



نگاهی دیگر به داروهای مسدودکننده کانالهای کلسیم

س: کانالهای حساس به ولتاژ چند نوع هستند؟
ج: نوع N, T, L.

س: اسامی دیگر کانالهای حساس به ولتاژ چیست؟
ج: کانالهای وابسته به ولتاژ را (Voltage dependent channel یا VDC) و یا کانال وابسته به پتانسیل یا PDC می‌نامند.

س: اسم دیگر کانالهای غیر حساس به ولتاژ چیست؟
ج: کانالهای Voltage insensitive یا کانالهای عمل‌کننده از طریق رسیپتور (Receptor-operating (ROC channels یا Non-voltage-linked Calcium Channel

س: PDC و ROC چگونه فعال میشوند؟
ج: PDC با دیپولاریزه شدن غشاء فعال میشوند یعنی پاسخ آنها به دیپولاریزه شدن غشاء، باز شدن میباشد. ROC در رابطه با گیرنده‌های اختصاصی میباشد و توسط عواملی مثل ناقلها (نور و ترانسمیترها)، هورمونهای پلی‌پپتیدی و هورمونهای موضعی فعال میشوند. این گیرنده‌ها وابسته به دیپولاریزه شدن غشاء نیستند مثلاً در بعضی از سلولهای عضلانی صاف فعال شدن گیرنده α_1 ، احتمالاً از طریق باز شدن کانالهای کلسیم عمل‌کننده از طریق گیرنده (ROC) باعث ورود یونهای کلسیم

س: کانالهای کلسیم کجا قرار دارند و وظیفه آنها چیست؟

ج: غشاء های اغلب سلولها، مخصوصاً غشاء سلولهای عضله صاف، عضله قلب و عصب دارای کانالهایی است که وظیفه آنها هدایت کلسیم به داخل سلول است. به این کانالها، Transmembrane Calcium Channels می‌گویند.

س: کلسیم چگونه از طریق کانالهای کلسیم وارد سلول می‌شود؟

ج: در پاسخ به سیگنالهای (پیامهای) شیمیایی یا سیگنالهای الکتریکی.

س: چرا به کانالهای کلسیم، کانال آهسته کلسیم (Slow calcium Channel) هم می‌گویند؟
ج: چون کانال کلسیم برخلاف کانال سدیم خیلی آهسته باعث هدایت کلسیم میشود.

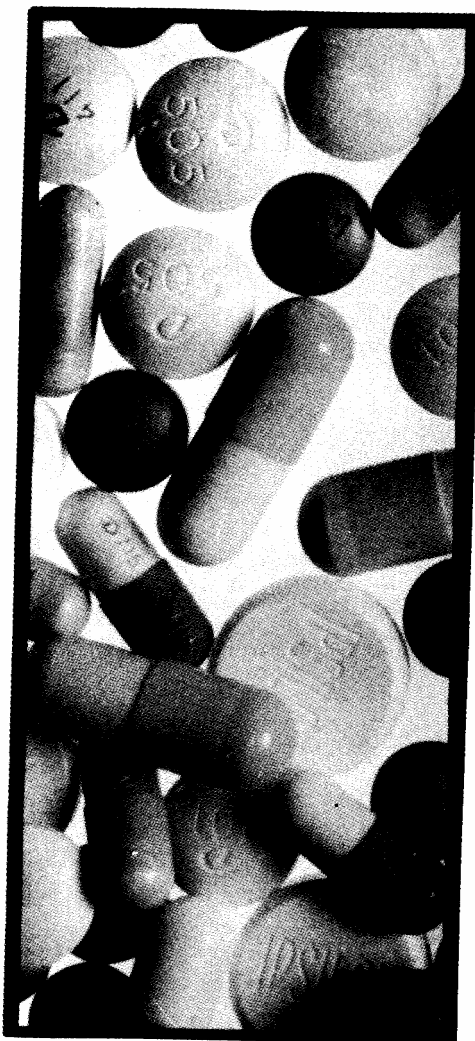
س: چند نوع کانال کلسیم وجود دارد؟
ج: کانالهای کلسیم دو نوع هستند: کانالهای حساس به ولتاژ (Voltage Sensitive) و غیر حساس به ولتاژ (not voltage-Sensitive)

* گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

سلول میشود.

س: غلظت کلسیم درون سلولی با چند مکانیسم تنظیم میشود؟

ج: بادو مکانیسم: ۱- باز شدن کانالهای کلسیم وابسته به ولتاژ که این مکانیسم را



Coupling الکترومکانیکی میگویند. ۲- ورود کلسیم از طریق کانالهای غیروابسته

بداخل سلول میشود. در حالیکه تحریک گیرنده α_1 در تعداد زیادی از سلولها منجر به فعال شدن یک G- پروتئین شده و آنها باعث فعال شدن فسفولیپاز C (PLC) می شود. فسفولیپاز C فعال شده، باعث شکسته شدن یک پلی فسفواینوزیتاید به IP_3 (اینوزیتول ۱ و ۴ و ۵

• غشاءهای اغلب سلولها، مخصوصاً غشاءهای عضله صاف، عضله قلب و عصب دارای کانالهایی است که وظیفه آنها هدایت کلسیم بداخل سلول است.

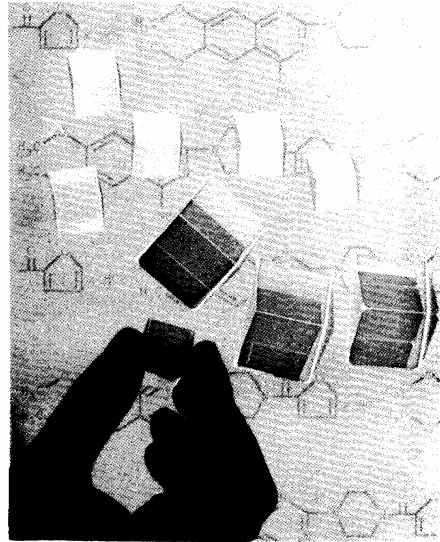
تری فسفات) و DAG (دی اسیل گلیسرول) میشود. IP_3 باعث آزاد شدن کلسیم ذخیره از منابع درون سلولی (شبکه سار کوپلاسمیک) میشود. آزاد شدن کلسیم از شبکه سار کوپلاسمیک هم بطور ثانویه باعث جریان کلسیم خارج سلولی بداخل سلول از طریق کانالهای کلسیم غیر حساس به ولتاژ میشود. در قلب نیز تحریک گیرنده های β باعث افزایش جریان کلسیم از غشاء سلولی به داخل سلول میشود.

س: اضافه کردن کلرید پتاسیم (KCl) به عضله صاف باعث چه میشود؟

ج: KCl باعث دپولاریزه شدن غشاء شده و در نتیجه کانالهای کلسیم وابسته به ولتاژ را باز کرده و باعث ورود کلسیم از خارج بداخل

به ولتاژ.

س: مهم ترین نقش کلسیم در درون سلول چیست؟
ج: بعنوان پیامبر درون سلولی عمل می کند و



باعث ارتباط (Coupling) تحریک و پاسخ بیولوژیک میشود.

کوچک به نام کالمودولین متصل میشود که آنهم بنوبه خود باعث فعال شدن کیناز بازنجیره سبک (MLCK) شده و کیناز فعال شده (MLCK*) باعث فسفریله شدن میوزین میشود و اجازه به تداخل اکتین و میوزین را داده و باعث انقباض عضله می شود. در عضله قلب کلسیم با تروپونین متصل شده و مستقیماً باعث کنار رفتن سد بین تداخل اکتین و میوزین گشته و در نتیجه انقباض ایجاد می شود.

س: آگونیست های β_2 مثل سالبوتامول و β_1 چگونه عضله صاف را شل می کنند؟

ج: آگونیست های β_2 با تحریک گیرنده β_2 باعث فعال شدن Gs شده و بالاخره باعث فعال شدن آدنیلیل سیکلاز میشود. فعال شدن آدنیلیل سیکلاز باعث تبدیل ATP به cAMP میشود. cAMP باعث تسریع غیرفعال شدن MLCK (یا مهار کیناز بازنجیره سبک) شده و باعث تسهیل خروج کلسیم از سلول گشته و در نتیجه عضله شل میشود.

س: داروهای مسدودکننده کانال کلسیم چگونه عمل می کنند؟

ج: داروهای مسدودکننده کانال کلسیم (Calcium-Channel Blockers) یا CCBs داروهائی هستند که میتوانند جریان کلسیم را از هر دو نوع کانال کلسیم بلوکه کنند.

• داروهای مسدودکننده کانال کلسیم داروهائی هستند که می توانند جریان کلسیم را از هر دو نوع کانال کلسیم بلوکه کنند.

س: بالا رفتن غلظت کلسیم در داخل سلولها باعث چه میشود؟

ج: در عضله صاف کلسیم آزاد به يك پروتئين

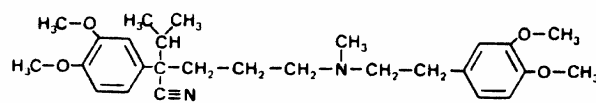
س: داروهای CCB به چه اسم های دیگری نامیده

میشوند؟

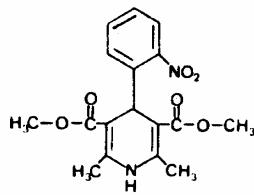
Slow channel blockers
Calcium channel antagonists
Calcium entry blockers

ج: خیر، آنها ساختمان شیمیائی متفاوت دارند. نی فدیپین یک دی هیدروپیریدین است و نی کاردیپین یک آنتاگونیست جدید کانال کلسیم است که وابسته به نی فدیپین است. وراپامیل یک فنیل آلکیل آمین است که قدیمی ترین این داروها است که امروزه در کوران مصرف هستند و دلتیازم از بنزوتیازین ها است.

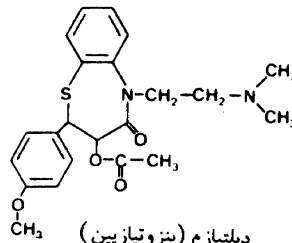
س: حساسیت کدامیک از کانال های کلسیم به داروهای CCB بیشتر است؟
ج: PDC یا کانالهای وابسته به ولتاژ، با



وراپامیل (فنیل آلکیل آمین)



نی فدیپین (دی هیدروپیریدین)



دلتیازم (بنزوتیازین)

شکل ۱: ساختمان شیمیائی داروهای CCB.

س: اولین بار اثر آنتاگونیست های کلسیم توسط چه کسی مطرح شد؟
ج: توسط Albrecht Fleckenstein و همکارانش، که نشان دادند اثر اینها روی تحریک پذیری قلب مثل اثرات حذف کلسیم از محیط است.

س: تفاوت بودن ساختمان داروهای CCB، در

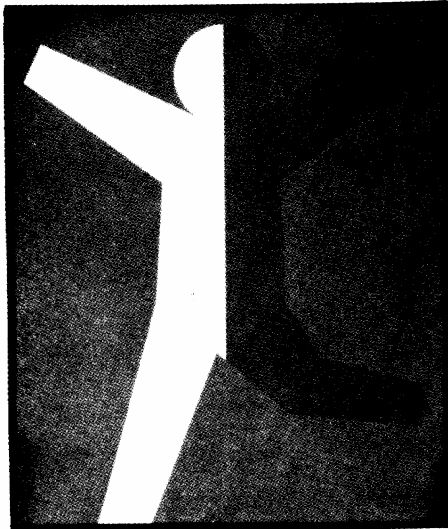
غلظت های کمتر این داروها بلو که میشوند.

س: کدام داروهای CCB امروزه مورد مصرف بالینی دارند؟

ج: وراپامیل، نی فدیپین، دلتیازم، نی کاردیپین، ایزرادپین و...

س: آیا داروهای CCB از لحاظ ساختمانی بهم شبیه اند؟

ج: اتصال دارو باعث تبدیل کانال بحالتی میشود که اگر غشاء دپولاریزه شود باز شدن کانال بندرت انجام می شود. نتیجه اینکه کاهش



مشخصی در جریان کلسیم از غشاء و ورود آن بداخل سلول بوجود میاید که نتیجه اش شل شدن عضله است.

س: آیا فعال کننده های کانال کلسیم هم شناخته شده اند؟

ج: بلی، R- انانتیومر ۱ و ۴-دی هیدروپیریدین ها، فعال کننده های کانالهای کلسیم هستند (مثل R-انانتیومر Bay K-8644).

س: آیا میتوان بوسیله داروها اثر داروهای CCB را معکوس کرد؟

ج: اثر CCBs بطور نسبی برگشت پذیر است. با

حالیکه همه آنها تقریباً یکسان عمل می کنند چه چیز را نشان می دهد؟

ج: نشان میدهد که کانالهای کلسیمی که روی غشاء سلولی و در داخل سلولها وجود دارند دارای گیرنده های متفاوتی هستند. مثلاً کانالهای وابسته به ولتاژ دارای گیرنده های مختلفی هستند که نی فدیپین بیک نوع از این گیرنده ها متصل میشود در حالیکه وراپامیل و دیلتیازم به نوع دیگری از گیرنده که در مجاورت گیرنده اول است متصل میشوند. این گیرنده ها در نواحی مختلف کانال قرار دارند. اتصال بیک دارو به گیرنده دیلتیازم و وراپامیل، اتصال دی هیدروپیریدین را هم تحت تأثیر قرار میدهد.

س: آیا گیرنده های داروهای CCB استرئوسلکتیو (Stereoselective) هستند؟

ج: بلی، میل ترکیبی و قدرت فارما کولوژیک استرئوایزومرهای وراپامیل و دیلتیازم و همدیف های نی فدیپین با فعالیت نوری، با هم تفاوت زیادی دارد

س: داروهای CCB به کجای کانال کلسیم متصل میشوند؟

ج: از طرف داخل غشاء باعث مسدود شدن کانال میشود (مثل اتصال بیحس کننده های موضعی به کانالهای سدیم).

س: پس از اتصال CCB به کانال کلسیم چه اتفاقی می افتد؟

افزایش غلظت کلسیم، توسط داروهای سمپاتومیمتیک که جریان کلسیم را از غشاء به داخل افزایش میدهند، بلوک ایجاد شده توسط داروهای CCB بطور نسبی برگشت پیدا میکند. R-انانتیومر ۱ و ۴-دی هیدروپیریدینها هم اثر داروهای CCB را معکوس می کنند.

س: اثر داروهای CCB روی آرتریولها و وریدها چگونه است و چرا؟

ج: این داروها آرتریولها را بمراتب بیشتر از وریدها شل می کنند و با دوزهای درمانی عضله صاف آرتریولها را شل می کنند در حالیکه اثر کمی روی وریدها میگذارند. باین جهت این داروها پس بار قلب را بطور قابل توجهی کم می کنند در حالیکه روی پیش بار قلب خیلی کم اثر میگذارند. علت این تفاوت ظاهراً مربوط به نسبت کانالهای حساس به ولتاژ به کانالهای غیر حساس به ولتاژ در شریانها و وریدها میباشد.

س: کم شدن مقاومت محیطی توسط کدام داروهای آنتاگونیست کلسیم بیشتر است؟

ج: نیفدیپین بیشتر از بقیه مقاومت محیطی را کم میکند و بعد از آن به ترتیب وراپامیل و دیلتیازم مؤثرند.

س: بهره دهی بیولوژیک داروهای CCB از راه خوراکی چگونه است؟

ج: بهره دهی بیولوژیک وراپامیل ۳۰-۱۰٪، دیلتیازم ۴۵٪ و نیفدیپین ۷۰-۴۵٪ میباشد.

س: میزان جذب داروهای CCB از راه خوراکی چقدر است؟

ج: وراپامیل و نیفدیپین بیش از ۹۰٪ و دیلتیازم ۷۰-۹۰٪ جذب میشود. علت کم بودن بهره دهی بیولوژیک، اینست که اینها مخصوصاً وراپامیل و دیلتیازم متابولیسم عبور اول کبدی (First-pass hepatic metabolism) دارند.

س: نیمه عمر حذف داروهای CCB چقدر است؟

ج: حدود ۴ تا ۵ ساعت

س: آیا نیفدیپین از راه زیربانی جذب میشود؟

ج: بلی، حدود بیش از ۹۰٪ جذب میشود.

س: میزان اتصال داروهای آنتاگونیست کلسیم به پروتئین های خون چقدر است؟

ج: حدود ۸۰ تا ۹۰ درصد.

● نیفدیپین بیشتر از بقیه این داروها مقاومت محیطی را کم می کند و بعد از آن به ترتیب وراپامیل و دیلتیازم مؤثرند.

س: دفع داروهای CCB از چه راهی انجام میشود؟

ج: وراپامیل، دیلتیازم و نیفدیپین در بدن بشدت متابولیزه می شوند. نیفدیپین و وراپامیل بیشتر از طریق ادرار و دیلتیازم از طریق مدفوع دفع میشود.

س: داروهای CCB برای موارد اورژانس به چه صورت مصرف می‌شوند؟

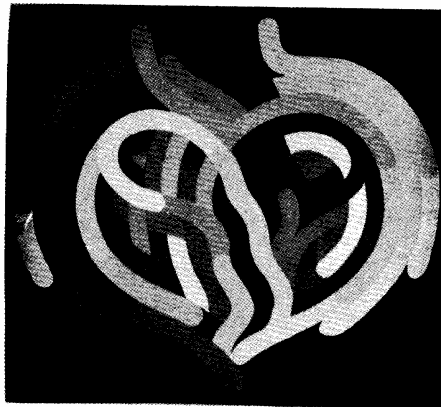
ج: وراپامیل از راه داخل وریدی مصرف می‌شود. آمپولهای آن ۵ میلی گرم دارو در ۲ میلی لیتر دارد.

س: از بین عضله صاف عروق، برونشها، رحم و دستگاه گوارش، کدامیک به داروهای CCB حساسترند؟

ج: عضله صاف عروق

س: عضله صاف و عضله مخطط از لحاظ نیاز به کلسیم خارجی چه تفاوتی دارند؟

ج: عضله صاف برای تون طبیعی حالت استراحت و برای پاسخ انقباضی خود به کلسیم خارجی نیاز دارد در حالیکه عضله مخطط برای



ارتباط دادن تحریک به انقباض خودش، از ذخایر داخل سلولی کلسیم استفاده می‌کند و نیازی به عبور کلسیم از خارج سلول ندارد. باین جهت عضله صاف بوسیله CCBs شل می‌شود ولی عضلات مخطط شل نمی‌شوند.

س: اثر داروهای CCB روی قلب چیست؟

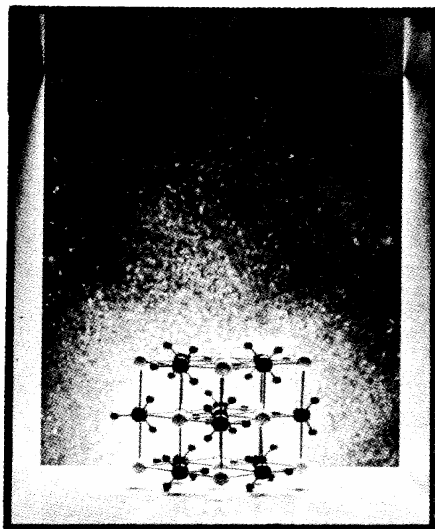
ج: در میوسیت‌های قلبی، ارتباط یافتن تحریک به انقباض بیشتر از آنکه به ورود کلسیم وابسته باشد به ورود سدیم متکی است. در نتیجه داروهای CCB با دوزهایی که عضله صاف را شل می‌کنند روی نیروی انقباضی قلب اثر نسبتاً کمی دارند ولی میوسیت‌های قلبی در گره‌های SA و AV خیلی زیاد به ورود کلسیم از طریق کانالهای آهسته کلسیم وابستگی دارند و بهمین جهت داروهای CCB (مخصوصاً وراپامیل و دیلتیازم) باعث آهسته شدن ضربانات قلب و بلوکه شدن هدایت موج از دهلیز به بطن میشوند.

س: اثر داروهای CCB روی نیروی انقباضی عضله قلب با دوزهای درمانی و سمی چیست؟

ج: بطوریکه در سؤال قبلی مطرح شد روی نیروی انقباضی قلب اثر نسبتاً کمی دارند و حتی بعلا اینکه عروق را گشاد می‌کنند و مقاومت محیطی را کم می‌کنند و در نتیجه پس‌بار قلب را کاهش می‌دهند ممکن است با دوزهای درمانی برون قلبی را افزایش نیز بدهند. کم شدن مقاومت محیطی بطور کلی تون سمپاتیک را زیاد می‌کند که اینهم باعث میشود اثر تضعیفی مستقیم داروها (پاسخ اینوتروپیک منفی در قلب جدا شده) دیده نشود ولی با دوزهای سمی یا در قلبهایی که قبلاً نارسایی داشته باشند، نیروی انقباضی میوکارده شدیداً بمخاطره می‌افتد.

س: چرا داروهای CCB در درمان آنژین صدری

میشود. لذا کانالهای کلسیم وابسته به ولتاژ باز شده و ورود کلسیم به سلولهای ایسکمیک زیاد میشود. زیادی مداوم کلسیم آزاد در درون سلول باعث فعال شدن آنزیمهای فعال کننده ATP شده و لذا باعث میشود که منابع انرژی چنین سلولهایی (که از قبل هم کم شده بودند) کمتر شود و قلب براحتی به آسیب ایسکمیک



حساستر شود. داروهای CCB مسلماً با مانع شدن از ورود کلسیم، اثر آسیب زنی کلسیم را خواهد کاست. در حیوانات تجربی نشان داده شده که باعث کم شدن وقوع آریتمی میشوند.

س: آیا داروهای CCB در قطع ارتباط بین تحریک و ترشح هم مؤثرند؟

ج: در ارتباط بین تحریک و ترشح در غدد و انتهای اعصاب نیز نیاز به کلسیم هست. نشان داده شده که داروهای CCB در این موارد نیز

سودمند هستند؟

ج: چون اولاً تون شریان کرونری را در بیماران مبتلا به آنژین واریانت کاهش میدهند. ثانیاً با کم کردن مقاومت محیطی، پس بار قلب را کم کرده و نیاز قلب به اکسیژن را کاهش میدهند.

س: نی فدیپین از لحاظ تأثیر روی هدایت در AV و تأثیر روی عروق خونی چه تفاوتی با وراپامیل و دیلتیازم دارد؟

ج: نی فدیپین بیشتر مقاومت محیطی را کاهش میدهد ولی در آهسته کردن سرعت هدایت در گره AV مؤثر نیست.

س: چرا داروهای CCB در درمان فلوترو-فیبریلاسیون دهلیزی سودمند هستند؟

ج: چون وراپامیل و دیلتیازم با آهسته کردن سرعت هدایت در گره AV باعث میشوند که از امواج متعددی که به گره AV می رسد تعداد کمی به بطن منتقل شوند و لذا ریت بطن به یک حد معقولی برسد. برای این منظور اینها تنها یا همراه دیژیتال مصرف می شوند.

س: داروهای CCB در تکیکاردی دهلیزی چه اثری دارند؟

ج: باعث توقف تکیکاردی می شوند.

س: چرا در سکته قلبی داروهای CCB میتوانند سودمند واقع شوند؟

ج: چون ایسکمی باعث دپولاریزه شدن غشاء

مداخله می کنند. مثلاً وراپامیل ترشح انسولین را در انسان مهار میکند (ولی برای این کار دوز بزرگتر از دوز لازم برای درمان آنزین لازم است). باین جهت احتمال دارد که کانالهای کلسیم در این بافتها متفاوت باشند.

س: اثر داروهای CCB روی بهم چسبیدن پلاکتها و پیدایش ضایعات آتروماتوز چیست؟

ج: در هر دو مورد در تجربیات حیوانی اثر مهاری دارند و در انسان در حال مطالعه می باشد.

س: بطور کلی داروهای CCB چه موارد مصرف روتینی داشته و برای چه مواردی سودمند پیش بینی میشوند؟

ج: در حال حاضر در آنزین صدی Stable و

وازوواسپاستیک (نی فدیپین، وراپامیل، دیلتیازم) تاکی آریتمی های دهلیزی (وراپامیل) و هیپرتانسیون (نی فدیپین، وراپامیل) مصرف میشوند. ولی امید بر آنست که در درمان بیماریهای متنوع دیگر، مثلاً ضد اسپاسم در آسم و اختلالات گوارشی، میگرن، پدیده رینود، حفاظت پس از سکته، آتروسکلروز،

● چون سایمتیدین متابولیسم عبور اول وراپامیل را کم می کند، لذا مصرف توأم سایمتیدین و وراپامیل باعث افزایش اثرات وراپامیل میشود.

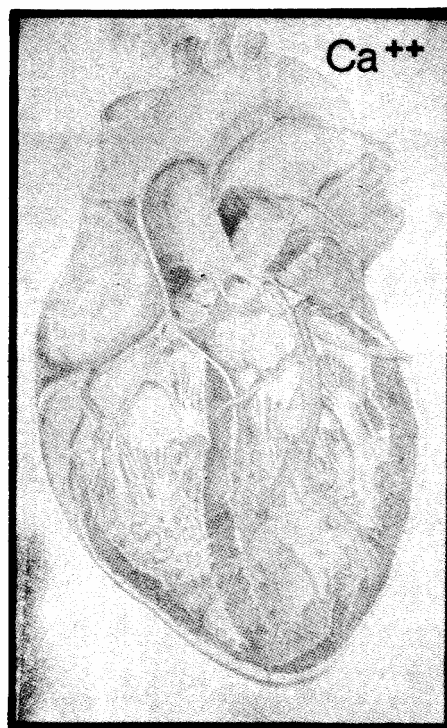
زایمان زودرس، کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک و... مؤثر باشند.

س: آیا داروهای CCB روی گیرنده های آدرنرژیک هم مؤثرند؟

ج: بلی، بعضی ها گیرنده های آلفا-آدرنرژیک را نیز بلوکه می کند که این اثر ممکن است در گشاد شدن عروق محیطی توسط این دارو سهمیم باشد.

س: با کدامیک از داروهای CCB، در اثر هیپوتانسیون که ایجاد می کنند تاکیکاردی رفلکسی بیشتر ایجاد میشود؟

ج: بانی فدیپین - زیرا نی فدیپین اثر آنتاگونیسم غیر اختصاصی سمپاتیکی ندارد در صورتیکه



دیلتیازم خیلی مشخص و وراپامیل مقداری کمتر این خاصیت را دارند. لذا در انتخاب CCB برای آنژین باید این تفاوت‌های فارما کولوژیک در نظر گرفته شود.

س: دوز خوراکی وراپامیل، دیلتیازم و نی‌فدپین چقدر است؟

ج: به ترتیب ۱۶۰-۸۰ میلی‌گرم هر ۸ ساعت، ۸۰-۳۰ میلی‌گرم هر ۶ ساعت و ۶۰-۱۰ میلی‌گرم هر ۸ ساعت

س: دوز تزریقی وراپامیل چقدر است؟

ج: آمپولها ۵ میلی‌گرم در ۲ میلی‌لیتری است. دوز آن ۱۵۰-۷۵ مایکروگرم بر هر کیلوگرم است.

س: اثرات جانبی داروهای CCB که از مسدود شدن کانالهای کلسیم ناشی میشوند کدامند؟

ج: مسدود کردن شدید ورود کلسیم به داخل سلولها میتواند باعث دپرسیون شدید قلب با علائمی مثل توقف قلبی، برادیکاردی، بلوک AV و CHF شود.

س: اثرات جانبی معمولی داروهای CCB که با نی‌فدپین بیشتر دیده میشوند کدام هستند؟

ج: برافروختگی، ادم محیطی، سردرد و سرگیجه، تهوع و یبوست و بعضی عوارض درماتولوژیک.

س: نتیجه مصرف توأم داروهای CCB با β بلاکرها

چیست؟

ج: هر دو خاصیت اینوتروپ و کرونوتروپ منفی دارند یعنی هر دو نیروی انقباضی و تعداد ضربانات قلب را کم می‌کنند و این دو خاصیت آنها با هم جمع میشود. بیمارانی که β -بلاکرها می‌گیرند به اثرات کاردیودپرسیونتی (تضعیفی روی قلب) داروهای CCB حساس‌ترند. لذا در موقع مصرف این دو دارو با هم باید احتیاط شود.

س: نتیجه مصرف همزمان داروهای CCB با کلسیم و ویتامین D چیست؟

ج: کم شدن سودمندی داروهای CCB.

س: نتیجه مصرف همزمان داروهای ضد فشار خون مثل متیل‌دوبا، پرازوسین و... با داروهای CCB چیست؟

ج: ایجاد هیپوتانسیون شدید و خطر ناک.

س: نتیجه مصرف توأم داروهای CCB با شل‌کننده‌های غیردپولاریزان (مثل گلامین) چیست؟

ج: افزایش اثر داروهای شل‌کننده.

س: نتیجه مصرف توأم وراپامیل با سایمتیدین چیست؟ چرا؟

ج: افزایش اثرات وراپامیل - چون سایمتیدین متابولیسم عبور اول وراپامیل را کم میکند.

س: نتیجه مصرف توأم CCB و کربنات لیتیوم چیست؟

ج: کم کردن غلظت خونی لیتیوم.