

# جواب‌های متغیر بیماران نسبت به داروهای قلبی - عروقی

دکتر عباس پوستی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## ■ مقدمه

تنوع جواب‌های بیماران نسبت به داروها موضوع مهمی است که در توسعه داروها و درمان‌شناسی جایگاه ویژه‌ای دارد، زیرا تغییرات فردی در برابر مقدار و غلظت پلاسمایی (دوز درمانی یا سمی) داروها باعث می‌شود که بیماران به رژیم‌های دارویی متفاوتی نیازمند باشند (۱).

این تغییرات در عمل داروها و در نتیجه جواب آن‌ها ممکن است منشا فارماکوکینتیک یا فارماکودینامیک داشته باشد. تغییرات فارماکوکینتیک مربوط به تجویز دارو به بیمار یا جابجایی آن از محل عملی است که مشخص‌کننده تأثیرپذیری یا سمیت آن است. محل‌های هدف در این پدیده شامل آنزیم‌های متابولیزه‌کننده دارو

(مثل اجزا سیتوکرم P450) و ملکول‌های انتقال دارویی است که برداشت آن را به داخل یا خروج از مکان‌های داخل سلول میانجیگری می‌کند. تغییرات فارماکودینامیک مربوط به اختلاف در رابطه بین جواب و غلظت دارو است (جواب مفید یا سمی). این عمل به تغییر در عملکرد گیرنده‌هایی از دارو ارجاع می‌شود که هدف‌های یک دارو را برای بروز اثرات آن شامل شود. در حقیقت به‌طور عملی هر دو فاکتور فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک شدیداً در تغییر جواب به داروها با یکدیگر در ارتباط می‌باشند. در قسمت فارماکوکینتیک عوامل مختلفی مانند ژنتیک، نوع جنس، سن، مراحل بیماری‌های مختلف به‌خصوص بیماری‌های کبدی از فاکتورهای روشن و واضح هستند. عوامل محیطی مثل غذا، مصرف

دخانیا و همچنین انتخاب پایدار دارو نیز در تنوع جواب به داروهای قلبی - عروقی رابطه نزدیکی با تغییرات در متابولیسم داروها و سیستم آنزیمی سیتوکرم P450 دارد. در بحث مربوط به تغییرات ناشی از مبنای فارماکودینامیک، عواملی مانند پولی مورفیسم ژنتیک در محل‌های هدف عمل دارو، نوع جنس، سن، مراحل بیماری و مقاومت به داروها دخالت دارند.

#### □ ملاحظات فارماکوکینتیک

بیشتر تغییرات در درمان‌شناسی داروهای قلبی - عروقی مربوط به اختلافات فردی مشخص در متابولیسم اکسیداتیو داروها می‌باشد که در نتیجه اغلب از تغییر در فعالیت آنزیم‌های مختلف سیتوکرم P450 (Cyp) در کبد و نسوج خارج کبدی نشئت می‌گیرد. منابع این تغییرات در جواب به داروها همان طوری که به آن اشاره شد شامل عواملی است که عبارتند از:

#### ■ تغییر جواب به داروها

##### ۱ - ژنتیک

اثرات ژنتیک در روی تغییرات فارماکوکینتیک داروهای قلبی - عروقی بسیار جالب توجه است. زیرا چندین پولی مورفیسم DNA در توسعه این تغییرات دخالت دارند. مشخص شدن پولی مورفیسم ژنتیک در آنزیم CYP2D6 منجر به تقسیم‌بندی مردم در سه نوع فنوتیپ می‌شود که شامل متابولیزه کننده‌های خیلی سریع (UM)، متابولیزه کننده‌های وسیع (EM) و متابولیزه کننده‌های ضعیف (PM) می‌باشد. تقریباً ۱۰ - ۵ درصد مردم جنوب شرقی اروپا از متابولیزه کننده‌های نوع PM بوده در حالی که تنها ۲ - ۱ درصد مردم آسیا از این نوع فنوتیپ

می‌باشند. بیمارانی که تحت درمان داروهای ضدآریتمی پروپانفون و مکزیلتین از فنوتیپ PM هستند و این داروها توسط آنزیم CYP2D6 متابولیزه می‌شوند اگر دوز آن‌ها کم نشود خطرات و عوارض سمی بالایی را به بار می‌آورند و برعکس در فنوتیپ‌های نوع EM و UM برای داروی ضدآریتمی Encainide افزایش خطر پروآریتمی در کار است، زیرا متابولیت فعال آن که مسؤؤل انسداد کانال سدیم بوده و فعالیت ضدآریتمی این دارو را به عهده دارد به توسط آنزیم CYP2D6 کاتالیز می‌شود. در بیماران با فنوتیپ PM تجویز بتابلوکرها مانند پروپرانولول که سوبسترات برای آنزیم CYP2D6 می‌باشد با افزایش فعالیت دارو و کاهش کلیرانس آن همراه است.

تجویز توام وارفارین با مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز - ۲ (COX 2) مانند سلکوکسیب منجر به افزایش خونریزی می‌شود زیرا هر دو دارو توسط آنزیم CYP2D9 متابولیزه می‌شوند و رقابت بین این دو دارو منجر به افزایش اثر ضدانعقادی و خونریزی می‌شود. مهم‌ترین راه حذف دیگوکسین در بدن از طریق ترشح کلیوی است. تجویز توام دیگوکسین با داروهایی که باعث کاهش ترشح کلیوی آن می‌شود مانند کینیدین، وراپامیل و سیکلوسپورین - A احتیاج به تطبیق دوز دیگوکسین دارد، زیرا خطر افزایش غلظت سرمی و مسمومیت با آن در پیش است. این تداخل دارویی مربوط به اثر مهارکننده‌های گلیکوپروتئین P (Pgr) در غشا سلول است که خروج دارو را از سلول تسهیل می‌کند و تحت کنترل ژنتیک است.

##### ۲ - نوع جنس

امکان دارد که نوع جنس زن و مرد در جابجایی

دارو تاثیرگذار باشد و این تغییرات وابسته به جنس احتمالاً در اندازه و وزن افراد نیز متفاوت است. لیدوکائین و پروپرانولول از مثال‌های خوب در فارماکوکینتیک وابسته به جنس هستند. بالا رفتن میزان پلاسمایی لیدوکائین در زنان را به طولانی بودن نیمه عمر آن نسبت می‌دهند. کلیرنس پروپرانولول در زنان پایین‌تر از مردان است. در یک مطالعه گزارش شده است که فعالیت آنزیم CYP3A در زنان ۲۰ درصد بیشتر از مردان است و به این ترتیب کلیرنس وراپامیل در زنان حدود ۵۰ درصد بیشتر از مردان است.

### ۳ - سن

افزایش سن در انسان باعث تغییراتی در عملکرد اعضا بدن می‌شود که وابسته به زمان است مانند نورون‌ها، آلوتول‌ها یا نفرون‌ها، این تغییرات وابسته به طول عمر می‌تواند قسمتی از تنوع جواب به دارو باشد که نتیجه جابجایی دارو در افراد مسن است (۲). تغییرات ساختمانی بدن به توسط افزایش سن مانند کاهش آب کلی بدن، کم شدن حجم عضلات و در نتیجه افزایش نسبی چربی ممکن است منجر به نقصان حجم انتشار داروهای محلول در آب (قطبی) مثل ژنتامایسین، دیگوکسین، اتانول، تتوفیلین و سایمتیدین شود. بنابراین در افراد سالمند بالا رفتن میزان سرمی این داروها ممکن است حتی با دوز درمانی آن‌ها دیده شود. به همین جهت کاهش مقدار دیگوکسین در افراد مسن برای تطبیق این تغییرات مورد لزوم است. از طرف دیگر داروهای محلول در چربی (غیرقطبی) مثل لیدوکائین و دیازپام ممکن است دارای حجم انتشار وسیع‌تری باشند که در این صورت نیمه عمر آن‌ها در افراد سالمند طولانی‌تر خواهد بود.

سیستم کبدی نیز به توسط افزایش سن تحت تاثیر قرار می‌گیرد که این تغییرات ممکن است در اندازه و شکل، فیزیولوژی و بیوشیمی کبد رخ دهد. به طور مثال در سنین بالا اندازه و جریان خون کبد کاهش یافته و تغییرات ملایمی در عملکرد آنزیم‌های کبدی به وقوع می‌پیوندد و داروهایی مانند پروپرانولول و نیفدپین که کلیرنس آن‌ها با جریان خون کبدی وابسته است به‌طور مشخص فراهمی زیستی خوراکی آن‌ها افزایش می‌یابد و بدین ترتیب کلیرنس برخی داروهای قلبی - عروقی مانند وراپامیل، پروپرانولول و لیدوکائین در افراد مسن تغییر پیدا می‌کند.

پیشرفت سن در عملکرد کلیه به‌خصوص میزان تصفیه گلومرولی و جریان پلاسمایی کلیوی نیز اثر می‌گذارد. به همین علت کلیرنس سیستمیک و کلیوی دیگوکسین در سالمندان نقصان می‌یابد بنابراین دوز نگهدارنده دارو در این افراد باید با وضع عملکرد کلیوی و وزن بدن آن‌ها تطبیق پیدا کند. در درمان نارسایی قلب افراد سالمند به علت کاهش جریان پلاسمایی و ترشح لوله‌ای کلیه، اثر بالینی داروهای لوپ دیورتیک مانند فورسماید نقصان می‌یابد. به علاوه فراهمی زیستی این داروها در نارسایی احتقانی قلب نیز تغییر می‌یابد.

### ۴ - مراحل بیماری

بیماری کبدی: کبد مهم‌ترین محل متابولیک داروها و سایر مواد شیمیایی است که به‌عنوان مواد خارجی وارد بدن می‌شوند. بنابراین بیماری‌های مزمن کبدی مانند سیروز می‌تواند کینتیک داروهای را که به توسط کبد متابولیزه می‌شوند تغییر دهد و بدین ترتیب قاعده کلی آن است که دوز این داروها صرفنظر از این که از چه راهی حذف می‌شوند باید کاهش یابد.

دخانیات و رژیم‌های غذایی است (مانند آب گِرپ‌فروت).

مصرف دخانیات موجب القا زیرگروه آنزیم CYP1A و در نتیجه موجب افزایش حذف کبدی داروهای متابولیزه شده به توسط این آنزیم‌ها می‌شود مانند کافئین، تئوفیلین و پروپافنون.

مصرف توام غذاها با دارو یا تغییرات رژیم غذایی طولانی مدت نیز می‌تواند موجب تغییر حالت دارو شود. در جدول ۳ برخی از این تداخل‌ها آمده است.

مصرف خوراکی آب گِرپ‌فروت باعث مهار متابولیسم روده‌ای داروها به توسط آنزیم CYP3A می‌شود و در نتیجه فراهمی زیستی خوراکی بسیاری از سوبستراهای CYP3A شدیداً افزایش می‌یابد مانند فلودیپین، نیفدیپین، آملودیپین، وراپامیل و ترفنادین. آب گِرپ‌فروت می‌تواند فعالیت گلیکوپروتئین P روده‌ای را که ممکن است منجر به تغییر فراهمی زیستی داروهای سوبسترای این حامل شود تغییر دهد.

جدول ۱ - فراهمی زیستی خوراکی برخی داروها در بیماران کبدی و افراد سالم

داروها	فراهمی زیستی	
	فرد سالم	بیماری کبدی
پروپرانولول	۳۸	۵۴
پروپافنون	۲۱	۷۵
وراپامیل	۲۲	۵۲
نیفدیپین	۵۱	۹۰
متوپرولول	۵۰	۸۴

ظرفیت کبد در متابولیزه کردن داروها با دو عامل بستگی دارد یکی جریان خون کبدی و دیگری فعالیت آنزیماتیک کبد. این هر دو عامل می‌توانند توسط بیماری‌های کبدی تحت تاثیر قرار گیرند. به علاوه آسیب کبدی ممکن است همراه با اختلال در اتصال پروتئین پلاسمایی بوده و در نتیجه کلیرنس یا متابولیت فعال داروها که معمولاً توسط کلیه پاک می‌شوند دچار اشکال شود.

از طرف دیگر وراپامیل به علت متابولیسم پرسیستمیک وسیعی که به توسط دیواره روده و کبد در مورد آن انجام می‌گیرد دارای کلیرنس بالا و فراهمی زیستی سیستمیک پایینی است بنابراین فراهمی زیستی خوراکی این دارو در بین افراد مختلف فرق می‌کند به طوری که میزان این تفاوت بین ۸۵ - ۲۶ درصد می‌باشد. در بیماران سیروتیک به علت استخراج بالای کبدی وراپامیل، حذف کبدی وراپامیل راسمیک حدود ۵۰ درصد کاهش می‌یابد. فراهمی زیستی برخی داروهای قلبی - عروقی در افراد سالم و بیماران کبدی در جدول ۱ آمده است.

سایر بیماری‌ها: بیماری‌های کلیوی، نارسایی قلب، اختلالات تیروئیدی و گوارشی ممکن است همچنین فارماکوکینتیک داروهای قلبی - عروقی را متاثر ساخته و منجر به تغییر جواب با این داروها شوند، مثلاً نارسایی قلب کلیرنس لیدوکائین را کم می‌کند زیرا کاهش جریان خون کبدی به طور ثانوی تحت تاثیر بازده قلبی قرار می‌گیرد. در جدول ۲ تغییرات برخی داروها در این زمینه آمده است.

#### ۵ - عوامل محیطی

مهم‌ترین عوامل محیطی که می‌تواند منشا تغییر جواب داروهای قلبی - عروقی باشد مصرف

جدول ۲ - تاثیر مراحل بیماری روی تغییرات فارماکوکینتیک بعضی داروهای قلبی - عروقی

بیماری	دارو	اثر
نارسایی کلیه	دیگوکسین، پروکایین آمید، لیدوکایین	طولانی شدن نیمه عمر، کاهش کلیرنس، افزایش حساسیت به سمیت دارو
بعد از انفارکتوس میوکارد		انفارکتوس میوکارد بازده قلبی را کاهش و موجب نقصان متغیر کلیرنس لیدوکایین می‌شود. انفوزیون طولانی مدت (بیش از ۲۴ ساعت) لیدوکایین در این بیماران موجب تجمع غلظت سرمی لیدوکایین می‌شود.
بیماری معدی - روده‌ای	دیگوکسین	اختلال جذب موجب کاهش فراهمی زیستی و غلظت سرمی پایدار دارو می‌شود.
بیماری‌های تیروئید	دیگوکسین	هیپوتیروئیدی: کاهش حذف هیپرتیروئیدی: تسریع حذف

## ۶ - تداخل دارو - دارو

تداخل بین داروهای قلبی - عروقی و سایر داروهایی که بیمار به همراه آن‌ها مصرف می‌کند یکی از مهم‌ترین منظره‌ای است که می‌تواند جواب‌های متغیر به داروها را توجیه کند. به‌طور مثال اگر بیمار به‌طور هم‌زمان چندین دارو مصرف کند، متابولیسم کبدی آن‌ها می‌تواند به‌توسط القا تسریع یا به‌توسط مکانیسم‌های مختلف مهار می‌شود. آنزیم‌های میکروزومال کبدی تخریب می‌شوند مانند کینیدین که یک مهارکننده قوی آنزیم CYP2D6 است اگر به مقدار زیر دوز درمانی در مقابل یک متابولیزه کننده وسیع تجویز شود تبدیل به یک فنوتیپ ضعیف می‌گردد. در جدول ۴ مثال‌هایی در این زمینه آمده است.

## ■ ملاحظات فارماکودینامیک

تغییرات فارماکودینامیک داروها علیرغم حضور مقدار مساوی داروها در محل عمل (غلظت

مساوی در محل گیرنده) به اثرات مختلف آن‌ها نسبت داده می‌شود. بزرگی و شرکت نسبی اثرات فارماکودینامیک دارو به تغییر جواب یک دوز داده شده به یک بیمار ممکن است با خود دارو و همچنین مورد معالجه شده فرق کند.

### ۱ - ژنتیک

در این قسمت ۲ عامل دخالت دارد یکی پولی مورفیسم‌های ژنتیک در پروتئین‌های گیرنده هدف دار شده برای درمان و دیگری نژاد بیمار است که به‌عنوان تغییردهنده‌های جواب فردی به داروها مورد بحث قرار گرفته است.

**الف - پولی مورفیسم‌های ژنتیک:** دانش ژن‌هایی که در مشخصات فارماکودینامیک داروهای قلبی - عروقی تاثیر گذارند موجب می‌شود که مکانیسم‌های ملکولی عمل دارو و فهم بهتر اختلافات بین فردی در جواب به تغییر کلاس داروهای قلبی - عروقی روشن شود. در این مورد چند مثال از داروهای قلبی - عروقی مورد بحث قرار می‌گیرد.

● **بتابلوکرها**

چندین پولی مورفیسم ژنتیک برای گیرنده‌های  $\beta 1$  آدرنوسپتور مشخص شده است و بدین ترتیب مبنایی برای اختلافات فردی در اختصاصات پاتوفیزیولوژیک جواب به درمان داروهای آگونیست و آنتاگونیست آدرنوسپتورها در بیماری‌های قلبی - عروقی و سایر موارد مورد ملاحظه قرار گرفته است.

افرادی که دارای ژنوتیپ متغیر Arg389 از  $\beta 1$  آدرنوسپتور بودند در ضربانات قلب و فشار سیستولیک به متوپرولول نسبت به افراد دارای ژنوتیپ Gly389 یک جواب تشدید یافته نشان دادند، ولی در افزایش ضربانات قلب ناشی از تمرینات بدنی در هر دو ژنوتیپ تغییری حاصل نشد. به علاوه سوتالول، یک مسدود کننده گیرنده‌های بتا آدرنوسپتور که موجب کاهش ذخیره ریولاریزاسیون در تعداد ضربانات قلب می‌شود ممکن است در بیمارانی که به‌طور مادرزادی دچار سندرم Q-T طولانی (LOTS) هستند منجر به توسعه آریتمی توردودوپوانت شود. در حالت استراحت این ژن موجب تحریک طولانی شدن انتروال Q-T نمی‌شود ولی تجویز داروهایی مانند سوتالول

که می‌تواند انتروال Q-T را طولانی کند موجب LOTS و توردودوپوانت می‌شوند به‌خصوص اگر عوامل خطرناکی مانند هیپوکالمی، نارسایی قلب و برادیکاردی با آن همراه باشند.

● **مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین**

بسیاری از سیستم‌های فیزیولوژیک، بیوشیمی و آناتومیک در مشخص کردن فشار خون و پیچیدگی‌های تنظیم فشار خون یک فرد سالم شرکت دارند. بدین ترتیب پیشنهاد می‌شود یک هتروژنوسیتی ژنتیک در این مورد وجود دارد.

پیدا کردند بین ژن آنزیم مبدل آنژیوتانسین و افزایش فشار خون به‌خصوص در بیمارانی که با خطر هیپرترفی بطنی روبرو هستند رابطه‌ای وجود دارد. ژن انسانی برای آنزیم مبدل آنژیوتانسین در محل کروموزم ۱۷ قرار دارد و ژن متغیر آنژیوتانسینوژن و یک ژن شرکت کننده در هیپرتانسینون اصلی با هم در ارتباط هستند.

در برخی افراد تجویز داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEI) موجب کاهش شدید فشار خون (سیستولیک و دیاستولیک) می‌شود در حالی که در افرادی که به علت افزایش فشار خون دچار هیپرترفی بطن چپ شده‌اند این داروها کمتر

جدول ۳ - تاثیر رژیم غذایی روی جایجایی برخی داروها

اثر روی جایجایی دارو	دارو	رژیم غذایی
افزایش فراهمی زیستی	متوپرولول - لابتالول	همراه با غذای ورودی
کاهش غلظت پایدار افزایش کلیرنس	انفوزیون پروپرانولول انفوزیون لیدوکائین	غذای حاوی پروتئین زیاد
افزایش کلیرنس	پروپرانولول (خوراکی)	مصرف طولانی غذای با پروتئین زیاد

جدول ۴ - چند مثال از تداخل داروهای قلبی - عروقی با سایر داروها

مثال	مکانیسم تداخل	اثر
دیلتازم - سیمواستاتین	دیلتازم آنزیم CYP3A4 را مهار می‌کند	تجمع سیمواستاتین و تولید هیپاتیت
ریفامپین - نیفدیپین	ریفامپین باعث القا CYP3A4 می‌شود	کلیرنس نیفدیپین تسریع و در نتیجه موجب کاهش اثر هیپوتانسو نیفدیپین می‌گردد.
دیگوکسین - وراپامیل	و را پامیل باعث مهار گلیکوپروتئین - P می‌شود	کاهش کلیرنس کلیوی دیگوکسین ← افزایش غلظت سرمی پایدار دیگوکسین می‌شود.

خوبی در این مورد است که با ناخوشی و مرگ و میر زیادی همراه است و به نظر می‌رسد پی‌آمد آن در سیاه‌پوستان در مقایسه با سفیدپوستان بدتر است. بیماران سیاه‌پوست مبتلا به نارسایی قلب در مقایسه با سفیدپوستان نسبت به داروهای ACEI جواب ضعیف‌تری نشان می‌دهند زیرا سیستم رنین - آنژیوتانسین در سیاه‌پوستان فعالیت کمتری دارد. به علاوه فراهمی زیستی نیتریک اکساید در بیماران آمریکایی آفریقایی تبار کمتر از سفیدپوستان است. مصرف دوپامین به‌عنوان یک ماده مقوی قلب در ICU شایع است به‌خصوص در بیمارانی که دچار کاهش ادرار هستند که برای جلوگیری از پیشرفت نارسایی حاد کلیه از این دارو استفاده می‌شود. اثر دارو روی فشار خون سیستولیک و ترشح سدیم از ادرار ممکن است با نژاد بیماران در ارتباط باشد. در بیماران آمریکایی آفریقایی فشار خون سیستولیک نسبت به مردمان جنوب شرقی اروپا به‌طور مشخص افزایش نشان می‌دهد در حالی که سدیم ادرار این افراد اروپایی در مقایسه با سیاه‌پوستان آمریکایی بیشتر است. پیشنهاد شده است که سیاه‌پوستان آمریکایی آفریقایی از نظر جواب به دوپامین کلیوی

روی فشار خون اثر دارند، این رخ دادها ناشی از عوامل ژنتیک مختلف در این افراد می‌باشد.

#### ● دیورتیک‌ها

یک آلل متغیر که به توسط یک تبادل گلیسین به تریپتوفان در موقعیت ۴۶۰ از  $\alpha$ -adducin (Trp 460) مشخص شده است در افراد دچار افزایش فشار خون نسبت به آن‌هایی که فشار خون طبیعی (شاهد) دارند به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است، زیرا متغیر بودن این ژن با افزایش جذب مجدد سدیم در لوله‌های کلیوی و نوعی از افزایش فشار خون در موش صحرائی همراه است که با توسعه حجم حساس به سدیم توام می‌باشد. پیدا کردند که جواب فشار خون به دیورتیک هیدروکلروتیازید (۲۵ میلی‌گرم) با پولی‌مورفیسم آنزیم مبدل آنژیوتانسین در ارتباط است.

ب- نژاد: طبقه‌بندی نژادی می‌تواند به‌عنوان یک نشان‌جانشینی برای فاکتورهای ژنتیکی که ممکن است نه تنها دوره یک بیماری بلکه جواب‌های فردی به داروها را در درمان بیماری‌ها تحت تاثیر قرار دهد مورد ملاحظه قرار گیرد. نارسایی قلبی مزمن (CHF) که یک بیماری شایع قلبی است مثال

دچار اشکال بوده که آن را ناشی از عدم قدرت ترشح نمک اضافی از کلیه می‌دانند. افزایش فشار خون همراه با ناخوشی و مرگ و میر زیاد در سیاهان آمریکایی خیلی شایع‌تر از سفیدپوستان است و جواب‌های استرس در سیاه‌پوستان با فشار خون طبیعی نیز بیشتر از سفیدپوستان است (۴).

گزارش شده است که داروهای ضدافزایش فشار خون ACEI و بتابلوکرها در افراد آمریکایی آفریقایی با فشار خون بالا دارای اثر کمتری می‌باشند که آن را مربوط به چند فاکتور می‌دانند مانند نقصان رنین، وسعت حجم پلاسما و پایین بودن تعداد ضربانات قلب.

شناخته شده است که اندوتلیوم یک نقش مرکزی در تنظیم جریان خون، مقاومت در تشکل ترمبوس و نگهداری سیلان خون دارد. محیط زندگی، رژیم غذایی و همچنین فاکتورهای ژنتیک ممکن است در عملکرد سلول‌های اندوتلیال و فعالیت عروقی آن‌ها تاثیرگذار باشد. ارزیابی جواب‌های عروقی وابسته به اندوتلیوم در بین ملت عرب و اسکاتلند نشان داد که افراد از نژاد عرب در مقایسه با نژاد اسکاتلند به‌طور مشخص جواب بیشتری ارایه می‌دهند. این نتایج پیشنهاد می‌کند که اختلاف مشخصی در فونکسیون اندوتلیال و واکنش‌های عروقی بین این دو جمعیت وجود دارد. اگرچه علت این اختلافات روشن نیست ولی ممکن است مربوط به اختلافات نوع زندگی، رسوم و عادات، ورود نوع غذاها به بدن، محیط زندگی و فاکتورهای ارثی باشد.

ج - نوع جنس: جنس زن و مرد بودن ممکن است فارماکودینامیک داروها را تغییر دهد. یک مثال خوب آن افزایش خطر عارضه تورسدوپوانت

در زنانی است که در معرض درمان با کینیدین قرار می‌گیرند که نسبت به مردان این عارضه افزایش می‌یابد. اختلاف جنس در جواب به دارو ممکن است مربوط به اختلاف حساسیت قلبی باشد تا اختلاف فارماکودینامیک در هر دو جنس. فرض شده است که هورمون‌های جنسی ممکن است در ریولاریزاسیون کانال پتاسیم و جواب به سیستم هدایت قلبی در کینیدین درمانی تاثیرگذار باشد.

د - سن: پدیده سالمندی با تغییرات مهمی در جواب قلبی - عروقی به تحریکات فارماکولوژیک همراه می‌باشد. این تغییرات شامل از دست رفتن پذیرش عروق بزرگ، تنوس عروقی، کاهش جواب‌های همودینامیک به داروهای مقوی قلب و افزایش فعالیت سیستم اعصاب سمپاتیک است. تابلو ۵ برخی از این تغییرات را نشان می‌دهد (۵).

#### ● دیگوکسین

تنوع جواب نسوج قلبی به دیگوکسین درمانی بین کودکان و سالمندان کاملاً مشهود است. در کودکان و نوجوانان تمایلی به کاهش جواب به دیگوکسین وجود دارد به‌طوری که به دوزهای بالاتری نیاز است و این پدیده را مربوط به افزایش تعداد گیرنده‌های  $(Na^+-K^+-ATPase)$  فارماکولوژیک گلیکوزیدهای قلبی در این گروه سنی می‌دانند. از طرف دیگر برعکس در افراد مسن حساسیت به اثرات دیگوکسین افزایش می‌یابد که آن را احتمالاً ناشی از افزایش حساسیت به  $Na^+-K^+-ATPase$  و یا کاهش این آنزیم در سارکولمال می‌دانند که می‌تواند موجب کم شدن ذخایر پمپ‌های سدیم در نسوج قلبی شود. به علاوه حساسیت به هیپوکالمی ناشی از دیپورتیک‌ها و نقصان فونکسیون کلیوی



● **مسددهای گیرنده‌های  $\alpha_1$  آدرنوسپتور**

پرازوسین که یک بلوک کننده گیرنده‌های  $\alpha_1$  آدرنوسپتور است اگر به مقدار ۱ میلی‌گرم از راه خوراکی در افراد جوان و سالمند تجویز شود در فارماکوکینتیک دارو در هر دو سن تغییری حاصل نمی‌شود، ولی اثرات همودینامیک آن در افراد مسن بیشتر است. کاهش فشار سیستولیک و فشار خون متوسط به‌طور مشخص در گروه سالمندان و در زمان‌های متعدد بیشتر دیده می‌شود در حالی که فشار خون دیاستولیک در هر دو گروه سنی تغییری نمی‌کند که آن را مربوط به اختلاف رفلکس بارو رسپتور در هر دو گروه سنی می‌دانند.

هـ- **موارد بیماری:** جواب به داروها ممکن است توسط مراحل بیماری به‌خصوص اگر با سایر موارد پاتولوژیک همراه باشد تغییر کند. در بیمار مبتلا به نارسایی احتقانی قلب، توسعه هیپوکالمی ممکن

در پیران باعث می‌شود که بیماران مسن نسبت به سمیت دیژیتال حساس‌تر باشند.

● **مسددهای کانال کلسیم**

اثر وراپامیل روی ضربانات قلب و فشار خون در افراد پیر نسبت به جوانان بیشتر است که علت احتمالی آن را ناشی از کاهش عملکرد اتونومیک بارو رسپتور به همراه افزایش حساسیت به اثر اینوتروپیسم منفی و انبساط عروقی آن می‌دانند. تزریق وریدی نیفدیپین در افراد سالمند فشار خون را به‌طور واضحی پایین می‌آورد در حالی که در افراد جوان چنین تاثیری دیده نمی‌شود. تزریق وریدی دیلتیازم در افراد جوان موجب طولانی‌تر شدن انتروال PR نسبت به افراد مسن می‌شود. سالمندان نسبت به اثرات مسددهای کانال کلسیم ممکن است روی هدایت داخلی قلبی حساسیت کمتری نشان دهند.

جدول ۵ - مثال‌هایی از تغییرات فارماکولوژیک در جواب به داروهای قلبی - عروقی در سالمندان

تغییر وابسته به سن	اثر فارماکودینامیک	دارو
↑	اثر ضدافزایش فشار خون حاد	وراپامیل - دیلتیازم
↑	حساسیت و سمیت	دیگوکسین
↓	به عنوان آنتاگونیست اثر کرونوتروپیک ایزوپرتنول	پروپرانولول
↔	مهار ACE	انالاپریل
↓	حداکثر جواب دیورتیک	فورسماید
↔	اثر ضدانعقادی	هپارین
↑	اثر ضدانعقادی	وارفارین

هیپرپلازی سلول‌های اپی‌تلیال لوله‌های پیچیده دیستال شده و در نتیجه منجر به افزایش جذب سدیم در این قطعه از لوله هنله شود که سرانجام باعث کندی اثر دفع سدیم و شیفت منحنی مقدار جواب دارو به طرف راست می‌گردد. به علاوه تجویز داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAID) به همراه دیورتیک‌های لوپ ممکن است کمک به توسعه مقاومت به دیورتیک‌ها گردد زیرا داروهای NSAID از راه مهار آنزیم‌های سیکلواکسیژناز موجب مهار پروستاگلاندین‌ها شده و در نتیجه می‌تواند با اثر ناتریورتیک داروهای دیورتیک لوپ مخالفت کند (۶).

#### نتیجه

تنوع در جواب به داروهای قلبی - عروقی موضوع مهمی در طب بالینی است. مطالعه منای فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک این تغییرات باعث می‌شود که درمان بیماران به نحو صحیح‌تری انجام پذیرد و از جواب‌های نارسای این داروها اجتناب شده و بالاخره از سمیت داروهای تجویز شده کاسته و یا جلوگیری گردد.

است منجر به مسمومیت با دیژیتالیس شود حتی اگر دیگوکسین با دوز درمانی تجویز شود، زیرا در هیپوکالمی اتصال دیگوکسین به آنزیم  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  افزایش یافته و در نتیجه اثر مهار دارو روی این آنزیم زیادتر می‌شود، در این مورد کاهش دوز دیگوکسین برای حصول یک جواب درمانی مناسب مورد نیاز است.

برعکس در هیپرتیروئیدی کاهش باندینگ دیگوکسین به آنزیم اختصاصی  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  موجب مقاومت به اثر مهار دارو دیگوکسین شده و در نتیجه جواب قلبی دیگوکسین کاهش می‌یابد. در این مورد مرضی توصیه نمی‌شود که برای افزایش جواب، به دوز دارو اضافه شود زیرا افزایش مقدار دارو ممکن است سمیت دیژیتال را باعث شده بدون این که روی اثر درمانی دارو تاثیری داشته باشد. دیابت قندی اغلب با مسایل قلبی - عروقی همراه است و نوروپاتی اتونومیک یکی از عوارض شایع این بیماری است که ممکن است منجر به کندی جواب به داروهای اتونومیک مانند آتروپین و پروپرانولول گردد.

و - مقاومت دارویی: تجویز طولانی مدت یک دیورتیک لوپ ممکن است موجب هیپرترفی و

#### منابع

1. Donnelly R, Characterizing variability in cardiovascular drug responses. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 535-537.
2. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamic: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 57: 6-14.
3. Eldesoky ES, Derendorf H, and Klotz U. Variability in response to cardiovascular drug. *Current Clin Pharmacol*. 2006; 1: 35-46.
4. Kalinowski L, Dobrucki I, Malinski T. Race-specific differences in endothelial function: predisposition of African Americans to vascular disease. *Circulation*. 2004; 109: 2511-2517.
5. Moore A, Mangoni AA, Lyons D, Jackson SH. The cardiovascular system in the ageing patient. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 56: 254-260.
6. De Bruyne LK, Mechanisms and management of diuretics resistance in congestive heart failure. *Postgrad Med J*. 2003; 79: 268-271.