

آشنایی با پایان نامه‌ها

تخم قورباغه مطالعه کردند. این کانال‌های پتانسیمی شامل I_{K1} اهدایت داخل سلولی (Inward) در موش صحرایی و خوکچه هندی، جریان پتانسیم خارج سلولی ناپاییدار (I_{Ko}) در موش کوچک، جریان پتانسیم ابقاری (I_{ped}) در موش کوچک و جریان پتانسیم با هدایت تأخیری (I_{Ks}) در میوسیت خوکچه هندی بودند.

ترفنادین در غلظت‌های $(1\text{ }\mu\text{m} - 10\text{ }\mu\text{m})$ باعث تضعیف جریان پتانسیمی کانال‌های K_{K1} ، K_{Ko} ، K_{Ks} گردید. در غلظت‌های بالاتر ($1 - 2/5\text{ }\mu\text{m}$) تفاوت‌هایی در قدرت اثر ترفنادین و لوراتادین در مهار کانال‌های پتانسیمی وجود داشت. معمولاً ترفنادین بیشترین اثر و لوراتادین کمترین اثر را بر روی مهار کانال‌های پتانسیمی نشان می‌دادند. اثرات قوی مهاری ترفنادین به خصوص بر روی کانال K_{Ko} او به مقدار کمی بر روی کانال‌های K_{K1} و K_{Ks} ادیده شد. این مسأله احتمالاً می‌تواند دلیلی مبنی بر اثر ترفنادین در افزایش فاصله QT و آریتموژن بودن آن باشد. مطالعات ایشان نشان داد که ترفنادین آنتاگونیست کانال‌های پتانسیم است و به طور کلی داروهای آنتی‌هیستامینی از دستهٔ غیر مسکن، اثراتی بر روی کانال‌های پتانسیمی عمل می‌کنند که بسته به ساختمان دارویی آن‌ها می‌تواند متفاوت باشد.

از آنجا که داروهای آنتی‌آریتمی معروف گروه III مانند آمیودارون و سوتالول در درجه اول از راه مهار کانال‌های پتانسیم عمل می‌کنند، به این ترتیب که مرحله ریولاریزاسیون پتانسیل عمل را در سطح سلول طولانی می‌نمایند، احتمالاً

موضوع: اثر چند داروی آنتی‌هیستامین بر روی دهلیز مجرای موش صحرایی
نگارنده: زهرا عبدالهی
اساتید راهنمای: دکتر عباس پوستی، دکتر کلرخ ملیحی، دکتر اعظم بختیاریان
پایان نامه: جهت دریافت دکترا داروسازی
زمان: ۱۳۷۹ - ۱۳۸۰
مکان: دانشکده داروسازی دانشگاه آزاد اسلامی

هدف از انجام این مطالعه، مقایسه اثر چهار داروی آنتی‌هیستامینی شامل ترفنادین، لوراتادین، دیفن‌هیدرامین و کلماستین بر روی دهلیز مجرای موش صحرایی بود تا بتوان در مورد اثرات مستقیم قلبی این داروها اطلاعات بیشتری به دست آورد که خوشبختانه نتایج خوبی هم عاید گردید.

از آنجا که این مطالعه منجر به یافته‌های نسبتاً جدیدی در مورد اثرات قلبی این داروها شده است در نتیجه از نظر بالینی به خصوص در بیماران قلبی که به وفور از داروهای آنتی‌هیستامینی استفاده می‌کنند، ممکن است دارای اهمیت باشد.

آقای Ducic و همکارانش در سال ۱۹۹۷ اثرات آنتاگونیست‌های غیر مسکن H_1 را بر روی کانال‌های پتانسیمی قلب مورد بررسی قرار دادند. ایشان با فناوری Whole Cell Patch Clamp اثرات ترفنادین و لوراتادین را بر روی پنج گروه کانال پتانسیم در میوسیت بطئی و در

بر کانال‌های پتاسیم باشد. همچنین در مقایسه‌ای که بین ترفنادین و کلرفنیرآمین انجام گرفت، دیده شد که ترفنادین در مهار جریان پتاسیم قوی‌تر است و بیشتر از کلرفنیرآمین سبب کندشن ریپلاریزاسیون فیرهای عضلانی قلب می‌گردد.

مطالعات آقای Ducic و همکارانش بر روی کانال پتاسیمی در میوسیت بطنی و تخمک قورباغه نشان داد که لوراتادین بر روی کانال‌های پتاسیمی شامل K_{ATP} , Ca^{2+} و K^{+} احتی با صد برابر غلظت پلاسمایی اثری نداشت. این مسئله می‌تواند دلیلی بر عدم تاثیر لوراتادین در افزایش فاصله QT و آریتموژنیستیه باشد.

در این مطالعه اثر داروی ترفنادین و لوراتادین بر روی کانال‌های پتاسیمی قلب مقایسه شد، به‌نظر می‌رسد علاوه بر حساسیت انواع کانال‌های پتاسیمی به آنتی‌هیستامین‌های مختلف، تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین انواع سلول‌هایی که دارای کانال پتاسیمی یکسان هستند، در مهار کانال پتاسیم وجود دارد. اگر چه مکانیسم این تنوع در بین سلول‌ها مشخص نیست و لی شاید به‌علت وجود اختلاف در ظن کانال پتاسیم باشد.

حساسیت ترفنادین و لوراتادین بر روی کانال K^{+} ایوسیت به صورت اختلاف ظنی است که سبب تفاوت در ساختمان ملکولی، حساسیت به ولتاژ و خصوصیات فارماکولوژیک متفاوت می‌شود. وقتی لوراتادین با کتوكونازول (مهار کننده آنزیم سیتوکروم P450) مصرف شود، از نظر بالینی برخلاف ترفنادین، سبب طولانی گردیدن فاصله QT و ایجاد آریتمی نمی‌شود. چون کانال‌های پتاسیمی حساسیت کمی نسبت به

ترفنادین دارای اثری شبیه به این دو دارو در قلب می‌باشد. با توجه به این‌که این داروها طول مرحله ۳ پتانسیل عمل را افزایش می‌دهند، بنابراین می‌توانند با دوزهای بالا منجر به یک پدیده ورود مجدد یا اخربان‌های اکستراسیستولی گردند. به این ترتیب این داروها، ضمن ایجاد یک اثر آنتی‌آریتمی، با مقادیر بالاتر خود می‌تواند پروآریتموژن باشند. مطالعات بالینی آقای Hey و همکارانش بر روی ترفنادین و چند آنتی‌هیستامین دیگر نشان داد که ترفنادین با کمترین دوز آریتموژنی، می‌تواند اثرات مهمی بر قلب داشته باشد. اثر آریتموژنی ترفنادین با دوزهای ۱ تا ۴ برابر مقادیر اثرات آنتی‌هیستامینی این دارو مشاهده گردید. این دارو باعث افزایش فاصله QT می‌شود که وابسته به دوز است.

همچنین مکانیسم اثر ترفنادین بر روی میوسیت ایزوله قلب انسان نیز بررسی شده و مشاهده گردیده که بلوك جریان K^{+} در میوسیت دهلیز انسان منجر به تأخیر در ریپلاریزاسیون، افزایش زمان QT و افزایش قابلیت پیشرفت ریپلاریزاسیون بطنی زودرس و در نهایت، منجر به آریتمی بطنی کشنده می‌شود.

مطالعات آقای Wang و همکارانش در سال ۱۹۹۸ نشان داد که اثر ترفنادین بر روی قلب به صورت طولانی شدن فاصله QT و ایجاد سندرم Torsade de point است و به عنوان یک مهار کننده کاملاً مؤثر بر روی پتاسیم عمل می‌کند. این اثر بر روی میوسیت‌های بطنی قلب خوکجه هندی و گربه انجام شده است. این تحقیق نشان داد که طولانی شدن فاصله QT به صورت وابسته به دوز ممکن است مربوط به اثر مهاری

قوی ترین اثر را در افزایش فاصله QT نشان می دهد و در ساختمان هر دو آن ها، دو گروه فنیل و یک کلر که در ناحیه پارا باند شده است، وجود دارد. مسأله تشابه ساختمانی احتمالاً باعث تشابه اثر این دو دارو در آهسته کردن رپلاریزاسیون قلبی می باشد.

هیدروکسی زین از گروه پیدازینی و کلاماستین از گروه اتانول آمین ها می باشد. کلاماستین شامل یک حلقه پیرولیدین متیله است و یک پلاتوکسی، متیل پیرولیدین را به بقیه ملکول وصل می کند. گروه اتوکسی تشابه دیگری در ساختمان هیدروکسی زین و کلاماستین می باشد که اهمیت آن ناشناخته است.

در مطالعات آزمایشگاهی ما نتایجی به ترتیب زیر به دست آمد:

۱- داروی ترفنادین باعث کاهش تعداد ضربان های قلب شد و همچنین آریتمی نیز ایجاد کرد ولی اثر این دارو بر روی نیروی انقباضی قلب کاهی به صورت افزایش و گاهی با کاهش همراه بود و نتایج متناقضی نشان می داد.

۲- داروی لوراتادین در دوزهای بسیار بالا باعث کاهش تعداد ضربان های قلب و کم شدن نیروی انقباضی شد ولی آریتمی ایجاد نکرد.

۳- داروی دیفن هیدرامین نیز برآدیکاری به همراه کاهش نیروی انقباضی نشان داد.

۴- داروی کلاماستین برآدیکاری و کاهش نیروی انقباضی شدیدتر از داروهای دیفن هیدرامین و لوراتادین ایجاد کرد.

در این کار تحقیقی مقایسه ای، لوراتادین نسبت به بقیه، داروی سالمتری بر قلب تشخیص داده شد و ترفنادین با ایجاد آریتمی در مقادیر کم داروی خطرناکتری بر روی قلب به نظر رسید.

لوراتادین دارند، در حالی که ترفنادین با غلظت (K_{canal}) ارا به طور مشخص مهار می کند.

مقایسه ساختمان شیمیایی ترفنادین با لوراتادین نشان می دهد که ترفنادین یک انتهای هیدروکربنی طولانی دارد و این مسأله نیز می تواند عاملی برای انتخابی بودن ترفنادین در مهار کانال پتاسیمی باشد. آستمیزول و اباستین (Ebastine) نیز مانند ترفنادین انتهای آمینی دارند که سبب طولانی شدن فاصله QT و مهار کانال پتاسیم ا می شوند. لوراتادین و ستریزین احتمالاً به دلیل آن که گروه آمینی مقاومت دارند و یا اصلاً این گروه را ندارند، اثری بر روی طولانی شدن فاصله QT و یا مهار کانال پتاسیمی ندارند. بالاخره، مطالعات بالینی آقای Hey و همکارانش بر روی لوراتادین نشان داد که لوراتادین با مقادیر درمانی، قادر اثرات زیانبار قلبی - عروقی می باشد. مطالعات آقای Wang و همکارانش در سال ۱۹۹۸ نشان داد که علت تفاوت آنستی هیستامین ها در تأخیر رپلاریزاسیون قلبی، می تواند به دلیل ساختمان شیمیایی مختلف آن داروها باشد. به عنوان مثال، دیفن هیدرامین و کلاماستین هر دو از گروه اتانول آمین ها می باشند ولی کلاماستین در کند کردن رپلاریزاسیون قلبی قوی تر از دیفن هیدرامین عمل می کند. کلاماستین - مشابه دیفن هیدرامین - دو گروه فنیل در ساختمان خود دارد، علاوه بر آن یک اتم کلر به کربن ناحیه پارا در کلاماستین اتصال می یابد که این مسأله می تواند باعث تفاوت اثر این دو دارو، در افزایش فاصله QT و طولانی کردن رپلاریزاسیون شود.

طبق گزارش ها، هیدروکسی زین و کلاماستین