

دیلتiazم

دکتر سید محمد صدر

سرخرگ کرونری جدا شده، IC_{50} برای محرک‌های انقباضی مختلف از جمله پتاسیم کلراید در محدوده ۰/۰۵ تا ۱۰ میکرومولار است. این اثر در عضله‌های صاف عروقی بیش از عضله‌های صاف قلبی دیده می‌شود، گرچه غلظت‌های بالای دارو اثر اینوتروپیک

■ **ضد التهابی غیراستروئیدی بویژه ایندومتاسین ممکن است با اثر ضد افزایش فشار خون مسدودکننده‌های کانال کلسیم مخالفت کنند.**

منفی بر روی عضله دهلیز و بطن جدا شده دارد. میزان انسداد کانال کلسیم با افزایش میزان تحریک زیاد می‌شود. دیلتiazم مانند وراپامیل ولی برخلاف نیفیدپین هدایت در گره دهلیزی بطنی را کند کرده و باعث تضعیف گره پیش‌رو سینوسی-دهلیزی می‌شود.

وقتی این دارو در سگ از راه داخل وریدی تزریق می‌شود منجر به کاهش مقاومت محیطی و فشارخون شده و باعث افزایش در تعداد ضربانات قلب و برون‌ده قلب از طریق رفلکس بارورسپتور می‌گردد.

دیلتiazم جزء گروه داروهای مسدودکننده کانال کلسیم است که دارای اثر ضدآنژین و پائین‌آورنده فشار خون می‌باشد. این دارو در درمان آنژین کلاسیک (آنژین ناشی از کار بدنی) و همچنین در درمان آنژین همراه با اسپاسم عروق مصرف می‌شود. بیماران مبتلا به آنژین unstable که توان تحمل داروهای دیگر ضدآنژین مثل B₂-بلاکرها و نیتراتها را ندارند و یا آنهایی که علائم بیماریشان با دوز مناسب این داروها درمان نمی‌شوند، به دیلتiazم جواب می‌دهند. دیلتiazم به تنهایی و یا همراه با داروهای دیگر در درمان زیادی فشار خون نیز مصرف می‌شود.

فارماکولوژی:

دیلتiazم یک مسدودکننده ورود یون کلسیم (مسدودکننده کانال‌های آهسته کلسیم و یا مسدودکننده ورود کلسیم) می‌باشد و باعث مهار وابسته به دوز عبور یون کلسیم از کانالهای L سلولهای عضلانی می‌شود. مسدودکننده‌های کانال کلسیم از جمله دیلتiazم از طریق مهار ورود کلسیم به عنوان گشادکننده‌های شریانی عمل می‌کنند. در نوارهای

■ مصرف همزمان سایمتیدین و دپلتیازم ممکن است باعث انباشت مسدودکننده‌های کانال کلسیم بدلیل جلوگیری از متابولیسم آنها شود.

دپلتیازم بطور وسیع در حیوانات مبتلا به ایسکمی میوکاردیال تجربی مورد مطالعه قرار گرفته است. تعدادی از این مطالعات مدعی هستند که دپلتیازم می‌تواند تا حدی آسیبهای ایسکمیک میوکاردیال را از طریق کم کردن غلظت ATP و افزایش غلظت اسیدلاکتیک حفاظت کند ولی منابع علمی کاملاً موافق با این نظر نیستند. نشان داده شده است که دپلتیازم جریان خون از شاخه‌های جانبی به منطقه ایسکمیک را اصلاح کرده و نسبت جریان خون اندوکاری به اپی‌کاری را در ناحیه ایسکمی افزایش می‌دهد.

بیش از ۹۰٪ یک دوز خوراکی دپلتیازم به سرعت جذب می‌شود ولی بهره‌دهی بدنی آن خیلی کم است (تقریباً ۴۰٪) که علت آن متابولیسم شدید عبور اول است.

بهره‌دهی بیولوژیک دپلتیازم خوراکی می‌تواند با مصرف طولانی و افزایش دوز مصرفی افزایش یابد. نیمه عمر دپلتیازم دو مرحله‌ای است. مرحله کوتاهتر بین ۲۰ تا ۳۰ دقیقه و مرحله طولانی‌تر تقریباً بین ۳ تا ۵ ساعت است (با دوز بالا و مکرر به ۵ تا ۸ ساعت می‌رسد).

شروع اثر قرص دپلتیازم بین ۳۰ تا ۶۰ دقیقه پس از مصرف است و غلظت آن پس از ۲ تا ۳ ساعت به

حداکثر می‌رسد.

حداکثر اثر ضد افزایش فشارخونی دپلتیازم با دوزهای متعدد طی دو هفته ظاهر می‌شود و مدت اثر هر قرص آن بین ۴ تا ۸ ساعت است.

متابولیسم:

دپلتیازم به طور وسیع در کبد متابولیزه می‌شود. شش متابولیت آن شناخته شده که بعضی از این متابولیتها دارای اثرات فارماکولوژیک هستند. دو مسیر اصلی متابولیسم در دپلتیازم وجود دارد. در یکی از این مسیرها تبدیل به N - منودمتیل دپلتیازم می‌شود که اثرات فارماکولوژیک ترکیب مادر را دارا می‌باشد. مسیر دوم باعث ایجاد متابولیت فعال دیگری بنام داستیل دپلتیازم می‌شود که حدود نصف اثر دپلتیازم را دارد. دپلتیازم می‌تواند دستخوش هر دو واکنش شده و داستیل منو دمیتیل دپلتیازم را ایجاد نماید که ۱۵٪ غلظت پلاسمایی آن را تشکیل می‌دهد. متابولیت چهارم داستیل دپلتیازم N - اکساید است که در ادرار به مقدار زیاد وجود دارد و حدود ۱۳٪ از غلظت پلاسمایی دپلتیازم را تشکیل می‌دهد.

دو متابولیت شناخته شده دیگر عبارتند از داستیل O - دمیتیل دپلتیازم و داستیل N و O دی‌دمیتیل دپلتیازم که البته تا کنون در پلاسمای اندازه گیری نشده‌اند. دپلتیازم باعث مهار خفیف متابولیسم داروهای دیگر از جمله نیفیدپین و سیکلوسپورین می‌شود.

موارد منع مصرف:

۱ - سندرم بیماری سینوسی: در بیماران مبتلا به سندرم بیماری سینوسی ممکن است تضعیف باز هم

بیشتر عمل گره سینوسی دیده شود لذا در چنین شرایطی باید از مصرف دیلتیازم خودداری گردد.

۲- انسداد دهلیزی بطنی: دارو ممکن است زمان هدایت گره دهلیزی بطنی را افزایش دهد و بنابراین باید از مصرف دارو در بیمارانی که انسداد قلبی درجه دوم یا سوم در آنها وجود داشته باشد، خودداری شود.

۳- برادیکاردی شدید: دیلتیازم بطور واضح

اثرات کرونوتروپیک منفی از خود نشان داده است. بنابراین از مصرف آن در بیمارانی که دارای علائم برادیکاردی سینوسی باشند باید جلوگیری نمود.

۴- حاملگی: مطالعات انجام شده بر روی حیوانات حاکی از اثرات تراتوژنی دیلتیازم است. بنابراین مصرف آن در دوران حاملگی توصیه نمی شود.



عوارض جانبی:

■ **اثرات تهدیدکننده حیات:** چنین آثاری بندرت در دیلتیازم دیده می‌شود و اغلب آثار ناخواسته جدی این دارو از طرفی ناشی از اعمال الکتروفیزیولوژیکی می‌باشد و از طرف دیگر از خاصیت وازودیلاتوری آن نتیجه می‌شود.

نتایج آزمایشات کلینیکی اظهار می‌دارد دیلتیازم در بیمارانی که بدنبال سکته قلبی حاد فانکشن بطن چپ آنها آسیب دیده، ممکن است مرگ و میر را افزایش دهد.

دیلتیازم ممکن است اختلال در هدایت دهلیزی بطنی ایجاد نماید که احتمال این اثر در بیمارانی که قبلاً

■ **مطالعات انجام شده بر روی حیوانات**
حاکمی از اثرات تراتوژنی دیلتیازم است. بنابراین مصرف آن در دوران حاملگی توصیه نمی‌شود.

داروهای B₁-B₂ - بلاکر مصرف می‌کنند بیشتر است. گشاد شدن عروق ممکن است مسئول کاهش فشار خون و همچنین برافروختگی صورت و ورم پاها شود ولی این خاصیت گشادکنندگی بندرت موجب آثار ناخواسته جدی می‌شود.

■ **مصرف بیش از حد دیلتیازم:** مصرف بیش از حد دیلتیازم بندرت اتفاق می‌افتد ولی در صورت وقوع درمان موفقیت‌آمیز مواردی که دوز بزرگی چون ۲۵۰۰ میلی‌گرم مصرف شده باشد امکان‌پذیر است.

تداخلات دارویی:

اطلاعات مربوط به تداخلات دارویی مابین مسدودکننده‌های کانال کلسیم و بویژه دیلتیازم و دیگر داروها هنوز محدود است، بنابراین تا دریافت اطلاعات بیشتر به ذکر بعضی از این تداخلات می‌پردازیم. ترکیباتی که حاوی مقداری از داروهای زیر باشد دارای تداخل با دیلتیازم خواهد بود. میزان این تداخل بستگی به مقدار داروی مربوط دارد. بی‌هوش‌کننده‌ها، هیدروکربنهای استنشاقی، فرآورده‌های کلسیم، گلیکوزیدهای قلبی کینیدین، پروکائین آمید، لیتیم، عوامل مسدودکننده عصبی عضلانی، پرازوسین و احتمالاً سایر عوامل مسدودکننده آلفا آدرنرژیک از داروهایی هستند که با دیلتیازم تداخل دارند.

ضدالتهابهای غیراستروئیدی بویژه ایندومتاسین ممکن است با اثر ضد افزایش فشارخون مسدودکننده‌های کانال کلسیم مخالفت کنند. این اثر آنها بوسیله جلوگیری از سنتز پروستاگلاندین کلیوی و یا بوسیله احتباس سدیم و آب انجام می‌پذیرد. بیمار باید بدقت مورد ارزیابی قرار گیرد تا تأیید شود که اثر مورد نظر حاصل شده است.

دیلتیازم و وراپامیل ممکن است با جلوگیری از متابولیسم داروهای توسط سیتوکرم P450، باعث افزایش غلظت و سمیت داروهای مثل کاربامازپین، سیکلوسپورین، کینیدین، تئوفیلین و سدیم والپروات شوند. مصرف همزمان سایمتیدین و دیلتیازم ممکن است باعث انباشت مسدودکننده‌های کانال کلسیم بدلیل جلوگیری از متابولیسم آنها شود. استروژن با احتباس مایعات، فشارخون را افزایش

ممکن است اثر ضدافزایش فشار خون آن را کاهش دهد.

احتیاط:

- شیردهی - گرچه در انسان عارضه‌ای گزارش نشده است اما دارو در شیر ترشح می‌گردد.
- سالمندان - نیمه عمر دارو بدلیل کاهش کلیرانس در سالمندان افزایش می‌یابد.
- کودکان - بدلیل کمی اطلاعات مربوط به بی‌خطر بودن استفاده دارو، مصرف آن در کودکان توصیه نمی‌شود.

شرایط نگهداری دارو:

دیلتiazم باید دور از دسترس کودکان نگهداری شده و در معرض نور مستقیم و حرارت نباشد. دارو را نباید در هوای مرطوب نگهداری کرد زیرا حرارت و رطوبت باعث تسریع فساد دارو می‌شود.

اشکال دارویی:

دیلتiazم در بازار دارویی ایران بصورت قرص ۶۰ میلی‌گرمی و ویال ۱۰۰ میلی‌گرمی عرضه می‌شود.

مآخذ:

- 1- USP DI, Drug Information for the Health Care professional Vol IA, Rockville MD: USP Publications, PP 779-789, 1992.
- 2- USP DI, Advice for the patient, Vol II, Rockville MD: USP publications, PP 284-287, 1992.
- 3- Dollery, C.; Therapeutic drugs; Vol 1; first ed.; churchill Livingstone; New york, PP D143-D147, 1991.

می‌دهد. بیمار باید به دقت مورد ارزیابی قرار گیرد تا تأیید شود که اثر مورد نظر حاصل شده است. مصرف همزمان دیلتiazم و سمپاتومیتیک‌ها

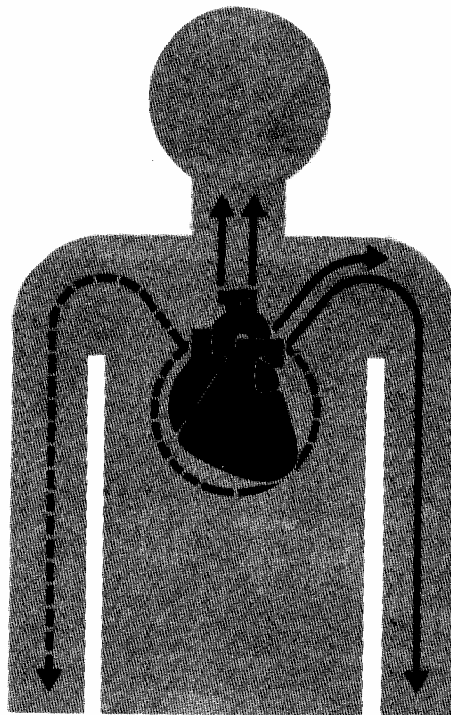


Fig. 1. Angina is a form of referred pain; typically felt in and around the precordium, it commonly radiates into the neck and down the left arm. While indicative of myocardial ischaemia, angina is subject to many modifying influences. It does not necessarily reflect the severity or duration of ischaemic changes and gives no information about their localisation or extent in the myocardium.