

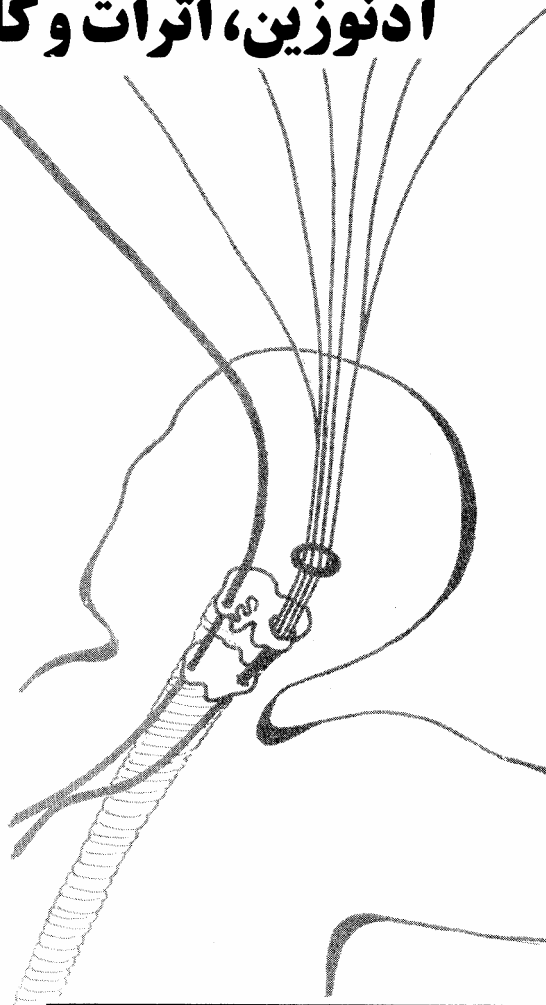


دکتر محمدحسین پورغلامی
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

آدنوزین، اثرات و کاربردهای بالینی

مقدمه:

آدنوزین یک نوکلئوزید طبیعی بدن است که در همه سلولهای زنده بدن یافت می‌شود. این نوکلئوزید با شرکت در ساختمان ATP نقش مهمی در تولید انرژی بدن بازی می‌نماید و از طرف دیگر با تبدیل به AMP حلقوی به عنوان یکی از مهمترین و گسترده‌ترین پیام‌رسانهای ثانویه سلولی عمل می‌نماید. آدنوزین از طریق تأثیرگذاری بر گیرنده‌های غشایی، خود نیز به عنوان یک واسطه بین سلولی عمل می‌نماید. علاوه بر این در سنتز و متابولیسم اسیدهای نوکلئیک نیز دخالت دارد. هنوز چگونگی آزادسازی آن از سلولهای بدن مشخص نشده است. بعضی مطالعات مبین این امرند که آدنوزین مستقیماً از سلول آزاد می‌شود در حالیکه مشاهدات دیگر حاکی از آنند که آدنوزین ابتدا به صورت فسفوریله (ATP یا AMP حلقوی) از سلول آزاد و سپس این مشتقات از طریق متابولیسم تبدیل به آدنوزین می‌شوند. غلظت آدنوزین در محیط خارج



سلولی معمولاً در حدود یک میکرومولار می‌باشد که این غلظت در مواقعی چون عدم تعادل بین عرضه و تقاضای انرژی در بافت افزایش می‌یابد، به عنوان مثال وقتی که تحریک هورمونی یا عصبی فعالیت متابولیک سلولها را افزایش دهد در این موقع آزادسازی آدنوزین نیز افزایش می‌یابد. علاوه بر این در مواقعی چون هیپوکسی یا ایسکمی بافتی نیز مقدار بیشتری آدنوزین آزاد می‌گردد. این افزایش احتمالاً به دلیل افزایش آزادسازی و متابولیسم ATP و یا کاهش سنتز ATP از آدنوزین و در نتیجه تجمع آدنوزین صورت می‌گیرد. آدنوزین آزاد شده می‌تواند با گیرنده‌های آدنوزینی موجود بر غشاء اکثر سلولهای بدن ترکیب می‌شود.

گیرنده‌های آدنوزینی:

گیرنده‌های آدنوزینی از خانواده گیرنده‌های پورینی بوده و به دو گروه عمده A_1 و A_2 تقسیم‌بندی شده‌اند که البته به نظر می‌رسد این گیرنده‌ها هوموژن نبوده و دارای انواع زیر گروه‌های مختلف باشند (۶). یکی از دلایل متعدد موجود که نشان دهنده هوموژن نبودن این گیرنده می‌باشد اتصال آنها به سیستم‌های مختلف تأثیری در نواحی مختلف بدن می‌باشد. به عنوان مثال گیرنده A_1 به آدنیلات سیکلاز، کانالهای پتاسیم دهلیزی حساس به سیستم موسکارینی، کانالهای پتاسیم حساس به ATP، کانالهای کلسیم و همینطور وقفه یا تحریک فسفولیپاز C می‌باشد. این گیرنده به سه صورت پیش سیناپسی، پس سیناپسی و خارج سیناپسی شناسایی شده است. گیرنده A_1 در نواحی مختلف بدن از جمله میوکارد موجود می‌باشد. تحریک گیرنده‌های A_1 اثری تضعیفی بر روی میوکارد دارد. آدنوزین با تأثیر بر این گیرنده می‌تواند آزادسازی اکثر واسطه‌های شیمیائی عصبی از بسیاری از اعصاب مرکزی و محیطی را کاهش دهد (۲ و ۱)، که این اثر با

■ شاید مهمترین مورد احتمالی مصرف آدنوزین در محافظت نرونی باشد.

توانایی عمومی این ماده در تنظیم عرضه و تقاضای انرژی در یک بافت مطابقت دارد. گیرنده‌های A_2 عمدتاً بر عضلات صاف و سلولهای آندوتلیال عروق مغزی یافت شده و ظاهراً میانجی اثرات عروقی آدنوزین می‌باشد. تحریک این گیرنده موجب بروز وازودیلاتاسیون می‌شود.

با کشف این اثرات آدنوزین، کمپانیهای دارویی اقدام به تهیه آگونیست یا آنتاگونیستهای اختصاصی گیرنده‌های A_1 و A_2 نموده‌اند. هر چند اثرات درمانی این ترکیبات هنوز بخوبی مشخص نگردیده ولی در مواردی کاربرد احتمالی این ترکیبات در کلینیک را می‌توان پیش‌بینی نمود.

فشار خون:

آنالوگهای آدنوزینی مثل آگونیستهای اختصاصی A_2 در آینده ممکن است در درمان زیادی فشار خون بکار گرفته شوند. بعضی از این ترکیبات مثل 2-phenylaminoadenosine و 4-methoxyphenyladenosine برای اول بار در ژاپن سنتز شده و به عنوان داروهای ضد زیادی فشارخون و ضد آثرین مطرح می‌باشند. مشتق دیگری نیز به عنوان یک گشادکننده قوی عروق کرونر تحت بررسی می‌باشد. متأسفانه دسترسی انتخابی به وازودیلاتاسیون بدون عوارضی چون هیپوتانسیون وضعیتی، مشکلات کلیوی ناشی از تغییر تونیسیته عروق کلیوی، تحریک آزادسازی رنین و وقفه چسبندگی پلاکتی با آگونیستهای اختصاصی A_2 تاکنون میسر نگردیده است.

اختلالات قلبی:

جانبی را بدنبال داشته باشد (۵). در صورت وجود اختلال در عملکرد بطن چپ، مصرف همزمان پروپرانولول و یا افت شدید فشار خون، آدنوزین داروی ترجیحی جهت خاتمه دادن به تاکی کاردی فوق بطنی پاروکسیسمال می باشد (۴). آدنوزین نه تنها در زمان کوتاهی PSVT را کنترل می نماید بلکه دارای ارزش تشخیصی در تاکی کاردیهای پیچیده نیز می باشد. در این موارد اگر مصرف آدنوزین منجر به ختم تاکی کاردی گردد به احتمال قوی آریتمی منشأ گره دهلیزی - بطنی داشته در حالیکه اگر آدنوزین موثر واقع نشود، منشأ آریتمی بطنی می باشد (۵ و ۴). بنابراین آدنوزین علاوه بر کاربرد درمانی دارای فواید تشخیصی نیز می باشد. نیمه عمر و مدت اثر آن بسیار کوتاه بوده و در صورت نیاز می توان آنرا با مقادیر بالا تجویز نمود بدون اینکه اثر قابل توجهی بر روی تونسیته عروق یا فشار خون عمومی برجای گذارد. یکی دیگر از اثرات قلبی آدنوزین که مورد توجه کاردیولوژیست ها قرار گرفته است اثر محافظتی آن بر روی قلب می باشد. در مواردی که اختلال شدیدی در عملکرد قلب ناشی از ایسکمی یا reperfusion وجود داشته باشد، آدنوزین از طریق تحریک گیرنده A_2 موجب افزایش جریان خون کرونر و در نتیجه مانع از بروز اختلالات ریتمیک قلبی خواهد گردید.

آدنوزین از طریق گیرنده A_1 موجب کاهش ضربان، انقباض پذیری و هدایت در میوکارد می گردد. بخشی از اثرات ذکر شده از طریق اثر مستقیم آدنوزین بر عضله قلب و بخشی دیگر از طریق ممانعت از اثرات تحریکی گیرنده های B در قلب اعمال می گردد. آدنوزین می تواند هدایت گره دهلیزی بطنی را کاهش دهد و به همین لحاظ توسط FDA جهت کنترل تاکی کاردی پاروکسیسمال فوق بطنی مورد تأیید قرار گرفته است (۴). اثر آدنوزین بر روی هدایت گره دهلیزی - بطنی از سال ۱۹۲۹ مشخص شده بود و این تأخیر طولانی در بکارگیری بالینی آن تا حدودی به علت عدم اثربخشی آن در کنترل فیبریلاسیون دهلیزی می باشد. شاید علت دیگر عدم علاقه کمپانیهای دارویی جهت تهیه فرآورده دارویی، آن بوده است که چون آدنوزین یک ماده طبیعی بدن می باشد لذا فرآورده دارویی آن نیز تحت حمایت قانون patent قرار نمی گیرد. علت دیگر شاید عدم دسترسی به فرآورده دارویی خوراکی آن بوده است. علیرغم تمامی این مسائل امروزه فرآورده دارویی آدنوزین موجود و در کلینیک بکار می رود. هر چند به طور سنتی

■ حملات صرعی معمولاً به طور خود به خود و ناگهانی بعد از یک یا چند دقیقه متوقف می گردند و این امر حتی در غیاب داروهای ضدصرع نیز انجام می گیرد. برخی محققین نورومودولاتور وقفه ای آدنوزین را به عنوان فاکتور طبیعی مغز برای ختم این حملات پیشنهاد نموده اند.

سیستم اعصاب مرکزی:

تحقیقات انجام شده نشان می دهند که احتمالاً آدنوزین در سیستم اعصاب مرکزی نقش مهمی را

و راپامیل داروی ترجیحی برای درمان تاکی کاردی فوق بطنی پاروکسیسمال (PSVT) می باشد ولی مصرف آن عوارضی را نیز بدنبال خواهد داشت. در حالیکه آدنوزین همان اثربخشی را داشته بدون اینکه عوارض

■ تحقیقات انجام شده نشان می‌دهند که احتمالاً آدنوزین در سیستم اعصاب مرکزی نقش مهمی را بر عهده داشته و آنالوگهای مناسب آن می‌توانند نقش عمده‌ای در درمان اختلالات مربوطه به این سیستم داشته باشند.

آدنوزین را به عنوان فاکتور طبیعی مغز برای ختم این حملات پیشنهاد نموده‌اند. (۲).

نشانه‌های مختلفی حکایت از اثر ضد تشنجی آدنوزین دارند. آنالوگهای آدنوزین و همینطور وقفه دهنده‌های باز جذب آن (مثل پایورین) در بعضی از انواع مدلهای صرعی به صورت وابسته به دوز دارای اثرات ضد تشنجی می‌باشند. آنتاگونیستهای آدنوزین مثل کافئین و تیوفیلین به صورت وابسته به دوز موجب تسهیل انتشار تحریکات تشنج‌زا در مغز و همینطور طولانی شدن مدت تشنج می‌شوند. در مدلهای تشنجی (حیوانات آزمایشگاهی) تیوفیلین حتی با مقادیر کم مدت حمله تشنجی را تا ۱۰ برابر افزایش داده و از طرف دیگر حمله پارشیال را به یک حمله ژنرالیزه تبدیل می‌نماید. علاوه بر این آدنوزین، آنالوگها و وقفه دهنده‌های باز جذب آن زمان تحریک‌ناپذیری بعد از هر حمله تشنجی را طولانی می‌نمایند. بعضی از داروهای ضدصرعی مثل کاربامازپین نیز احتمالاً بخشی از اثرات ضد تشنجی خود را از طریق تأثیر بر سیستم آدنوزینی اعمال می‌نمایند. تمامی این مشاهدات دلالت بر آن دارند که در مغز آدنوزین دارای اثری ضد تشنجی است. در صورتی که آگونیستهای انتخابی آن علاوه بر عبور از سد خونی مغزی، اثرات قلبی - عروقی یا تنفسی نداشته باشند، قطعاً نقش مهمی در درمان صرع پیدا خواهند نمود.

اثرات محافظت نرونی:

شاید مهمترین مورد احتمالی مصرف آدنوزین در

بعده داشته و آنالوگهای مناسب آن می‌توانند نقش عمده‌ای در درمان اختلالات مربوط به این سیستم داشته باشند.

شیزوفرنی:

یکی از اثرات آدنوزین وقفه آزادسازی واسطه‌های شیمیائی از پایانه‌های عصبی می‌باشد. از جاییکه این اثر از طریق گیرنده A_1 اعمال می‌گردد لذا آگونیستهای این گیرنده احتمالاً در درمان اختلالات رفتاری چون شیزوفرنی کاربرد خواهند داشت. تئوریهای موجود در مورد شیزوفرنی حکایت از فعالیت بیش از حد نرونهاي دوپامینرژیک در سیستم لیمبیک دارند. از جاییکه آدنوزین اثری قوی بر آزادسازی دوپامین (کاهش) در استریاتوم دارد لذا ممکن است اثرات ضد شیزوفرنی داشته باشد. علاوه بر این آنالوگهای آدنوزین تمایل اتصال دوپامین به گیرنده‌های دوپامینی را کاهش می‌دهند. از جاییکه این اثر از طریق گیرنده A_2 اعمال می‌گردد لذا ترکیباتی که بر روی هر دو گیرنده A_1 و A_2 اثر آگونیستی داشته باشند احتمالاً اثر بخشی بیشتری را در درمان شیزوفرنی خواهند داشت (۸).

صرع:

حملات صرعی معمولاً به‌طور خود به خود و ناگهانی بعد از یک یا چند دقیقه متوقف می‌گردند و این امر حتی در غیاب داروهای ضدصرع نیز انجام می‌گیرد. برخی از محققین، نورومودولاتور وقفه‌ای

درمانی داشته باشد و لذا از نظر گستردگی کاربردهای بالینی، برخی آنرا قابل قیاس با آسپیرین می‌دانند (۸).

مآخذ:

1- Bowmer, C.J. & Yates, M.S.: *Therapeutic potential for new selective adenosine receptor ligands and metabolism inhibitors. TIPS*, 10: 339-341, 1989.

2- Dragunow, M.: *Adenosine - the brain's natural anticonvulsant? TIPS*, 7: 128 - 130, 1986.

3- Fredholm, B.B. & Dunwiddie, T.V.: *How does adenosine inhibit transmitter release? TIPS*, 9: 130-134, 1988.

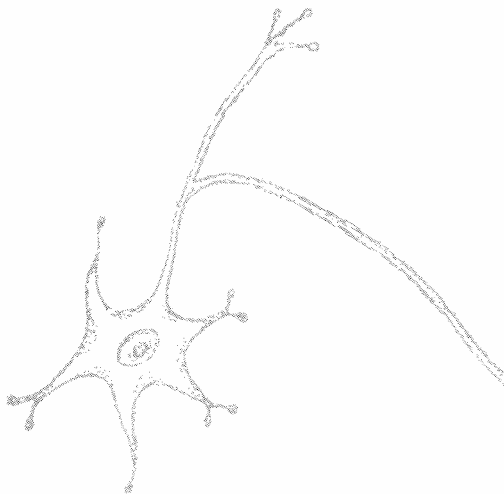
4- Garrat, C.J., Malcol, A. & Cam, A.J.: *Adenosine and Cardiac arrhythmias. BMJ*. 305: 3-4, 1992.

5- Harper, K.J.: *Adenosine in the acute treatment of PSVT. Drug therapy*, 22: 53-71, 1992.

6- Linden, J., Tucker, A.L. & Lynch, K.R.: *Molecular cloning of adenosine A₁ and A₂ receptors. TIPS*, 12: 326-328, 1991.

7- Rudolphi, K.A.: *Neuroprotective role of adenosine in cerebral inchaemia. TIPS*, 13: 439-445, 1992.

8- Stone, T.: *Therapeutic potential of adenosine, Scrip. mag*, 41-43, July / August 1992.



محافظت نرونی باشد. از زمانی که مشخص گردید که محرکات مکانیکی، ایسکمیک یا هیپوکسیک موجب تحریک آزادسازی آمینواسیدهای تحریکی بالقوه سمی چون گلوتامات و آسپارتات می‌شوند، یکی از برنامه‌های استراتژیک و مقبول کمپانیهای دارویی ساخت موادی می‌باشد که بتوانند آزادسازی این آمینواسیدها را به حداقل رسانده و در نتیجه موجب محافظت از نرونها گردند. آدنوزین از طریق گیرنده A₁ موجب وقفه آزادسازی این ترکیبات می‌گردد. آدنوزین همچنین با ممانعت از دپولاریزاسیون غشایی و افزایش غلظت درون سلولی نقش مهمی را در تنظیم غلظت کلسیم درون سلولی ایفاء می‌نماید. بسیاری از شواهد دلالت بر آن دارند که تجمع درون سلولی کلسیم یکی از عوامل اصلی مرگ نرونها می‌باشد. از دیگر اثرات سودمند آدنوزین در موضع ایسکمیک اینست که با ایجاد وزاودیلاتاسیون و هیپرپلاریزاسیون مستقیم نرونها از طرفی موجب برقراری عرضه مناسب اکسیژن و از طرف دیگر نیاز عصب به انرژی را کاهش می‌دهد. مصرف آنالوگهای آدنوزین حتی بعد از وقوع تحریک نیز می‌توانند موجب کاهش آسیب مغزی ناشی از ایسکمیک گردند. در مواقع ایسکمیک، وقفه‌دهنده‌های باز جذب آدنوزین مثل دپیپیدامول اثر آدنوزین را تشدید می‌نمایند. البته مطالعات نشان داده‌اند که اثر آدنوزین در ایسکمیک اثری گذرا می‌باشد. هنوز بدرستی مشخص نیست که چگونه می‌توان از این اثرات آدنوزین در بیماریهای نورودژنراتیو مزمن سود جست (۷).

دیگر اثرات:

علاوه بر موارد فوق به نظر می‌رسد که آدنوزین در موارد متعدد دیگری چون کنترل اولسر، التهاب، آترواسکلروز و برخی اختلالات ایمنی نیز اثربخشی