

# آشنائی با پایان نامه‌های داروسازی

موضوع: اثر کاربامازپین روی دهلز میجرای شوکیه  
هندی و تداخل اثر آن با تتوفیلین  
استاد راهنما: دکتر عباس پومستی  
نگارنده: سهراب بهتیار  
مکان: دانشکده داروسازی - دانشگاه علوم پزشکی  
تهران  
سال تحصیلی: ۷۱-۷۲

## مقدمه:

کاربامازپین یک داروی ضد تشنج سه حلقه‌ای است که در درمان بعضی از حملات صرعی بکار می‌رود. گزارش شده است که کاربامازپین در مهار تاکی‌کاردی بطنی حاصل از دی‌ژیتال نیز موثر می‌باشد. در بررسیهای انجام گرفته مشخص شد که اثرات درمانی کاربامازپین وابسته به اثرات این دارو بر روی گیرنده‌های آدنوزینی است و کاربامازپین دارای اتصال کامل به گیرنده‌های آدنوزینی  $A_1$  می‌باشد و اتصال آن به گیرنده  $A_2$  جزئی و یا آنتاگونیست گیرنده  $A_2$  است. تتوفیلین نیز یک آنتاگونیست غیرانتخابی گیرنده‌های آدنوزینی از دسته متیل‌گزانتین‌ها می‌باشد. گیرنده‌های آدنوزینی در قلب از نوع  $A_1$  هستند. آدنوزین در قلب دارای اثرات کرونوتروپسم و درموتروپسم منفی است و آدنوزین در درمان تاکی‌کاردی فوق بطنی بکار می‌رود. آدنوزین با کاربامازپین نیز دارای تداخل اثر می‌باشد و

در طب بالینی یکی از مهمترین جنبه‌های شکست درمان بیماریها مربوط به تداخل بین داروهای همزمان تجویز شده و همچنین ناآگاهی پزشک از وقوع چنین حادثه‌ای است. چه بسا که مصرف توام دو دارو منجر به کاهش و یا افزایش اثر آن دو شده و در نهایت منجر به عدم حصول نتیجه دلخواه در درمان بیماری گردد. یکی از تداخلات دارویی که همواره با شک به آن اشاره می‌شود تداخل بین اثر کاربامازپین با تتوفیلین در زمان تجویز توام آن دو می‌باشد، بطوریکه این دو دارو با مکانیسم ناشناخته‌ای اثرات یکدیگر را خنثی می‌کنند. مواردی از تشدید حالت آسم و یا افزایش تشنجات صرعی در بیمارانی که کاربامازپین و تتوفیلین را بطور همزمان مصرف می‌کرده‌اند، گزارش شده است و بعلاوه تایید شده است که با جانشین کردن داروی ضد صرع دیگر بجای کاربامازپین می‌توان از عوارض فوق جلوگیری کرد.

کاربامازپین بلوک قلبی ایجاد شده توسط آدنوزین را تشدید می‌نماید.

در این مطالعه ابتدا اثرات کاربامازپین تنها (۲/۵-۴۰ ug/ml) بر روی قدرت و تعداد ضربانات دهلیز مجزای کوچک هندی مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که کاربامازپین بر روی قدرت انقباضی دهلیزها تاثیری ندارد، اما بطور وابسته به مقدار سبب کاهش تعداد ضربانات دهلیزها می‌گردد (جدول ۱). بیشترین میزان کاهش در تعداد ضربانات توسط کاربامازپین با مقدار ۳۰ میکروگرم در میلی‌لیتر و به میزان ۱۲/۴۵٪ بود ( $P < 0.025$ ). کاربامازپین با مقادیر بالاتر سبب ایجاد سمیت و برادی آریتمی و در نهایت ایست دهلیزها می‌گشت. سپس اثرات تئوفیلین تنها (۲/۵-۶۰ ug/ml) بر روی دهلیز مجزای کوچک هندی مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که تئوفیلین بطور وابسته به مقدار، اثر کرونوتروپیسم و اینوتروپیسم مثبت از خودش نشان می‌دهد (نمودار ۱ و ۲).

در مرحله بعد اثرات کاربامازپین (۳۰ ug/ml) در حضور مقادیر متفاوت تئوفیلین (۲/۵-۵۰ ug/ml) مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که تئوفیلین بطور وابسته به مقدار، قادر است جلوی اثر کرونوتروپیسم منفی کاربامازپین را بگیرد (نمودار ۳). سه دز راشیو (Dose ratio) از کاربامازپین یعنی ۱/۳۳، ۲، ۲/۳۳ به ترتیب در حضور تئوفیلین با مقادیر ۳۰، ۵۰ و ۶۰ میکروگرم در میلی‌لیتر بدست آمد (نمودار ۴، جدول ۲). با توجه به این سه دز راشیو  $PA_2$  تئوفیلین در حضور کاربامازپین معادل ۳/۵۴۵ محاسبه شد (نمودار ۵، جدول ۳).

## نتایج:

۱- کاربامازپین با اثر آگونیستی بر روی

گیرنده‌های  $A_3$  موجود بر روی دهلیزها سبب ایجاد برادیکاردی می‌شود. بنابراین علت بروز عوارض قلبی حاصل از مسمومیت با این دارو از قبیل بلوک دهلیزی - بطنی (AV)، کلاپس قلبی و برادی آریتمی را با توجه به مطلب بالا براحتی می‌توان توجیه نمود.

۲- کاربامازپین با تئوفیلین بر سر اتصال به گیرنده‌های آدنوزینی (در قلب بر سر اتصال به گیرنده  $A_3$ ) رقابت می‌کند. در نتیجه در صورت مصرف توام این دو دارو در بیمار، کاربامازپین می‌تواند اثر درمانی تئوفیلین را کاهش بدهد و یا برعکس تئوفیلین اثر درمانی کاربامازپین را کاهش دهد. بنابراین مکانیسم تداخل اثر کاربامازپین و تئوفیلین در رابطه با رقابت این دو دارو جهت اتصال به گیرنده‌های آدنوزینی می‌باشد، بنابراین از مصرف توام این دو دارو در بیماران باید پرهیز نمود.

۳- احتمالاً عوارض قلبی حاصل از مسمومیت با کاربامازپین را می‌توان با استفاده از آنتاگونیستهای گیرنده آدنوزینی برطرف نمود و توصیه می‌شود که در رابطه با مسئله فوق در کلینیک تحقیقات و بررسیهای لازم صورت بگیرد.

۴- در بیمارانی که از آدنوزین بعنوان یک داروی ضد آریتمی فوق بطنی استفاده می‌کنند، تجویز همزمان کاربامازپین با آدنوزین می‌تواند مسمومیت با آدنوزین را افزایش داده و سبب تشدید بلوک قلبی گردد. مکانیسم تداخل اثر فوق احتمالاً اثر آگونیستی کاربامازپین بر روی گیرنده‌های  $A_3$  و تشدید اثرات آدنوزین بر روی قلب می‌باشد.

۵- اثر آنتی آریتمی کاربامازپین و اثر این دارو در جلوگیری و یا به تاخیر انداختن عوارض قلبی حاصل از مسمومیت با مشتقات دیژیتال (۲۱ و ۱) را می‌توان در رابطه با اثر این دارو بر روی گیرنده‌های  $A_3$  در قلب، توجیه نمود.

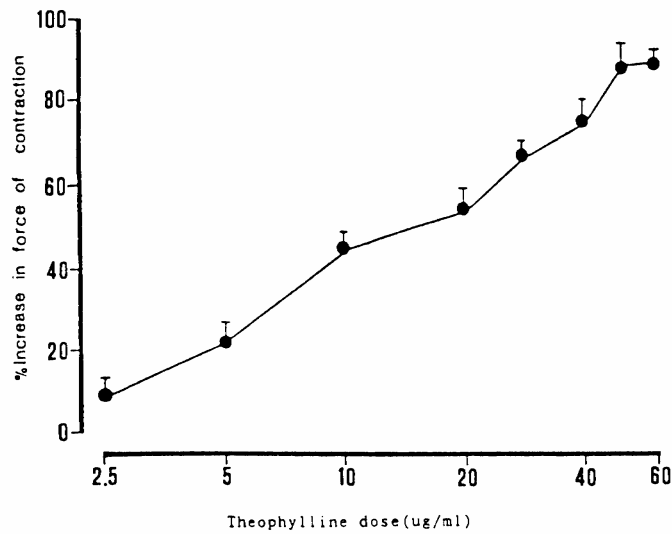


Figure 1 : Log dose-response curve of spontaneously beating isolated guinea pig atria to the inotropic effect of theophylline.

نمودار ۱-

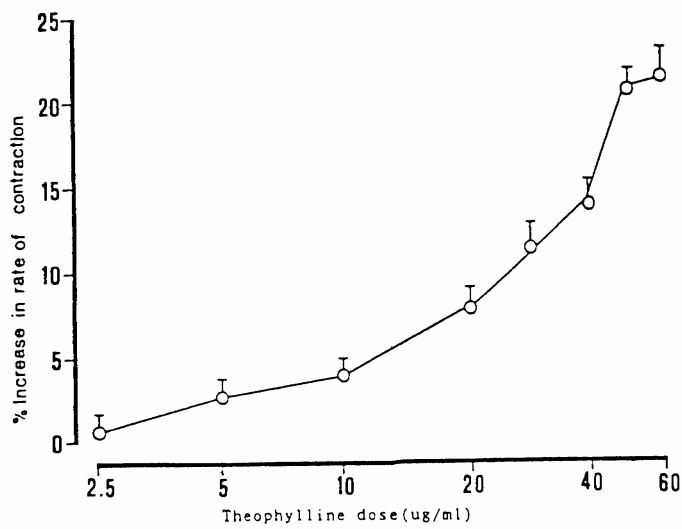


Figure 2 : Log dose-response curve of spontaneously beating isolated guinea pig atria to the chronotropic effect of theophylline.

نمودار ۲-

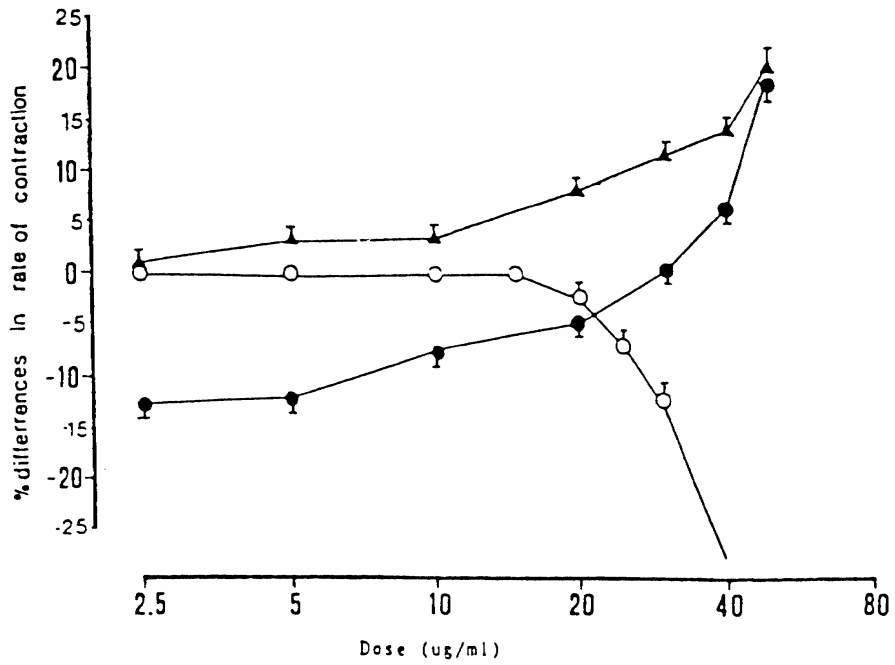


Figure 3 : Log dose-response curves of spontaneously beating isolated guinea pig atria to the chronotropic effects of (○) carbamazepine alone, (●) carbamazepine (30ug/ml) in presence of different doses of theophylline and (▲) theophylline alone.

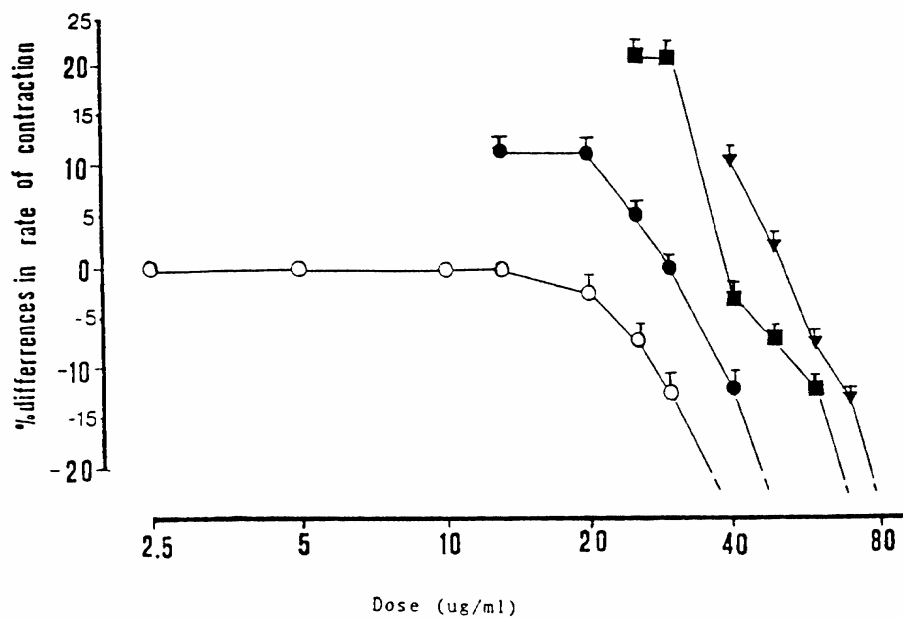


Figure 4 : Log dose-response curves of spontaneously beating isolated guinea pig atria to the chronotropic effects of (○) carbamazepine alone, (●) carbamazepine in presence of theophylline (30ug/ml), (■) carbamazepine in presence of theophylline (50ug/ml), (▲) carbamazepine in presence of theophylline (60ug/ml).

نمودار ۴-

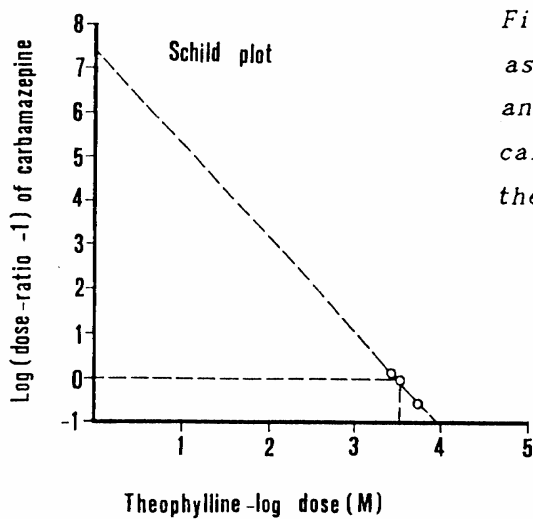


Figure 5 : Schild plot to assess competitive antagonism between carbamazepine and theophylline.

نمودار ۵-

اثر کاربامازپین تنها بر روی تعداد ضربانات دهلیز مجزای خوکچه هندی.

Rate of Contraction (beats/min)		
Control	Carbamazepine (20ug/ml)	Decrease of rate compare to control%
234.10±7.19 SD:17.51	207.66±7.39 SD:18.12	2.64±0.92 SD:2.26 not significant
Control	Carbamazepine (25ug/ml)	Decrease of rate compare to control%
207.33±10.48 SD:23.49	198.53±9.71 SD:23.8	7.15±1.01 SD:2.49 not significant
Control	Carbamazepine (30ug/ml)	Decrease of rate compare to control%
217.46±5.37 SD:10.66	188.33±5.57 SD:13.66	12.45±0.58 SD:1.43 P<0.025

کاربامازپین با مقادیر بیشتر ایجاد سمیت و برادی آریتمی و متعاقب آن ایست دهلیزها می نمود.

جدول ۱-

Dose	% Decrease of rate compare to control
Control (200 μg/m)	12.45 ± 0.58 SD: 1.73 P < 0.02
1.666667E-04	12.06 ± 0.79 SD: 1.95 P < 0.005 Dose ratio: 1.33
2.777778E-04	12.17 ± 0.70 SD: 2.28 P < 0.005 Dose ratio: 1.33
3.333333E-04	12.06 ± 0.58 SD: 1.73 P < 0.02

جدول ۲

Table 10-1 : pA2 analysis by Schild plot method.

Variable:	iB	iA`/iA
Pt 1:	30	1.33
Pt 2:	50	2
Pt 3:	60	2.33

Doses in moles :

1.666667E-04    2.777778E-04    3.333333E-04

Variable:	-Log (iB)	Log(A`/A-1)
Pt 1:	3.778151	-0.4814861
Pt 2:	3.556302	0
Pt 3:	3.477121	0.1238516

$$\text{Log (A`/A-1)} = -2.045413 * -\text{Log (iB)} + 7.252166$$

$$R = 0.998$$

Variable :	Value	Std. Err.	Lower C.L.	Upper C.L.
Slope:	-2.045413	0.1262321	-3.649317	-0.4415077
Y-Intercept:	7.252166	0.4552068	1.468309	13.03602
pA2 :	3.545576	8.646842E-03	3-435709	3.655443

جدول ۳