

مکانیسم تأثیر داروهای جدید مؤثر در درمان افزایش فشارخون شریانی

(خواص فارماکولوژیک Catapres = Clonidine = ST 155)

دکتر جمال صادقی *

مقدمه :

یکی از بیماریهای روزمره، افزایش فشارخون شریانی است که وفور آن ۷٪ گزارش شده است. پاتوژنی این بیماری آنطور که باید تا بحال شناخته نشده است ولی در راه درمان این بیماری قدمتهای مؤثری در سالهای اخیر برداشته شده است.

اغلب داروهاییکه امروزه برای درمان این بیماری بکار برده میشوند [۴۹۱۱] آنهائی هستند که باعث مهار و کاهش تنوس سمپاتیک در قسمتهای مختلف این دستگاه عصبی شده سبب اتساع عروق همراه با کاهش مقاومت آن در محیط و پائین آمدن فشارخون میشوند که اهم آنها بدین قرار میباشد :

الف - داروهای فالج عقدههای عصبی خودکار (گانگلیو-پلزیكها) : داروهای هستند با قدرت اثر زیاد پائین آورنده فشارخون که بخصوص در موارد فوری در فشارخونهای بدخیم بکار میروند ولی از آنجا که موجب کاهش بیش از حد فشارخون در حال ایستاده میشوند و برخی از آنها بایستی از راه وریدی استعمال شوند مصرف آنها فقط در محیط بیمارستانی امکان پذیر است ولذا نمیتوانند مورد استفاده وسیعی داشته باشند.

ب - تعداد زیادی از داروهای پائین آورنده فشارخون محل اثرشان بر روی رشتههای پس عقدهای سمپاتیک میباشد :

- رزربین از راه مهار مکانیسم تغلیظ نورآدرنالین در محل ذخیره این آمین (Granule de stockage) که بنام پمپ کاتکولامین هم نامیده شده است باعث کاهش تنوس سمپاتیک میگردد.

- گوانتیدین در ابتدا مانع آزاد شدن نورآدرنالین از جدار آکسون رشته سمپاتیک شده و در وعله دوم کاتکولامین آنها

را تخلیه کرده و مانع جذب مجدد (Recapture) نورآدرنالین توسط انتهای رشته عصبی سمپاتیک میگردد. نتیجه این اعمال کاهش تنوس سمپاتیک و افزایش حساسیت رشتههای عضلانی رگها نسبت به آمینهای سمپاتومیمتیک خارجی است.

- آلفامتیل دوپا ماده پشنازی است که پس از ورود در بدن بداخل رشتههای عصبی سمپاتیک راه یافته و از آن بجای تولید نورآدرنالین، آلفامتیل نورآدرنالین ساخته و ذخیره میشود و ترشح این ماده اخیر بجای نورآدرنالین از انتهای رشته عصبی باعث کاهش فشارخون میگردد. ولی تمام اثرات دارو را در بدن نمیتوان از این راه توجیه کرد و یک اثر مرکزی و مسکن مغزی هم برای آن قائل اند.

- مهارکنندههای آنزیم مونو آمین اکسیداز (MAOIs) نیز باعث سقوط فشارخون میشوند. راه تأثیر آنها یا از راه اثر مهاری است که افزایش نورآدرنالین در عقدههای عصبی خودکار ایجاد میکند و یا اثراتی نظیر برتیلیوم دارند یعنی موجب کاهش آزاد شدن نورآدرنالین از انتهای رشته عصب سمپاتیک میگرددند.

Kopin و همکارانش نشان داده اند که داروهای MAOIs مانع دز آمیناسیون تیر آمین در کبد و روده ها شده و این آمین پس از ورود در جریان خون توسط انتهای رشتههای عصبی سمپاتیک جذب شده در اینجا بتائیدروکسیلاسیون پیدا کرده تبدیل به آمینی بنام اوکتوپامین (Octopamine) میشوند - ماده اخیر در حکم یک واسطه شیمیائی بدلی بجای نورآدرنالین از انتهای رشتههای عصبی سمپاتیک آزاد میگردد و در نتیجه کاهش تنوس سمپاتیک و فشار

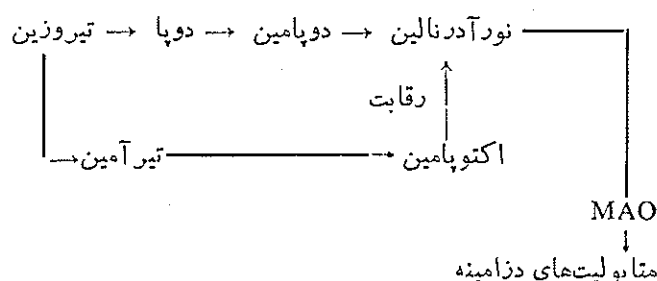
* بخش طب تجربی و فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران - قسمتی از متن فوق در کنفرانسهای هفتگی گروه ۳ ف مورد بحث قرار گرفته است.

– دیازوکسید یک مشتق بنزوتیادiazین است که بمنظور تفکیک اثرات ضد فشارخون و دیورتیک موجود در این سری مشتقات ساخته شده است لیکن ساختمان دارو و اثرات آن در بدن تفاوت فاحشی بامشتقات مدر پیدا کرده و رویهمرفته ۳ اثر اصلی و مهم در این ملکول وجود دارد که عبارتند از: ۱- اثر اتساع دهنده عروقی و کاهش فشارخون. ۲- دارو موجب افزایش قند خون میشود و در درمان انواع هیپوگلیسمی بکار میرود. ۳- دارو بعکس تیآزیدها اثر ضدمدر دارد و در درمان افزایش فشارخون شریانی بایستی آنرا توأم بایک دیورتیک تجویز کرد. تزریق داخل وریدی دیازوکسید باعث کاهش فشارخون- افزایش تعداد ضربانات قلب و افزایش بازده قلب میشود. منشاء اثر این سقوط فشارخون محیطی است زیرا در حیوان پس از خراب کردن نخاع بازهم اثر دارو باقی میماند نیز تأثیر دارو پس از تجویز رزروپین گوانتیدین و یا کلونیدین بازهم باقی میماند. بعکس اثرات قلبی دارو (افزایش بازده - افزایش ریتم) باقطع اعصاب و یا تزریق قلبی داروهای مسدود کننده های بتااز بین میرود. نتیجه اینکه اثرات قلبی دارو بعلت فعالیت رفلکس تنوس سمپاتیک حاصل از کاهش فشارخون میباشد، بنابراین اثر گشادکننده عروق حاصل از دیازوکسید بعلت اثر تضعیفی مستقیم آن بر روی رشته های عضلات جدار عروق میباشد - مکانیسم اثر شل کننده عضلات صاف حاصل از دیازوکسید را بعضی تضاد آن باایون کلسیم دانسته اند لیکن Finnerty معتقد است که دیازوکسید حساسیت گیرنده های حساس به فشار موجود در عروق را بحد سالم و طبیعی باز میگرداند و موجب بهبود افزایش فشارخون میگردد ولی قبول این تئوری مشکل است و جای بحث و تردید دارد [۱]

اینک که تجدید نظری کلی و خلاصه در انواع داروهای مؤثر در درمان افزایش فشارخون شریانی و مکانیسم تأثیر آنها بعمل آمد، به بحث در اطراف موضوع اصلی این مقاله و خواص کلی داروهای که از مشتقات ایمیدازولین بوده و سرده آنها بنام آزمایشگاهی ST 155 [۷] و بانام رسمی Clonidine و نام تجارتي Catapres = Catapresan میباشد پرداخته و سپس درباره اثرات اختصاصی ایندارو و مکانیسم و محل تأثیر آن بحث خواهیم کرد ولی بطور خلاصه باید دانست که محل و مکانیسم اثر ایندارو با آنچه که در بالا بحث شد متفاوت است و با این دارو فصلی جدید در راه درمان افزایش فشار شریانی گشوده شده است.

منشاء و ساختمان شیمیائی: شباهت ساختمانی زیادی بین کلونیدین، Bayer 1470 از یکطرف و دو داروی آلفاسپاتون- میمتیک موسوم به تترائیدروزولین و نافازولین از طرف دیگر

خون حاصل میشود، لیکن عده ای امروز وجود اوکتوپامین را در رشته عصبی بدین نحو توجیه میکنند که داروهای MAOIs باعث انباشته شدن مقدار زیادی نورآدرنالین در گرانولهای سمپاتیک شده این افزایش ذخیره در عصب از راه Feed-back، تیدروکسیلا- سیون تیروزین را که بمنظور تولید نورآدرنالین در رشته عصبی صورت میگیرد کاهش میدهد. نتیجه آنکه تیروزین راه متابولیک دیگری را طبق شمای زیر در پیش میگیرد که از آن تیرآمین حاصل به اوکتوپامین تبدیل میشود:



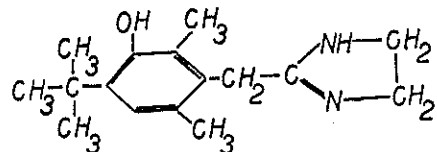
در هر حال اثرات جانبی حاصل از داروهای MAOIs مانع استعمال روزمره آنها میگردد [۷]

آلکالوئیدهای وراتروم (Veratrum Album) موجب سقوط فشار شریانی و برآدیکاری می شوند. این اثرات بعلت ازدیاد تحریک پذیری حاصل از اثر آلکالوئید روی گیرنده های حساس به فشار (Baroreceptor) موجود در قلب، قوس آئورت و سینوس کاروتید ایجاد میشود و در واقع تشکیل رفلکس Bezold-Jarish را میدهند - لیکن اثرات ثانوی آلکالوئید (دل بهم خوردگی- استفراغ) مانع استعمال آن میباشد.

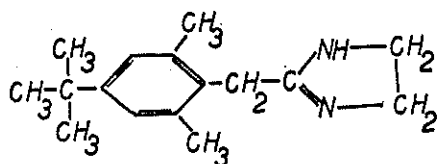
ج- دسته دیگری از داروهای مؤثر در درمان افزایش فشارخون شریانی وجود دارند که محل تأثیر آنها رشته های سمپاتیک نیست. مهمترین آنها عبارتند از هیدرالازین و دیازوکسید. - هیدرالازین ها باعث سقوط تدریجی و طولانی فشارخون میشوند که مخصوصاً کاهش فشار دیاستولی بیشتر است. نقصان فشارخون حاصل، با افزایش بازده و تعداد ضربانات و مصرف اکسیژن در عضله قلب همراه است که این خود باعث افزایش شدت جریان خون در عروق کورونر هم میگردد. اثرات قلبی عروقی تیدرالازین ها توسط داروهای مسدود کننده بتا حذف میشود بنابراین راه تأثیر اینداروها شاید تحریک این گیرنده ها باشد. در بین اثرات جانبی اینداروها: سردرد و لوپوس اریتماتورا میتوان نام برد. عارضه اخیر ممکن است حتی پس از قطع استعمال دارو بازهم پیشرفت داشته باشد. نیز بروز حمله های آنژین صدری با استعمال هیدرالازین ها ذکر شده است.

ایمیدازولین ریشه اوکسازولین دارد و دارای اثرات تنگ کننده عروقی بوده در قلب برادیکاردی میدهد و اثر تنگ کننده رگ حاصل از تزریق ایندارو بیش از اثرات حاصل از نافازولین میباشد و تزریق قلبی تولازولین باعث جلوگیری از بروز اثرات قلبی عروقی ایندارو میگردد. در مرحله بعدی دارو موجب کاهش فشار خون بمدت طولانی میگردد. در این یادآوری مقدماتی درباره مشتقات ایمیدازولین ملاحظه میشود که اغلب آنها داروهائی هستند با خاصیت تحریک گیرنده های آلفا در محیط. تجاربیات Autret [۱] نشان داده است که این داروها پس از تزریق در بدن توسط رشته های پس عقده ای سمپاتیک جذب نمیگردند و بیشتر آنها اثرات مشابهی روی هودینامیسم بدن دارند ولی مسئله جالب در این است که چگونه یک داروی محرک گیرنده آلفا در محیط که تزریق وریدی آن موجب تنگی عروق و افزایش فشار شریانی میشود دارای خاصیت کاهش تنوس سمپاتیک جدار عروق و نقصان فشارخون میباشد. فارما کولو گها هر گاه نتوانند اثر پائین آورنده فشار خون دارو را در محیط توجیه کنند اثر آنرا در مغز مورد بررسی قرار میدهند و چگونگی تأثیر آنرا بر روی مراکز سمپاتیک و وازوموتور مورد آزمایش قرار میدهند. روش دقیقی امروزه برای این منظور در دست است و آن عبارتست از ترسیم امواج عصبی رشته های پیش عقده ای سمپاتیک قبل و پس از تزریق دارو در رگ و یا تزریق مستقیم دارو در بطن ها و یا تزریق بداخل نسج مغز در محل مراکز مختلف عصبی و با همین روش هاست که اثرات قلبی عروقی رزپرین - ئیدرازینوفنلازین و آلكالوئیدهای دی- ئیدروژنه ارگوبررسی کرده اند. داروهای مضعف سلسله اعصاب مرکزی مانند فنوتیازین های نورولپتیک - داروهای روان افزا از دسته ۳ حلقه ای و تاحدی مشتقات بنزودیازپین هم از راه مهار و کاهش تنوس مرکز ورشته های وازوموتور موجب کاهش فشارخون بخصوص در حال ایستاده میگردد.

دوماده زیر نیز از مشتقات ایمیدازولین اند که دارای خاصیت آلفاسمپاتومیمتیک بوده و در درمان احتقان بینی بطور موضعی بکار برده میشوند و بعنوان داروی بالا برنده فشار خون هم بکار رفته اند ولی اندکی باعث تحریک مغز میشوند. [۱]



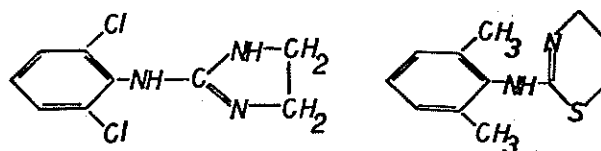
Oxymetazoline (Afrin)



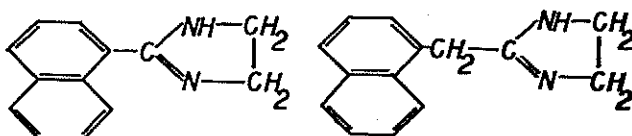
Xylometazoline (Otrivin)

خواص فارما کولوژیک ST 155 : بنام رسمی Clonidine از نظر شیمیائی ۲- (۶۰۲- دی کلرو فنیل آمینو) -۲- ایمیدازولین

وجود دارد. مواد اخیر را سالهاست بعنوان ضد احتقان موضعی بینی بکار میبرند [۹]. فرمول شیمیائی آنها بدین قرار است:



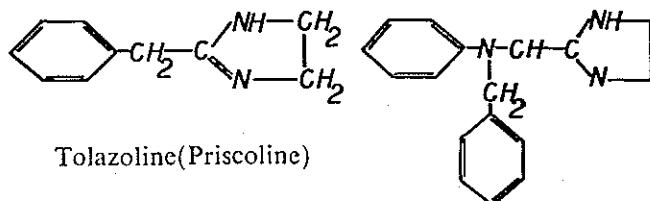
ST 155 (Catapres = Clonidine) Bayer 1470



Tetryzine (Tyzine)

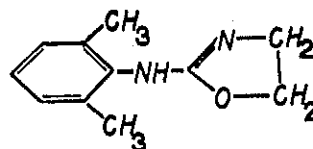
Naphazoline (Privine)

نشانداده شده که پس از استعمال تترازولین ابتدا افزایش فشار شریانی همراه با برادیکاردی و سپس نقصان فشار خون دیررس ولی طولانی پیش می آید که حدود ۲۰ میلیمتر جیوه میباشد. بعلاوه بازده قلب تا حدود ۵۰٪ کاهش می یابد - علاوه بر اثرات آلفا - سمپاتومیمتیک مشترک در چهار ترکیب فوق مقادیر زیاد همه آنها باعث معکوس کردن اثر آدرنالین در روی فشارخون (اثر آلفا - سمپاتولی تیک) میشوند و بدینجهت با آنها نام Agoniste Partielle یا محرک نسبی داده اند [۱۹۵] - سایر داروهای این دسته عبارتند از: تولازولین و فنوتولامین که داروهائی هستند شناخته شده و با اثر آلفاسمپاتولی تیک و دیگری آنتازولین که جزء اولین داروهای آنتی هیستامینیک صناعی است و هر سه مشتقی از ایمیدازولین طبق فرمول شیمیائی زیر میباشد:

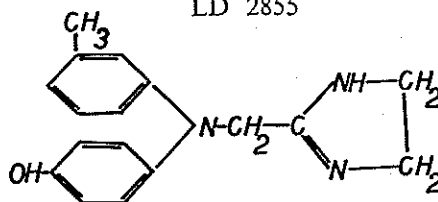


Tolazoline (Priscoline)

Antazoline (Antistine)



LD 2855



Phentolamine (Regitine)

ملکول دیگری که خواص فارما کولوژیک آن، دارورا جزء داروهای فوق وارد میکند مشتقی است بنام LD 2855 که بجای

پی بردند که سقوط فشار خون حاصل از تزریق دارو با خراب کردن نخاع و یاد درمان قبلی با داروهای فالج عقده‌ای ورز پین و یا گوانتیدین از بین می‌رود و بنابراین تردیدی نبود که برای تأثیر دارو وجود سیستم سمپاتیک لازم است. از طرف دیگر دارو خاصیت آدرنولی تیک ندارد مگر با مقادیر زیاد و نیز دارو جلو انقباض پلک سوم حاصل از تحریک زنجیر سمپاتیک گردنی را نمی‌گیرد و بنابراین تمام آزمایشات دیگری که انجام شده اثر سمپاتولیتیک دارو را در محیط رد کرده است. بنابراین محققین در صد بر آمدند که مکانیسم کاهش تنوس سمپاتیک حاصل از دارو را یا از راه مکانیسم رفلکس و یا از راه اثرات مغزی آن مورد مطالعه قرار دهند.

چندین روش مورد استفاده قرار گرفته تا اثر مهاری دارو بر روی مرکز وازوموتور مورد بررسی قرار گیرد و همه نتیجه مشابه داشته‌اند که مهمترین آنها عبارتند از:

۱- تزریق مقادیر کم دارو در بطن چهارم (Intra Cisternal) موجب کاهش فشار شریانی - برادیکاردی - کاهش بازده قلب بدون افزایش فشار اولیه می‌شود.

۲- پرفوزیون مقادیر کم دارو در شریان مهره‌ای گریه همان نتایج فوق را داده است.

۳- تزریق مقادیر کم دارو در بطن جانبی سگ همان نتایج را داده است.

۴- تزریق دارو در شریان مهره‌ای با جریان عمومی خون باعث سقوط فشار پرفوزیون در پای مجزائی که فقط با بدن اتصال عصبی آن برقرار بوده می‌گردد.

۵- بررسی جالب و مستقیمی از مشاهده تزریق دارو و ثبت جریان الکتریکی رشته‌های پیش عقده‌ای سمپاتیک انجام شده و نشان داده شده که کلونیدین باعث کاهش و حتی حذف فعالیت الکتریکی عصب احشائی و رشته‌های پس عقده‌ای عصب قلبی تحتانی شده است. اثر این کاهش فعالیت الکتریکی عصبی قبل از بروز هر گونه تغییری بر روی اعمال همودینامیک قلب ظاهر می‌شود.

۶- بعلاوه کلونیدین باعث کاهش فعالیت نورونهای در پیاز نخاع می‌شود که تغییرات آنها بر روی ریتم قلب و فشارخون تأثیر می‌گذارد (نورونهای مرکز وازوموتور).

حدس اینکه علت این کاهش فعالیت سمپاتیک و مرکز وازو-موتور از راه رفلکس باشد [۸] با آزمایشهای زیر از بین می‌رود:

۱- پس از قطع دو طرفی اعصاب واگ - اعصاب سینوس کاروتید و عقده‌های عصبی پلکسی فرم تزریق کلونیدین موجب کاهش فشارخونی شدیدتر و کاهش فعالیت رشته‌های سمپاتیک نظیر آنچه که در فوق ذکر شد می‌گردد.

است - پودرسفید رنگی است که ملح کلریدرات آن سهولت در آب حل می‌شود. مهمترین خواص فارماکولوژیک آن که تاکنون مورد بررسی قرار گرفته است و در تجربیات کلینیکی نیز تأیید شده و در موارد مناسب در درمان شناسی هم مورد استفاده قرار گرفته است [۴] عبارتند از: ۱- تحریک گیرنده‌های آلفای سمپاتیک عضلات صاف در محیط. ۲- کاهش تنوس سمپاتیک. ۳- افزایش تنوس عصب واگ. ۴- اثر تسکینی در مغز و تأثیر دارو بر روی رفتار حیوان. ۵- افزایش میزان ذخیره نور آدرنالین در مغز. ۶- کاهش ترشحات و عمل کلیوی دارو. ۷- اثرات قلبی عروقی. ۸- جلوگیری از ایجاد زخم معده تجربی.

سعی و کوشش برای اینست که دریابند آیا این اثرات وسیع دارو در نقاط مختلف بدن و بخصوص در مغز از راه همان مکانیسم محیطی یعنی تحریک گیرنده‌های آلفاست؟ تا از آنجا بتوانند رل کاتکولامین‌ها را در سنز بهتر بشناسند.

تحریک گیرنده‌های آلفا: مقدار ۱۰۰ میکروگرم دارو موجب افزایش اولیه فشار شریانی و سقوط در مرحله دوم می‌گردد. در هر دو مرحله تعداد ضربانات قلب و بازده قلب کاسته می‌شود.

افزایش فشار خون بعلت تنگی و افزایش مقاومت عروق محیطی است. آلفا آدرنولی تیک‌ها جلو این افزایش فشار را می‌گیرند. این اثر تحریک آلفا اثری مستقیم است و از راه آزاد ساختن کاتکولامین در بدن نیست زیرا درمان قبلی با ورز پین از این اثر دارو نمی‌کاهد و منحنی مقدار اثر دارو را در موش بزرگ تغییری نمی‌دهد. کوکائین خیلی کم اثر کلونیدین را تقویت می‌کند بنابراین دارو توسط انتهای رشته‌های سمپاتیک جذب نمی‌شود. در مرحله کاهش فشارخون نیز مقاومت عروق فمورال هنوز بالاست. فنوکسی بنز آمین جلو اثرات کلونیدین را می‌گیرد. سایر دلایل آلفا سمپاتومیمتیک بودن دارو عبارتند از: میدریاز - انقباض طولانی پلک سوم - انقباض طحال و افزایش قند خون بعلت افزایش گلیکوژنولیز کبدی و نقصان ترشح انسولین (تحریک گیرنده‌های آلفا) زیرا فنوکسی بنز آمین جلو این اثرات دارو را می‌گیرد - این افزایش قند خون ممکن است بیماران دیابتی و مبتلا بفشارخون تحت درمان با این دارو را مواجه با اشکال نماید.

مقادیر زیاد کلونیدین مانند مشابه خود نوافازولین اثر آدرنالین را معکوس می‌کند (آلفا سمپاتولیتیک می‌شود) و اثر نور-آدرنالین را کاهش می‌دهد. هیچگونه اثر تحریکی و یا مهارکننده روی گیرنده‌های بتای سمپاتیک از دارو دیده نشده است.

کاهش تنوس سمپاتیک: از همان ابتدای مطالعه اثر کاهش فشار شریانی با کلونیدین در سال ۱۹۶۷، Kobinger و Walland

در میمون تسکین نمیدهد و تجویز دارو از راه خوراکی و یا تزریقی تولید حالت تحریک و Agitation مشخص میکند .
 اثر بر روی E.E.G: کلونیدین تولید موج آهسته باولتاژ زیاد میکند. دارو باعث مهار در عمل ناهمزمان کردن امواج مغزی توسط آلفا امین شده ولی روی عمل Desynchronisation حاصل از اذین اثری نداشته است. تجربیات جدید حاکی از تحریک رسپتور آلفای مغز است و حالت تسکینی را معلول تحریک این گیرنده‌ها میداند. داروهائی نظیر Bayer 1470، اکسی متازولین، نافازولین، ترازولین، ترامازولین هم همین علائم تسکینی را در مغز میدهند [۶].

اغلب آلفاسمپاتولی تیک‌ها این اعمال مغزی کلونیدین و مشابهین را مهار میکنند مانند: تولازولین - فنترولامین - پپروکسان - دی بنآمین ولی در مورد فنوکسی بنزآمین این امر استثناست .

بطور کلی از نظر عمل فارماکولوژیک روی اعمال روانی دارو در بعضی موارد شبیه رزپین و کلرپرومازین و در پاره دیگر با آنها تفاوت‌هایی شرح زیر دارد [۴ و ۱۴].

۱- بعضی اثرات کلونیدین شبیه رزپین است: هر دو دارو باعث سقوط فشارخون میشوند و تولید برادیکاردی میکنند. ایجاد حالت تسکین و آرامش روانی برای هر دو مشترک است .
 ۲- اثراتی از دارو که شبیه لارگاکتیل است عبارتند از: حذف حرکات و فعالیت خود بخودی در حیوان (اثر مولد کاتالپسی)، کاهش برقراری رفلکسهای شرطی در حیوان، افزایش زمان خواب حاصل از کلرال و کاهش درجه حرارت بدن .

۳- مواردی که دارو اثراتی متضاد رزپین دارد: رزپین باعث افزایش ترشحات مخاط بینی، شیره معده و حرکات روده‌ها میشود که همراه است با کاهش میزان ذخیره نورآدرنالین در نسج قلب - شرايين و مغز . در حالیکه کلونیدین بعکس موجب کاهش احتقان بینی، کاهش ترشحات شیره معده و حرکات روده‌ها شده و در مغز باعث افزایش میزان ذخیره نورآدرنالین میگردد [۶].

۴- تفاوت اثر بین کلونیدین و کلرپرومازین: بنظر نمیرسد دارو خاصیت درمانی در پسیکوزهائی نظیر شیزوفرنی داشته باشد و تجویز مقادیر زیاد کلونیدین چنانکه ذکر شد ممکن است بعکس تولید حالت تهاجم و توحش در حیوان اهلی بنماید . مقادیری از دارو که لازم است تا اثرات تسکینی نظیر لارگاکتیل بدهد خیلی کمتر از مقدار خود لارگاکتیل برای این اثر است و بنابراین کلونیدین بر مراتب فعالتر میباشد بعلاوه لارگاکتیل مانع جذب مجدد نورآدرنالین شده و اثر آلفاسمپاتولی تیک دارد در حالیکه

۲- کلونیدین بعکس آلتالوئیدهای وراتروم آلوم تولید افزایش پتانسیل کار در رشته‌های آوران عصب واگ نمیکند.

۳- تزریق دارو بمقادیر کم در دهلیز راست هیچگونه تأثیری روی فشارخون - تعداد ضربانات قلب و فعالیت سمپاتیک نمیکند. قطع مناطق مختلف مغز نشان داده است که عمل مهارت دارو در بصل النخاع است و بنابراین میرساند که مراکز وازوموتور در ناحیه پیا مغز دارای گیرنده‌های آلفاست و تحریک آنها توسط کلونیدین موجب مهار این سیستم میشود. دلایل زیادی بر له و علیه وجود این گیرنده‌ها در این محل در دست است که از حوصله بحث ما خارج است [۳].

تنوس پاراسمپاتیک:

۱- تزریق کلونیدین باعث افزایش تنوس پاراسمپاتیک میشود و با مقادیر زیاد برادیکاردی میدهد که با اختلال ریتم از منشاء سینوسی همراه است .

۲- آتروپین و قطع واگ در دو طرف این اثر داور را کم میکنند ولی از بین نمیرند . این تحریک واگ را بعلت فعالیت بیش از حد گیرنده‌های حساس بفشار سینوس کاروتید میدانند که تحت اثر دارو حساسیت آنها نسبت به فشار شریانی افزایش یافته است و در حقیقت برادیکاردی رفلکس حاصل از آدرنالین و یا نورآدرنالین پس از استعمال کلونیدین خیلی بیشتر شده است ولی مکانیسم واقعی این تحریک واگ و سهم آن در کاهش فشار شریانی - کاهش بازده و تعداد ضربانات قلب معلوم نیست [۳].

عمل تسکینی دارو در مغز (Action Sedative): دارو نزد جوجه تسکین ایجاد میکند (از بین رفتن رفلکس Redres- sement) و حالت تسکین ایجاد شده با مقدار دارو متناسب است. در سگ باعث کاهش فعالیت حیوان میشود و اهلیت (Sociabilité) حیوان کم میشود .

زمان خواب حاصل از کلرال را طولانی میکند و با مقادیر کم کلرال که به تنهایی خواب آور نباشد کلونیدین باعث ایجاد خواب میشود - دارو باعث کاهش ایجاد رفلکسهای شرطی شده و این عمل آن طولانی است - تجویز مزمن دارو در موش بزرگ باعث حالت تسکین و در فواصل آن گاه موجب بروز حملات بسایر موشها میشود (Periode de Bataille) و پس از مدتی مشاهده میشود که موشها دچار سیکاتریس شده‌اند .

در سگ‌های مبتلا به افزایش فشار شریانی با منشاء کلیوی درمان با کلونیدین باعث ایجاد حالت تهاجم میشود در حالیکه قبلا سگ‌هائی آرام و مهربان بوده‌اند . و گاهی مجبور شده‌اند بر اثر این تغییر حالت آنها را بکشند.

کلونیدین بعکس خاصیت آلفاسمپاتومیمتیک داشته و میزان نور-آدرنالین مغز را بالا میبرد [۶].

افزایش میزان ذخیره نورآدرنالین در مغز: استعمال دارو روی متابولیسم نورآدرنالین در مغز اثر کرده و باعث افزایش میزان ذخیره آن در تمام قسمت‌های مغز میشود - این عمل دارو از راه مهار آنزیم MAO نمی‌باشد [۱۷] و بنابراین افزایش ذخیره آمین ممکن است بعلت افزایش جذب دوپامین و یا تأثیر در مرحله بنا هیدروکسیلاسیون آن بوده باشد [۶] رابطه این افزایش آمین با تغییرات رفتاری و تسکینی و رابطه آن با اثرات همودینامیک مورد بررسی است .

تزریق داخل بطنی کلونیدین در بز و میش و تأثیر آن بر روی تنظیم درجه حرارت بدن نظیر اثر تزریق داخل بطنی نورآدرنالین می‌باشد و نتیجه گرفته شده است که هر دو دارو دارای اثرات مغزی و واکنش‌های متابولیک و حیاتی مشابه می‌باشند و از این نظر مقدار کلونیدین لازم برای بروز اثرات مشابه ۵۰-۱۰۰ مرتبه کمتر از نورآدرنالین بوده است . [۱۰]

عمل دارو روی ترشحات: کلونیدین باعث کاهش ترشحات بزاقی - معدی و عرق میشود و از نظر فشارمکولوژی تفسیر این اعمال دارو مشکل است . دارو جلوترشح بزاق حاصل از تزریق مواد پاراسمپاتومیمتیک و یا تحریک سر محیطی طناب صماخی Corde du tympan را نمی‌گیرد بنابراین دارو خاصیت آتروپینی ندارد و تأثیری روی رشته‌های پس عقده‌ای پاراسمپاتیک هم ندارد ولی ترشح بزاق حاصل از یک رفلکس شرطی را کم میکند . از این خاصیت ضد ترشچی دارو در پائین آوردن فشار داخل چشم و درمان گلوکوم نتایج جالبی بدست آمده و مطالعات ادامه دارد.

از نظر اثر دارو روی عمل کلیه‌ها نتایج آزمایش در روی حیوانات مختلف متضاد است بعضی اثر دیورتیک و افزایش دفع سدیم و پتاسیم و آب را در موش بزرگ ذکر کرده‌اند. در سگ ابتدا یک افزایش ترشح بمدت ۱۵ دقیقه و سپس کاهش دفع سدیم کلر دیده‌اند و دفع پتاسیم تغییر مهمی نکرده است .

در انسان تجویز دارو اعمال همودینامیک کلیه‌ها را (شدت جریان خون کلیوی و سرعت فیلتراسیون گلومرولی) در حالت خوابیده و ایستاده هر دو ثابت نگه میدارد [۱۴] و این یک اثر مساعد و جالب یک داروی ضد فشار خون است زیرا همیشه در تعقیب کاهش فشارخون شریانی این پارامترها هم کاهش می‌یابند که مطلوب نیست. تاکنون متیل دوپا و نیدرالازین دو داروی ضد فشارخون بودند که فاقد چنین اثر جانبی نامطلوب بودند ولی تجویز بمدت طولانی کلونیدین باعث احتباس سدیم و کلرور میشود

که بعلت اثر مستقیم دارو روی سلولهای توبولهای کلیوی است [۱۴] و بنابراین باعث کاهش اثر نقصان فشار حاصل از دارو میشود - رفع این نقیصه توسط درمان توأم با یک دیورتیک مثلاً کلر تالیدون [۱۵] امکان پذیر است . کلونیدین باعث کاهش ترشح رنین از کلیه‌ها میشود ولی مانع ترشح آن در هیپوناترمی نمیگردد.

اثرات قلبی عروقی: کلونیدین چنانکه دیدیم دارویی است با خاصیت شدید پائین آورنده فشارخون و در انسان یا حیوان تزریق ۱ میکروگرم / کیلو آن موجب سقوط فشار خون میشود [۱۲] در حیوان تزریق وریدی ۳۰ میکروگرم / کیلو موجب تغییرات دو مرحله‌ای ابتدا افزایش (بعلت اثر آلفاسمپاتومیمتیک و انقباض عروق محیطی) و سپس کاهش فشار خون میشود که در این مرحله همراه است با کاهش تعداد ضربانات قلب [۱۶] . کاهش بازده قلب در هر دو مرحله فوق وجود دارد. این کاهش بازده قلب بیشتر بعلت اتساع وریدهای عمومی بدن و کاهش بازگشت خون وریدی به قلب میباشد و در حقیقت ظرفیت وریدها افزایش یافته است [۱۲] اما حجم ضربانی (Stroke Volume = Debit) تغییر نمی‌کند. دارو هیچگونه اثر تضعیفی بر روی میوکارد و نسج گردای قلب نداشته است و بنابراین کاهش بازده قلب در اثر کلونیدین بعلت اثر اینوتروپیسمن منفی آن در قلب نیست [۱۳]. علت کاهش تعداد ضربانات قلب افزایش تنوس واگ و کاهش تنوس سمپاتیک میباشد [۱۶]. شدت گردش خون در عروق کورونر کاهش می‌یابد اما مقاومت عروق مزبور تغییر نمی‌کند. دارو تغییری در میزان اکسیژن خون در عروق سینوس کورونر نمیدهد و گاه اندکی آنرا افزایش میدهد. مصرف اکسیژن در قلب کاهش یافته و نیز تولید CO₂ هم کاهش یافته است ولی ضرب تنفسی تغییری نکرده است و بنابراین کاهش دبی در عروق کورونر بعلت کاهش کار قلب میباشد که در نتیجه احتیاج عضله قلب با اکسیژن کم شده است [۱۸] در سایر مسیرهای عروقی نظیر عروق کلیه‌ها - احشاء و مغز هم شدت جریان خون کم شده ولی مقاومت عروقی بالا نرفته است .

اثر ضد زخم معده: بطور موضعی کلونیدین تأثیری روی pH شیر معده ندارد ولی جلو سقوط pH شیر معده حاصل از رزپین و زخم حاصل از استرس (Contraite) و زخم حاصل از متد Shay یا بستن پیلور را میگیرد - اما این اثرات ضد زخم دارو توسط فنتولامین جلو گیری نمیشود . این اثر ضد زخم کلونیدین را بعلت اثرات تسکینی دارو در مغز نظیر لومینال دانسته‌اند [۲].

متابولیسم کلونیدین: در انسان و موش بزرگ مورد مطالعه قرار گرفته و با کلونیدین راديو اکتیو [۱۴C] بمقدار ۱۸۰۰

– کلونیدین بامکانیسمی متفاوت از آنچه که تا کنون شناخته شده بود و با محل اثر مرکزی موجب کاهش تنوس سمپاتیک و مقاومت عروق محیطی شده فشار شریانی را کاهش میدهد. چون دارو در محیط اثر آلفاسمپاتومیمتیک دارد فصل جدیدی در فارماکولوژی بوجود آورده است و توجه اهل فن را بوجود و عمل این گیرنده‌ها در مغز جلب کرده است و اینک رل این گیرنده‌ها در کیفیات همودینامیک و تظاهرات روانی و رفتاری بطور وسیعی مورد مطالعه و تحقیق قرار داده اند.

چنانکه ملاحظه میشود و با توجه به پیشرفتهای قابل ملاحظه سالهای اخیر درباره فیزیوپاتولوژی و درمان شوک و هیپوتانسیون اینک تحقیقات جدید فارماکولوژی باعث شده که در درمان فشار خون از داروی آلفاسمپاتومیمتیک استفاده شود و بعکس در درمان شوک و هیپوتانسیون در پاره‌ای اوقات از داروهای آلفاسمپاتولی‌تیک استفاده گردد و این یک پدیده فوق‌العاده جالب در درمان شناسی است.

کیلو آزمایش شده است – جذب دارو از راه خوراکی سریع انجام میشود و حداکثر غلظت خونی پس از ۲ ساعت برقرار میشود و بمدت ۲۴ ساعت دارو در خون باقی می‌ماند – مقدار دفع دارو ۲۳/۰ در ساعت است. دارو در اعضای نظیر کلیه‌ها – کبد – طحال – قلب و ریه‌ها حداکثر غلظت را دارد. در مغز غلظت دارو اندکی بیش از پلاسما میباشد.

دفع دارو مخصوصاً از راه ادرار انجام می‌شود و لسی کلونیدین را در صفر ازم دیده‌اند و بنابراین سیکل آنتر و هیپاتیک هم برای دارو وجود دارد. سه کاتابولیت از دارو در حیوان مشخص شده است. یکی از آنها یک مشتق پارائیدرو کسپله میباشد. این مشتق خاصیت فارماکولوژیک مهمی در گربه ندارد – در انسان دو کاتابولیت از دارو حدس زده شده ولی نوع آن مشخص نشده است. خلاصه و نتیجه: پس از بررسی اجمالی درباره انواع داروهای مؤثر در درمان فشارخون که اکنون در درمان شناسی استفاده می‌شود درباره ماهیت شیمیایی، محل و مکانیسم اثر داروی جدیدی بنام کلونیدین بحث شده است.

REFERENCES

- 1 - Autret, A.M., Schmitt, H., Fenard, S., Petillot, N., J. Pharmacol., 13: 208, 1971.
- 2 - Boissier, J.R., Giudicelli, J.F., Larns, S. et Fichelle, J., J. Pharmacol., 1:109, 1970.
- 3 - Bolme, P., Fuxe, K., J. pharmacol., 13: 168, 1971
- 4 - Goodman, L.S. and Gilman, A., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 735 Forth Edition, Macmillan Co. London, 1970.
- 5 - Hazard, R., Remier-Cornec, A., C. R. Soc. Biol. 164:1472, 1970.
- 6 - Laverty, R and Taylor, K.M., Br. J. Pharmacol., 35:253, 1969.
- 7 - Laubic, M. et Schmitt, H., Int. Pharmacodyn., 179:23, 1969.
- 8 - Li, D.M.P. and Bentley, G.A., J. Pharmacol., 12:24, 1970.
- 9 - Maling, H.M., Cho, A.K., Horakova, Z. and Williams, M.A., Pharmacology, 2:337, 1969.
- 10- Maskrey, M., Vagt, M. and Bligh, J., J. Pharmacol., 12:297, 1970.
- 11- Mezey, K.C., Bull de chimie therap., 6:477, 1968.
- 12- Nayler, W.G., Price, J.M., Swann, J.B., McInnes, I., Race, D. and Lowe, T.E., J. Pharmacol. Exp. Ther., 164:45, 1968.
- 13- Nayler, W.G., Price, J.M., Stone, J. and Lowe, T.E., J. Pharmacol. Exp. Ther., 166:364, 1969.
- 14- Onesti, G., Schwartz, A.B., Kim, K.E., Swartz, G., Brest, A. N., Circulation, 39:212, 1969.
- 15- Parsons, W.B., Amer. J. Cardiol., 26:258, 1970.
- 16- Robson, R.D., Kaplan, H.R. and Laforce, S., J. Pharmacol. Exp. Ther., 169:120, 1969.

۱۷- دکتر جمال صادقی: فارماکوتراپیک داروهای روان افزا (شددرسیون) – مکانیسم اثر – موارد استعمال – عوارض. مجله طب عمومی، سال هشتم، صفحه ۱۹۷ سال ۱۳۴۸.

۱۸- دکتر جمال صادقی: درباره داروهای مؤثر در درمان نارسائی شریانی کورونر قلب – مجله طب عمومی – سال نهم، صفحه ۱۴۴ سال ۱۳۴۸.