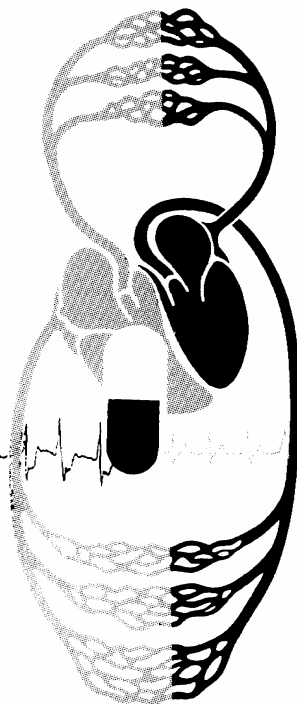




دکتر مرتضی ثمنی
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

تازه‌های

آنتاگونیستهای کلسیم



استرئواسپسیفیک می‌باشد. این پلی پپتید مشخصات یک کانال ایونی (ion channel) را داشته و بنظر میرسد که جایگاههای اتصال آن برای سه گروه یاد شده، کمی متفاوت باشد. احتمالاً سه نوع گیرنده متفاوت ولی با تأثیر متقابل آلوستریک برای سه گروه دارویی وجود دارد که هر سه روی یک زیر واحد کانالهای کلسیم وابسته به ولتاژ قرار دارند. کانال L در مغز و عضله قلب و عضله صاف عروق وجود دارد. این کانال تنها کانال کلسیم Voltage-operated نیست و حداقل دو نوع دیگر کانال کلسیم یعنی کانال T و N شناخته شده‌اند که انتشار بافتی متفاوت دارند و داروهای آنتاگونیست کلسیم موجود روی آنها کمتر

نقش کلسیم در پیام رسانی درون سلولی بقدری ضروری و حیاتی است که با کشف مهارکننده‌های کانالهای آهسته کلسیم، پی به طیف گسترده‌ای از اثرات توسط این داروها برده شد. اثر اصلی این داروها، مهار ورود کلسیم بداخل سلولها از طریق کانالهای کلسیم وابسته به ولتاژ است. از لحاظ شیمی، آنتاگونیستهای کلسیم ساختمانهای ناهمگون دارند. بطوریکه به سه گروه متفاوت تقسیم می‌شوند¹: دی هیدروپیریدینها (نی فدیپین)، فنیل آلکیل آمینها (وراپامیل) و بنزوتیازینها (دیلتازم). همه این داروها بیک پلی-پپتید 165KD (زیر واحد $\alpha-1$) کانال آهسته وابسته به ولتاژ کلسیم از نوع L متصل می‌شوند و این اتصال

● گروهی از اختلالات ریتمیک قلب موسوم به تاکی‌کاردیهای فوق بطنی (دهلیزی) از درمان بوسيله آنتاگونیستهای کلسیم سود می‌برند.

موثرند. با اینکه بعلت جایگاه اثر خیلی نزدیک بهم گروههای مختلف آنتاگونیست کلسیم، طیف اثر مشابه (گشاد کردن عروق، کاهش نیروی انقباضی قلب و آهسته کردن خودکاری و هدایت) دارند ولی دی‌هیدروپیریدینها روی عضله صاف عروق اثر نسبتاً زیادتری داشته در حالیکه فنیل آلکیل آمینها روی هدایت قلبی اثر بیشتری دارند. دی‌هیدروپیریدینها اثرات قلبی کم دارند و حتی در صورت مصرف توام با بتا-بلاکرها، خطر ایجاد نارسائی قلبی خیلی کم است. در یک مطالعه که روی میوکارد بیمار انجام گرفته ترتیب قدرت اینوتروپ منفی ۴ تا از این داروها بصورت زیر بوده است:

ایزرادین > دپلتیازم > نی‌فدپین > وراپامیل
بنابراین، برای به حداقل رساندن خطر تضعف قلبی (Cardiodepressant) باید بویژه در بیمارانی که فانکشن قلب آنها در مخاطره است از آنتاگونیستهای کلسیم با اثرات اینوتروپ منفی ضعیف استفاده شود.

فارماکوکینتیک آنتاگونیستهای کلسیم

بین داروهای مختلف این گروه تفاوت‌های خیلی مشخص فارماکوکینتیک وجود دارد. بعضی از آنتاگونیستهای کلسیم جدید کشف شده، نیمه عمر پلاسمایی طولانی‌تر از آنتاگونیستهای کلسیم اولیه دارند (نیمه عمر نی‌فدپین، وراپامیل و دپلتیازم به ترتیب ۴ و ۵ ساعت است). گرچه زیاد بودن نیمه عمر داروهای جدید، آنها را برای مصرف مناسب میکند ولی موارد مصرف آنها را ضرورتاً تغییر نمیدهد. در

واقع خواص فارماکوکینتیک فرمولاسیونهای استاندارد بیشتر آنتاگونیستهای کلسیم، ایده‌آل نیست. بطوریکه ضمن کوتاه بودن نیمه عمر آنها، متابولیسم عبور اول قابل توجهی دارند، که این خواص برای داروهائی که انتظار کنترل مداوم فشار خون یا تسکین مداوم درد آترین از آنها می‌رود، خواص ایده‌آلی نیستند (متابولیسم عبور اول برای نی‌فدپین، وراپامیل دپلتیازم قابل توجه است و بهمین جهت با اینکه این داروها ۸۰ الی ۹۰ درصد از دستگاه گوارشی جذب میشوند ولی بهره‌دهی بیولوژیک آنها از راه خوراکی چندان رضایت‌بخش نیست). همینکه غلظت دارو پس از مصرف از راه خوراکی یا تزریقی در خون به حداکثر رسید، غلظت آن شروع به افت می‌کند. افت اولیه بیشتر مربوط به انتشار دارو به بافتها است و فاز آلفا نامیده میشود در حالیکه، حذف دارو توسط متابولیسم و یا دفع کلیوی بطور یکنواخت پیش می‌رود که این مرحله فاز بتا نامیده میشود و بیشتر بوسيله نیمه عمر فاز بتا مشخص میشود. سرعت حذف از نوع توانی (درجه یک) بوده و شیب منحنی نیمه لگاریتمی غلظت در برابر زمان، خطی است. بسیاری از آنتاگونیستهای کلسیم جدید مثل نیترن‌دپین (Nitrendipine)، نی‌کاردپین (Nifedipine)، فلودیپین (Felodipine) نیز نیمه عمر کوتاه بین ۶-۲ ساعت دارند. کارخانه‌های تولید کننده فرآورده‌های دارویی، نیمه عمر اینها را در فرمولاسیونهای آهسته آزاد کننده (Slow-release formulations) افزایش میدهند، گرچه اکثر اینها، کنترل ایده‌آل ۲۴ ساعته فشار خون با مصرف یکبار در روز را ایجاد نمی‌کنند. ایزرادین با دوز ۱/۲۵ تا ۵ میلی گرم دو بار در روز فشار خون را بطور موثری در ۲۴ ساعت کنترل می‌کند. داروهای جدیدتر مثل آملودیپین (Amlodipine) نیمه عمر طولانی‌تر دارد و با مصرف یکبار در روز، فشار خون را ۲۴ ساعت کنترل می‌کند.

متابولیسم پره سیستمیک می‌باشد. اثر نی‌فدیین زیر زبانی در عرض ۳-۲ دقیقه و از راه خوراکی پس از ۱۵ دقیقه آغاز می‌شود.

فارماکولوژی بالینی آنتاگونیستهای کلسیم:

آنتاگونیستهای کلسیم در درمان بیماریهای قلبی عروقی مختلف مخصوصاً آثرین صدری، تکیکاردی دهلیزی، زیادی فشار خون موثرند و بیماریهای دیگری چون میگرن، پدیده رینود و وازواسپاسم مغزی پس از هموراژی، گاهی بطور مساعدی تحت تاثیر آنتاگونیستهای کلسیم قرار می‌گیرند. بنابراین طیف موارد مصرف درمانی این داروها بسرعت در حال افزایش است.

۱- سیستم هدایت کننده و میوکارد:

گروهی از اختلالات ریتمیک قلب موسوم به تکیکاردیهای فوق بطنی (دهلیزی) از درمان بوسیله آنتاگونیستهای کلسیم سود می‌برند. تکیکاردیهای فوق بطنی شامل تکیکاردی گهگیر دهلیزی، فیبریلاسیون دهلیزی و فلوتردهلیزی می‌باشند. گره دهلیزی بطنی (AV) که نقش کلیدی در مکانیسم این نوع آریتمی‌ها

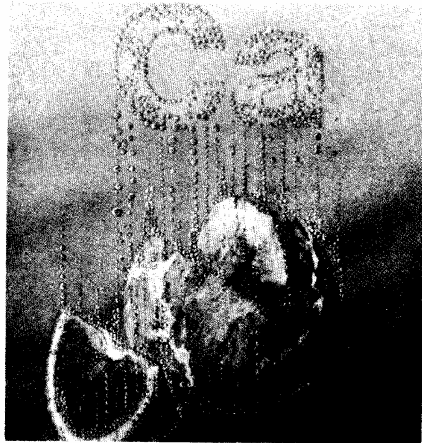
● مشخص‌ترین تفاوت بین سه گروه از آنتاگونیستهای کلسیم، ایجاد افزایش رفلکس ملایم در تعداد ضربانات قلب توسط دی‌هیدروپیریدینها و برادیکاردی ایجاد شده باورا پامیل است.

داروهائی مثل نی‌فدیین، نیتروندیین، نی‌کاردیین، فلودیپین و ایزرادیین (Isradipine) دارای متابولیسیم عبور اول یا پره سیستمیک شدیدی هستند. شدید بودن متابولیسیم پره سیستمیک نشان می‌دهد که علی‌رغم جذب تقریباً کامل از دستگاه گوارش بهره‌دهی بیولوژیک سیستمیک کم است. (جدول ۱)

بالا بودن کلیرنس پره سیستمیک یک دارو، آنرا مستعد وقوع تداخل اثرهای دارویی با داروهائی می‌کند که آنها مسیر مسئول متابولیسیم عبور اول را مهار می‌کنند. بعلاوه، در بیمارانیکه مبتلا به شنت بابی - اجوفی (Portocaval shunting) هستند باید در موقع مصرف اینگونه داروها احتیاط شود زیرا بهره‌دهی بیولوژیک سیستمیک ممکن است بطور غیرمنتظره‌ای بالا باشد. کارائی نسبتاً بالای کلسیم آنتاگونیستهای که از راه زیر زبانی مصرف میشوند مربوط به اجتناب از

دارو	دوز	بهره دهی بیولوژیک «درصد»	
		میانگین	محدوده
نیزولدیین	۱۰ mg	۶	۳/۷-۸/۴
فلودیپین	۴۰ mg	۱۵/۴	۱۲-۲۰
ایزرادیین	۱۰ mg	۱۷	۱۵-۲۰
نیتروندیین	۳۰ mg	۲۹/۵	۱۴/۴-۵۵/۱
آملودیپین	۱۰ mg	۷۰	۵۲-۸۸

جدول (۱) - بهره‌دهی بیولوژیک بعضی از آنتاگونیستهای کلسیم جدید



برای این مورد است. این ادعا ممکن است واقعیت نداشته باشد. نی فدیپین، وراپامیل و دیلتیازم همگی از عوامل قوی شل کننده در شریانهای پستانی داخلی و کرونری و ورید Saphenous سگ هستند. در صورتیکه این رگها قبلاً توسط پتاسیم (یک مکانیسم Voltage-operated) قبلاً منقبض شده باشند ولی در رگهایی که توسط U46619 (ترومبوکسان میمیتیک) یا فنیل افرین (آگونیست آلفا-آدرنرژیک) منقبض شده باشند، شل کننده‌های چندان قوی نیستند. در موشهای صحرائی، نیتروندیین مقاومت عروقی را در اغلب اعضاء کاهش میدهد ولی مقاومت پوست را شاید با فعال کردن سمپاتیک افزایش میدهند. در انسان نیز

● همه آنتاگونیستهای کلسیم که در کوران مصرف هستند، شریانها را گشاد می‌کنند و اثر درمانی آنها بیشتر بستگی به این خاصیت دارد.

اثرات متفاوت روی قطر عروق بزرگ و جریان خون در عروق ساعد نشان داده شده است. کاربردهای اصلی اثر گشادکنندگی عروق آنتاگونیستهای کلسیم در درمان آثرین و زیادی فشارخون بوده است.

بازی می‌کند وابسته به ورود کلسیم از طریق کانالهای کلسیم حساس به دارو و وابسته و لثاژ می‌باشد. لذا تاکیکاردی دهلیزی حساس به درمان با بعضی از آنتاگونیستهای کلسیم است. از بین سه داروی رایج در امریکا، فقط وراپامیل و دیلتیازم در مهار کردن هدایت از گره AV سودمند هستند. وقتی آنتاگونیستهای کلسیم اولین بار کشف شدند نگرانی زیادی در مورد ایجاد برادیکاردی شدید با آنها وجود داشت مخصوصاً که اگر همراه بتا-بلاکرها مصرف شوند. این نگرانی بیشتر روی وراپامیل متمرکز بود که هدایت موج از گره دهلیزی بطنی را آهسته میکند که همین اثر هم باعث شده که در درمان تاکیکاردی دهلیزی سودمند باشد. اغلب دی هیدروپیریدینها با دوزهای درمانی اثرات نسبتاً کم در سیستم هدایت قلبی دارند و غالباً بدون اثرات سوء همراه با بتا-بلاکرها در درمان هیپرتانسیون مصرف می‌شوند. بیماری که نارسائی شدید قلبی دارد درمان او با داروهای بتا-بلاکرها یا بدون آنتاگونیستهای کلسیم کار عاقلانه‌ای نیست اما، بنظر میرسد که ایزرادپین برای ایجاد یک درجه مشخصی گشاد شدن عروق، کمتر از نی فدیپین اثر تضعیفی روی میوکارد داشته باشد.

۲- گشاد کردن عروق و انتخابی بودن اثر روی بستر عروق ناحیه‌ای:

وجود یک داروی گشاد کننده عروق که روی رگهای یک ناحیه، انتخابی عمل کند جالب توجه است و زحمات زیادی کشیده شده که با آنتاگونیستهای کلسیم باین هدف برسند. با اینکه کارهای زیادی انجام شده ولی موفقیت چندان زیاد نبوده است. سازندگان این داروها، گاهی بعضی از داروها را برای مورد ویژه‌ای معرفی می‌کنند (مثل نی مودیپین بعنوان آزدویلاتور مغزی) که لازمه آن وجود یک ویژگی فارماکولوژیکی

۳- آنژین:

آنژین صدری سندرم بالینی ایسکمی زودگذر قلبی ناشی از بیماری شریان کرونری است که به سه فرم بالینی آنژین ناشی از کار بدنی Variant یا Prinzmetal's) و آنژین unstable وجود دارد. آنژین ناشی از کار بدنی، غالباً در سماران مبتلا به آتروسکلروزیس عروق خونی کرونری اتفاق می‌افتد. آتروسکلروزیس باعث میشود که خون کافی به ناحیه‌ای از میوکارد نرسیده و دچار ایسکمی شود. ایسکمی میتواند یا از کاهش جریان خون و یا از افزایش نیاز متابولیکی ایجاد شود. گرچه آنژین سینه‌ای بیشتر بصورت نقص در رسیدن خون کافی در نظر گرفته میشود ولی افزایش نیاز متابولیکی نیز غالباً در ایجاد علایم دخیل است. این بیماران در موقع استراحت بدون علامت هستند و این نشان میدهد که تا موقعی که بار اضافی بر قلب وجود ندارد میزان کافی اکسیژن و مواد غذایی به قلب رسیده و محصولات متابولیکی نیز توسط خون وریدی از ناحیه دور میشود. در موقع انجام کار بدنی، مقدار ضربانات قلب و فشار خون بالا میرود که باعث افزایش کار قلب شده و لذا نیاز قلب به اکسیژن و مواد غذایی فزونی مییابد. جریان خون از کرونرهای تنگ آتروسکلروتیک به عضله قلب محدود میشود و وقتی نیاز یا تقاضا بر عرضه فزونی یابد ایسکمی بوجود آمده و علایم و نشانه‌های

● اغلب اثرات جانبی ایجاد شده با آنتاگونیستهای کلسیم مثل سرخ شدن صورت و سردرد، ناشی از گشاد شدن عروق است.

مخصوص بیماری را بصورت درد سینه و دپرشن سگمان ST ظاهر میکند. این علایم میتوانند با افزایش عرضه اکسیژن و مواد غذایی و یا کاهش تقاضا برای آنها تخفیف یابند و لذا، اگر ایسکمی برطرف شود

علایم آنژین ناپدید میشوند.

آنژین واریانت (پریزمتال) نتیجه تنگ شدن زودگذر یک شریان کرونری بزرگ اپی کاردیال است. وازواسپاسم غالباً در یک شریان کرونری Sclerotic narrowing ایجاد می‌شود ولی میتواند روی قسمتی از شریان طبیعی کرونری نیز اتفاق افتد. علانم آن در موقع استراحت بصورت درد شدید سینه (شب یا صبح زود) ظاهر می‌شوند و برعکس آنژین Stable، در موقع حمله درد، سگمان ST بالا میرود. شدیدترین نوع آنژین unstable است که با افزایش حملات از لحاظ فرکانس، شدت یا مدت، تشخیص داده میشود. درد سینه در موقع استراحت (روز یا شب) رخ داده و غالباً همراه با تغییرات برگشت پذیر الکتروکاردیوگرافیک مییابد. در این سندرم بالینی آتروسکلروزیس پیشرفته همراه با وازواسپاسم کرونری میتواند علت بیماری باشد. آنتاگونیستهای کلسیم داروی ضد آنژین موثر با کارائی شبیه به بتا-بلاکرها و نیتراهای طولانی اثر هستند. در مطالعه‌ای که در ژاپن روی ۲۴۵ بیمار مبتلا به آنژین واریانت بمدت طولانی (میانگین ۸۰/۵ ماه) انجام شده به میزان Survival بطور قابل توجهی افزوده شده است.

۴- زیادای فشار خون:

آنتاگونیستهای کلسیم داروهای جدید و جالب ضد فشارخون هستند که در درمان انواع هیپرتانسیون با هر درجه‌ای از شدت موثرند. آنها وسیعاً برای کم کردن ابتدائی فشار خونهای خیلی بالا بکار میروند ولی این کار باید بویژه در کنترل هیپرتانسیون در بیماران پس از عمل جراحی روی قلب (Post-Cardiac Surgery Patients) با احتیاط انجام شود. در این گروه، داروئی با اثر اینوتروپ منفی کم، مزیت خواهد داشت. آنتاگونیستهای کلسیم همچنین برای درمان طولانی

مدت (بوژه همراه با مدرها و بتا-بلاکرها) مصرف میشوند. آنها مخصوصاً در بریتانیا و آمریکا کمتر بعنوان درمان خط اول بکار میروند، باستانی بیمارانی که مصرف مدرها و بتا-بلاکرها در آنها ممنوع باشد. این داروها کارائی کاهش فشار خون و اثرات جانبی در حد سایر داروهای ضد فشارخون مثل مدرها و بتا-بلاکرها را دارند. اثر آنتاگونیستهای کلسیم در جلوگیری از عوارض عروقی هیپرتانسیون هنوز روشن نشده است.

۵- پدیده رینود:

(Raynaud's Phenomenon)

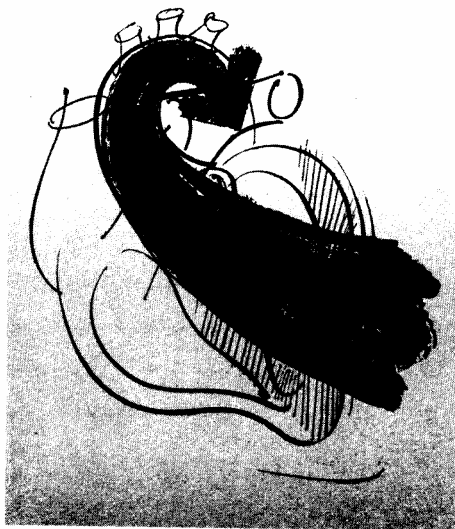
پدیده رینود یک بیماری عروق محیطی است که با حملات وازواسپاستیک شریانهای انگشتان مشخص میشود که غالباً با سرما یا استرسهای عاطفی تسریع میشود. این بیماری میتواند بطور موثری با آنتاگونیستهای کلسیم مخصوصاً دی هیدروپیریدینها، بخاطر توانائی آنها در از بین بردن وازواسپاسم، درمان شود.

در بیماری رینود و بیشتر بیماریهای قلبی - عروقی (آنژین پریزمتال، هیپرتانسیون) انقباض عروق با مقاومت بالا، احتمالاً همراه با غلظت بالای غیرطبیعی Ca^{++} در سیروزول است. بالا رفتن غلظت کلسیم در سیروزول میتواند نتیجه افزایش ورود کلسیم و یا خارج سازی ناقص آن توسط $Ca^{++} - ATPase$ و پمپ تعویض Na^{+}/Ca^{++} باشد. در ضمن امکان افزایش میل ترکیبی پروتئینهای انقباضی به کلسیم وجود دارد. مسلماً یکی از دخالتهای درمانی منطقی مهار ورود کلسیم از خارج بداخل سلول است که باعث شل شدن عضله صاف عروق و کاهش هدایت در گره AV می شود. داروهای دیگری نیز میتوانند کلسیم درون سلولی را تحت تاثیر قرار دهند، اما از بین اینها فقط

آنتاگونیستهای کلسیم، بطور انتخابی کانالهای کلسیم وابسته به ولتاژ را بلوکه می کنند. داروهای دیگر مثل بتا-آگونیستها (اپی نفرین) بطور غیرمستقیم روی

● خیز خفیفی که غالباً با دی هیدروپیریدینها دیده می شود احتمالاً مربوط به تغییر در فشار مورگها است که توسط گشاد شدن شریانها ایجاد می شود.

کانالهای کلسیم عمل می کنند، بطوریکه با فعال کردن پروتئین کیناز وابسته به AMP - حلقوی که زیر واحدهای کانال را فسفریله میکنند باعث افزایش باز شدن این کانالها می شوند. برعکس، داروهای بتا-بلاکر با اتصال به گیرنده های بتا، مانع اثر آگونیستی گیرنده بتا روی این گیرنده ها شده و لذا فعال شدن کانالهای کلسیم از طریق این گیرنده را مانع میشوند. همه بافتهای قابل تحریک دارای کانالهای کلسیم وابسته به ولتاژ بوده و جایگاههای اتصال با میل ترکیبی بالا، برگشت پذیر و استرئوسپسیفیک نسبت به آنتاگونیستهای کلسیم دارند. اما، این داروها هر بافتی را یکسان تحت تاثیر قرار نمیدهند. شاید باین دلایل که



(۱) بافتهای مختلف، وابستگی های متفاوت به کلسیم خارجی داشته و یا (۲) زیرنوعهای مختلف برای کانالهای کلسیم وجود دارد (۳) وابسته به ولتاژ بودن

● افزایش کلسیم درون سلولی، یکی از حوادث مهم در آسیب ایسکمیک به بافتها است و می تواند روند ایسکمی را بدتر کند.

اتصال دارو و اثرات آن و (۴) وابسته به فرکانس بودن اثرات این داروها، بعضی از بافتها مثل گره AV و عضلات صاف متکی به کلسیم خارجی هستند در حالیکه بعضی دیگر مثل عضلات مخلوط، برای انقباض خود به کلسیم درون سلولی متکی می باشند. لذا گروه اول در مقابل آنتاگونیستهای کلسیم حساستر از گروه دوم میباشند. در مورد دلیل دوم، زیر نوعهای کانالهای کلسیم وابسته به ولتاژ وجود دارند که حساسیتهای مختلف نسبت به آنتاگونیستهای کلسیم نشان میدهند. مشخص شده ترین آنها کانالهای نوع L (Long-lasting, large channels)، کانالهای نوع T (Transient, tiny channels) و کانالهای نوع N (که در بافت عصبی وجود دارد و از لحاظ کینتیک و حساسیت و آنتاگونیستهای کلسیم شبیه هیچکدام از دو نوع قبلی نیست). از این زیر نوعهای کانال، فقط کانال نوع L به داروهای آنتاگونیست کلسیم حساستند. چون انتشار زیرنوعهای کانال در بافتهای مختلف متفاوت است، حساسیت بافتها به دارو نیز در بافتهای مختلف، متفاوت می باشد. بعلاوه، حتی کانالهای کلسیم نوع L از لحاظ میل ترکیبی آنها به آنتاگونیستهای کلسیم در بافتهای مختلف متفاوت است. در مورد دلیل سوم، آنتاگونیستهای کلسیم در شرایط دپولاریزه با افینیتیه بالاتری به گیرنده متصل میشوند تا شرایط پلاریزه. چون پتانسیل استراحت غشاء در بافتهای مختلف،

متفاوت است، اتصال و اثرات این داروها نیز فرق خواهد نمود. بالاخره وابسته به فرکانس بودن نشان میدهد که مهار کانالها توسط این داروها با سرعت تحریک تغییر میکنند. مکانیسم دخیل برای وابسته به فرکانس بودن، ظاهراً مهار برگشت کانال از حالت غیرفعال شدن (inactivation) می باشد. برگشت در طول مدت موجود بین تحریکات اتفاق می افتد. فقط کانالهائی که از حالت غیرفعال برگشت پیدا کرده باشند میتوانند در مقابل محرک بعدی مجدداً باز شوند (reopen). در فرکانسهای بالا، کانالهای بلوکه شده توسط این داروها، کار خود را انجام نمیدهند زیرا در طول مدت کوتاهی که بین تحریکات وجود دارد از حالت غیرفعال به حالت استراحت برنمی گردند. بنابراین بنظر میرسد که، آنتاگونیستهای کلسیم در تحریکات با فرکانس بالا موثرتر باشند. برعکس در فرکانسهای پائین، همه کانالها (چه کانالهایی که تحت تاثیر دارو قرار گرفته و چه قرار نگرفته) ممکن است قبل از اینکه تحریک بعدی برسد بطور کامل برگشت پیدا کرده باشد. بنابراین اثر این داروها در فرکانسهای کم حداقل بوده و یا بی اثر خواهند بود. داروهائی که از لحاظ شیمیائی متفاوت هستند بدرجات مختلف، وابستگی به فرکانس نشان میدهند. وراپامیل بیشتر از نی فدیپین وابستگی به فرکانس نشان میدهد و اثر دپلتیازم ظاهراً در حد متوسطی وابسته به فرکانس است. اثرات یک آنتاگونیست کلسیم را نباید برای سایر انواع این داروها، ربط داد زیرا داروهای متعلق به زیرنوعهای مختلف، اثرات فارماکولوژیکی متفاوت دارند. (جدول ۲)

۶- جریان کلیوی:

ایزرادین و سایر آنتاگونیستهای کلسیم، برعکس سایر داروهای ضدزبادی فشارخون با دوزهای اولیه دیورز و

اثر	نی فدیپین	وراپامیل	دیلتیازم
گشادی کرونری	+++	++	+++
گشادی عروق محیطی	+++	++	+
نیروی انقباضی قلب	+*	-	•
تعداد ضربانات قلب:			
استراحت	++*	-	•
کاربندی	+*	-	-
هدایت دهلیز بطنی	•	-	-

+ = اثر مثبت - = اثر منفی • = بدون اثر
* = غیر مستقیم، پاسخ رفلکسی مربوط به گشاد شدن عروق محیطی

جدول ۲- مقایسه اثرات بالینی آنتاگونیستهای کلسیم

کلسیم وجود دارد. مطالعات حیوانی با ایزرادپین نشان داده که این دارو با محدود کردن اندازه انفارکتوس های میوکارد تجربی و افزایش سرعت پیدایش مجدد رگ (revascularization) در نواحی ایسکمیک، سودمند است. اما در صورتیکه قبل از حوادث کرونری مصرف شوند موثرتر خواهند بود. در موشهای صحرائی با انسداد شریان مغزی، اغلب دی هیدروپیریدینها از جمله ایزرادپین، اندازه انفارکت را کاهش داده است.

۸- سکتة مغزی:

انتظار می رود که اثر هیپوتانسیو آنتاگونیستهای کلسیم، وقوع سکتة مغزی را کاهش دهد. این داروها میتوانند باعث کم کردن اندازه انفارکت مغزی (با تغییر وازواسپاسم اطراف ناحیه) و کم شدن تعداد نرونهای نکروزه شده (با کم کردن ورود کلسیم به داخل نرونها) شوند. نیمودپین در انسان، جریان خون در ناحیه

ناتری یورز خفیف ایجاد می کنند (با افزایش GFR). این اثر با گذشت زمان کم میشود و معمولاً با پیدایش یک ادم خفیف در مفصل مچ پا که همراه با احتیاس تقریباً ۱۰۰ میلی مول سدیم است دنبال می شود. این اثر مطالعه شده و بنظر میرسد که گشاد شدن آرتریولها میتواند باعث افزایش فشار مویرگی شده و موجب افزایش عبور مایع بداخل بافتها شود. احتمالاً این اثر، اساس ایجاد تورم خفیف در پا و مچ پا توسط آنتاگونیستهای کلسیم است که تغییر ناچیزی در وزن بدن ایجاد می کند.

۷- محافظت در برابر آسیب ایسکمیک:

افزایش کلسیم درون سلولی یکی از حوادث مهم در آسیب ایسکمیک به بافتها است و میتواند روند ایسکمی را بدتر کند. خوش بینی زیادی در رابطه با محدود شدن آسیب ایسکمیک توسط آنتاگونیستهای

اطراف انفارکت مغزی را افزایش داده ولی وازودیلاتور قوی مغزی نیست. نیمودیین در بیماران با خونریزی Subarachnoid (زیرعنکبوتیه‌ای) مطالعه شده و کاهش قابل توجهی در صدمات عصبی بعدی ایجاد کرده است ولی توصیه اخیر سازمان جهانی بهداشت (WHO) درباره کنترل سکته مغزی اینست که در حوادث حاد عروق مغزی ارزش آنتاگونیستهای کلسیم تأیید نشده و مصرف عمومی آنها برای این مورد، باید منتظر نتایج تحقیقات بالینی کنترل شده بیشتری باشد.

۹- ایسکمی میوکاردی

در بیماری ایسکمیک قلب، مرگ و میر در بیماران درمان شده با نی‌فدیپین و دارونما یکسان بوده است.

۱۰- آتروما و آهکی شدن دیواره عروق

در حیوانات تغذیه شده با کلسترول، تعدادی از آنتاگونیستهای کلسیم پیشرفت ضایعات اولیه شریانی را مهار کرده ولی دی‌هیدروپیریدینها بعنوان عوامل آنتی آتروسکلروتیک قوی‌تر از بقیه داروها هستند. اکنون در امریکا یک بررسی بالینی بزرگ درباره اثر ایسزادپین در جلوگیری یا پس رفت آتروما (Prevention/regression of Atheroma) در حال انجام است.

۱۱- تاثیر آنتاگونیستهای کلسیم روی فانکشن سلولها (پلاکتها، لنفوسیتها، و سلولهای بدخیم)

علاوه بر سلولهای عضله صاف و عضله قلب، افزایش در کلسیم آزاد درون سلولی بیشتر سلولها، میتواند نقش حیاتی در فانکشن آنها ایفا کند. سلولهای که بیشتر مورد بررسی قرار گرفته‌اند شامل پلاکتها، T-سل‌ها، و سلولهای بدخیم هستند.

وراپامیل با غلظت 10^{-6} الی 10^{-4} مول در لیتر، بهم چسبیدن پلاکتها ناشی از اپی نفرین و سرتونین را مهار می‌کند در حالیکه نی‌فدیپین و دیلتیازم اثری نداشته یا اثر کمی دارند. بنظر میرسد که این اثر نتیجه بلوکه شدن گیرنده‌های آدرنژیک و 5HT توسط غلظت بالای وراپامیل است. کم شدن غلظت کلسیم خارج سلولی (100 میکروگرم در لیتر) خاصیت کشتن بعضی از T-سل‌های سایتوتوکسیک را افزایش میدهد. آنتاگونیستهای کلسیم پاسخ سلولهای بدخیم به فاکتورهای نمو و توانائی آنها به متاستاز را کم کرده و نیمودیین فرکانس حملات میگرن را کاهش داده و احتمالاً میتوانند مقاومت مالاریای فالسیپارم به داروهای ضد مالاریا را به حداقل برسانند. این داروها احتمالاً در آینده نزدیک برای ایجاد بعضی از این اثرات، کاربردهای درمانی پیدا خواهند نمود.

زیرنویس:

۱ - این سه گروه را به ترتیب اسامی داروهای شبه نی‌فدیپینی، شبه وراپامیلی و شبه دیلتیازمی نیز می‌نامند.

مأخذ:

- 1- Dollry, C.T. Clinical Pharmacology of Calcium Antagonists, Am.J.Hypertens, 4: 88s - 95s, 1991.
- 2- Schwinger, R.H.G. Negative Inotropic Activity of the Calcium antagonists Isradipine, Nifedipine, Diltiazem and Verapamil in Diseased Human Myocardium, Am.J.Hypertens, 4:185s-187s, 1991.
- 3- Schwartz, A. Calcium Antagonists, in Human Pharmacology Molecular - to - Clinical , Wingard, J.R. et al eds, wolfe Publishing Ltd, 212-222, 1991.