فارماکولوژی

فنل‌دوپام

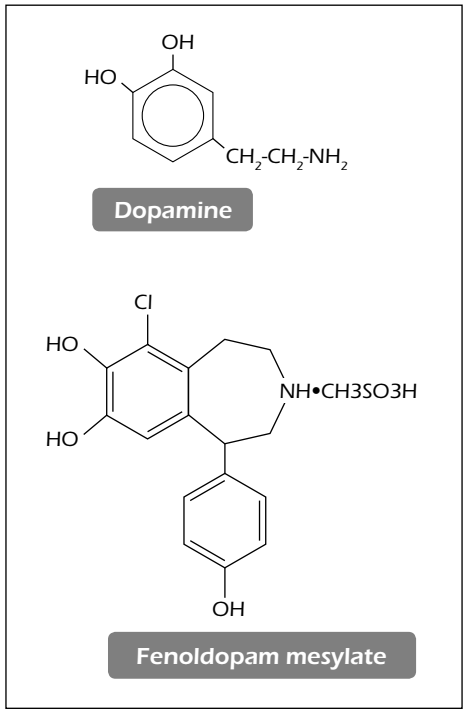
دکتر مرتضی ثمینی
استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم‌پزشکی تهران

فنل‌دوپام که تحت نام تجارتی Corlopam در آمریکا تولید می‌شود یک آگونیست انتخابی گیرنده‌های شبه D_1 دوپامینی (Dopamine D_1-like receporr) می‌باشد که به‌صورت فنل‌دوپام مزیلات در آمپول‌های یک میلی‌لیتری حاوی معادل ۱۰ میلی‌گرم فنل‌دوپام، ۵۱۸ میلی‌گرم پروپلین گلیکول و ۰/۶۱ میلی‌گرم سیترات سدیم دی‌هیدرات و یک میلی‌گرم سدیم متابی سولفیت عرضه شده است. شکل ۱ تفاوت ساختاری بین دوپامین و فنل‌دوپام را نشان می‌دهد. با این‌که منشاء فنل‌دوپام از دوپامین است ولی به‌طوری که ملاحظه می‌شود اختلاف یک اتم کلر در موقعیت ۶ و اضافه شدن یک قسمت فنیل، ساختمان آن را متفاوت کرده و همین تغییر ساختاری، مسؤول بروز تفاوت‌های فیزیولوژیک و فارماکولوژیک بین دوپامین و فنل‌دوپام شده است.

به‌طور کلی دو نوع گیرنده دوپامینی شناخته شده که گیرنده‌های شبه D_1 دوپامینی و شبه D_2 دوپامینی نامیده شده‌اند. گیرنده‌های شبه D_1 شامل زیرگروه‌های D_1 و D_5 هستند که آدنیلیل سیکلاز را فعال می‌کنند. در حالی که گیرنده‌های شبه D_2 (D_2 و D_3 و D_4) آدنیلیل سیکلاز را غیرفعال می‌کنند. همه این گیرنده‌ها از نوع گیرنده‌های GPCR (G-protein-couple receptor) می‌باشند. فعالیت تحریکی دوپامین از طریق تحریک گیرنده‌های شبه D_1 و فعالیت مهاری دوپامین از طریق تحریک گیرنده‌های شبه D_2 واسطه‌گری می‌شوند.

گیرنده‌های D_1 و D_5 در CNS (به تعداد فراوان در

شکل ۱ ـ مقایسه ساختار شیمیایی دوپامین و فنل دوپام



ساختمان‌های لیمبیک، استریاتوم) و گیرنده‌های D_1 در محیط به ویژه در شریان‌های کورونری، کلیوی و مزانتریک وجود دارند. میل ترکیبی گیرنده‌های D_5 به دوپامین ده برابر بیشتر از گیرنده‌های D_1 است. گیرنده‌های D_2 بیشتر در ساختمان‌های حرکتی و گیرنده‌های D_3 و D_4 بیشتر در ساختمان‌های لیمبیک در CNS وجود دارند. از لحاظ موضع، گیرنده‌های D_1 گیرنده‌های پس‌سیناپسی و گیرنده‌های D_2، گیرنده‌های پیش‌سیناپسی هستند. انتخابی بودن یک دارو برای یک گیرنده ویژه معمولاً بیشتر در دوزهای کم آشکار است در صورتی‌که همان دارو در دوزهای زیاد می‌تواند با گیرنده‌های دیگری نیز میل ترکیبی داشته باشد. به‌عنوان مثال، دوپامین در دوزهای کم (۱ ـ ۵ μg/Kg/min از راه داخل وریدی) اثرات خود را به‌طور انتخابی از طریق فعال کردن گیرنده‌های D_1 ایجاد کرده و از طریق افزایش دادن غلظت cAMP در درون سلول‌های هدف ایجاد گشادی در شریان‌های کورونری، کلیوی و مزانتریک می‌کند. در حالی‌که با دوزهای بالاتر (۵ ـ ۲۰μg/Kg/min از راه داخل وریدی) ایجاد اثرات اینوتروپیک و کرونوتروپیک مثبت وابسته به دوز روی قلب می‌کند و این اثرات را از طریق تحریک β_1 ـ آدرنوسپتورهای میوکارد اعمال می‌کند و بالاخره با دوزهای باز هم بزرگتر باعث تحریک گیرنده‌های α ـ آدرنرژیک شده و تنگی عروق ایجاد می‌کند. در حالی‌که فنل‌دوپام، آگونیست اختصاصی روی گیرنده‌های D_1 محیطی است و تقریباً ده برابر بیشتر از دوپامین نسبت به گیرنده‌های D_1 میل ترکیبی دارد و گشادکننده قوی شریان‌های کلیوی، کورونری و مزانتریک بوده و از لحاظ کارایی، تقریباً برابر با سدیم نیتروپروساید می‌باشد. فنل‌دوپام با دوزهایی که در کلینیک مورد استفاده قرار می‌گیرد فقط گیرنده‌های D_1 دوپامینی را تحریک کرده و لذا فعالیت اینوتروپیک مثل دوپامین ایجاد نمی‌کند. اثرات فنل‌دوپام در بدن از تحریک گیرنده‌های D_1 ـ دوپامینی در مواضع مختلف ایجاد می‌شود. به‌طوری که اشاره شد گیرنده‌های D_1 به تعداد فراوانی در شریان‌های مزانتریک، کلیوی، کورونری و نهایتاً مغز وجود دارند. تحریک گیرنده‌های D_1 در شریان‌ها باعث گشادشدن آن‌ها و کم‌شدن فشار خون، گشادی عروق مزانتریک یا افزایش جریان

خون روده، گشادی عروق کلیوی و افزایش جریان خون کلیوی و اصلاح فانکشن کلیه و گشادشدن عروق کورونری می‌شود. از آن‌جایی که فنل‌دوپام از سد خونی مغز نمی‌گذرد باعث افزایش جریان خون مغزی و ICP یا فشار داخل جمجمه‌ای (Intracranial Pressure) نمی‌شود.

فنل‌دوپام یک وازودایلاتور سریع اثرکننده است. اثر معنی‌داری روی گیرنده‌های D_2، α_1، β ، $5HT_1$، $5HT_2$ و گیرنده‌های موسکارینی ندارد. فنل‌دوپام یک مخلوط راسمیک است که ایزومر R آن مسؤول فعالیت بیولوژیکی دارو است و میل ترکیبی آن نسبت به گیرنده‌های شبه D_1 دوپامینی ۲۵۰ مرتبه بیشتر از ایزومر S ، می‌باشد. در مطالعات حیوانی نیز نشان داده شده که فنل‌دوپام اثرات گشادکنندگی روی شریان‌های محیطی کورونری، کلیوی و مزانتریک دارد ولی همه بسترهای عروقی به این دارو به‌صورت یکنواخت پاسخ نمی‌دهند. اثر گشادکنندگی عروقی در شریان‌های کلیوی آوران و وابران نشان داده شده است.

■ فارماکوکینتیکس فنل‌دوپام

فنل‌دوپام نیمه عمر حذف خیلی کوتاه (تقریباً حدود ۵ دقیقه) دارد. این نیمه عمر کوتاه و حجم توزیع خیلی کوچک آن، اجازه می‌دهد که غلظت پایدار آن علی‌رغم مقدار دوز انفوزه شده، خیلی سریع ایجاد شود. غلظت پلاسمایی آن متناسب با دوز دارای انفوزه شده است. به علاوه حتی پس از مصرف طولانی مدت فنل‌دوپام، تغییری در فارماکوکینتیکس این دارو به وجود نمی‌آید. پس از قطع انفوزیون، دارو به سرعت از بدن حذف می‌شود. در افراد بزرگسال انفوزیون با سرعت ثابت دوزهای ۰/۰۱ تا ۱/۶ میکروگرم برای هر کیلوگرم در دقیقه ایجاد غلظت‌های پلاسمایی یکنواخت می‌کند که این غلظت متناسب با سرعت انفوزیون می‌باشد. در افراد هیپرتانسیو نیمه عمر دارو حدود ۵ دقیقه بوده و بین ایزومرهای R (فعال) و S تفاوت جزیی وجود دارد. غلظت یکنواخت پس از ۲۰ دقیقه (گذشت ۴ نیمه عمر) ایجاد می‌شود. غلظت یکنواخت فنل‌دوپام در افراد نورموتانسیو و بیماران مبتلا به هیپرتانسیون (خفیف تا متوسط) یا فوریت‌های هیپرتانسیو، شبیه به هم بوده است. فارماکوکینتیکس فنل‌دوپام به وسیله سن، جنس یا نژاد در بیماران بزرگسال با فوریت هیپرتانسیو تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد. کلیرنس فرم فعال فنل‌دوپام در بیماران مبتلا به بیماری‌های شدید کلیوی و نیز در بیماران مبتلا به نارسایی شدید کبدی تغییری نمی‌کند. فنل‌دوپام در کبد از طریق کانجوگیشن متابولیزه می‌شود. همه متابولیت‌های شناخته شده این دارو غیرفعال هستند. آنزیم‌های سیتوکرم P_{450} در متابولیسم فنل‌دوپام شرکت نمی‌کنند و لذا متابولیسم داروهای دیگر با این سیستم را تحت تأثیر قرار نمی‌دهند. به‌طوری که اشاره شد به خاطر متابولیسم سریع این دارو، نیازی به تعدیل دوز در بیماران کلیوی یا کبدی وجود ندارد. مسیرهای اصلی کانجوگیشن که برای فنل‌دوپام وجود دارد شامل متیله شدن، گلوکورونیده شدن و سولفاته شدن هستند. فقط ۴ درصد دوز تجویز شده بدون تغییر از بدن دفع می‌شود. در بچه‌های با سن ۱ ماه تا ۱۲ سال، غلظت یکنواخت خونی

فنل‌دوپام متناسب با دوز (۰/۰۵ μg/Kg/min تا ۳/۲ μg/Kg/min) بوده و نیمه عمر حذف ۳ تا ۵ دقیقه و کلیرنس ۳L/h/Kg بوده است.

■ مطالعات فارماکودینامیکس و بالینی با فنل‌دوپام

در جدول ۱ نتایج اثر فنل‌دوپام روی فشار خون سیستولی و دیاستولی و تعداد ضربانات قلب در یک مطالعه ۴۸ ساعته نشان داده شده است. به‌طوری که در همه گروه‌های بیماران، پاسخ ایجاد شده در ۱۵ دقیقه، ۵۰ تا ۱۰۰ درصد پاسخ ایجاد شده در یک ساعت بوده است. پس از قطع انفوزیون فشار خونی به تدریج افزایش یافته و به سطح قبل از درمان و بدون rebound برگشته است. به موجب این مطالعه، پیشنهاد شده که پاسخ ۰/۸ μg/Kg/min چندان بیشتر از ۰/۴ μg/Kg/min نمی‌باشد.

در جدول ۲ نتایج اثر فنل‌دوپام روی فشار خون سیستولی، دیاستولی و ریت قلب بیماران با فوریت‌های هیپرتانسیو (فشار دیاستولی بیشتر از ۱۲۰mmHg) نشان داده شده است. سرعت انفوزیون دارو ۰/۰۱، ۰/۰۳، ۰/۱ و ۰/۳ میکروگرم برای هر کیلوگرم در دقیقه، زمان انفوزیون تا ۲۴ ساعت و تعداد بیماران ۹۴ نفر بوده است. آغاز اثر سریع، کاهش فشار خون سیستولی و دیاستولی و افزایش ریت قلب وابسته به دوز مشاهده شده است.

■ موارد مصرف فنل‌دوپام

فنل‌دوپام در بیمارستان در بیماران بزرگسال برای کنترل هیپرتانسیون شدید برای مدت کوتاه (تا ۴۸ ساعت) به کار می‌رود. این دارو در مواقعی داروی انتخابی است که در شرایط اورژانس، پایین آمدن سریع ولی به سرعت برگشت‌پذیر فشار خون از لحاظ بالینی مورد نیاز باشد (مثل هیپرتانسیون بدخیم). وقتی فشار خون با انفوزیون فنل‌دوپام پایدار شد تجویز داروهای آنتی‌هیپرتانسیو خوراکی آغاز می‌شود. در بیماران پدیاتریک، فنل‌دوپام در بیمارستان برای کاهش دادن فشار خون برای مدت کوتاه (تا ۴ ساعت) به کار می‌رود.

فنل‌دوپام باید به‌صورت انفوزیون مداوم داخل وریدی مصرف شده و از مصرف دوز بولوس اجتناب شود. آمپول‌های فنل‌دوپام باید در کلریدسدیم ۰/۹ درصد یا دکستروز ۵ درصد رقیق شود. معمولاً یک میلی‌لیتر (۱۰ میلی‌گرم) در ۲۵۰ میلی‌لیتر، ۲ میلی‌لیتر (۲۰ میلی‌گرم) در ۵۰۰ میلی‌لیتر و ۴ میلی‌لیتر (۴۰ میلی‌گرم) در یک لیتر رقیق می‌شود در هر سه حالت، غلظت نهایی ۴۰μg/ml خواهد بود. جدول ۳ حجم انفوزیون محاسبه شده برحسب ml/hour برای دوزهای مختلف و بیماران با وزن‌های مختلف را نشان می‌دهد که این دوزها از طریق پمپ انفوزیون کالیبره شده تجویز می‌شوند.

■ عوارض جانبی فنل‌دوپام

از عوارض جانبی فنل‌دوپام می‌توان به سردرد، واکنش در محل تزریق، ناهنجاری در ECG به ویژه معکوس شدن موج T، برافروختگی، هیپوتانسیون، هیپرتانسیون وضعیتی، تهوع، استفراغ، اسهال یا یبوست، دردهای شکمی، هیپوکالمی، اضطراب، پرخونی مخاط بینی و تعریق اشاره نمود.

جدول ۱ ـ اثرات فارماکودینامیک فنل‌دوپام در بیماران هیپرتانسیو (خفیف تا متوسط)

	Drug Dosage (μg/kg/min)				
Time Point and Mean Change From Time Zero ± SE	Placebo n = ۷	۰/۰۴ n = ۷	۰/۱ n = ۷	۰/۴ n = ۵	۰/۸ n = ۶
15 Minutes of Infusion*					
Systolic BP	۰ ± ۶	−۱۵ ± ۶	−۱۹ ± ۸	−۱۴ ± ۴	−۲۴ ± ۶
Diastolic BP	۰ ± ۲	−۵ ± ۳	−۱۲ ± ۴	−۱۵ ± ۳	−۲۰ ± ۴
Heart rate	+۲ ± ۲	+۳ ± ۲	+۵ ± ۱	+۱۶ ± ۳	+۱۹ ± ۳
30 Minutes of Infusion*					
Systolic BP	−۶ ± ۵	−۱۷ ± ۶	−۱۸ ± ۶	−۱۴ ± ۸	−۲۶ ± ۶
Diastolic BP	−۶ ± ۳	−۷ ± ۳	−۱۶ ± ۴	−۱۴ ± ۳	−۲۰ ± ۲
Heart rate	+۲ ± ۲	+۳ ± ۲	+۱۰ ± ۲	+۱۸ ± ۳	+۲۳ ± ۳
1 Hour of Infusion*					
Systolic BP	−۱۵ ± ۴	−۲۲ ± ۷	−۲۲ ± ۷	−۲۶ ± ۹	−۲۲ ± ۹
Diastolic BP	−۵ ± ۳	−۹ ± ۲	−۱۸ ± ۴	−۱۹ ± ۴	−۲۱ ± ۱
Heart rate	+۱ ± ۳	+۵ ± ۲	+۱۲ ± ۳	+۱۹ ± ۴	+۲۵ ± ۴
4 Hour of Infusion*					
Systolic BP	−۱۴ ± ۵	−۱۶ ± ۹	−۳۱ ± ۱۵	−۲۲ ± ۱۱	−۲۵ ± ۷
Diastolic BP	−۱۴ ± ۸	−۸ ± ۴	−۱۹ ± ۹	−۲۵ ± ۳	−۲۰ ± ۱
Heart rate	+۵ ± ۳	+۶ ± ۳	+۱۰ ± ۴	+۲۱ ± ۲	+۲۷ ± ۷
24 Hour of Infusion*					
Systolic BP	−۲۰ ± ۶	−۲۳ ± ۸	−۳۵ ± ۷	−۲۲ ± ۶	−۲۳ ± ۱۱
Diastolic BP	−۱۱ ± ۶	−۱۱ ± ۵	−۲۳ ± ۱۰	−۲۲ ± ۵	−۱۳ ± ۳
Heart rate	+۶ ± ۳	+۵ ± ۳	+۱۳ ± ۲	+۱۷ ± ۴	+۱۵ ± ۳
48 Hour of Infusion*					
Systolic BP	−۱۲ ± ۸	−۳۱ ± ۶	−۲۲ ± ۸	−۹ ± ۶	−۱۴ ± ۱۰
Diastolic BP	−۹ ± ۵	−۱۰ ± ۶	−۹ ± ۷	−۹ ± ۲	−۹ ± ۳
Heart rate	+۱ ± ۲	۰ ± ۴	+۱ ± ۴	+۱۲ ± ۳	+۸ ± ۳
*Mean change from time zero ± S. E.					

■ تداخل اثرهای فنل‌دوپام

۱ ـ از مصرف هم‌زمان فنل‌دوپام و پروپرانولول باید اجتناب شود زیرا در صورت مصرف هم‌زمان ممکن است هیپوتانسیون غیرمنتظره اتفاق افتد،

جدول ۲ ـ اثرات فارماکودینامیک فنل‌دوپام در بیماران با فوریت هیپرتانسیو

Drug Dosage (µg/kg/min)				
۰/۳	۰/۱	۰/۰۳	۰/۰۱	Time Point and Pharmacodynamic Paramerers
n = ۲۳	n = ۲۲	n = ۲۴	n = ۲۵	
				Pre-Infusion Baseline
۲۱۱ ± ۱۷	۲۰۵ ± ۲۴	۲۰۸ ± ۲۶	۲۱۰ ± ۲۱	Systolic BP - mean ± SE
۱۳۶ ± ۱۵	۱۳۳ ± ۱۴	۱۳۵ ± ۱۱	۱۳۶ ± ۱۶	Diastolic BP - mean ± SE
۸۰ ± ۱۴	۸۱ ± ۱۹	۸۴ ± ۱۴	۸۷ ± ۲۰	Heart rate - mean ± SE
				15 Minutes of Infusion*
−۱۹ ± ۴	−۱۶ ± ۴	−۷ ± ۴	−۵ ± ۴	Systolic BP
−۲۱ ± ۲	−۱۲ ± ۲	−۸ ± ۳	−۵ ± ۳	Diastolic BP
+۱۱ ± ۲	+۲ ± ۱	+۱ ± ۱	−۲ ± ۳	Heart rate
				30 Minutes of Infusion*
−۱۶ ± ۴	−۲۱ ± ۳	−۱۱ ± ۴	−۶ ± ۴	Systolic BP
−۲۰ ± ۲	−۱۷ ± ۳	−۱۲ ± ۳	−۱۰ ± ۳	Diastolic BP
+۱۲ ± ۳	+۳ ± ۲	−۱ ± ۱	−۲ ± ۳	Heart rate
				1 Hour of Infusion*
−۲۲ ± ۴	−۱۹ ± ۴	−۹ ± ۴	−۵ ± ۳	Systolic BP
−۲۳ ± ۲	−۱۸ ± ۲	−۱۳ ± ۳	−۸ ± ۳	Diastolic BP
+۱۱ ± ۳	+۳ ± ۲	۰ ± ۲	−۱ ± ۳	Heart rate
				4 Hour of Infusion*
−۳۷ ± ۴	−۲۳ ± ۴	−۲۰ ± ۵	−۱۴ ± ۴	Systolic BP
−۲۹ ± ۳	−۲۱ ± ۳	−۱۸ ± ۳	−۱۲ ± ۳	Diastolic BP
+۱۱ ± ۲	+۴ ± ۲	۰ ± ۲	−۲ ± ۴	Heart rate
				*Mean change from baseline ± S. E.

جدول ۳ ـ سرعت انفوزیون فنل‌دوپام در بزرگسالان

Infusion Rate					
۰/۳ µg/kg/min	۰/۲ µg/kg/min	۰/۱ µg/kg/min	۰/۰۵ µg/kg/min	۰/۰۲۵ µg/kg/min	Body Weigh (kg)
Infusion Rates (ml/hour) of ۴۰ mcg/ml solution					
۱۸	۱۲	۶	۳	۱/۵	۴۰
۲۲/۵	۱۵	۷/۵	۳/۸	۱/۹	۵۰
۲۷	۱۸	۹/۰	۴/۵	۲/۳	۶۰
۳۱/۵	۲۱	۱۰/۵	۵/۳	۲/۶	۷۰
۳۶	۲۴	۱۲	۶	۳	۸۰
۴۰/۵	۲۷	۱۳/۵	۶/۸	۳/۴	۹۰
۴۵	۳۰	۱۵	۷/۵	۳/۸	۱۰۰
۴۹/۵	۳۳	۱۶/۵	۸/۳	۴/۱	۱۱۰
۵۴	۳۶	۱۸	۹	۴/۵	۱۲۰
۵۸/۵	۳۹	۱۹/۵	۹/۸	۴/۹	۱۳۰
۶۳	۴۲	۲۱	۱۰/۵	۵/۳	۱۴۰
۶۷/۵	۴۵	۲۲/۵	۱۱/۳	۵/۶	۱۵۰

زیرا رفلکس سمپاتیکی ناشی از فنل‌دوپام توسط β ـ بلاکر مهار می‌شود.

۲ ـ مصرف هم‌زمان فنل‌دوپام با دیژیتال و نیتروگلیسرین زیرزبانی به‌خوبی تحمل شده ولی درباره مصرف هم‌زمان آن با α ـ بلاکرها، CCBs ACEIs و مدرها (تیازیدی و لوپ) تجربه کافی وجود ندارد.

منابع

1. Drug A-Z, http: wwwrxl:st / cgi / generic / fenoldopom. htm

2. Kalant. H et al, Principles of medical phormacology. 2007, 145

3. Shenbaum, R et al. DA-1 Agonist Fenoldopam, An Electronic online multimedia slid show, the Internet Journal of Anesthesiology, 1999; 3:1-8