



## نگاهی به موارد مصرف درمانی فعلی پروستا گلاندین‌ها

مقدمه:

اثرات شدید روی اکثر سلولها و بافتهای بدن دارند و بخاطر تنوع اثرات بیوشیمیائی و فیزیولوژیکی در بدن، کاربردهای درمانی متعددی برای آنها متصور است ولی متأسفانه در حال حاضر کاربردهای بالینی واقعی آنها خیلی کمتر از آنست که برای آنها تصور یا پیش‌بینی میشود.

اما، با تحقیقات مداومی که در این زمینه بعمل می‌آید امکان کشف آنالوگهای جدید با ارزشهای درمانی در زمینه‌های مختلف وجود

بمنظور آشنائی با موارد مصرف درمانی پروستا گلاندین‌ها، مطالبی را بصورت سؤال و جواب تنظیم کرده‌ایم که از نظر گرامیتان می‌گذرد.

پروستا گلاندینها گروهی از ترکیبات درون‌زا موسوم به ایکوزانوئیدها هستند که

\* گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

دارد. در اینجا فقط به بعضی از اثرات درمانی نسبتاً جافتاده آنها اشاره شده است.

س: آیا پروستاگلاندین‌ها بعنوان دارو مصرف میشوند؟

ج: پروستاگلاندین‌ها و ایکوزانوئیدهای وابسته، میتوانند برای تقلید اثرات ایکوزانوئیدهای تولید شده در بدن، بعنوان دارو مصرف شوند. چون پروستاگلاندین‌ها روی سیستم‌های مختلف اثر میکنند، اثرات جانبی متعدد دارند و لذا مصرف آنها بعنوان دارو فعال، گسترش زیادی نیافته است.

س: در حال حاضر پروستاگلاندین‌ها در چه مواردی عملاً مورد مصرف درمانی دارند؟

ج: بعنوان مسقط جنین، برای باز نگهداشتن کانال شریانی، برای پیشگیری و درمان زخمهای گوارشی، و برای جلوگیری از انعقاد خون در بعضی از بیماران همودیالیزی.

س: کدام پروستاگلاندین‌ها بعنوان مسقط جنین (abortifacient) در دسترس مصرف هستند و چرا؟

ج:  $PGF_{2\alpha}$  با اسم ژنریک دینوپروست

$PGE_2$  با اسم ژنریک دینوپروستون

15-Methyl- $PGF_{2\alpha}$  با اسم ژنریک کاربوپروست.

زیرا پروستاگلاندین‌ها باعث انقباض رحم میشوند. این عوامل، بعد از اوکسی‌توسین و آگونیستهای آلفا-آدرنرژیک (از

آکالوئیدهای ارگو، ارگونوین مالئات و متیل‌ارگونوین مالئات)، به جمع داروهای محرک رحم اضافه شده‌اند.

س: پروستاگلاندین‌ها در چه زمانی از حاملگی باعث تحریک انقباضات رحم انسان میشوند؟

ج: پروستاگلاندین‌ها برعکس اوکسی‌توسین در همه مراحل حاملگی باعث تحریک انقباضات رحم انسان میشوند، ولی حساسیت رحم برای انقباض در نزدیکیهای زایمان حداکثر و در اوایل حاملگی حداقل است و باین جهت برای تحریک رحم در اواسط حاملگی (سقط سه ماه دوم حاملگی) در مقایسه با تحریک رحم در موقع زایمان بموقع، نوزهای بزرگتری از  $PGE_2$  یا  $PGF_{2\alpha}$  لازم است.

س: پروستاگلاندین‌ها برای سقط جنین از چه راههایی مصرف میشوند؟ چرا؟

ج: معمولاً از راه موضعی (داخل واژن یا داخل مایع آمنیوتیک)، ولی گاهی داخل عضله نیز تزریق میشود. مصرف داروها از راه موضعی بخاطر کم کردن متابولیسم و کم کردن اثرات جانبی سیستمیک میباشد.

س: دینوپروست (پروستین  $F_{2\alpha}$ ) از چه راهی و در چه زمان از حاملگی برای سقط جنین مصرف میشود؟  
ج: از راه تزریق داخل مایع آمنیوتیک مصرف میشود و از هفته شانزدهم تا بیستم آستنی.

س: دینوپروست بچه مقدار تزریق میشود و پس از چه مدتی مؤثر واقع میشود؟

ج: ۴۰ میلی گرم تزریق میشود و معمولاً و بطور متوسط ۲۰ ساعت پس از تزریق یک تک دوز پاسخ ایجاد میشود. اگر پاسخ ایجاد نشود پس از ۲۴ ساعت دوز دوم میتواند تزریق شود و ممکن است برای ایجاد پاسخ ۲۴ ساعت دیگر وقت لازم باشد.

س: دینوپروست بچه صورتی عرضه میشود؟

ج: دینوپروست ترومتامین با اسم تجارتي Prost-in-F<sub>2</sub>-alpha، بصورت آمپولهای ۴ و ۸ میلی لیتری که در هر میلی لیتر آنها ۵ میلی گرم دارو وجود دارد، یعنی آمپولهای ۲۰ و ۴۰ میلی گرمی، عرضه میشود.

س: دینوپروستون بچه صورت و بچه مقدار و در چه زمانی از حاملگی برای سقط جنین مصرف میشود؟

ج: دینوپروستون با اسم تجارتي Prost-in-E<sub>2</sub>، بصورت شیافهای واژینال ۲۰ میلی گرمی ساخته شده که هر ۳ تا ۵ ساعت یک شیاف استعمال میشود تا جنین سقط شود. مصرف مداوم آن برای بیشتر از ۴۸ ساعت توصیه نمی شود. این دارو برای سقط جنین بین هفته های ۱۲ تا ۲۰ حاملگی اندیکاسیون دارد. همچنین میتواند در درمان مول هیداتیفورم خوش خیم و تخلیه رحم در موقعی که جنین در رحم مرده باشد (Missed abortion) بکار رود.

س: کاربوپروست بچه صورت و بچه مقدار مصرف میشود؟

ج: با اسم تجارتي Prost-in/15M بصورت آمپولهای یک میلی لیتری که حاوی ۲۵ مایکروگرم کاربوپروست و ۸۳ مایکروگرم ترومتامین میباشد عرضه شده است.

س: کاربوپروست از چه راهی و در چه زمان از حاملگی برای سقط جنین مصرف میشود؟

ج: فقط برای تزریق عضلانی در دسترس است و برای مصرف در طول هفته های ۱۳ تا ۲۰ آبتنی توصیه میشود. با توجه به پاسخ رحم معمولاً ۲۵ مایکروگرم هر ۵/۱ تا ۳ ساعت تزریق میشود.

س: اثر کدامیک از فرآورده های پروستاگلاندین ویژه رحم حامله (gravid uterus) بوده و لذا بدون ایجاد اثرات جانبی است؟

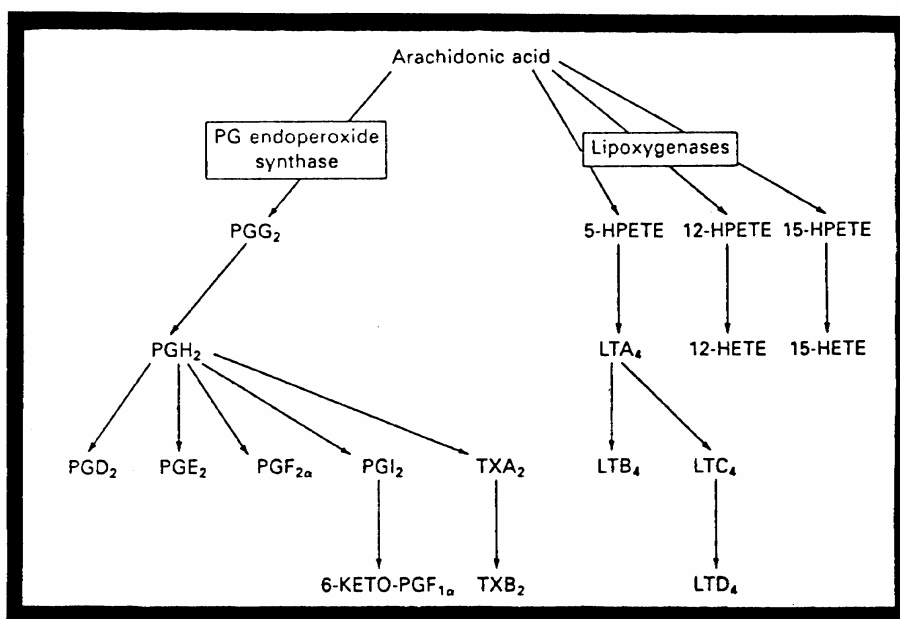
ج: اثر هیچکدام از فرآورده های پروستاگلاندینی اختصاصی برای رحم نیست و مصرف همه آنها، همه اثرات پروستاگلاندین ها در سرتاسر بدن را ایجاد میکند. با این داروها وقوع اختلالات گوارشی مثل تهوع، استفراغ و اسهال زیاد است.

س: نقش پروستاگلاندین هادر بازنگهداشتن کانال شریانی چیست و در چه مواردی از آنها برای این منظور استفاده میشود؟

ج: گاهی کانال شریانی نوزاد (مخصوصاً نوزاد نارس) باز باقی میماند که در این صورت

جریان خون و oxygenation بافت تا انجام جراحی اصلاحی استفاده میشود.  
 س: پروستاگلاندین E<sub>1</sub> برای بازنگهداشتن کانال شریانی بچه مقدار و از چه راهی مصرف می شود؟  
 ج: این دارو با اسم ژنریک آلپروستادیل (Alprostadil) و با اسم تجارتي Prostin VR Pediatric از طریق

۹۰ درصد برون ده قلبی از ریه ها تغییر جهت میدهد. تأخیر در بسته شدن خودبخودی کانال شریانی تقریباً به یقین مربوط به تولید مداوم مقادیر زیادی از پروستاگلاندین ها (احتمالاً PGI<sub>2</sub>) پس از تولد است. امروزه مصرف ایندومتاسین در بستن کانال شریانی باز، توسط FDA مورد تأیید قرار گرفته است. برعکس بعضی



انفوزیون مداوم وریدی یا یک کاتتر از طریق شریان ناف مصرف میشود و باید که فقط در بخش با تسهیلات کافی برای مراقبتهای شدید پدیاتریک بکار رود. معمولاً ۰.۵ / ۱ تا ۰.۵ / ۱ مایکروگرم برای هر کیلوگرم در دقیقه مصرف میشود. وقتی پاسخ درمانی ایجاد شد دوز میتواند کم شود. در اروپا PGI<sub>2</sub> نیز برای این منظور مصرف می شود.

از نوزادان مبتلا به نقص های مادرزادی قلبی مثل بی سوراخی یا تنگی شریان ریوی، آترزی دریچه سه لختی، تترالوژی فالوت، کوآرکتاسیون آئورت و غیره، برای زنده ماندن نیاز به کانال شریانی باز دارد. در این موارد از PGE<sub>1</sub> که عضله صاف کانال شریانی نسبت به آن حساسیت ویژه ای دارد برای بازنگهداشتن موقتی این کانال برای اصلاح

س: عوارض جانبی عادی ناشی از مصرف آلپروستادیل چیست؟

ج: تب، برافروختگی، برادیکاردی یا تاکیکاردی، هیپوتانسیون و آپنه.

س: پروستاگلاندین‌ها در اثر زخم‌زالی اسید معده چه اثری دارند.

ج: پروستاگلاندین‌ها مخصوصاً  $PGI_2$  ,  $PGE_1$  ,  $PGE_2$  توسط مخاط معده ترشح میشوند و برون‌ده اسید معده را مهار کرده و ترشح بیکربنات و موسین توسط معده را افزایش میدهند و لذا مخاط را از اثرات زخم‌زالی اسید محافظت می‌کنند.

س: چرا یکی از عادی‌ترین اثرات جانبی NSAIDs (داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی) تحریک (زخم و خونریزی) در معده است؟

ج: بعلت توانائی آنها در مهار تولید پروستاگلاندین‌ها در دستگاه گوارش و در نتیجه افزایش برون‌ده اسید و کاهش ترشح بیکربنات و موسین.

س: آیا از پروستاگلاندین‌ها برای جلوگیری از زخم معدی یا درمان زخم گوارش استفاده میشود؟

ج: امروزه در امریکا میزوپروستول (Misoprostol) تحت نام تجاری Cytotec) بصورت قرصهای ۲۰۰ مایکروگرمی برای جلوگیری از ایجاد زخم معده در بیمارانی که NSAIDs استفاده می‌کنند، مصرف میشود. این دارو هم‌ردیف مصنوعی

$PGE_1$  است در کشورهای دیگر برای درمان زخمهای گوارشی که ارتباطی به NSAIDs هم ندارد، مصرف میشوند. ترشح اسید معده را متوقف می‌کند و باندازه  $H_2$ -بلاکرها در التیام زخم معده مؤثر بوده ولی در تسکین درد ناشی از زخم دوازدهه و در التیام آن چندان مؤثر نیست.

س: دوز میسوپروستول چقدر است؟

ج: ۱۰۰ تا ۲۰۰ مایکروگرم ۴ بار در روز.

س: مشخصات فارماکوکینتیکی میسوپروستول چیست؟

ج: از روده بسرعت جذب میشود و در بدن به اسید آزاد تبدیل میشود که مسئول فعالیت دارو است. نیمه عمر آن ۳۰ تا ۶۰ دقیقه است و بیشتر از طریق ادرار و قسمتی از طریق مدفوع دفع میشود.

س: عادی‌ترین اثر جانبی میسوپروستول چیست؟

ج: اسهال و شکم‌درد زودگذر، اختلالات ژینکولوژیک مثل لک‌بینی، کرمپ و دیسمنوره. بخاطر فعالیت uterotonic نباید در خانمهای حامله مصرف شود.

س: پروتاسایکلین بچه منظور مصرف بالینی دارد؟

ج: پروتاسایکلین (اپوپروستول یا Epoprostenol) تحت نام تجاری Cyclo-prostin بعنوان جانشین هپارین در بعضی از بیماران همودیلیزی، مصرف می‌شود.

نقش این دارو پلاکتها در جریان تصفیه خون در خارج از بدن ضمن دیالیز، بای پس (bypass) قلبی ریوی و هموپرفوزیون از زغال میباشد.

س: پروستاگلین چه اثری روی پلاکتها دارد، چگونه مصرف می شود و چه اثر جانبی ایجاد می کند؟  
ج: پروستاگلین ( $PGI_2$ ) مهار کننده قوی اگرگاسیون یا بهم چسبیدن پلاکتها است (قوی تر از آسپیرین) و همچنین عروق کرونر را گشاد می کند. این دارو باید بطور مداوم انفوزه شود زیرا متابولیسم آن در بدن سریع است. مهم ترین عارضه جانبی آن اثر هیپوتانسیو آن میباشد. پروستاگلین با تحریک زیر گروه IP گیرنده پروستاگلاندینی از طریق افزایش غلظت AMP - حلقوی باعث جلوگیری از بهم چسبیدن پلاکتها و شل شدن عضله صاف میشود.

س: مکانیسم اثر پروستاگلاندین های E و  $F_{2\alpha}$  چیست؟  
ج: پروستاگلاندین E با تحریک زیر گروه  $EP_2$  گیرنده پروستاگلاندینی، باعث افزایش غلظت AMP - حلقوی داخل سلولی شده و آنهم باعث افزایش فعالیت کیناز وابسته به APM - حلقوی می گردد. این آنزیم، کینازی را که روی میوزین با زنجیر سبک (MLCK) عمل می کند فسفریله میسازد و باعث شل شدن عضله صاف (مثلاً در عروق خونی) میشود.  
مکانیسم هائی که کلاً از طریق آنها محرکین رحم، عضله صاف میومتر را منقبض می کنند شامل: (۱) - افزایش کلسیم درون سلولی

از طریق تحریک يك گیرنده (۲) - کم کردن تولید AMP - حلقوی.

انقباض عضله صاف ناشی از  $PGE_2$ ، احتمالاً مربوط به تحریک بخشیدن به کلسیم، از طریق تحریک گیرنده های خوداست که در ارتباط به يك G - پروتئین بوده و این پروتئین تنظیمی در ارتباط با PLC (فسفولیپاز C) است که باعث تولید  $IP_3$  از  $PIP_2$  شده و منجر به افزایش کلسیم درون سلولی میشود. انقباض با ایجاد کمپلکس کلسیم - کالمودولین، آغاز میشود که باعث فعال شدن MLCK می شود که MLC را فسفریله کرده و باعث در هم رفتن رشته های اکتین و میوزین و در نتیجه انقباض میگردد. این مکانیسم احتمالاً یکی از مکانیسم اثرهای اصلی دخیل در انقباض عضله صاف توسط  $PGF_{2\alpha}$  نیز است. کاهش غلظت AMP - حلقوی در داخل سلول باعث غیر فعال شدن کیناز وابسته به AMP - حلقوی میشود. لذا باعث انقباض عضله صاف می گردد زیرا بطوریکه اشاره شد اگر در عضله صاف فعالیت کیناز وابسته به AMP - حلقوی زیاد شود (مثلاً با تحریک گیرنده های بتا - آدرنرژیک) MLCK غیر فعال فسفریله شده و باعث شل شدن عضله صاف می شود.

PGE و  $PGF_{2\alpha}$  از طریق تحریک زیر گروه  $EP_1$  پروستاگلاندینی و  $PGF_{2\alpha}$  همچنین از طریق تحریک زیر گروه FP گیرنده پروستاگلاندینی، باعث افزایش غلظت کلسیم درون سلولی و انقباض عضله صاف رحم می شوند.