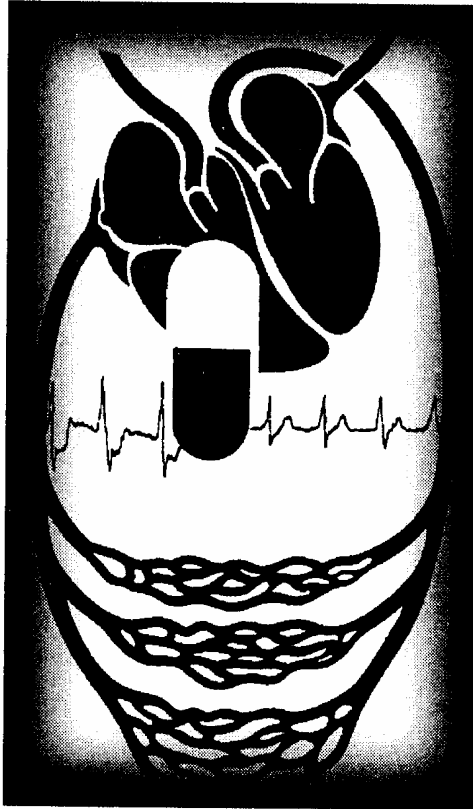


اتاکوئیدها و آنتاگونیست‌های آنها



دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه:

موضوع اتاکوئیدها (Autacoids) و آنتاگونیست‌های آنها، آنچنان موضوع پر مطلب و گسترده‌ای است که می‌تواند کتابی چند صد

صفحه‌ای را تشکیل دهد. از آنجائیکه هدف این مقاله، نگرش مجدد به موضوع بوده و جنبه بازآموزی این مطلب را دارد، در اینجا تا حد امکان موضوع را خلاصه کرده و به نکات مهم و

تا حد امکان کاربردی در این زمینه اشاره خواهیم نمود.

از لحاظ تعریف اتاکوئیدها موادی هستند که در یک ناحیه معمولاً در پاسخ به آسیب بطور موضعی سنتز شده و عمل می‌کنند. اتاکوئیدها در حالت طبیعی مثل مواد موجود در خون موسوم به هورمونها عمل نمی‌کنند. اتاکوئیدها انواع مختلف داشته و عمدتاً نقش پاتولوژیک ایفا می‌کنند و اثرات فیزیولوژیک اغلب آنها ناشناخته است. اتاکوئیدها در بافت‌های ویژه‌ای جریان خون و یا اعمال ترشحی را تنظیم می‌کنند.

بعضی از آنتاگونیستهای اتاکوئیدها، داروهای هستند که سنتز، آزاد شدن و یا اثرات آنها روی گیرنده‌های موجود در بافت‌های مختلف را خنثی می‌کنند.

تقسیم‌بندی اتاکوئیدها

- آمینهای بیوزنیک مثل هیستامین و سروتونین (۵- هیدروکسی تریپتامین، 5HT)
- اتاکوئیدهای مشتق از فسفولیپید

الف - ایکوزانوئیدها شامل پروستاگلاندین‌ها (PGs)، لوکوترین‌ها (LTs) و ترومبوکسان‌ها

ب - فاکتور فعال کننده پلاکت (PAF)

- پلی‌پپتیدها مثل آنژیوتانسین و کاپینین‌ها

توجه خوانندگان را باین نکته جلب می‌کنیم که در این مقاله همه اتاکوئیدها بحث نخواهند شد و می‌توان برای بدست آوردن اطلاعات درباره موادی چون VIP (پلی‌پپتید روده‌ای موثر بر عروق) و سایتوکین‌ها به کتابهای استاندارد

فارماکولوژی مراجعه نمود.

آمینهای بیوزنیک

هیستامین: هیستامین اثرات خود را با تحریک گیرنده‌های هیستامینی در بدن ایجاد می‌کند که سه نوع از آنها با سامی H_1 ، H_2 و H_3 - رسپتورها شناسائی شده‌اند.

تحریک H_1 - رسپتورها باعث انقباض عضله صاف راه‌های هوایی و روده، گشاد شدن شریانهای کوچک و وریدها، افزایش نفوذپذیری مویرگها و خارش می‌شود.

تحریک H_2 - رسپتورها باعث ترشح اسید معده و گشاد شدن عروق می‌شود.

H_3 - رسپتورها بصورت گیرنده‌های پیش سیناپسی روی اعصاب قرار داشته و آزاد شدن ناقل‌های شیمیائی را تعدیل می‌کنند. این گیرنده‌ها بعنوان مثال آزاد شدن استیل کولین از انتهای اعصاب کولینرژیک ریه را کاهش می‌دهند.

●● اتاکوئیدها موادی هستند که معمولاً در پاسخ به آسیب در یک ناحیه بطور موضعی سنتز شده و عمل می‌کنند. ●●

۲ - متیل هیستامین سردسته آگونیستهای گیرنده‌های H_1 ، ۴ - متیل هیستامین و ایمپرومیدین سردسته آگونیستهای گیرنده‌های H_2 و α متیل هیستامین سردسته آگونیستهای گیرنده H_3 هستند.



(۱) هیستامین -N- متیل ترانسفران که روی هیستامین اثر کرده و آنرا تبدیل به -N- متیل هیستامین می‌کند و (۲) دی‌آمین‌اکسیداز (هیستامیناز) که روی هیستامین اثر کرده و ایجاد ایمیدازول استیک اسید می‌کند. شکل (۱) سنتز و متابولیسم هیستامین را نشان می‌دهد.

مکانیسم‌های آزاد شدن هیستامین:

الف - آسیب فیزیکی: گرما، سرما یا تروما می‌توانند مست‌سل‌ها را ترکانده و باعث آزاد شدن هیستامین شوند. به‌علاوه آزاد شدن هیستامین یکی از اجزاء مهم واکنش فیزیولوژیکی (اریتم، درد و خارش) در مقابل سموم حشرات یا حیوانات است.

ب - آزاد شدن سریع در اثر واکنش ایمنی: وقتی مست‌سل‌ها یا بازوفیل‌های متصل شده به ایمنوگلوبولین E (IgE) در معرض آنتی‌ژن قرار گیرند، مست‌سل‌ها یا بازوفیل‌ها دگرانوله شده و هیستامین آزاد می‌شود.

ج - آزاد شدن ناشی از دارو: داروها، بویژه بازوهای قوی (مثل مورفین، پلی‌میکسین، توبوکورارین) قادر به تحریک آزاد شدن هیستامین هستند، ولی این آزاد شدن مستلزم دگرانوله شدن یا آسیب مست‌سل نیست. این داروها برای اتصال به محل‌های اتصالی با هیپارین، رقابت می‌کنند.

اثرات فارماکولوژیک هیستامین:

در دستگاه قلب عروق، هیستامین با گشاد کردن

بیوسنتز، ذخیره‌سازی و متابولیسم هیستامین:

هیستیدین موجود در غذا توسط L-هیستیدین دکربوکسیلاز به هیستامین تبدیل می‌شود. غلظت و سرعت سنتز هیستامین از بافتی تا بافت دیگر متفاوت است.

هیستامین در بافت‌های بدن وسیعاً منتشر است و بدو صورت یعنی هیستامین متصل و آزاد وجود دارد.

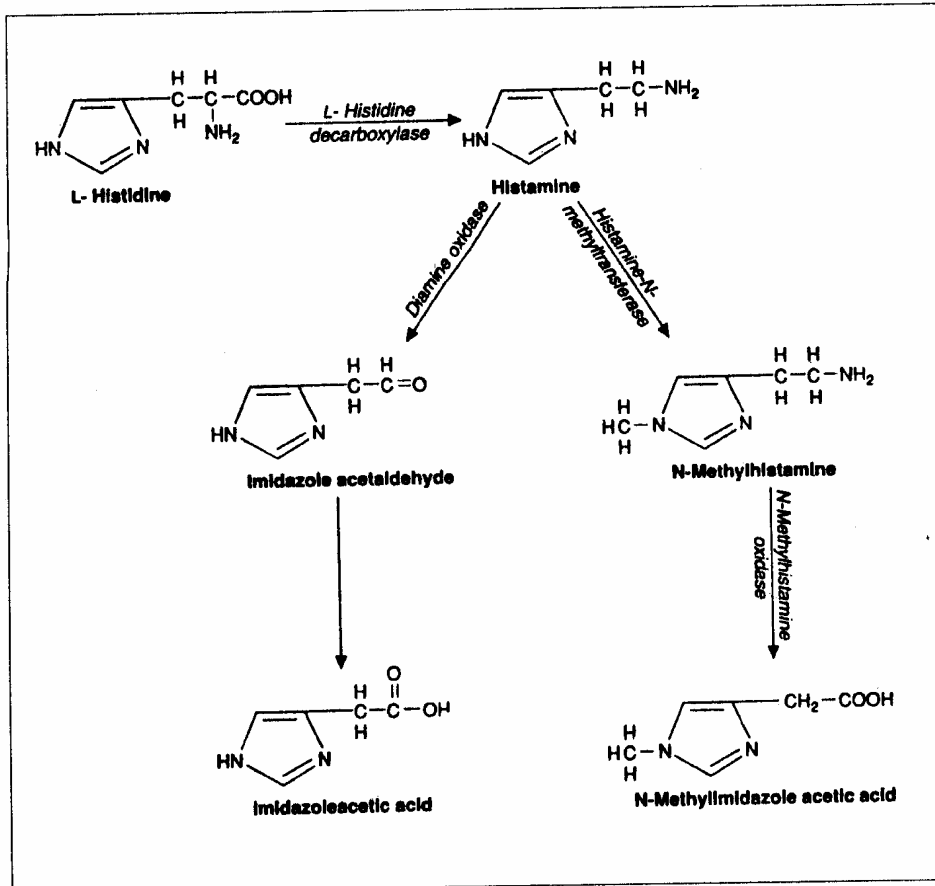
هیستامین متصل (Bound histamine): مقدار هیستامین موجود در بسیاری از بافتها با تعداد مست‌سل‌ها و بازوفیل‌های موجود در آنها بستگی دارد. گرانولهای ذخیره‌ای مست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها حاوی هیستامین در حالت کمپلکس با هیپارین سلفات و کوندروئیتین سلفات E است.

سرعت سنتز هیستامین و ترن‌اور آن در مست‌سل‌ها آهسته می‌باشد. بیشتر هیستامین بدن در ریه‌ها، پوست و مخاط روده ذخیره می‌شود و پاسخ‌های آلرژیک در پوست و ریه‌ها تا حدودی مربوط آزاد شدن هیستامین می‌باشد. غذا و تحریک عصب واگ می‌تواند هیستامین را از سلولهای مخاط معده آزاد کند که این هیستامین ترشح اسید معده را آغاز می‌کند.

هیستامین آزاد (Free - histamine):

هیپوتالاموس شامل هیستامین است که بعنوان یک ناقل عمل می‌کند. دو آنزیم در متابولیسم هیستامین دخالت می‌کنند:

شریانهای کوچک، مویرگها و وریدها فشارخون را کاهش می دهد.
 فشارخون می شود. هیستامین موجب افزایش نفوذپذیری مویرگها شده و در نتیجه مایع و پروتئین از غشاء در قلب، نیروی انقباضی قلب و تعداد



شکل ۱- سنتز و متابولیسم هیستامین

ضربانات قلب را افزایش می دهد. این اثرات با تحریک گیرنده های H_1 و H_2 ایجاد می شوند. کاهش مقاومت محیطی نمی تواند به افزایش برون ده قلب غلبه کند و لذا هیستامین باعث افت پایه گذشته و ایجاد خیز می کند.
 در دستگاه تنفس: (۱) تحریک H_1 -رسپتورها باعث انقباض عضله صاف راههای تنفسی در



مربوط به افزایش نفوذپذیری مویرگها و ایجاد ادم است). (۲) درد و خارش: هیستامین با تحریک گیرنده‌های H_1 موجود روی انتهای اعصاب حسی، ایجاد درد و خارش می‌کند.

موارد کاربرد درمانی هیستامین

هیستامین فسفات بخاطر اثرات جانبی مشخصی که ایجاد می‌کند معمولاً بعنوان یک ابزار تشخیصی مورد استفاده قرار نمی‌گیرد ولی آنالوگهای هیستامین مثل بتازول، بخاطر اینکه برای تحریک ترشح اسید معده ده برابر انتخابی تر از ایجاد گشادی عروق عمل می‌کند گاهی به منظور تشخیصی (مثل تست کردن ترشح اسید معده) بکار می‌روند. جدول (۱) نشان‌دهنده یک‌نگرش کلی بر فارماکولوژی هیستامین است.

آنتاگونیستهای هیستامین:

سه نوع از این داروها مطرح هستند:

(۱) آنتاگونیستهای گیرنده‌های هیستامینی

(۲) مهارکننده‌های آزادشدن هیستامین

(۳) آنتاگونیستهای فیزیولوژیک هیستامین

۱- آنتاگونیستهای گیرنده‌های هیستامینی:

آنتاگونیستهای هیستامین که کاربرد بالینی

دارند شامل آنتاگونیستهای H_1 -رسپتورها

(H_1 بلاکرها) و آنتاگونیستهای H_2 -رسپتورها

(H_2 بلاکرها) هستند. آنتاگونیستهای

اختصاصی H_2 -رسپتور مثل تیوپرامید نیز

ساخته شده ولی در حال حاضر مورد مصرف

اغلب جانداران می‌شود (بجز گربه که در او فعال شدن این گیرنده‌ها و گیرنده‌های H_2 باعث گشاد شدن راههای هوایی می‌شود). افراد مبتلا به آسم، عموماً به هیستامین حساس‌تر هستند. (۲) هیستامین همچنین ترشح غده‌ای و ساخته شدن پروستاگلاندین‌ها را تحریک می‌کند.

99 سایمتیدین بخوبی از دستگاه گوارش

جذب می‌شود، ولی بخاطر داشتن

متابولیسم عبور اول شدید، بهره‌دهی

بیولوژیک آن حدود ۶۰ درصد است. 66

در بافت غده‌ای: (۱) هیستامین از طریق تحریک

گیرنده‌های H_2 موجود در روی سلولهای

اسیدساز باعث افزایش ترشح اسید معده و

پسین از مخاط معده می‌شود. (۲) هیستامین

همچنین آزادشدن کاتکول آمینها از مرکز غده

فوق کلیوی را افزایش داده و ترشح بزاق را

تحریک می‌کند.

در پوست: (۱) تزریق داخل پوستی هیستامین،

مثل آنچه که در نیش زدن توسط حشره ایجاد

می‌شود ایجاد پاسخ سه گانه می‌نماید که شامل

(الف) قرمز شدن (بعلت گشادشدن شریانهای

کوچک ناحیه تزریق) (ب) فلیر (Flare) که نتیجه

گشاد شدن شریانهای کوچک اطراف ناحیه

تزریق است. بنظر می‌رسد که فلیر نتیجه رفلکس

آکسون است زیرا بریدن اعصاب، رفلکس را از

بین می‌برد. (ج) برآمدگی در ناحیه تزریق (که



Histamine Receptors			
	H ₁	H ₂	H ₃
Agonists	←2-Methylhistamine→	←Histamine (of no clinical use)→ ←Betazole→ ←4-Methylhistamine→ ←Impromidine→	No therapeutic drugs yet available
Response	GI and bronchial smooth muscle (†) Small arteries (‡) Large arteries (†) Positive inotropic effect on heart Increased coronary blood flow Sedation Contraction of endothelial cells (increased vascular permeability)	Gastric acid secretions (†) Small arteries (‡) Positive inotropic effect on heart Increased heart rate Increased coronary blood flow Sympathetic nervous system transmission (‡)	Histamine, norepinephrine, serotonin, and acetylcholine release (‡)
Antagonists	←Pyrilamine→ ←Tripelemamine→ ←Chlorpheniramine→ ←Dimenhydrinate→ ←Diphenhydramine→ ←Promethazine→ ←Terfenadine→ ←Astemizole→	←Cimetidine→ ←Ranitidine→	No therapeutic drugs yet available

† = vasoconstriction, contraction, stimulation; ‡ = vasodilation, relaxation, inhibition; HR = heart rate.

جدول (۱): نگرش کلی بر فارماکولوژی هیستامین

داروهای آنتاگونیست هیستامین بودند که کشف شدند. جدول (۲) ساختمان عمومی H₁-بلاکرها و انواع آنها را نشان می‌دهد. از سردسته‌های این گروه از داروها می‌توان درمانی ندارند.

الف - آنتاگونیستهای گیرنده H₁: این داروها H₁-بلاکرها و گاهی آنتی‌هیستامین‌های کلاسیک نیز نامیده می‌شوند و اولین گروه از



خارش و واکنش‌های آلرژیک به داروها و نیز برای درمان آنافیلاکسی سیستمیک (در این مورد بعد از اپی‌نفرین مصرف می‌شوند) بکار می‌روند. (۲) برای جلوگیری از بیماری مسافرت از داروهائی چون دیفن‌هیدرامین، دیمهیدرینات، سایکلیزین و مکلیزین سودمند هستند. (۳) برای ایجاد تسکین روانی از پرومتازین و دیفن‌هیدرامین استفاده می‌شود که از قویترین ایجادکننده‌های خواب (Sleep - inducers) هستند. (۴) گاهی آنتی‌هیستامین‌ها بصورت قطره چشمی از طریق موضعی در التهاب ملتحمه آلرژیک بکار می‌روند مثل نافازولین + آنتازولین و آنتازولین سلفات + گزیلومتازولین هیدروکلراید.

●● سروتونین کاربرد بالینی ندارد، ولی تریپتوفان (پیش‌ساز سروتونین) به عنوان یک خواب‌آور بی‌ضرر مورد استفاده قرار می‌گیرد. ●●

اثرات جانبی H₁ - بلاکرها

یکی از اثرات جانبی مهم H₁ - بلاکرها ایجاد تضعیف سیستم عصبی مرکزی است که منجر به خواب آلودگی، چرت و آتاکسی می‌شود ولی با گذشت زمان این اثر می‌تواند کاهش یابد. این داروها در بعضی از نوع‌های حیوانی مثل اسب، با دوزهای بزرگ، برعکس، باعث تحریک سیستم عصبی می‌شوند. از اثرات جانبی دیگر

پیریل‌آمین، تری‌پلن‌آمین، کلرفنیرامین، دیمن هیدرینات و دیفن‌هیدرامین را نام برد. این داروها عمدتاً بطور رقابتی گیرنده H₁ را مهار می‌کنند. همه این داروها از راه خوراکی بخوبی موثرند و بیشتر آنها قادر به تحریک فعالیت سیستم سیتوکرم P ۴۵۰ کبدی هستند.

اثرات فارماکولوژیک H₁ - بلاکرها

H₁ - بلاکرها عضله صاف منقبض شده توسط هیستامین در راه‌های هوایی و روده را شل می‌کنند. باعث مهار شدن گشادگی رگ و نیز افزایش نفوذپذیری مویرگی حاصله از هیستامین می‌شوند. این داروها با جلوگیری از تحریک اعصاب حسی، خارش و احساس درد را مهار می‌کنند. بعضی از H₁ - بلاکرها اثر بیحس‌کنندگی موضعی قوی دارند که این خاصیت ممکن است در مهار شدن خارش و درد توسط آنها سهیم باشد. ایجاد تسکین روانی با H₁ - بلاکرها که از سد خونی مغزی عبور می‌کنند عادی بوده و غالباً بویژه در طول روز برای بیمار یک اثر نامطلوب است. داروهائی مثل ترفنادین و آستمیزول که از سد خونی مغزی عبور نمی‌کنند فاقد این خاصیت (تسکین روانی) هستند. بعضی از H₁ - بلاکرها مثل (دیفن‌هیدرامین و پرومتازین) دارای اثرات مشخص ضد‌موسکارینی هستند.

کاربردهای درمانی H₁ - بلاکرها: (۱) این داروها برای درمان آلرژی مثل کهیر، عطسه،



بهرحال در دوران حاملگی فقط باید در صورتی مصرف شوند که سودمندی آنها بیشتر از خطر احتمالی آنها روی جنین باشد.

آنتی‌هیستامینهای کلاسیک اثرات آنتی‌موسکارینی آنها است که ایجاد خشکی دهان و احتباس ادراری می‌کنند و باید در بیماران مبتلا به گلوکوم بازویه تنگ با احتیاط مصرف شوند.

آنتاگونیستهای H_1 - رسپتور یا H_2 - بلاکرها

مصرف H_1 - بلاکرهاى نسل اول مثل سایکلیزین و مکلوزین در حیوانات حامله

مهمترین این داروها که کاربرد بالینی دارند

Class	Substituent at X*	Typical Members	Comments
Ethylenediamines	N	Tripelennamine Pyrilamine	Moderate sedation
Phenothiazines	N	Promethazine	Strong sedation, antiemetic, antimuscarinic effects
Alkylamines	C	Chlorpheniramine	Slight sedation
Piperazines	C—N	Cyclizine Meclizine	Slight sedation, prevents motion sickness
Ethanolamines	C—O	Diphenhydramine Dimenhydrinate Carbinoxamine	Strong sedation, antiemetic, antimuscarinic effects
Piperidines	...	Terfenadine Astemizole	Low incidence of sedation
Other	...	Cyproheptadine	Moderate sedation

C = carbon; N = nitrogen; O = oxygen.

$$\begin{array}{c}
 R_1 \\
 \diagdown \\
 X-CH_2-CH_2-N \\
 \diagup \\
 R_2
 \end{array}
 \begin{array}{c}
 CH_3 \\
 \diagdown \\
 N \\
 \diagup \\
 CH_3
 \end{array}$$

جدول (۲): آنتاگونیستهای H_1 - رسپتورها

شامل سایمتیدین، رانی‌تیدین، فاموتیدین و نی‌زاتیدین هستند. این داروها اثر H_1 - بلاکری ندارند بلکه با مهار گیرنده‌های H_2 ، ترشح اسید معده را مهار می‌کنند. این داروها ترشح اسید

ناقص‌الخلقه‌زا بوده ولی این اثر در انسان تأیید نشده است. با H_1 - بلاکرهاى نسل دوم مثل ترفنادین و آستمیزول تجربه‌های حیوانی کمتر انجام شده و احتمالاً تراتورژن نمیباشند ولی

میری) و سیندرم زولینجر-الیسون مصرف می‌شود. سایمتیدین در هیپرتانسیون پورتال، جریان خون کبدی را کم می‌کند و خونریزی از واریس مری را کاهش می‌دهد.

۱- اثرات جانبی H_2 -بلاکرها

داروهای نسبتاً سالمی هستند. اثرات جانبی جزئی مثل اسهال، سرگیجه و درد عضلانی و بثورات پوستی گاهی دیده می‌شود. در موارد نادری ممکن است آسیب مغز استخوان و هپاتیت و آریتمی قلبی ایجاد کنند. دوز بزرگ سایمتیدین تزریقی در بیماران مبتلا به نارسائی کلیوی و کبدی می‌تواند هیپوتانسیون، کانفیوژن و عدم تعادل و اغما ایجاد نماید. سایمتیدین اثر آنتی-آندروژنی دارد و می‌تواند باعث کم شدن میل جنسی و ناتوانی جنسی، افزایش ترشح پرولاکتین و ژینکوماستی شود که پس از قطع مصرف آن، این اثرات برگشت‌پذیر هستند. سایمتیدین سیتوکروم $P 450$ کبدی را مهار می‌کند و لذا نیمه عمر داروهائی را که همراه سایمتیدین خورده می‌شوند و باید توسط این سیستم آنزیمی متابولیزه شوند (مثل دیازپام، تئوفیلین، پروپرانولول و وارفارین) افزایش می‌دهد. بقیه H_2 -بلاکرها این اثرات را ندارند.

۲- مهارکننده‌های آزادی هیستامین

کرومولین سدیم تنها داروی مشهور این گروه است که آزادشدن هیستامین و سایر اتاکوئیدها از مست‌سل‌ها را مهار می‌کند. این دارو گیرنده‌های H_1 و H_2 را مسدود

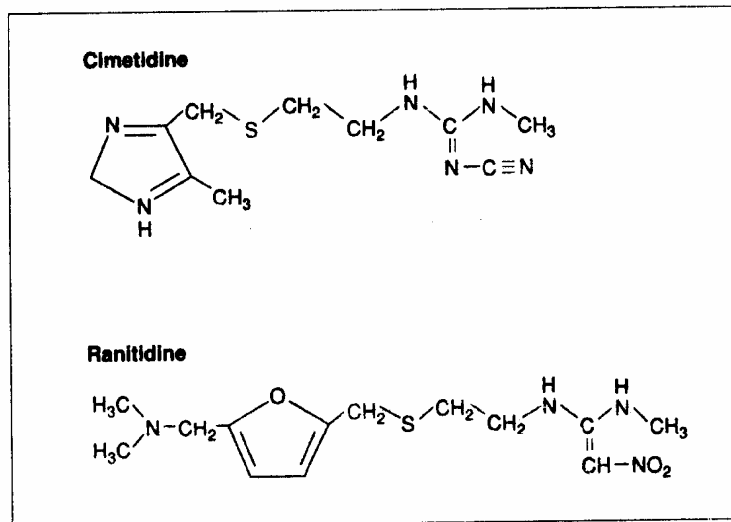
مسدود ناشی از هیستامین و گاسترین و استیل‌کولین و غذا را مهار می‌کنند و بهمین جهت H_2 -بلاکرها در درمان زخمهای گوارشی مصرف می‌شوند. از لحاظ ساختمان شیمیائی، همه این داروها دارای یک زنجیر جانبی متیل‌تیواتیل ($-CH_2-S-CH_2-CH_2-$) هستند که برای بلوکه کردن گیرنده H_2 ، ضروری است. یک حلقه پنج ضلعی قسمت دیگر ساختمان این داروها را تشکیل می‌دهد که در H_2 -بلاکرها مختلف، متفاوت است. مثلاً در سایمتیدین حلقه ایمیدازول، در رانیتیدین حلقه فوران و در فاموتیدین و نیزاتیدین حلقه تiazول وجود دارد. این داروها قدرت اثر متفاوت دارند (مثلاً رانیتیدین ۳ تا ۱۳ مرتبه قوی‌تر از سایمتیدین است) ولی فعالیت ذاتی آنها برابر است. این داروها آنتاگونیستهای رقابتی گیرنده‌های H_2 هستند.

سایمتیدین بخوبی از دستگاه گوارش جذب می‌شود ولی بخاطر داشتن متابولیسم عبور اول شدید، بهره‌دهی بیولوژیک آن حدود ۶۰ درصد است. از بین H_2 -بلاکرها، بهره‌دهی بیولوژیک نیزاتیدین بیشتر از بقیه است (۹۰٪).

این داروها تولید اسید معده را در شرایط بازال و نیز وقتی تولید اسید توسط غذا، فعالیت عصب واگ، پنتاگاسترین، گاسترین یا هیستامین تحریک می‌شود را کاهش می‌دهند. این داروها در درمان زخم معده، دوازدهه، گاستریت ناشی از دارو و استرس، ریفلاکس ازوفازال (درمان التهاب مری ناشی از برگشت محتویات معده به

هستند. این داروها با عمل کردن روی سیستم‌های فیزیولوژیک مخالف، اثر هیستامین را خنثی می‌کنند. این داروها بطور مستقیم یا غیرمستقیم آدرنوسپتورهای α و β را فعال کرده

نمی‌کند. کرومولین سدیم از روده جذب نمی‌شود و لذا از راه خوراکی کاربرد درمانی ندارد. این دارو برای پیشگیری از بروز حملات آسم و نیز برای درمان آسم مزمن مورد استفاده قرار



ساختمان شیمیایی دو داروی H₂ بلاکر

و فشار خون را بالا برده و راههای هوایی را گشاد می‌کنند.

سروتونین

سروتونین اثرات خود را در بدن از طریق تحریک گیرنده‌های اختصاصی خود ایجاد می‌کند و برای این آمین گیرنده‌های متنوع‌تری در مقایسه با سایر آمینهای بیوژنیک وجود دارد که مهم‌ترین آنها گیرنده‌های 5-HT₁ - 5-HT₂ , 5-HT₃ , 5-HT₄ , 5-HT₅ , 5-HT₆ ,

می‌گیرد. کرومولین سدیم از طریق استنشاق آئروسول یا پودر مصرف می‌شود. ضمناً قطره چشمی ۲ درصد آن بنام Opticrom برای پیشگیری از التهاب آلرژیک ملتحمه چشم و نیز بصورت قطره بینی جهت درمان رینیت آلرژیک مصرف می‌شود.

۳- آنتاگونیستهای فیزیولوژیک هیستامین

شامل داروهایی مثل اپی نفرین و افدرین



گردو، آلو، آناناس، گوجه‌فرنگی وجود دارد. سروتونین توسط منوآمین اکسیداز (MAO) دآمینه شده و تبدیل ۵- هیدروکسی ایندول استالید می‌شود که این ماده اکسیده شده و تبدیل به ۵- هیدروکسی ایندول استیک اسید (5HIAA) می‌شود. در سیندرم کارسینوئید که سوموری از سلولهای آنتروکرومافین مخاط دستگاه گوارش است و سروتونین ترشح می‌کند، از میزان دفع روزانه 5HIAA، برای تشخیص تومور کارسینوئید استفاده می‌شود ولی بیمار نباید قبل از تست از میوه‌های حاوی 5HT مثل موز خورده باشد.

اثرات فارماکولوژیک سروتونین: سروتونین بسته به نوع بستر عروقی و نوع جاندار می‌تواند ایجاد گشادی یا تنگی در عروق بکند. در انسان بدنبال یک افزایش فشارخون که مربوط به تنگ شدن عروق است با کمی تأخیر باعث پائین آمدن فشارخون می‌شود که مربوط به گشاد شدن عروق خونی عضلات اسکلتی است و تأخیر مربوط به این است که بیشتر این اثر در رابطه با آزاد شدن یک ماده گشادکننده (اکسیدنیتریک یا EDRF) می‌باشد. فلاشینگ یا برافروختگی ناشی از 5HT در انسان مربوط به تنگ شدن وریدها و در نتیجه پرخون‌تر شدن مویرگها است. در سیستمهای مختلف مثل راههای هوایی، رحم و دستگاه گوارش، عضله صاف توسط سروتونین منقبض می‌شود. سروتونین می‌تواند با تحریک انتهای اعصاب حسی ایجاد درد و خارش کند. سروتونین اثرات دیگری مثل تنظیم حرکات

، 5HT₇ - 5 هستند که در بعضی موارد، زیر گروههای مختلف نیز برای هر گیرنده شناسائی شده است (مثل 5HT_{1a}، 5HT_{1b} و ...)

۹۹ آنژیوتانسین‌ها، پلی‌پپتیدهایی هستند که فشار خون را افزایش می‌دهند. ۶۶

بیوسنتز، ذخیره‌سازی و متابولیسم سروتونین

تریپتوفان هیدروکسیلاز با اثر روی تریپتوفان موجود در غذا آنرا تبدیل به ۵- هیدروکسی تریپتوفان می‌کند و L- آروماتیک اسید دکربوکسیلاز با تاثیر روی این ماده حد واسط، آنرا تبدیل به سروتونین یا ۵- هیدروکسی تریپتامین می‌کند. در سیستم عصبی مرکزی، سروتونین ساخته شده و ذخیره می‌شود و در آنجا بعنوان یک ناقل عمل می‌کند. اعصابی که ناقل آنها سروتونین است بنام اعصاب سروتونرژیک یا تریپتامینرژیک نامیده می‌شوند. در دستگاه گوارش، سلولهای آنتروکرومافین، تقریباً ۹۰ درصد سروتونین بدن را ذخیره می‌کنند. نقش 5HT در دستگاه گوارش دقیقاً معلوم نیست ولی ممکن است بعنوان یک هورمون موضعی (اتاکوئید) دستگاه گوارش دخیل باشد. پلاکت‌های خون نیز بطور فعالی سروتونین را برداشت و ذخیره می‌کنند ولی نقش آن در پلاکت‌ها شناخته شده نیست. سروتونین در میوه‌های مختلف مثل موز،

روده، تنظیم درجه حرارت بدن و خواب، حالت تهاجم (aggression)، درد، خلق و خو و عمل کرد آندوکراین، دخالت دارد. جسم‌های سلولی اعصاب سروتونرژیک در رافی‌نوکلئوس (Raphe Nucleus) هستند که این اعصاب در تنظیم درجه حرارت بدن، خواب، احساس درد و تنظیم فشارخون دخالت دارند. خراب کردن هسته‌های رافی، خواب و بویژه خواب REM را از بین می‌برد. سیستم مشبک فعال مسئول حالت بیداری است و اعصاب سروتونرژیک فعالیت این سیستم را کاهش می‌دهند و ایجاد خواب می‌کنند. کاربرد بالینی سروتونین: سروتونین کاربرد بالینی ندارد ولی تریپتوفان (پیش‌ساز سروتونین) بعنوان یک خواب‌آور بی‌ضرر مورد استفاده قرار می‌گیرد. اخیراً آگونیستهای سروتونین مورد مصرف درمانی پیدا کرده‌اند. مثلاً سوماتریپتان (Sumatriptan) که آگونیست گیرنده‌های $5HT_{1d}$ است عروق مغزی را منقبض کرده و در درمان میگرن حاد مصرف می‌شود زیرا در مرحله حاد میگرن، مقدار سروتونین در خون و پلاکتها کم می‌شود و مصرف آگونیستهای آن این کمبود را بر طرف می‌کند. این دارو بجای ارگوتامین در بیمارانی که مبتلا به بیماری ایسکمیک قلب هستند بکار می‌رود زیرا ارگوتامین در آنها ممکن است اسپاسم شریان کرونری ایجاد کند. بوسپیرون آگونیست دیگر سروتونین است که اخیراً بعنوان داروی ضد اضطراب مورد مصرف پیدا کرده است. این دارو آگونیست $5HT_{2a}$ پیش‌سیناپسی است و با

تحریک این گیرنده‌ها آزاد شدن 5HT را کاهش می‌دهد.

آنتاگونیستهای سروتونین

سیپروهپتادین ضمن H_1 - بلاکر بودن، آنتاگونیست گیرنده‌های 5HT است. متی‌سرجاید نیز آنتاگونیست 5HT می‌باشد. آنتاگونیستهای اختصاصی $5HT_2$ مثل کتانسیرین و ریتانسیرین ساخته شده‌اند. کتانسیرین ضمناً یک α بلاکر می‌باشد. این داروها می‌توانند در درمان اختلالات وازواسپاستیک مثل بیماری رینو (Raynaud's disease) سودمند باشند ولی این موضوع هنوز مورد بحث است. کتانسیرین در پائین آوردن فشارخون موثر است ولی معلوم نیست این اثر نتیجه بلوکه شدن گیرنده‌های $5HT_2$ است یا از اثر α -بلاکری دارو ایجاد می‌شود. این داروها در کنترل بعضی از علائم سیندرم کارسینوئید موثر هستند.

آنتاگونیستهای اختصاصی گیرنده‌های $5HT_3$ (اونداسترون، تروپی‌سترون و گرانی‌سترون) نیز ساخته شده‌اند و بعنوان ضد استفراغ بویژه استفراغ ناشی از شیمی درمانی سرطان مصرف می‌شوند. برای کسب اطلاعات بیشتر درباره این داروها به رفرنس شماره (۵) مراجعه فرمائید. داروهای دیگر مثل فنوتیازین‌ها، بوتیروفنونا و آلکالوئیدهای ارگو، پی‌زوتیفن و کتوتیفن نیز اثر آنتاگونیستی روی گیرنده‌های 5HT دارند. داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای با مهار



PLA2

اسیدآراشیدونیک + PAF - Lyso → فسفولیپیدغشاء (اسیل PAF)

اسیدآراشیدونیک در سه مسیر مختلف سه نوع ایکوزانوئید تولید می‌کند (شکل ۲)

الف - مسیر سایلکواکسیژناز که تولید PGs و ترومبوکسان‌ها را می‌کند.

ب - مسیر ۵-لیپواکسیژناز که لوکوترین‌ها (LTs) را تولید می‌کند.

ج - مسیر منواکسیژناز وابسته به سیتوکرم P ۴۵۰ که اپوکساید‌های مختلف مثل اپوکسی ایکوزاتترانوئیک اسید (5, 6 EETE) را سنتز می‌کند.

پروستاگلاندین‌ها و لوکوترین‌ها

پروستاگلاندین‌ها به ۱۰ گروه ملکولی ویژه از A تا I تقسیم می‌شوند که هر گروه با استخلاف‌های متصل به موقعیت‌های ۹ و ۱۱ حلقه سیکلوپنتان مشخص می‌شوند. عدد زیرنویس نشان دهنده تعداد پیوندهای دوگانه موجود در زنجیر خطی متصل به حلقه سیکلوپنتان است. برای پروستاگلاندین‌های سری F زیرنویس α و β نشان دهنده شکل فضائی عامل هیدروکسیل موجود در کربن شماره ۱۵ است. شکل ۳، ساختمان شیمیائی دوپروستاگلاندین PGE₂ , PGF₂ α را نشان می‌دهد.

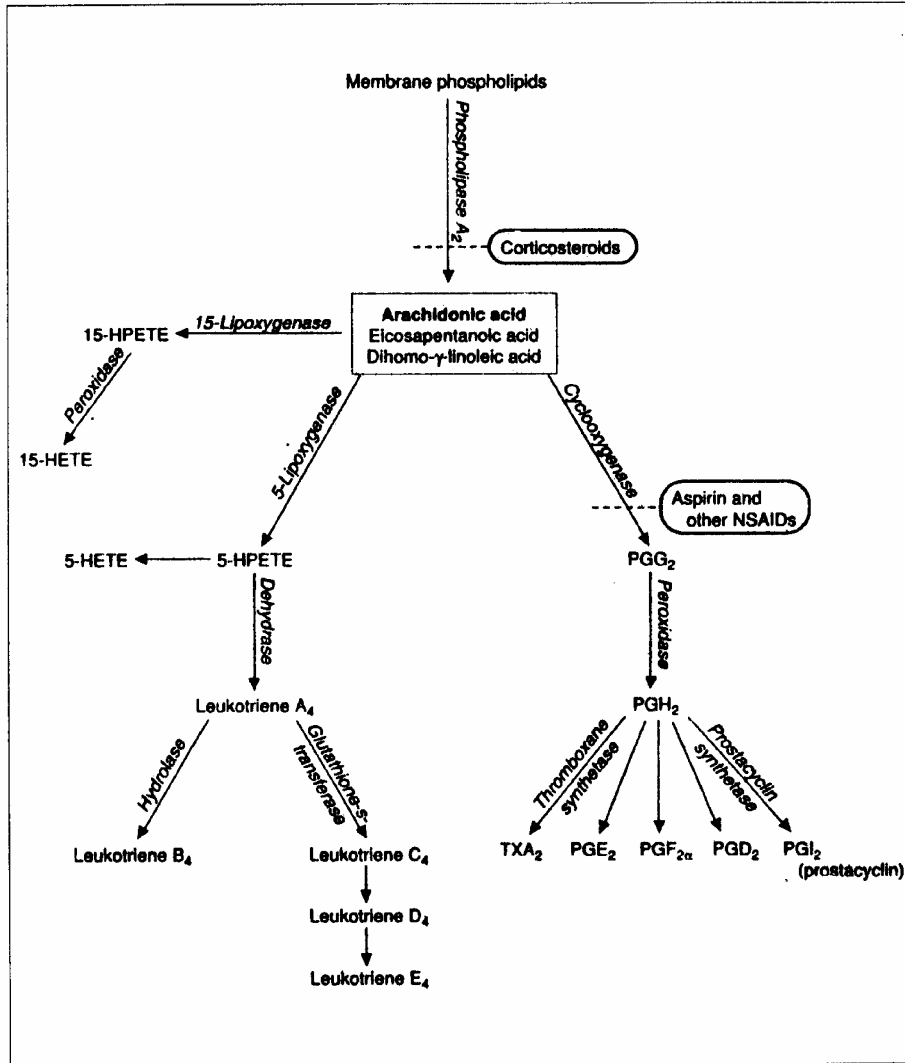
در ساختمان شیمیائی ترومبوکسان‌ها که در ترومبوسیت‌ها سنتز می‌شوند حلقه اوکسان (بجای حلقه سیکلوپنتان در PGs) وجود دارد. لوکوترین‌ها که اولین بار در لوکوسیت‌ها کشف

آپ‌تیک نرونی نورآدرنالین و سروتونین و داروهای جدیدی مثل فلوکستین و ترازودون بطور اختصاصی با مهار کردن آپ‌تیک نرونی سروتونین عمل کرده و در درمان افسردگی آندوژن سودمند واقع می‌شوند. ترازودون ضمناً گیرنده‌های 5HT₂ و α_2 را بلوکه می‌کند.

99 در پانکراتیت حاد، کاینین‌ها توسط کالیکرئین پانکراسی آزاد شده و در ایجاد درد شدید و تراوش مایع بداخل محوطه صفاقی (پریتونال) شرکت می‌کند. 66

اتاکونئیدهای مشتق از فسفولیپید ایکوزانوئیدها (Eicosanoids)

بیوسنتز: ایکوزانوئیدها از اسیدهای اشباع نشده با پیوندهای دوگانه متعدد (Polyunsaturated acids) مشتق می‌شوند. اسید آراشیدونیک (۵، ۸، ۱۱، ۱۴-ایکوزاتترانوئیک اسید) که یک اسید چرب ضروری با ۲۰ اتم کربن و چهار پیوند دوگانه است یک سابسترای اصلی است. این اسید در پاسخ به محرک‌های فیزیکی، شیمیائی، هورمونی و ناقل‌ها از فسفولیپیدهای غشاء توسط فسفولیپاز A₂ آزاد می‌شود. از تجزیه فسفولیپیدهای غشاء علاوه بر اسید آراشیدونیک، Lyso - PAF نیز تولید می‌شود که طی واکنشی تبدیل به PAF (فاکتور فعال‌کننده پلاکت) می‌شود:



شکل (۲): بیوسنتز ایکوزانوئیدها

شدند دارای ساختمان Conjugated trienes هستند یعنی سه پیوند دوگانه بصورت یک در میان دارند.



تولید LTD₄ می‌شود. برداشته شدن گلايسين توسط دی پپتیداز باعث تولید LTE₄ می‌شود.

عوامل مختلف باعث تحریک تولید LT₅ می‌شوند:

الف - فاگوسیتوز و حضور ایمون کمپلکس‌ها در ماکروفاژها

ب - ترکیب شدن آنتی ژن با آنتی بادی (IgE) در سطح مست سل‌ها

ج - آزادشدن PAF توسط ائوزینوفیل‌ها و مست سل‌ها

اثرات فارماکولوژیک ایکوزانوئیدها

پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسانها اثرات خود را با تحریک گیرنده‌های ویژه در سطح سلولها ایجاد می‌کنند. Coleman و همکارانش در سال ۱۹۹۳ پنج نوع گیرنده برای PGE₂, TXA₂, PGI₂, PGF_{2α}, PGD₂ کردند و به ترتیب بنام گیرنده‌های EP, TP, IP, FP, DP نامیدند.

PGs و TXs عضله صاف، بهم چسبیدن پلاکت‌ها، سیستم تولید مثل و سیستم‌های عصبی محیطی و مرکزی را تحت تاثیر قرار می‌دهند. (جدول ۳). PG₂ و TX₂ عضله صاف عروق خونی، دستگاه گوارش و ریه‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهند. PGI₂, TXA₂ به ترتیب باعث مهار و افزایش بهم چسبیدن پلاکتها می‌شوند. این دو ایکوزانوئید به ترتیب توسط سلولهای آندوتلیال عروق و پلاکت‌ها سنتز می‌شوند. دوز کم آسپیرین بطور دائم باعث مهار

بیوسنتز، ذخیره شدن و متابولیسم LTs , PGs

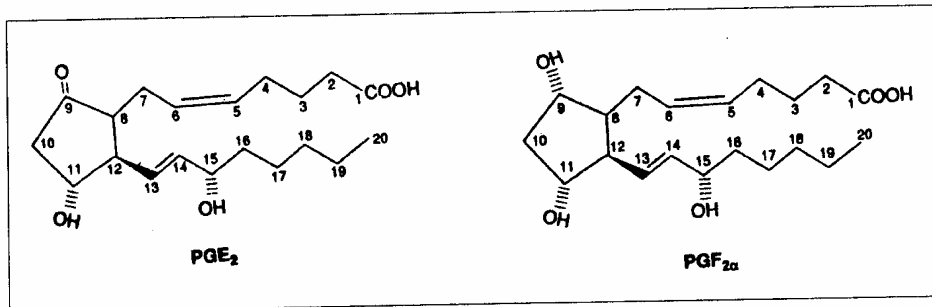
پروستاگلاندین‌ها می‌توانند از سه اسید چرب سنتز شوند (۱) PGE₁ از دی هومو-γ- لینولئیک اسید (۲) PGE₂ از اسید آراشیدونیک و (۳) PGE₃ از اسیدایکوزاپنتانوئیک اسید مشتق می‌شوند. پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌ها ذخیره نمی‌شوند بلکه در پاسخ به محرک مناسب سنتز و آزاد می‌شوند. آنزیم‌های تجزیه‌کننده پروستاگلاندین‌ها در ریه (که ۹۰ درصد PGE₂ و PGF_{2α} را متابولیزه می‌کنند) کلیه، طحال، بافت چربی و روده وجود دارند. پروستاگلین (PGI₂) خودبخود در مایعات بدن هیدرولیز شده و به ۶-کتو-PGF_{1α} تبدیل می‌شود که غیرفعال است. ترومبوکسان A₂ در خون خودبخود هیدرولیز شده و تبدیل به TXB₂ غیرفعال می‌شود.

لوکوترین‌ها توسط ۵-لیپواکسیژناز در نوتروفیل‌ها، منوسیت‌ها، ماکروفاژها، مست سل‌ها و کراتینوسایتها و همچنین در ریه، طحال، مغز و قلب سنتز می‌شود. این آنزیم، اسید آراشیدونیک را تبدیل به ۵-هیدروپراوکسی ایکوزاتترانوئیک اسید (HPETE - 5) می‌کند که این ماده حدواسط توسط دهیدراز احیا شده و تبدیل به LTA₄ می‌شود. عدد چهار نشان دهنده چهار پیوند دوگانه است. LTA₄ یا به LTB₄ هیدرولیز شده و یا در حضور گلوکوتانیون S- ترانسفراز تبدیل به LTC₄ می‌شود. برداشته شدن اسید گلوتامیک توسط گلوکوتامیل ترانس پپتیداز باعث



خواب می‌شود. پروستاگلاندین‌های سری E آزاد شدن نورایی نفرین از انتهای اعصاب سمپاتیک را مهار می‌کنند ولی نقش فیزیولوژیک این اثر نامشخص است. پروستاگلاندین‌های سری E.

سایکلوآکسیژناز پلاکت‌ها شده و لذا از ساخته شدن TXA₂ و ترومبوآمبولیسم جلوگیری می‌کند. آسیب به سلولهای آندوتلیال بعثت کاهش سنتز PGI₂ و افزایش سنتز TXA₂ موجب



شکل (۳): ساختمان شیمیایی دوپروستاگلاندین

آزاد شدن GH، پرولاکتین، TSH، ACTH، FSH، LH را افزایش می‌دهند ولی اهمیت این اثرات هنوز نامشخص مانده است.

انتباهای عصبی حاوی جسم P در دیواره بسیاری از عروق از جمله عروق مغزی وجود دارند و تصور می‌شود که آزاد شدن این پپتید در میگرن و سایر انواع سردرد دخیل باشد.

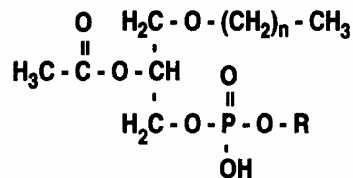
امروزه مشخص شده که ماده آهسته آزاد کننده آنافیلاکسی (SRS - A) مخلوطی از LTC₄ و LTD₄ و LTE₄ می‌باشد. این لوکوترین‌ها خواص فارماکولوژیک زیر را دارند:
الف - از منقبض کننده‌های قوی عضله صاف

پسیدایش توده هموستاتیک می‌شود. PGE₂، PGF_{2α} باعث انقباض رحم حامله می‌شوند. پروستاگلاندین E₂ و I₂ باعث گشادی عروق، ادم و ترشح لوکوسیتها شده و از عوامل مهم دخیل در التهاب هستند. در دستگاه گوارش پروستاگلاندین‌ها نقش حفاظتی دارند یعنی تولید اسید معده را کاهش داده و نیز اثر سایتوپروتکتیو دارند. در سیستم عصبی محیطی و مرکزی نیز PG_s موثرند. تزریق PGE₁ و PGE₂ بداخل بطن‌های مغزی، درجه حرارت بدن را افزایش می‌دهد. پایروژنهای خارجی باعث آزاد شدن اینترلوکین - ۱ شده و این ماده ساخته شدن پروستاگلاندین را افزایش می‌دهد. اثر تب‌بری آسپیرین و سایر داروهای شبه آسپیرینی با مهار سنتز PG_s اعمال می‌کند. اینفیورژن PGE₂ بداخل بطن‌های مغزی ایجاد

(پروستین $F2\alpha$) که ۵ میلی گرم داخل مایع آمینوتیک تزریق می شود. فرآورده دیگر دینوپروستون (PGE_2 یا پروستین E_2) است که بصورت شیاف وژینال ۲۰ mg، یک شیاف هر ۴ ساعت تا سقط جنین مصرف می شود. کاربوپروست که ۱۵-متیل پروستاگلاندین $F2\alpha$ می باشد (Prostin - 15 m) ۲۵۰ مایکروگرم هر ۱/۵ تا ۳ ساعت داخل عضلانی تزریق می شود. پروستاگلاندین $F2\alpha$ در حیوانات اثر لوتولیز نیز دارد و بمنظورهای مختلف مثل induction of luteolysis و همزمان کردن استروس بکار می رود.

فاکتور فعال کننده پلاکت (PAF)

PAF یک مدیاتور پاسخ التهابی است که توسط سلولهای التهابی فعال شده، آزاد می شود. ملکول آن شبیه گلیسرول است و اسم شیمیائی آن 1-O-Alkyl-2-Acetyl-glycerophosphocholine بوده و فرمول شیمیائی آن بقرار زیر است:



(R = کولین)

هستند مثل عضله صاف عروق و راههای هوایی
ب - باعث افزایش نفوذپذیری مویرگها می شوند.

ج - باعث افزایش ترشح موکوس می شوند.
LTB₄ یک ماده شیمیائی کموتاکتیک برای لوکوسیتها، ائوزینوفیلها و منوسیتها است. LTB₄ بهم چسبیدن نوتروفیلها به آندوتلیوم عروق و مهاجرت آنها از این لایه را افزایش می دهد و باین جهت در ایجاد التهاب بسیار مهم هستند.

کاربردهای بالینی ایکوزانوئیدها

الف - آلپروستادیل (Alprostadil) فرآورده ای از PGE_1 است که برای ادامه دادن باز بودن کانال شریانی در بچه هایی که ناهنجاریهای مادرزادی قلبی دارند تزریق می شود تا بموقع، جراحی اصلاحی برای برطرف کردن ناهنجاریهای مادرزادی قلبی انجام گیرد.

ب - میسوپروستول (misoprostol) آنالوگ PGE است که برای جلوگیری از ایجاد زخم گوارشی توسط داروهای شبه آسپیرینی و نیز برای درمان زخمهای گوارشی موجود، مصرف می شود.

ج - پروستاگلاندینها بعنوان مسقط جنین از راههای مختلف مصرف می شوند و معمولاً برای جنین های با عمر ۱۲ تا ۲۰ هفته مناسب هستند. از مهمترین فرآورده ها برای این مورد دینوپروست ترومتامین است که پروستاگلاندین $F2\alpha$ است



آنتاگونیستهای اتاکونیدهای مشتق از فسفولیپید

۱- آنتاگونیستهای AG

آسپیرین و سایر داروهای ضد درد و ضد التهاب غیر استروئیدی سایکلوآکسیژناز و لذا تولید PGI_2 , PGD_2 , $PGF_{2\alpha}$, PGE_2 , TXA_2 مهار می‌کند. آنتاگونیستهای گیرنده پروستاگلاندین‌ها که مورد مصرف بالینی داشته باشد وجود ندارد. ضدالتهاب‌های استروئیدی، علاوه بر قطع تولید پروستاگلاندین‌ها، تولید لوکوترین‌ها را نیز مهار کرده و در نتیجه ضد التهاب‌های قوی‌تری هستند.

۲- آنتاگونیستهای LT

زی‌لوتین (Zileutin) مهار کننده لیپوآکسیژناز و آکولید (Acolade) آنتاگونیست رقابتی LTD_4 ، امروزه ساخته شده‌اند ولی هنوز مورد مصرف بالینی پیدا نکرده‌اند.

۳- آنتاگونیستهای PAF

از درخت معبد یا ginkgo دارویی بنام ginkgolideB استخراج شده که آنتاگونیست گیرنده‌های PAF می‌باشد ولی هنوز مورد مصرف درمانی ندارد. حداقل قسمتی از اثرات ضد التهابی کورتیکواستروئیدها مربوط به اثر مهار لیپوکورتین روی فسفولیپاز A_2 و در نتیجه مهار تولید PAF می‌باشد. آنتاگونیستهای رقابتی PAF و نیز مهار کننده‌های اختصاصی PAF - Lyso استیل ترانسفراز داروهای ضد التهاب سودمندی خواهند بود و تحت بررسی بعنوان داروهای ضد

PAF از پیش ساز خود یعنی اسیل - PAF تحت تاثیر فسفولیپاز A_2 ساخته می‌شود بطوریکه اسیل - PAF تبدیل به Lyso - PAF شده و ضمناً اسید آراشیدونیک (پیش ساز LTs, PGs) آزاد می‌شود.

PAF - Lyso بعداً در حضور لایزواستیل - ترانسفراز و استیل‌کوآنزیم A استیله شده و تبدیل به PAF می‌شود. از آنجائیکه ایکوزانوئیدها همراه PAF تولید می‌شوند و همگی فعالیت بیولوژیک قابل توجهی دارند لذا مشخص کردن نقش پاتوفیزیولوژیک PAF بسیار مشکل است.

اثرات فارماکولوژیک PAF

PAF با تاثیر روی گیرنده‌های ویژه خود در انواع سلولها اثر خود را ایجاد می‌کند. شدیداً باعث گشادای عروق می‌شود. نفوذپذیری عروق را افزایش می‌دهد و از این نظر تقریباً ۱۰۰۰ برابر قوی‌تر از هیستامین یا برادیکانین است. کموتاکتیک برای لوکوسیتها (بویژه نوتروفیل‌ها) است. لوکوسیتها را فعال می‌کند. پلاکت‌ها را بهم می‌چسباند و برای عضلات صاف اسپاسموژن است و باعث انقباض عضله صاف دستگاه گوارش، رحم و راههای هوایی کوچک می‌شود. PAF احتمالاً در تخمک‌گذاری، کاشته شدن تخمک بارور در رحم، زایمان، التهاب و پاسخ‌های آلرژیک دخیل است. یکی از مدياتورهای مهم در بیشتر انواع التهاب بوده و در حساسیت زیادی راههای هوایی و مرحله تاخیری آسم شرکت می‌کند.

Effect	TXA ₂	PGE ₁	PGE ₂	PGF _{2α}	PGI ₂
Vasodilation			✓		✓
Vasoconstriction	✓				
Contraction of GI longitudinal muscle			✓	✓	
Contraction of GI circular muscle			✓	✓	
Bronchodilation		✓	✓		✓
Bronchoconstriction	✓			✓	
Platelet aggregation	✓				
Inhibition of platelet aggregation					✓
Luteolysis				✓	
Fever		✓	✓		

GI = gastrointestinal; PGE₁ = prostaglandin E₁; PGE₂ = prostaglandin E₂; PGF_{2α} = prostaglandin F_{2α}; PGI₂ = prostaglandin I₂ (prostacyclin); TXA₂ = thromboxane A₂.

جدول ۳: اثرات فارماکولوژیک پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌ها

می‌کنند. آنژیوتانسین II اثر خود را با تحریک گیرنده‌های آنژیوتانسینی ایجاد می‌کند که دو نوع از آنها بنام گیرنده آنژیوتانسینی ۱ و گیرنده آنژیوتانسینی ۲ شناخته شده‌اند. گیرنده آنژیوتانسینی ۱ بیشتر اثرات آنژیوتانسین II را واسطه‌گری می‌کند. این گیرنده از طریق G_i پروتئین به فسفولیپاز C ارتباط پیدا کرده و این آنزیم را فعال می‌کند. فسفولیپاز C فعال شده، باعث تولید اینوزیتول تری فسفات (IP₃) و دی اسیل گلیسرول (DAG) از فسفا تبدیل اینوزیتول می‌شود. IP₃ آزاد شدن کلسیم از شبکه آندوپلاسمیک را تحریک کرده و DAG پروتئین کیناز C را فعال می‌کند که هر دو عمل در انقباض عضله صاف شرکت می‌کند. مسیر انتقال پیام توسط گیرنده آنژیوتانسینی ۲ هنوز تحت بررسی است.

اثرات فارماکولوژیک آنژیوتانسین
تنظیم فشارخون و تعادل مایع و الکترولیت

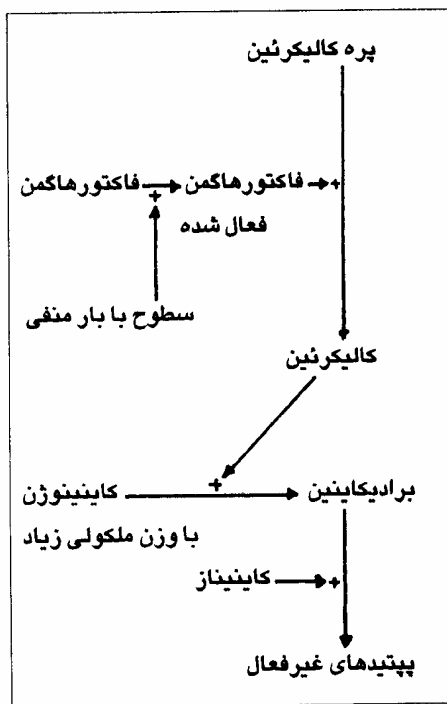
آسم می‌باشند.

پلی‌پپتیدها

آنژیوتانسین‌ها: پلی‌پپتیدهایی هستند که فشارخون را افزایش می‌دهند. آنژیوتانسینونژن یک α-گلیولین پلاسمائی است که در کبد سنتز شده و پیش‌ساز همه آنژیوتانسین‌ها است. رنین آنزیمی است که توسط سلولهای مجاور گلومرولی در کلیه ترشح می‌شود و آنژیوتانسین را به یک دکاپپتید بنام آنژیوتانسین تبدیل می‌کند. آنزیمی بنام تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACE) که به مقادیر زیاد در سلولهای آندوتلیال مویرگهای ریه و سایر بسترهای عروقی وجود دارد آنژیوتانسین I را به یک اوکتاپپتید فعال از لحاظ بیولوژیک بنام آنژیوتانسین II تبدیل می‌کند. آنژیوتانسین II توسط یک آمینو پپتیداز به آنژیوتانسین III تبدیل می‌شود که تا حدودی فعالیت بیولوژیک دارد. پپتیدازهای دیگر آنژیوتانسین II را به محصولات بی‌اثر تبدیل

اثرات فارماکولوژیک کاپنین‌ها

انواع مختلف سموم مار و حشرات اثرات سمی خود را با تحریک ساخته شدن کاپنین‌ها اعمال می‌کنند. اثرات مهم کاپنین‌ها شامل گشاد شدن شریانهای مقاومت، منقبض کردن عضله صاف غیرعروقی مثل راههای هوایی و روده، منقبض کردن وریدها، افزایش نفوذپذیری عروقی و خیز و ایجاد درد می‌باشد. کاپنین‌ها می‌توانند آغاز ساخته شدن PGs را تحریک کنند. شکل ۴ روش تولید و شکسته شدن برادیکاپنین را نشان می‌دهد.



شکل (۴): تولید و شکسته شدن برادیکاپنین

از اعمال مهم سیستم رنین آنژیوتانسین هستند. آنژیوتانسین II بعنوان تنگ کننده رگ ۴۰ مرتبه قوی تر از نوراپی نفرین است. ضمناً آنژیوتانسین II، سننتر و ترشح آلدوسترون توسط منطقه گلومرولوزای قشر غده فوق کلیوی را افزایش می‌دهد. آلدوسترون احتباس سدیم و آب را زیاد و دفع پتاسیم را افزایش می‌دهد. آنژیوتانسین II یک اثر مرکزی واسطه‌گری کننده ایجاد تشنگی (dipsogenic action) دارد و تشنگی را افزایش می‌دهد. ضمناً آنژیوتانسین II، آزاد شدن نوراپی نفرین از انتهای اعصاب سمپاتیک را تسهیل کرده و آپ‌تیک مجدد نوراپی نفرین به داخل اعصاب را مهار می‌کند و باین ترتیب باعث تقویت اثر سمپاتیک می‌شود. فعالیت زیاد سیستم رنین آنژیوتانسین، ایجاد هیپرتانسیون، خیز و عدم تعادل الکترولیت می‌کند.

کاپنین‌ها (برادیکاپنین و کالیدین)

کاپنین‌ها پلی‌پپتیدهای هستند که عروق خونی را گشاد می‌کنند. برادیکاپنین یک نوناپپتیدها و کالیدین یا لایزیل برادیکاپنین یک دکاپپتید است. کالیکرئین‌ها دو آنزیم متفاوت (یکی از پلاسما و دیگری از بافت) ساخته شدن برادیکاپنین و کالیدین از α_2 -گلوبولین‌ها را کاتالیز می‌کنند. کینازها بویژه پپتیدیل دی-پپتداز یا همان ACE باعث غیرفعال شدن برادیکاپنین و کالیدین می‌شود. کاپنین‌ها اثرات خود را با تحریک گیرنده‌های ویژه خود ایجاد می‌کنند.



براساس مشاهدات تجربی، برادیکائینین قادر به ایجاد بسیاری از پدیده‌هایی است که در واکنش التهاب دیده می‌شوند از جمله می‌تواند ایجاد درد، گشادگی عروق، افزایش نفوذپذیری عروق و اسپاسم عضله صاف نماید ولی نقش آن در التهاب و آلرژی هنوز بصورت دقیق تعریف نشده است زیرا اثرات آن غالباً قسمتی از یک سلسله حوادث پیچیده‌ای است که مدیاتورهای دیگری نیز در آن شرکت دارند و تفکیک این اثرات و نسبت دادن آن به یک مدیاتور خاص کار ساده‌ای نمی‌باشد.

تاکی کائینین‌ها^۱ (Tachykinins)

پزجسم P در سال ۱۹۲۱ ضمن تحقیق روی فعالیت بیولوژیک عصاره‌های روده و مغز کشف شد و در سال ۱۹۷۰ از هیپوتالاموس بصورت خالص استخراج گردید و ترتیب اسیدهای آمینه سازنده آن نشان داد که متعلق به خانواده تاکی کائینین‌ها (جسم K، نوروکائینین A و B از پستانداران و ایدویزین و فی سالمین از دوزیستان) است. جسم P و نوروکائینین A که از یک ژن مشتق می‌شوند در سیستم عصبی انتشار مشابهی دارند. در مغز، در جسم سیاه و کورپوس استریاتوم وجود دارند که نشان دهنده این است که روی سیستم حرکتی نقش دارند. محل اصلی دیگری که جسم P در آنجا وجود دارد اولین نرونهای

اثرات و نقش برادیکائینین در التهاب

بطوریکه اشاره شد برادیکائینین موجب گشادشدن رگها و افزایش نفوذپذیری عروق می‌شود. اثر گشادکنندگی عروقی آن تا حدودی مربوط به اثر آن روی سلولهای آندوتلیال است که موجب تحریک PLA₂ و تولید پروستاگلندین (PGI₂) و همچنین موجب آزاد شدن اکسیدنیتریک می‌شود.

برادیکائینین یک عامل قوی مولد درد است و این اثرش با پروستاگلندین‌ها تشدید می‌شود. برادیکائینین برای انواع عضلات صاف از جمله عضله صاف روده و رحم اسپاسموژن (اسپاسم‌زا) است و عضله راههای هوایی را نیز در بعضی از نوع‌های حیوانی منقبض می‌کند. انقباض ایجاد شده با برادیکائینین در مقایسه با انقباض ایجاد شده با هیستامین آهسته ولی مداوم است. آزاد شدن برادیکائینین توسط کالیکرئین بافتی ممکن است در کنترل جریان خون به بعضی از غدد اگزوکرین اهمیت داشته و باین ترتیب ترشحات غدد را تحت تاثیر قرار دهد. معلوم شده که برادیکائینین انتقال یون و ترشح مایع توسط انواع اپی تلیوم‌ها از جمله اپی تلیوم روده، راههای هوایی و کیسه صفرا را تحریک می‌کند. تولید زیادی برادیکائینین، احتمالاً عاملی است که موجب اسهال در بسیاری از اختلالات روده‌ای و تحریک ترشح بینی - حلقی در رینیت آلرژیک می‌شود.



حسی مسیر احساس درد (nociceptive) و اعصاب روده‌ای است. اعصاب حسی مسیر احساس درد دارای نوروپتیدهای مختلف هستند که هم از انتهای مرکزی و هم از انتهای محیطی خود می‌توانند آنها را آزاد کنند. آزاد شدن جسم P و احتمالاً نوروپتیدهای دیگر (مثل CGRP) از انتهای مرکزی اعصاب نوسیسپتو که در شاخ خلفی نخاع قرار دارند احتمالاً نقش ناقل در انتقال درد از محیط به مرکز را دارند. آزاد شدن پپتیدها در انتهای محیطی این اعصاب احتمالاً در التهاب نوروژنیک (neurogenic inflammation) دخیل هستند. انتهای عصبی حاوی جسم P در دیواره بسیاری از عروق از جمله عروق مغزی وجود دارند و تصور می‌شود که آزاد شدن این پپتید در میگرن و سایر انواع سردرد دخیل باشد. سیستم عصبی روده‌ای از جمله اعصاب حسی احشائی و اعصاب واسطه (interneurons) حاوی جسم P هستند.

اثرات جسم P

تاکی‌کاینین‌ها پاسخ‌های متفاوت در انواع سلولها از جمله اعصاب، عضله صاف، آندوتلیوم عروق، سلولهای غدد اکزوکرین، مست‌سل‌ها و سلولهای سیستم ایمنی ایجاد می‌کنند. اغلب انواع عضلات صاف از جمله عضله صاف دستگاه گوارش و راههای هوایی توسط اینها منقبض می‌شوند. عروق

خونی ترکیبی از پاسخ‌های انقباضی و شل شدن را نشان می‌دهند که وابسته به آندوتلیوم است. در ضمن نفوذپذیری عروق را افزایش داده و منجر به ایجاد خیز می‌شوند.

بیشتر اعصاب از جمله اعصاب مرکزی، اعصاب خودکار یک پاسخ آهسته تحریکی نشان می‌دهند. تزریق داخل مایع مغزی نخاعی جسم P ایجاد هیپرالژزیا می‌کند و این نشان می‌دهد که جسم P در مسیر احساس درد نقش ناقل امواج عصبی را دارد. مست‌سل‌ها با تاکی‌کاینین‌ها تحریک شده و هیستامین آزاد می‌کنند و غدد با ترشح خارجی مختلف از جمله غدد بزاقی نیز تحریک می‌شوند. در بسیاری از سیستم‌ها، تاکی‌کاینین‌ها، فسفولیپاز C را تحریک می‌کنند که این آنزیم از طریق یک G-پروتئین به گیرنده ارتباط دارد و پاسخ سلولی از ساخته شدن اینوزیتول فسفاتها نتیجه می‌شوند که منجر به آزاد شدن کلسیم در داخل سلول می‌شوند.

نقش تاکی‌کاینین‌ها در اعمال طبیعی و پاتوفیزیولوژیک در حال روشن شدن است، زیرا امروزه آنتاگونیستهای ویژه گیرنده‌های تاکی‌کاینین‌ها ساخته شده‌اند. امروزه دلایلی در دست است که نشان می‌دهد جسم P در مسیر احساس درد و در شرایط التهابی مثل آرتریت، آسم، تب یونجه، بیماری التهابی روده و میگرن



کردن گیرنده‌های β_1 در این سلولها، آزاد شدن رنین را کاهش می‌دهد.

۳- آنتاگونیستهای گیرنده آنژیوتانسین داروئی بنام سارالازین (saralasin) آنالوگ ساختمانی آنژیوتانسین است که برای تشخیص هیپرتانسیون ناشی از آنژیوتانسین بکار رفته است. این دارو در صورتیکه غلظت آنژیوتانسین II در خون کم باشد بعنوان یک پارشیال آگونیست ضعیف عمل کرده و می‌تواند فشارخون را افزایش دهد. در حالیکه اگر غلظت آنژیوتانسین II خون زیاد باشد فعالیت آنتاگونیستی آن برجسته‌تر شده و فشارخون را کاهش می‌دهد.

امروزه آنتاگونیستهای غیر پپتیدی گیرنده‌های آنژیوتانسینی ۱ نیز ساخته شده‌اند که عاری از اثر آگونیستی بوده و تحت بررسی هستند. یکی از این داروها لوسارتان (Losartan) می‌باشد که برای بدست آوردن اطلاعات بیشتر درباره این دارو به رفرنس شماره (۶) مراجعه نمایید.

۴- آنتاگونیستهای برادیکائینین برادیکائینین نیز مثل بقیه اتاکوئیدها اثرات خود را از طریق تحریک گیرنده‌های اختصاصی خود اعمال می‌کند و بیش از یک نوع گیرنده برادیکائینین وجود دارد و تاکنون دو نوع گیرنده B_1 و B_2 شناخته شده و وجود انواع دیگر نیز مفروض هستند. اثرات واسطه‌گری شده با گیرنده‌های B_1 و B_2

داخلت دارد.

آنتاگونیستهای پلی‌پپتیدها (آنتاگونیستهای سیستم رنین - آنژیوتانسین) ۱- مهارکننده‌های ACE

مثل کاپتوپریل، انالاپریل و لیزینوپریل که این داروها با مهار تبدیل آنزیماتیک آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II عمل کرده و مانع از تولید آنژیوتانسین II می‌شوند. در نتیجه اثرات آنژیوتانسین II اعمال نمی‌شوند. این داروها گیرنده‌های آنژیوتانسینی II را بلوکه نمی‌کنند.

اثرات فارماکولوژیک مهارکننده‌های ACE این داروها فعالیت عصب سمپاتیک را کاهش داده و از طریق کم کردن تولید آلدوسترون باعث کاهش احتباس سدیم و آب می‌شوند. ضمناً غلظت برادیکائینین را که یک پلی‌پپتید گشادکننده عروق است افزایش می‌دهند. این داروها در افرادی که غلظت آنژیوتانسین اخون آنها بالا رفته باشد باعث کاهش فشارخون و کاهش احتباس مایع می‌شوند.

۲- آنتاگونیستهای β_1 -آدرنوسپتور تحریک عصب سمپاتیک، آزاد شدن رنین از سلولهای مجاور گلوامرولی را از طریق تحریک گیرنده‌های β_1 -آدرنوسپتور افزایش می‌دهد. داروهائی مثل پروپرانولول با بلوکه



خیلی شبیه بهم دیگر هستند. بیشتر اثرات برادیکائینین در انسان مربوط به تحریک گیرنده‌های B₁ و B₂ است. امروزه آنتاگونیستهای رقابتی اختصاصی برای گیرنده‌های B₁, B₂ ساخته شده است. des - Arg Hoe 140 آنتاگونیست اختصاصی گیرنده B₁ و ایکاتیبانت (icatibant) یا Hoe 140 آنتاگونیست اختصاصی گیرنده B₂ هستند. این آنتاگونیست‌ها می‌توانند نه تنها بعنوان ابزار تحقیق بلکه بعنوان دارو در درمان بیماریهای مختلف، از جمله بعضی موارد آلرژیک، سیندرم کار سینوئید، بعضی اختلالات گوارشی و احتمالاً پانکراتیت حاد کارآمد باشند. در پانکراتیت حاد کائینین‌ها توسط کالیکرئین پانکراسی آزاد شده و در ایجاد درد شدید و تراوش مایع بداخل محوطه صفاقی (پریتونال) شرکت می‌کند.

۵- آنتاگونیستهای تاکی کائینین‌ها

تاکی کائینین‌ها اثرات خود را با تحریک گیرنده‌های اختصاصی خود اعمال می‌کنند. از آنجائیکه این پپتیدها در موارد مختلف مثل درد، آسم، آرتريت و سردرد دخیل هستند، انتظار می‌رود که آنتاگونیست‌های این پپتیدها در سالهای آینده جزء مواد درمانی مهم باشند. سه نوع گیرنده تاکی کائینین یعنی NK₁، NK₂ و NK₃ شناخته شده‌اند (NK = Neurokinin) که انتخابی برای سه نوع تاکی کائینین آندوژن می‌باشند. گیرنده NK₁ بیشتر توسط جسم P، تحریک

گیرنده NK₂ توسط نوروکائینین A و گیرنده NK₃ توسط نوروکائینین B تحریک می‌شوند. بیشتر اثرات شناخته شده تاکی کائینین‌ها توسط گیرنده‌های NK₁ و NK₂ واسطه‌گری می‌شود.

با ایجاد تغییراتی در ترتیب اسیدهای آمینه و نیز وارد کردن ایزومرهای راست گرد، آنتاگونیستهای رقابتی جسم P ساخته شده است که یکی از آنها اسپانتاید (spantide) است که بطور انتخابی گیرنده NK₁ را ببلوک می‌کند. آنتاگونیستهای انتخابی پپتیدی دیگری برای گیرنده NK₁ و NK₂ نیز ساخته شده‌اند. ضمناً در سال ۱۹۹۱ اولین آنتاگونیست غیرپپتیدی تاکی کائینین‌ها توسط کارخانه فایزر ساخته شد (Cp 96345) و کمپانی‌های دیگر نیز ترکیبات مشابهی ساخته‌اند که موارد مصرف درمانی جدیدی را می‌توان در آینده نزدیک برای این ترکیبات پیش‌بینی کرد.

زیرنویس:

۱- تاکی کائینین به معنی کائینین‌های سریع عمل کننده است و برای تمیز آنها از برادیکائینین که اثر خیلی آهسته تری روی عضله صاف دارد باین نام نامیده شده‌است.

منابع:

1. Dyer, D.C. Autacoids and their Antagonists, in: Ahrens, F. A (ed) Pharmacology, 45 - 57, 1996
2. Rang, H.P. et al, Pharmacology, 182 - 187, 199 - 201, 239 - 240, 559, 1995.
3. Rees, J. et al, Aids to clinical pharmacology, 55 - 85, 1993.
- ۴- ثمینی، م. گیرنده‌های H₃، مجله رازی، شماره مسلسل ۱۶ صفحه ۱۲ تا ۱۳ سال ۱۳۷۰.
- ۵- ثمینی، م و همکاران، شیمی درمانی، صفحه ۲۲۴ تا ۲۲۷ سال ۱۹۷۵.
- ۶- صدر، سیدمحمد، لوسازتان، مجله رازی، شماره مسلسل ۷۴، صفحه ۲۶ تا ۳۰ سال ۱۳۷۴.