

فارماکولوژی داروهای رگ گشا

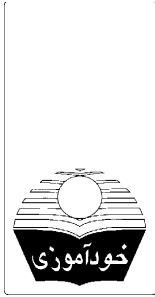
دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

هدف این مقاله بازآموزی

آموزش فارماکولوژی داروهای رگ گشا است و پس از مطالعه این مقاله باید بتوانیم به سؤالات زیر پاسخ دهیم:

- ۱- چند گروه داروی رگ گشا با توجه به نحوه عمل کرد آن‌ها وجود دارد؟
- ۲- داروهای رگ گشای موجود در هر گروه کدام‌ها هستند؟
- ۳- موارد مصرف این داروها در درمان کدام بیماری‌ها است؟
- ۴- این داروها در هر مورد با تکیه به کدام مکانیسم عمل می‌کنند؟
- ۵- آنتاگونیست‌های کانال‌های کلسیم چند نوع هستند و چه تفاوت‌هایی با هم دارند؟
- ۶- داروهای فعال‌کننده و بازکننده کانال‌های پتاسیم کدامند و هر کدام برای چه منظورهایی مصرف می‌شوند؟
- ۷- کدام داروهای رگ گشا از طریق افزایش غلظت نوکلئوتیدهای حلقوی در درون سلول‌های هدف عمل می‌کنند؟
- ۸- هیدرالازین چه نوع رگ گشایی است، چگونه عمل می‌کند و عیب‌های آن کدامند؟
- ۹- داروهای رگ گشای غیرمستقیم عمل‌کننده کدامند و چگونه عمل می‌کنند؟
- ۱۰- اثرات داروی رگ گشای مستقیم عمل‌کننده روی سیستم قلب و عروق چیست؟



کاهش پس بار قلب (کم شدن مقاومت عروقی) و لذا کم شدن کار قلب می باشد. موارد مصرف اصلی این داروها شامل درمان زیادی فشار خون (مثل مهارکننده های ACE و α_1 -بلاکرها) درمان آنژین (مثل آنتاگونیست های کلسیم) و درمان نارسایی قلبی (مثل مهارکننده های ACE می باشند). شکل (۱) اثرات وازودایلاتورهای مستقیم عمل کننده بر سیستم قلب و عروق را نشان می دهد.

آنتاگونیست های کلسیم

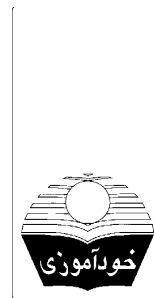
اصطلاح آنتاگونیست های کلسیم به داروهایی اطلاق می شود که ورود کلسیم از طریق کانال های کلسیم را بلاک می کند. این داروها تحت عناوین بلاکرها و ورود کلسیم یا بلاکرها کانال کلسیم نیز نامیده می شوند. آنتاگونیست های کلسیمی که از لحاظ بالینی سودمند هستند روی کانال های نوع L عمل می کنند. آنتاگونیست های کلسیم L-Type شامل سه گروه شیمیایی متفاوت می باشند. فنزیدیل آلکیل آمین ها (مثل وراپامیل)، دی هیدروپیریدین ها (مثل نی فدیپین، آملودیپین) و بنزوتیازپین ها (مثل دیلتیازم). داروهای هر سه گروه همگی به زیرگروه α_1 کانال کلسیم L-Type قلبی متصل می شوند. ولی محل اتصال آن ها روی این زیرگروه فرق می کند و نهایتاً از نفوذ Ca^{2+} از طریق منفذ در کانال باز جلوگیری به عمل می آورند. بسیاری از آنتاگونیست های کلسیم خاصیت وابسته

داروهای رگ گشا از لحاظ بالینی داروهای مهمی بوده و برای درمان مواردی مثل هیپرتانسیون، نارسایی قلبی و آنژین صدری از آن ها استفاده می شود. این داروها به سه گروه تقسیم می شوند:

- ۱- داروهای رگ گشای مستقیم عمل کننده
- ۲- داروهای رگ گشای با مکانیسم اثر نامعلوم
- ۳- داروهای رگ گشای غیرمستقیم عمل کننده

۱- داروهای رگ گشای مستقیم عمل کننده

این داروها با تاثیر در نقاط یا محل های مختلف می توانند عضله صاف عروق خونی را شل بکنند. آنتاگونیست های کلسیم، فعال کننده های کانال پتاسیم و داروهایی که غلظت سیتوپلاسمی نوکلئوتیدهای حلقوی را تحت تاثیر قرار می دهند مثال هایی برای این نوع داروها می باشند. یک داروی پیریدینی (Y27632) با مهار کردن یک پروتئین کیناز وابسته Rho ایجاد گشادی در عروق می کند و به این ترتیب با مهار حساس شدن به کلسیم باعث مهار انتخابی انقباض عضله صاف می شود و به نظر می رسد که باید در انتظار گروه جدیدی از داروهای رگ گشا باشیم. داروهای رگ گشا باعث افزایش جریان خون بافتی، کم شدن فشار شریانی و کم شدن فشار ورید مرکزی می شوند. نتیجه اثر این داروها کاهش پیش بار قلب (کم شدن فشار پرشدن) و

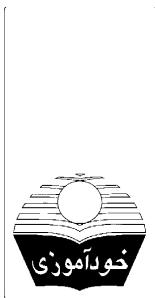


شدن عضله صاف می شوند. این اثر باعث هیپرپلاریزه شدن غشا و بسته شدن کانال های کلسیم وابسته به ولتاژ می شود. این داروها باعث باز شدن کانال پتاسیم با قدرت هدایت بالا می شوند که همان کانال های پتاسیم حساس به ATP می باشند که در سلول های مختلف بدن وجود دارند. به عنوان مثال، در عضله قلب و سلول های B پانکراس، ATP داخل سلولی این کانال های پتاسیم را می بندد و لذا موجب دپولاریزه شدن می شود. فعال کننده های کانال پتاسیم با خنثی کردن اثر ATP درون سلولی روی این کانال ها عمل کرده و لذا کانال ها را باز می کنند و موجب هیپرپلاریزه شدن و شل شدن عضله صاف می شوند. داروهای سولفونیل اوره با تقلید از ATP روی این کانال، کانال های پتاسیم را بسته و موجب دپولاریزه شدن سلول های B و در نتیجه ترشح انسولین می شوند در حالی که بعضی از فعال کننده های کانال پتاسیم با خنثی کردن اثر ATP درون سلولی باعث باز شدن کانال های پتاسیم و ایجاد هیپرپلاریزه شدن و در نتیجه مهار ترشح انسولین از پانکراس شده و قند خون را بالا می برند. ماینوکسیدیل یک داروی رگ گشای قوی و طولانی اثر است که به عنوان داروی آخرین چاره در درمان هیپرتانسیون شدید که به داروهای دیگر پاسخ ندهد مصرف می شود. این دارو ایجاد پرمویی می کند که در اکثر خانم ها و بچه ها اثر مطلوب نمی باشد. همچنین

بودن به مصرف نشان می دهند یعنی آن ها کانال های کلسیم سلول هایی را که خیلی فعال هستند به طور موثرتری بلاک می کنند. بنا به دلیل مشابهی آنتاگونیست های کلسیم اثر بلاک کنندگی وابسته به ولتاژ نیز نشان می دهند به این معنی که وقتی غشا دپولاریزه می شود و کانال کلسیم در حالت های باز و غیر فعال قرار می گیرد عمل بلاک قوی تر انجام می گیرد. آنتاگونیست های کلسیم L-Type عموماً موجب گشاد شدن شریان ها می شوند ولی داروهای مختلف در نواحی مختلف قدرت های گشاد کننده متفاوته دارند. دی هیدروپیریدین ها (مثل نی فدیپین) ترجیحاً روی عضله صاف عروق اثر می کنند در حالی که وراپامیل روی قلب نیز اثر دارد. دیلتیازم از لحاظ ویژگی اثر در حد متوسط است. در نتیجه دی هیدروپیریدین های سریع عمل کننده معمولاً تاکیکاردی رفلکسی به علت پایین آوردن فشار خون ایجاد می کنند در حالی که وراپامیل و دیلتیازم با این که فشار خون را کاهش می دهند ایجاد تاکیکاردی رفلکسی نمی کنند زیرا این داروها با اثر مستقیم خود روی قلب، دپولاریزه شدن پیس میکر قلب را آهسته می کنند.

داروهای فعال کننده کانال های پتاسیم

بعضی از داروها مثل کروموکالیم، دیازوکساید و ماینوکسیدیل با افزایش دادن انتخابی نفوذ پذیری غشا به پتاسیم باعث شل



با افزایش دادن غلظت cGMP یا cAMP شل می‌کنند. به عنوان مثال، نیتریک اکساید، نیترات‌ها و پپتیدهای ناتری یورتیک از طریق cGMP عمل می‌کنند. اخیراً یک داروی پیرازولوپیریدین (BAY41-2272) معرفی شده که گوانیلات سیکلاز محلول را از طریق یک سایت وابسته به NO تحریک می‌کند. آگونیست‌های β_2 ، آدنوزین و PGI_2 باعث افزایش cAMP در سیتوپلاسم سلول می‌شوند. دوپامین اثرات مختلط رگ‌گشایی و تنگ‌کنندگی رگ دارد. این دارو به طور انتخابی عروق خونی کلیه را گشاد می‌کند و این کار را از طریق فعال کردن آدنیل سیکلاز و افزایش غلظت cAMP انجام می‌دهد. از طرف دیگر دوپامین پیش‌ساز نورآدرنالین است و خودش نیز در مغز و احتمالاً در محیط نیز ناقل می‌باشد. تصور این که دوپامین به عنوان ناقل محیطی می‌تواند مطرح باشد از مشاهداتی مثل تحریک سمپاتیک کلیه منشأ گرفته که باعث گشاد شدن عروق کلیه می‌شود و این اثر توسط α - بلاکرها خنثی نشده ولی توسط آنتاگونیست‌های دوپامین مثل هالوپریدول خنثی می‌شود. وقتی دوپامین اینفوژیون وریدی می‌شود اثرات قلبی عروقی مختلف روی سیستم قلب و عروق است که از اثرات آگونیستی آن روی α و β -آدرنوسپتورها و هم‌چنین گیرنده‌های دوپامینی ناشی می‌شوند. فشار خون کمی بالا می‌رود ولی اثرات اصلی آن افزایش برون‌ده قلب و گشاد

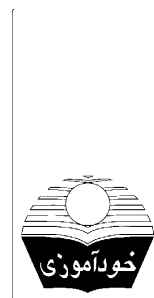
موجب احتباس شدید آب و نمک شده و معمولاً همراه با یک مدر لوپ مصرف می‌شود. ماینوکسیدیل باعث تاکیکاردی رفلکسی می‌شود و لذا یک داروی بتا - بلاکر برای جلوگیری از این اثر همراه آن مصرف می‌شود. ماینوکسیدیل بیشتر روی شریان‌ها اثر می‌کند. داروهای رگ‌گشایی که بیشتر وریدها (مثل نیترات‌ها) و یا هم شریان‌ها و هم وریدها (مثل نیتروپروساید) را تحت تاثیر قرار می‌دهند اثرات خفیف‌تر از لحاظ ایجاد احتباس آب و نمک و تاکیکاردی رفلکسی دارند. کروموکالیم و ایزومر فعال آن لமாகالیم از فعال‌کننده‌های جدیدتر کانال پتاسیم هستند که اغلب انواع عضله صاف را شل می‌کنند ولی موقعیت آن‌ها در درمان هنوز مشخص نمی‌باشد. نی‌کوردیل دو اثر فعال‌سازی کانال K_{ATP} و آزاد کردن نیتریک اکساید را هم‌زمان دارد که هم شریان‌ها و هم وریدها را گشاد می‌کند و در آنژین مقاوم مصرف می‌شود. این دارو اثرات جانبی مثل سردرد، برافروختگی و سرگیجه ایجاد می‌کند.

داروهایی که از طریق نوکلئوتیدهای حلقوی عمل می‌کنند

این داروها می‌توانند از طریق فعال کردن سیکلاز (cyclase) و یا از طریق مهار فسفودی-استراز عمل کنند:

الف - فعال کردن سیکلاز

تعداد زیادی از داروها عضله صاف عروق را

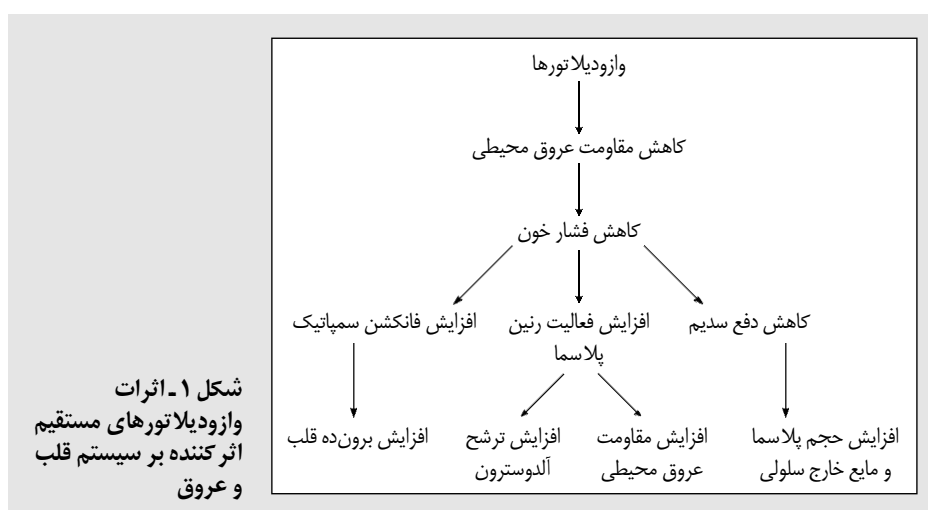


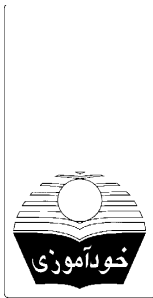
نیتروپروساید در محلول (به ویژه در مقابل نور) هیدرولیز شده و تولید سیانید می کند و لذا محلول داخل وریدی آن باید از پودر خشک آن تازه تهیه شده و از نور محافظت شود.

نیتروپروساید به سرعت به تیوسیانات تبدیل می شود و نیمه عمر پلاسمایی آن فقط چند دقیقه است و به این جهت باید به صورت اینفوزیون داخل وریدی و با احتیاط (برای اجتناب از هیپوتانسیون) مصرف شود. مصرف مداوم آن می تواند منجر به مسمومیت با تیوسیانات (ضعف، تهوع و مهار فانکشن تیروئید) شود زیرا تیوسیانات خیلی آهسته از جریان خون پاک می شود. در نتیجه نیتروپروساید فقط برای درمان کوتاه مدت (معمولاً حداکثر ۷۲ ساعت) سودمند است. این دارو برای کنترل حملات هیپرتانسیون در ICU، برای ایجاد هیپوتانسیون

شدن عروق کلیوی می باشند. دوپامین در بیمارانی که نارسایی کلیوی همراه با کاهش پرفوزیون کلیوی هستند وسیعاً در ICU مصرف می شده و علی رغم اثر سودمند آن روی همودینامیکس کلیوی این دارو Survival در این مواقع را اصلاح نمی کند و این مورد مصرف متروک شده است.

نیتروپروساید (نیتروفری سیانید) یک داروی رگ گشای قوی با اثر جزیی روی سیستم خارج عروق است. نیتروپروساید یک داروی NO donor می باشد. این دارو برخلاف نیترات های آلی که بیشتر عروق ظرفیت و شریان های عضلات را گشاد می کند، روی عضله صاف شریانی و وریدی برابر اثر می کند. سودمندی بالینی نیتروپروساید به علت لزوم مصرف داخل وریدی آن محدود است.





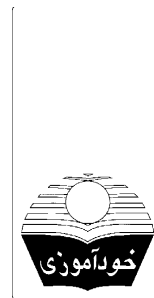
مصرف مداوم این دارو پیدایش تحمل است که این پدیده منجر به کاهش سریع اثرات همودینامیک و آنتی ایسکمیک نیترات ها می شود. به نظر می رسد که پیدایش تحمل وابسته به دوز و زمان است و از طریق تخلیه شدن عوامل سولفیدریل ایجاد می شود. در یک مطالعه، مشاهده شده که می توان از پیدایش تولرنس به مصرف مداوم نیترات ها از طریق مصرف ایزوسوربید منونیترات (متابولیت اصلی و فعال ایزوسوربید دی نیترات) با دوز ۲۰mg دو بار در روز (صبح و ۷ ساعت بعد) اجتناب شود.

ب- مهار فسفودی استراز (PDE)

PDE حداقل شامل ۱۶ ایزوآنزیم متفاوت است. متیل گزانتین ها (تئوفیلین) و پاپاورین مهارکننده های غیرانتخابی PDE می باشند. متیل گزانتین ها اثرات اصلی خود را روی عضله صاف غیر عروقی و روی CNS ایجاد می کنند. علاوه بر مهار PDE، بعضی از متیل گزانتین ها، آنتاگونیست های گیرنده پورین نیز هستند که اثر شل کنندگی عضله صاف تا حدودی نیز مربوط به این اثر متیل گزانتین ها می باشد. متیل گزانتین ها از لحاظ بالینی به عنوان داروی ایجاد کننده گشادی در رگ ها مصرف ندارند. پاپاورین در عروق خونی و جاهای دیگر عضله صاف را شل می کند و به نظر می رسد که از طریق مهار PDE و بلاک کانال های کلسیم عمل می کند. مهارکننده های انتخابی PDE نوع III

تحت کنترل در ضمن جراحی و برای کم کردن کار قلب ضمن بدکاری برگشت پذیر قلب که پس از Cardiopulmonary bypass surgery رخ می دهد به کار می رود.

پپتیدهای ناتری یورتیک نیز با فعال کردن گوانیلات سیکلاز ایجاد گشادی در عروق می کنند. این ها با گوانیلات سیکلاز متصل به غششا که مستقیماً به گیرنده ناتری یورتیک پپتاید وصل هستند وارد عمل می شوند. Anaritide که یک فرم سنتتیک ناتری یورتیک پپتاید دهلیزی است با گشاد کردن شریان های آوران، فیلتراسیون گلومرولی را افزایش ولی شریان های وبران را منقبض می کند. پپتیدهای ناتری یورتیک تاکنون مورد مصرف درمانی پیدا نکرده اند. نیتروگلیسرین بیشتر عروق ظرفیت را گشاد می کند ولی وقتی با دوزهای بزرگ مصرف شود شریان ها را نیز گشاد می کند. این دارو به ویژه در کنترل کریزهای هیپرتانسیو همراه با نارسایی کورنری سودمند است. همچنین برای درمان هیپرتانسیون Perioperative به کار می رود. اثرات جانبی ناشی از افت سریع فشار خون با نیتروگلیسرین شامل سردرد، تهوع و استفراغ هستند. یکی از اثرات سوء اصلی محدودکننده مصرف نیترات ها سردرد است. گاهی بیماران پس از دریافت داخل وریدی یا حتی خوراکی و زیربانی نیتروگلیسرین حمله ناگهانی هیپوتانسیون نشان می دهند. مشکل دیگر با



تاکیکاردی و یک افزایش در برون ده قلب می شود. احتمالاً با دخالت در اثر IP_3 روی آزاد شدن کلسیم از شبکه ذخیره کلسیم عمل می کند. موارد مصرف اصلی آن شامل هیپرتانسیون و نارسایی قلبی بوده است. هنوز هم برای درمان کوتاه مدت هیپرتانسیون شدید در حاملگی مصرف می شود ولی می تواند یک اختلال ایمنی شبیه لوپوس اریتماتوز سیستمیک بکند و لذا امروزه داروهای دیگر به جای آن در مواردی که درمان طولانی نیاز باشد به کار می روند. درصد بروز سیندرم هیدرالاژین لوپوس (hydalazine lupus syndrome) با افزایش دوز و مدت مصرف دارو زیاد می شود و در بیماران آهسته استیله کننده بیشتر از سریع استیله کننده ها دیده می شود. پس از قطع درمان، سیندرم لوپوس برگشت پذیر است ولی ممکن است ماه ها تا سال ها برای فروکش کامل آن زمان لازم باشد.

اتانول عروق پوستی را گشاد می کند و ایجاد برافروختگی مشخص در افراد مست می کند. بیهوش کننده های عمومی مختلف مثل پروپوفول نیز به عنوان یک اثر ناخواسته ایجاد گشادی رگ می کنند.

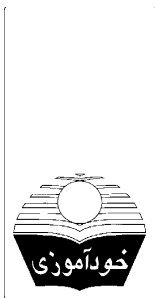
۳- داروهای رگ گشای غیرمستقیم عمل کننده

داروهای رگ گشای غیرمستقیم عمل کننده در دو گروه تقسیم بندی می شوند:

(میلرینون و سیلواستازول) با بلاک کردن تجزیه شدن cAMP غلظت آن را در سیتوپلاسم افزایش می دهد. این داروها علی رغم اصلاح کوتاه مدت همودینامیکی، مرگ و میر در نارسایی قلب را افزایش می دهند ولی سیلواستازول در بیماران مبتلا به بیماری عروق محیطی سودمند می باشد. مهارکننده های اختصاصی PDE نوع V (مثل سیلدنافیل) شکسته شدن cGMP را مهار می کنند. (PE) Penile erection با افزایش فعالیت اعصاب نیتراژیک در لگن خاصره ایجاد می شود. نیتریک اکساید آزاد شده، گوانیلات سیکلاز را در عضله صاف کورپورا کاورنوزا فعال می کند. تقریباً یک ساعت قبل از تحریکی جنسی، مصرف این دارو از راه خوراکی باعث افزایش PE از طریق تشدید این مسیر می شود. با کشف سیلدنافیل درمان erectile dysfunction دیگرگون شده و از طریق تشدید سایر فعالیت های NO-mediated کارایی درمانی دارد. به عنوان مثال، این دارو می تواند اثرات حاد هیپوکسی روی فشار شریان ریوی را کم کند و بررسی هایی در زمینه درمان هیپرتانسیون ریوی در حال انجام شدن هستند.

۲- داروهای رگ گشای با مکانیسم اثر نامعلوم

هیدرالاژین بیشتر روی شریان ها اثر می کند و باعث پایین آمدن فشار خون و ایجاد رفلکس



الف - داروهایی که اثر تنگ کنندگی

سمپاتیک را از روی عروق حذف می کنند:

عقیده بر این است که کنترل مرکزی تنگی عروق از طریق سمپاتیک نه تنها مربوط به گیرنده های کاتکول آمینی بلکه مربوط به گروه دیگری از گیرنده های موسوم به گیرنده I_1 - ایمیدازولینی است که در تنه مغز وجود دارند. داروهای می توانند در هر نقطه ای از CNS تا انتهای عصب سمپاتیک در محیط، مسیر سمپاتیکی را مهار کنند. به علاوه، بسیاری از وازودیلاتورها (مثل استیل کولین، برادیکانین و ماده P) قسمتی یا همه اثر خود را از طریق تحریک بیوسنتز نیتریک اکساید و پروستاگلاندین های رگ گشا (یا هر دو) توسط آندوتلیوم عروق اعمال می کنند و لذا باعث آنتاگونیسم فانکشنال Constrictor tone ناشی از عصب سمپاتیک و آنژیوتانسین II می شوند. اخیراً نشان داده شده که آنتاگونیست های گیرنده آندوتلین از جمله bosentan فشار خون را در هیپرتانسیون اولیه و فشار شریان ریوی را در هیپرتانسیون ریوی پایین آورده و ظرفیت شخص برای کار بدنی را نیز اصلاح می کند. این داروها همچنین در نارسایی قلبی و سایر موارد مصرف برای داروهای رگ گشا (به ویژه وقتی سیستم آندوتلین شدیداً فعال باشد) اثر مساعدی دارند. آنتاگونیست های α_1 - آدرنوسپتور مثل پرازوسین، ترازوسین و دوکسازوسین با مداخله در انتقال سمپاتیکی

اثر وازودیلاتوری ایجاد می کنند.

ب - داروهای موثر بر سیستم رنین -

آنژیوتانسین - آلدوسترون

این داروها در نقاط مختلف این سیستم موثر هستند. داروهای بتا - بلاکر آزاد شدن رنین را مهار می کند. داروهای مهارکننده ACE مثل کاپتوپریل و انالاپریل از تبدیل شدن آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II جلوگیری می کنند و لذا موقعی خوب موثرند که آزاد شدن رنین افزایش یافته باشد. داروهای آنتاگونیست گیرنده های AT_1 آنژیوتانسین II مثل لوسارتان و والسارتان از طریق بلاک گیرنده های AT_1 مانع تاثیر آنژیوتانسین II در عروق خونی می شوند.

منابع

1. Armario, P. Adverse effects of direct-acting Vasodilators, Drug safety, 1994; 11(2): 80-85.
2. Rang, HP et al, Vasodilator drugs. 2003: 293-298.



آشنایی با داروی توپیرامات

دکتر ویدا بهراد

مرکز اطلاعات دارویی و ثبت عوارض جانبی داروها - دانشگاه علوم پزشکی مشهد

ساختمان شیمیایی

یک مونوساکارید با استخلاف سولفامات که خواص ضد تشنجی دارد. این دارو یک مشتق د - فروکتوز است که ساختمان شیمیایی متفاوت از سایر داروهای ضد تشنج دارد.

مکانیسم اثر دارو

مکانیسم اثر دارو نامشخص است. اگرچه دارو یک مهار کننده ضعیف آنزیم کربونیک انهدراز است ولی به نظر نمی رسد که در ارتباط زیادی با عملکرد ضد تشنجی دارو باشد. فایرینگ سریع نورونی (Rapis neuronal firing) در هیپوکامپوس موش توسط دارو کاهش

می یابد. این اثر احتمالا در ارتباط با مهار کانال های سدیم یا کلسیم است. توپیرامات تداخلی با گیرنده های گابا (GABA)، بنزودیازپین، سروتونین، آدرنرژیک، موسکارین و یا دوپامین ندارد، اگرچه جریان کلر وابسته گیرنده های گابا را تقویت می کند. به علاوه توپیرامات سبب مهار آزاد شدن اسیدهای آمینه تحریکی در موش های مبتلا به تشنج می شود. دارو کانال های سدیمی وابسته به ولتاژ را مسدود می کند و فعالیت آدنوزین مونوفسفات (AMP) و کاینات (Kainate) را در محل گیرنده آنتاگونیزه می کند. دارو به شکل بارزی سبب افزایش غلظت گابا در مغز در طی