

فارماکولوژی

فنلدوپام

دکتر مرتضی تمینی

استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

و فارماکولوژیک بین دوپامین و فنلدوپام شده است.

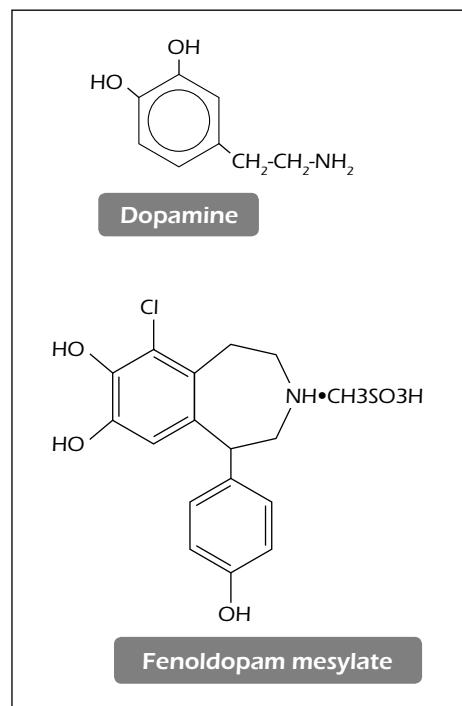
به طور کلی دو نوع گیرنده دوپامینی شناخته شده که گیرنده‌های شبه D_1 دوپامینی و شبه D_2 دوپامینی نامیده شده‌اند. گیرنده‌های شبه D_1 شامل زیرگروه‌های D_1 و D_1 هستند که آدنیلیل سیکلاز را فعال می‌کنند. در حالی که گیرنده‌های شبه D_2 (آدنیلیل سیکلاز را غیرفعال می‌کنند. همه این گیرنده‌ها از نوع گیرنده‌های GPCR (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_2 در CNS (به تعداد فراوان در

فنلدوپام که تحت نام تجاری Corlopam در آمریکا تولید می‌شود یک آگونیست انتخابی گیرنده‌های شبه D_1 دوپامینی (D_1 -like receptor) می‌باشد که به صورت فنلدوپام مزیلات در آمپول‌های یک میلی‌لیتری حاوی معادل ۱۰ میلی‌گرم فنلدوپام، ۵۱۸ میلی‌گرم پروپلین گلیکول و ۰/۶۱ میلی‌گرم سیترات سدیم متای سولفیت عرضه شده است. شکل ۱ تفاوت ساختاری بین دوپامین و فنلدوپام را نشان می‌دهد. با این که منشاء فنلدوپام از دوپامین است ولی به طوری 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

زیاد می‌تواند با گیرنده‌های دیگری نیز میل ترکیبی داشته باشد. به عنوان مثال، دوپامین در دوزهای کم ($\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$) از راه داخل وریدی) اثرات خود را به طور 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 حالی که با دوزهای بالاتر ($\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$) ایجاد اثرات اینوتروپیک و کرونوتروپیک مشبت وابسته به دوز روی قلب می‌کند و این اثرات را از طریق تحریک β -آدرنوسپتورهای میوکارد اعمال می‌کند و بالاخره با دوزهای باز هم بزرگتر باعث تحریک گیرنده‌های α -آدرنرژیک شده و تنگی عروق ایجاد می‌کند. در حالی که 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 - دوپامینی در مواضع مختلف ایجاد می‌شود. به طوری 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 کم شدن فشار خون، گشادی عروق مزانتریک یا افزایش جریان

شکل ۱ - مقایسه ساختار شیمیایی دوپامین و فنلدوپام



ساختمان‌های لیمبیک، استریاتوم) و گیرنده‌های D_1 در محیط به ویژه در شریان‌های کورونری، کلیوی و مزانتریک وجود دارند. میل ترکیبی گیرنده‌های D_1 به دوپامین ده برابر بیشتر از گیرنده‌های D_2 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 صورتی که همان دارو در دوزهای

از قطع انفوزیون، دارو به سرعت از بدن حذف می‌شود. در افراد بزرگسال انفوزیون با سرعت ثابت دوزهای $0.1/0.6$ 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 ایزومرها R (فعال) و S تفاوت جزئی 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 تأثیر 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 متabolیزه می‌شود. همه متabolیت‌های شناخته شده این دارو غیرفعال هستند. آنزیم‌های سیتوکرم P₄₅₀ در متabolیسم فنلدوپام شرکت نمی‌کنند و لذا متabolیسم داروهای دیگر با این سیستم را تحت تأثیر قرار نمی‌دهند. به طوری که اشاره شد به خاطر متabolیسم سریع این دارو، نیازی به تعديل 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 ۱۲ ماه تا ۱۲ سال، غلظت یکنواخت خونی

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 (با فشار داخل جمجمه‌ای Intracranial Pressure) نمی‌شود.

فنلدوپام یک واژدایلاتور سریع اثرکننده است. اثر معنی‌داری روی گیرنده‌های α_1 ، β ، D_2 ، $5HT_1$ 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 D₂ دوپامینی ۲۵۰ مرتبه بیشتر از ایزومر S می‌باشد. در مطالعات حیوانی نیز نشان داده شده که فنلدوپام اثرات گشادکننده‌گی روی شریان‌های محیطی کورونری، کلیوی و مزانتریک دارد ولی همه بسترها عروقی به این دارو به صورت یکنواخت پاسخ نمی‌دهند. اثر گشادکننده‌گی عروقی در شریان‌های کلیوی آوران و واپران نشان داده شده است.

■ فارماکوکینتیکس فنلدوپام

فنلدوپام نیمه عمر حذف خیلی کوتاه (تقرباً حدود ۵ دقیقه) دارد. این نیمه عمر کوتاه و حجم توزیع خیلی کوچک آن، اجازه می‌دهد که غلظت پایدار آن علی‌رغم مقدار دوز انفوژه شده، خیلی سریع ایجاد شود. غلظت پلاسمایی آن متناسب با دوز دارای انفوژه شده است. به علاوه حتی پس از مصرف طولانی مدت فنلدوپام، تغییری در فارماکوکینتیکس این دارو به وجود نمی‌آید. پس

فنلدوپام متناسب با دوز ($0.5 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$) تا $0.05 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ بوده و نیمه عمر حذف $3 \text{ تا } 5$ دقیقه و کلیرنس $3\text{L}/\text{h}/\text{Kg}$ 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 48 ساعته نشان داده شده است. به طوری که در همه گروههای بیماران، پاسخ ایجاد شده در 15 دقیقه، 50 تا 100 درصد پاسخ ایجاد شده در یک ساعت بوده است. پس از قطع انفوژیون 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 $0.8 \mu\text{g}/\text{min}$ چندان بیشتر از $0.4 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ نمی‌باشد.

در جدول ۲ نتایج اثر فنلدوپام روی فشار خون سیستولی، دیاستولی و ریت قلب بیماران با فوریت‌های هیپرتانسیو (فسار دیاستولی بیشتر از 120mmHg) نشان داده شده است. سرعت انفوژیون دارو 0.01 ، 0.03 ، 0.1 و $0.3 \mu\text{g}/\text{min}$ برای هر کیلوگرم در دقیقه، زمان انفوژیون تا 24 ساعت و تعداد بیماران 94 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

■ عوارض جانبی فنلدوپام

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

جدول ۱ - اثرات فارماکودینامیک فنلدوپام در بیماران هیپرتابنسیو (خفیف تا متوسط)

Drug Dosage ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)					Time Point and Mean Change From Time Zero \pm SE
+/ Δ n = 6	+/ Δ n = 5	+/ Δ n = 7	+/ Δ n = 7	Placebo n = 7	
15 Minutes of Infusion*					
-24 ± 6	-14 ± 4	-19 ± 8	-15 ± 6	+ ± 6	Systolic BP
-20 ± 4	-15 ± 3	-12 ± 4	-8 ± 3	+ ± 2	Diastolic BP
+19 ± 3	+16 ± 3	+8 ± 1	+3 ± 2	+2 ± 2	Heart rate
30 Minutes of Infusion*					
-26 ± 6	-14 ± 8	-18 ± 6	-17 ± 6	-6 ± 5	Systolic BP
-20 ± 2	-14 ± 3	-16 ± 4	-8 ± 3	-6 ± 3	Diastolic BP
+23 ± 3	+18 ± 3	+10 ± 2	+3 ± 2	+2 ± 2	Heart rate
1 Hour of Infusion*					
-22 ± 9	-26 ± 9	-22 ± 7	-22 ± 7	-15 ± 4	Systolic BP
-21 ± 1	-19 ± 4	-18 ± 4	-9 ± 2	-5 ± 3	Diastolic BP
+25 ± 4	+19 ± 4	+12 ± 3	+5 ± 2	+1 ± 3	Heart rate
4 Hour of Infusion*					
-25 ± 7	-22 ± 11	-31 ± 15	-16 ± 9	-14 ± 5	Systolic BP
-20 ± 1	-25 ± 3	-19 ± 9	-8 ± 4	-14 ± 8	Diastolic BP
+27 ± 7	+21 ± 2	+10 ± 4	+6 ± 3	+5 ± 3	Heart rate
24 Hour of Infusion*					
-23 ± 11	-22 ± 6	-35 ± 7	-23 ± 8	-20 ± 6	Systolic BP
-13 ± 3	-22 ± 5	-23 ± 10	-11 ± 5	-11 ± 6	Diastolic BP
+15 ± 3	+17 ± 4	+13 ± 2	+5 ± 3	+6 ± 3	Heart rate
48 Hour of Infusion*					
-14 ± 10	-9 ± 6	-22 ± 8	-31 ± 6	-12 ± 8	Systolic BP
-9 ± 3	-9 ± 2	-9 ± 7	-10 ± 6	-9 ± 5	Diastolic BP
+8 ± 3	+12 ± 3	+1 ± 4	+ ± 4	+1 ± 2	Heart rate
*Mean change from time zero \pm S. E.					

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

جدول ۲- اثرات فارماکو‌دینامیک فنلدوپام در بیماران با فوریت هیپرتانسیو

Drug Dosage ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)				Time Point and Pharmacodynamic Parameter
۰/۳	۰/۱	۰/۰۳	۰/۰۱	
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 - سرعت انفوژیون فنلدوپام در بزرگسالان

Infusion Rate					Body Weigh (kg)
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	
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

درباره مصرف هم‌زمان آن با α -بلاکرهای CCBs و مدرها (تیازیدی و لوپ) تجربه کافی وجود ندارد.

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

۲ - مصرف هم‌زمان فنلدوپام با دیژیتال و نیتروگلیسرین زیرزبانی به خوبی تحمل شده ولی

منابع

1. Drug A-Z, <http://wwwrxl:st/cgi/generic/fenoldopam.htm>
2. Kalant. H et al, Principles of medical pharmacology. 2007, 145
3. Shenbaum, R et al. DA-1 Agonist Fenoldopam, An Electronic online multimedia slide show, the Internet Journal of Anesthesiology, 1999; 3:1-8