیم آنتاگونیست‌هایی که به گونه‌ای انتخابی بر بافتهای غیر عروقی اثر می‌کنند (وراپامیل، دیلتیازم) موجب افزایش جبرانی ضربانات قلب نمی‌شوند زیرا آنها هدایت دهلیزی - بطنی را آهسته می‌کنند. این امر احتمالاً بازده بالینی متفاوت آنها را توجیه می‌کند هنگامی که آنها را برای کنترل بیماران گرفتار بیماریهای ایسکمیک قلب بکار برده نتیجه را با هم مقایسه می‌کنند.

۲- آثار آنتاگونیستهای کلسیم روی

هیپرتروفی قلبی ناشی از پرفشاری خون

به عنوان یک قاعده کلی، آنتاگونیستهای

آن بهبود پیدا می‌کند. تقویت کاهش در هیپرتروفی بطن چپ کاملاً قابل توجه است.

۳- آثار آنتاگونیستهای کلسیم روی عروق کرونر

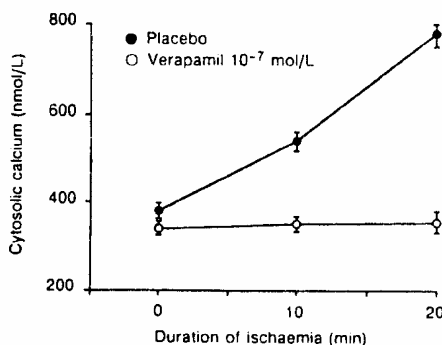
داروهای این گروه و از آن جمله وراپامیل دست کم دارای دو اثر عمده مستقیم روی عروق کرونری است:

اولاً همانگونه که Fleckenstein در ۱۹۷۰ نشان داد این عوامل مستقیماً کرونرها را متسع می‌کنند که این اثر را می‌توان بطور مستقیم به توانایی کلسیم آنتاگونیستها در ممانعت از ورود کلسیم به داخل سلولهای عضله صاف از طریق کانالهای حساس به ولتاژ نسبت داد. ثانیاً همانگونه که از مطالعات حیوانی و انسانی حاصل شده تجویز طولانی مدت کلسیم آنتاگونیستها دارای اثرات مہاری اثبات شده‌ای روی رشد ضایعات جدید آتروژنیک است. مکانیسمهای ملکولی درگیر در این زمینه می‌تواند شامل مهار چسبیدن لکوسیتها، کند شدن تکثیر سلولهای عضله صاف و مهاجرت آنها، مهار تجمع پلاکتها و کند کردن ذخیره‌سازی استرهای کلاسترول باشد بنابراین اثرات محافظت از قلب کلسیم آنتاگونیستها صرفاً حاصل کاهش فوری مصرف اکسیژن توسط قلب نمی‌باشد. روشن است که مزایای دراز مدت مصرف کلسیم آنتاگونیستها مثل کاهش هیپرتروفی قلبی و آهسته کردن میزان رشد صدمات آتروژنیک نیز واجد اهمیت است.

منبع:

Naylor W.G. Pharmacological aspects of calcium Antagonism. Short term and Long term Benefits. Drugs 46 (Suppl. 2): 40 - 47 1993

کلسیم موجب بهبود اکسیژن رسانی میوکارد از طریق کاهش بار قلب، افزایش جریان خون کرونری و کاهش مصرف اکسیژن توسط قلب می‌شوند. با وجود این کلسیم آنتاگونیستهایی که موجب افزایش جبرانی ضربانات قلب می‌شوند معمولاً در مقایسه با آنهایی که ضربانات قلب را آهسته می‌کنند اثر کمتری در بهبود اکسیژن گیری عضله قلب داشته‌اند.



شکل ۳- اثر وراپامیل بر روی افزایش کلسیم سیتوزولی متعاقب ایسکمی. این یافته حاصل تجربه بر قلب ایزوله موش است که در آن با انسداد کرونر، ایسکمی ایجاد شده است.

سایر آثار کلسیم آنتاگونیستها از قبیل توانایی در کاهش هیپرتروفی بطن چپ تنها پس از مصرف طولانی مدت این داروها قابل مشاهده و ملاحظه‌اند. اخیراً هیپرتروفی بطن چپ به عنوان یک عامل عمده خطر قلبی - عروقی تعیین شده است (به خصوص در بیماران مبتلا به پرفشاری خون).

بنابراین توانایی کلسیم آنتاگونیستها در کاهش توده بطنی در بیماران هیپرتانسیو (هم در مدل‌های حیوانی پرفشاری خون و هم در بیماران) بایستی حامل مزایایی بوده باشد. علاوه بر کاهش توده بطنی، پر شدن بطن و قدرت انقباض