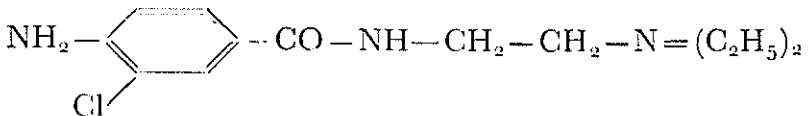


## درباره اثرات فارماکولوژیک مشتقات کلردار پروکائین آمید

**مقدمه :** خصوصیات اثر ضد استفرغی مشتقات کلردار فنوتیازین و سایر ترکیبات نظیر آن‌ها را امروزه همه بخوبی می‌شناسند. لکن میدانیم که اینداروها علاوه بر این اثر دارای اثرات جانبی زیاد دیگری که اغلب مزاحم هم هستند بر روی سلسله اعصاب مرکزی و اعصاب خودکار سیباشند. دریک سری ازاروهای دارای فرمول شیمیائی کاملاً متفاوت با مشتقات فوق یعنی پروکائین که خود علاوه بر اثر اصلی که یک بیحس کننده موضعی است دارای اثرات فرعی بر روی سلسله اعصاب مرکزی و اعصاب نباتی است و نیز مشتق پروکائین بنام پروکائین آمید که دارای اثر ضد لرزش بطنی است با اضافه کردن یک اتم کلر بر روی حلقه بنزنی در وضعیت ارتو اثرات ضد استفرغی از آن مشاهده شده است. این اثر فارماکودینامیک جدید کاملاً اصیل بوده و در ضمن دارای اثرات جانبی محدود میباشد.

**تاریخچه :** باید گفت که تهیه اولین سری از مشتقات کلردار این دسته مواد در آمریکا صورت گرفت و منجر به ساختن ارتوکلر پروکائین شد که دارای همان اثربیجس کننده موضعی بود و در راشی آنستزی بکار میرفت. (۱)

در سال ۱۹۵۳ Michel Tominet مشتق کلردار پروکائین آمید را ترکیب کرد بنام ارتوکلر پروکائین آمید که باختصار چنین نوشته خواهد شد (OCPA) و دارای فرمول شیمیائی زیر است :



**خواص فارماکودینامیک و بیولوژیک OCPA-LD<sub>50</sub>** آن در موش کوچک ۶۸ میلی گرم برای هر کیلو است.

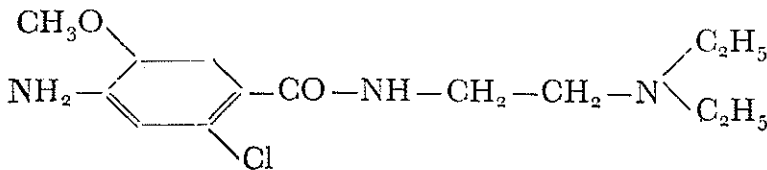
جالبترین اثریکه ابتدا از این سلکول جلب توجه کرد دارا بودن خاصیت ضد استفرغی

این دارو وعدم خاصیت بیحس کننده موضعی است. زیرا در فرمول فوق قبل از اضافه کردن اتم کلر هیچگونه اثر ضد استفراغی نداشت و فقط دارای خاصیت ضد لرزش قلبی بود (۱).

توزیق زیرجلدی O CPA بازاه ۱/ میلی/ کیلو حیوان را در صدمه در صدمه وار در بر علیه مقدار ۲ میلی/ کیلو آپوسرفین از راه خوراکی و ۱ میلی/ کیلو توزیق زیرجلدی محافظت میکند که بمدت ۶ ساعت طول میکشد. لیکن دارو مانع استفراغهای حاصل از سولفات مس (۰.۸ میلی گرم/ کیلو خوراکی) یا لانا توزید C (۱/ میلی گرم/ کیلو ورید) نخواهد شد نتیجه اینکه اثر ضد استفراغی دارو مرکزی است و محل اثر در منطقه چاشنی Trigger Zone میباشد. (۱)

مقایسه بین اثر ضد استفراغی O CPA با سشتقات فنوتیازین (کلر پرومازین- پرومتازین) یا سری دی فنیدرامین ها نشان میدهد که فقط کلر پرومازین از O CPA قوی تر است.

O CPA دارای خاصیت تضعیف و دپرسیون در روی سلسله اعصاب مرکزی نمیشد اثرات هیپوتانوسوران در سگ بیهوش با کدرا از امتحان شده و بازاه مقدار ۱ میلی/ کیلو گرم از راه ورید این اثر خفیفی ناچیز بوده است. در روی فشار خون قدری باعث افزایش اثر در نالین میشود. دارو گانگلیو بلوژیک نیست - کلینرژیک هم نیست فقط قدری در روی روده مجزا دارای خاصیت واگولی تیک میباشد. هیچگونه اثر آنتی هیستامینیک از آن مشاهده نشده است. بنابراین تاچ فوق یعنی دارو بودن اثر ضد استفراغی دارو بدون اثرات جانبی مزاحم دیگر و مخصوصاً که اثر ضد استفراغی آن با ضعف و دپرسیون مراکز مغزی توأم نمیشد توجه فارماکولوژیست ها را به تعقیب در این سری مواد جلب کرد و برای بالابردن این خاصیت ضد استفراغی سلکول شروع به تحقیق و تغییر بر روی سلکول نموده و منجر به سنتز تعداد زیادی مشتق از آن متوکلوپرامید کشف گردید که فرمول آن بقرار زیر است: (۲)



در نخستین بررسی اثرات ضد استفراغی این دارو ملاحظه شد که باتکنیک های مختلف که ما در اینجا از شرح آنها خودداری میکنیم متوکلوپرامید\* دارای اثر ضد استفراغی فوق العاده قوی چه از راه خوراکی و چه از راه تزریق بر علیه آپوسرفین بوده این اثر آن ۱-۳۰ برابر بیشتر

از کلرپرومازین ۶ برابر قویتر از پروکلرپرازین میباشد (۲).

محققین، اثر متوکلوپراید را در برابر اثر استفرغ آور نید رژین نیز مورد بررسی قرار داده اند. حیوان مورد آزمایش سگ بوده است. در این تجربیات بمقدار ۱ میلی گرم متوکلوپراید از راه زیرجلدی اثر استفرغ حاصل از ۰.۷۳ میکروگرم/کیلوئید رژین را در صد در صد سوارد گرفته است. برای مطالعه دقیق تر پروفیسور Malmejac دارو را بستیمماً از راه سند دائم که در محل کف بطن چهارم نزد سگ قرار داده است آزمایش کرده و نشان داده است که وارد کردن مقدار ۰.۸ میکروگرم دارو در کف بطن چهارم جلواتر ۲/۰-۰/۵ میکروگرم/کیلو آپومرفین را از همین راه گرفته و تا یک ساعت پس از استعمال آپومرفین هیچگونه علائم استفرغ مشاهده نشده است (۴).

**اثرات جانبی:** همیشه این تصور بوده است که خواص ضد استفرغی یک ماده معمولاً همراه با یک فعالیت مهم آن روی سلسله اعصاب مرکزی و اعصاب خود کار میباشد. علاوه در بعضی حالات و در بعضی اجسام رابطه بین خاصیت آنتی هیستامینیک و ضد استفرغ آن ذکر شده است.

در بررسی اینگونه اثرات در متوکلوپراید مشاهده شده که دارو دارای هیچگونه اثر تضعیفی یا تحریکی در روی سلسله اعصاب مرکزی نبوده و نیز در روی اعصاب خود کار اثری نداشته است بعلاوه دارو دارای اثر آنتی هیستامینیک نمیشود (۳).

با توجه با اثر جالب و قوی ضد استفرغی دارو در کلینیک در موارد متعددی مصرف کرده اند و بخصوص در دستگاه گوارش در روی استفرغ های معلول تنگی پیلور بعلت زخم معده یا سرطان آن - در غالب دیسکینزی های دستگاه گوارش در موارد عدم تحمل گوارشی حاصل از داروهای دیژیتالیک - سیتوستاتیک ها و یا تویر کولو استاتیکها و در استفرغ های کودکان. در استفرغ های حاصل از اعمال جراحی چه قبل و چه بعد از عمل نتایج رضایت بخشی گرفته شده است. بنظر میرسد دارو در روی ناحیه معده و اثنی عشر دارای یک خاصیت تنظیم کننده حرکات پرستالتیسم میباشد. با توجه با اینچنین اثری دارو را در رادیولوژی دستگاه گوارش بکار برده اند و ملاحظه شد که تزریق داخل وریدی ۱۰ میلی گرم متوکلوپراید در ۶ دقیقه پس از تزریق در پشت صفحه رادیوسکوپ تولید یک هیپرکینزی معدی و اتساع بولبودن - دونال و یک ترانزیت سریع در ژژونوم نمود - دارو به مراتب در بیماران بهتر از سرفین تحمل میشود و اثرات ثانوی و نامطبوع داروهای آنتی کلینرژیک را هم ندارد. چون دارو هیچگونه اثری در روی اعصاب نباتی دستگاه گوارش ندارد (۵) بنابراین تغییری در شکل تصویر رادیولوژیک معده بولب اثنی عشر و ژژونوم نمیدهد.

این عمل اتساع دهنده دارو در این قسمت از لوله گوارش با توجه باینکه از راهی غیر از اعصاب خود کار بوده و نیز بطور مستقیم از راه تأثیر روی الیاف عضلات صاف جدار آنها نمیباشد فوق العاده جالب توجه است و توجیهی قانع کننده هنوز برای آن نشده است و چون اثر ضد استفراغی دارو در ناحیه کف بطن چهارم و تنه مغزی میباشد آیا تأثیر روی لوله گوارشی نیز همانچاست؟ و راه ارتباطی آن کدام است هنوز مورد بحث و گفتگو است. آنچه در این باره میتوان گفت چند مورد توسوهرای فشار دهنده ای در این قسمت از سغز توسط آلاژوانین و همکارانش در ناحیه پایه مغزی (Tronc Cerebral) ذکر شده که باین چنین اثراتساع - دهنده ای در این قسمت از دستگاه گوارش بوده است و ببرد داشتن توسو این آثار گوارشی نیز قابل برگشت بوده است. (۵)

از آنجائیکه مشتقات فنوتیازین کاربرد که دارای اثر ضد استفراغی میباشد و نیز سایر داروهای ضد استفراغ بیشتر در نوروسپیکمتری نیز مورد استعمال بوده و اثرات نوروسپیکوتروپ دارند این فکر پیش آمد که آیا اثر این دارو که یک مشتق کاربرد و دارای اثر ضد استفراغی قوی است از این نظر چگونه است.

بدینجهت دارو را در انواع بیماریهای روانی، عصبی و صرع مورد آزمایش قرار داده اند. باسقا دیر مختلف و راههای استعمال متفاوت تجربیات متعددی انجام شده لیکن از این نقطه نظر درمانی اثر جالبی از این دارو مشاهده نشده است و استعمال آن در بیماران روانی بهیچوجه توصیه نشده است. (۶)

**نتیجه:** بطور خلاصه باید نتیجه گرفت که چگونه با اضافه کردن یک اتم کلردر وضعیت ارتو به سلکول پرو کائین آسید که خود از نظر فارما کودینامی دارای اثر ضد لرزش قلبی است ملکول حاصل دارای خاصیت جدید ضد استفراغی میشود و سپس با اضافه کردن یک ریشه متوکسی (Metoxi) در کربن ۲ موجب تغییر تمام اثرات اولیه و اصلی سلکول بایک اثر اصلی یعنی اثر ضد استفراغی قوی و بدون هیچگونه اثرات جانبی مزاحم شده که میتواند یک مثال خوبی در قلمرو فارما کولوژی باشد.

جدول ضمیمه مقابل اختلافات اثر بین ملکول جدید را با ملکول اصلی یعنی پرو کائین نشان میدهد و ضمناً اثرات این مشتق جدید با کار پرومازین که از مشتقات فنوتیازین بوده و دارای اثر ضد استفراغی نسبتاً قوی میباشد مقایسه میشود:

اثر روی دستگاههای مختلف	پروکائین	متوکلورپرامید	کلرپرومازین
سلسله اعصاب مرکزی	تشنج آور - خوشی آور و مسکن	—	مضعف عصبی و روانی
سیستم سمپاتیکیک	سمپاتولیتیک ولی نه آدرنولیتیک	سمپاتولیتیک نیست قدری اثر آدرنالین را افزایش میدهد	سمپاتولیتیک
سیستم پاراسمپاتیکیک	پاراسمپاتولیتیک	—	مهار کننده پاراسمپاتیکیک
بیحس کننده موضعی	+++	—	+++
آنتی هیستامینیک	—	—	+
اثر ضد استفراغ	—	۱۹ - ۳۵ برابر قویتر از کلرپرومازین	+++

## References

- 1- Bezaçon, F. : L'ortho - chloro - procainamide et ses propriétés antiémétiques. C. R. Soc. Biol. 151:58, 1957.
- 2- Bezaçon, L. J., et C. Laville. : Action antiémétique du metoclo - pramide vis -a- vis de l'apomorphin et l'hydergine. C. R. Soc. Biol. 158:723, 1964.
- 3- Bezaçon, L. J., et C. Laville.: Action du metoclopramide sur le système nerveux autonome. C. R. Soc. Biol. 1016, 1964.
- 4- Malmejac, B., et al. : Technique permettant l'étude de l'action nerveuse centrale de poisons émétiques ou antiémétiques. C. R. Soc. Biol. 1964.
- 5- Grivaux, M., et al.: Recherche de physiopathologie digestive sur le metoclopramide. Sem. Hops. Expansion. 1964.
- 6- Borenstein, P., et G. Bles.: Effets cliniques et EEG du metoclopramide en psychiatrie. Thérapie, 20:975. 1865.