

محل اثر انتخابی انواع داروهای عروقی**

مقدمه - یکی از هدفهای تحقیقات فارماکودینامیک در عصر حاضر سعی در افزایش اثر انتخابی داروها از نظر سورد استعمال در پزشکی است. منظور از اثر انتخابی یک دارو اثر اختصاصی مطلوب آن در درمان یک پدیده مرضی در مقابل اثرات نامطلوب وجانبی است. مثلا اثر انتخابی بلادن و آنتی کولینرژیکهای مصنوعی در درمان زخمهای پپتیک کاهش ترشح شیره معده است و حال آنکه توأم با این اثر اثرات نامطلوب وجانبی مانند خشکی دهان و تاکیکاردی عارض میشود. اثر انتخابی مطلوب اوسیتوسین تحریک و تقویت انقباضات رحم است و اثرات نامطلوب آن در روی حرکات دودی روده است. وازوپرسین دارای دو خاصیت اصلی عروقی (تنگ کردن عروق و افزایش فشار شریانی) و کلیوی (وقفه دفع آب آزاد از لوله های پیچیده دور) است ولی با تغییر آسینوآسیدهای مواضع ۲ و ۸ آن موفق به سنتز مشتقاتی با اثر انتخابی عروقی زیاد و اثر کلیوی کم یا هیچ شده اند (۲ و ۳ و ۶).

طرق تجربی

الف) برای تحقیق در اثر داروها روی قطر عروق خونی طرق زیر در فارماکودینامی تجربی بکار میرود:

- ۱- اندازه گیری و تعیین تغییرات فشار شریانی (شریان سبات یا رانی در سگ و گربه و خرگوش، شریان دم در موش صحرائی).
- ۲- تعیین شدت جریان خون اعضاء در جای خود (طریقه ترسوالکتریک) یا سباز و خارج از بدن (پا - گوش - کلیه - طحال - قلب) تحت جریان مصنوعی خون یا محلول رینگر لاک با فشار ثابت و بتوسط ابزارهای مختلف (طریقه الکترومغناطیسی و غیره).
- ۳- تعیین تغییرات حجم اعضاء (طحال - کلیه) (پلتیسموگرافی).
- ۴- مشاهده مستقیم زیر میکروسکپ تغییرات قطر عروق و سرعت گردش خون در عروق میکروسکپی (شریانهای کوچک - مویرگها - وریدهای کوچک ریه - مزانتر - پرده بین انگشتان پای قورباغه). بتوسط طرق فوق فقط اثر عروقی دارو معلوم میشود ولی برای تعیین محل اثر

* - استاد و رئیس بخش طب تجربی و فارماکولوژی دانشکده پزشکی تهران

** - قسمتی از این مقاله در جلسه کنفرانسهای دو هفتگی بخش طب تجربی ایراد گردید.

داروها در نقاط مختلف سیستم عصبی وازوسوتور ونواحی مختلف سیستم عروقی طرق تجربی زیر بکار میرود :

ب) برای تحقیق محل اثریک داروی مجهول روی سیستم عصبی عروق طرق تجربی مذکور در بالا را پس از اجرای طرق فیزیولوژیک وفارما کولوژیک زیر تکرار میکنیم :

قطع عرضی نخاع حیوان - قطع اعصاب اسپلانکئیک و واگ - برداشتن غدد مدولوسورنال - تزریق داروهای فالج عقده ای (نیکوتین - اسپارتین) - تزریق داروهای کولینرژیک (ازرین) و آنتی کولینرژیک (آترپین) - تزریق داروهای سمپاتومیمتیک (آدرنالین - نورآدرنالین) - تزریق داروهای سمپاتولیتیک و آدرنولیتیک (دی هیدروارگوتاسین - فنترولاسین - دی کارو - ایزوپروترنول) و سرانجام تزریق داروهای واسکولوتروپ (پاپاورین - کلرورباریم).

بطرق فوق اگر پس از قطع نخاع یا اعصاب واگوسمپاتیک اثر عروقی دارو از بین رفت دلیل این است که محل اثر دارو در سراسر پاراسمپاتیک و سمپاتیک است (هیپوتالاموس - کف بطن چهارم - شاخهای جانبی نخاع پشتی کمری و عجزی). از بین رفتن اثر دارو پس از درآوردن غدد مدولوسورنال دلیل اثر دارو از راه ترشح کاتکولامین های فوق کلیوی است . به همین نحو با باقی ماندن یا از بین رفتن اثر عروقی پس از استعمال داروهای عصبی خود کار و عروقی مستقیم، اثر دارو بترتیب در عقده های عصبی خود کار سیناپس های پس عقده ای و یا گیرنده های غیر عصبی جدار عروقی معلوم میشود .

ج) اما برای تحقیق اثر یک دارو در قسمتهای مختلف سیستم عروقی (شریانها - مویرگها - وریدها) با توجه به تقسیم بندی هیستوفیزیولوژیک فولکو در سال ۱۹۵۹ برای عروق (۶) (شریانهای کوچک یا عروق مقاوت - مویرگها یا عروق تبادل - وریدهای کوچک یا عروق ظرفیت) طرق زیر بکار میرود :

۱- ثبت توأم تغییرات شدت جریان خون عضو و تغییرات حجم آن [طریقه ملاندر (۶)]

باین ترتیب تغییر شدت جریان نشانه تغییر قطر شریانهای کوچک و تغییر حجم عضو بیشتر بین تغییر قطر وریدهای کوچک میباشد. بعبارت دیگر اگر تحت اثر تزریق یک داروی تنگ کننده عروق و بنابراین بالا برنده فشار شریانی شدت جریان و حجم بیک اندازه کاهش یافتند دلیل آنست که این دارو روی عروق مقاوت (شریانهای کوچک) و ظرفیت (وریدهای کوچک) هر دو اثر کرده است و اگر نقصان حجم بیشتر و با دوام تراز نقصان شدت جریان بود میتوان نتیجه گرفت که اثر انتخابی دارو روی عروق ظرفیت است و اگر شدت جریان بیشتر از حجم کاهش یافت دلیل اثر انتخابی دارو روی عروق مقاوت است.

۲- اندازه گیری مدت دوام بیحسی موضعی حاصل از تزریق محلول پروکائین نیم درصد درخو کچه هندی پس از اضافه کردن مقادیر مختلف داروی تنگ کننده عروق به محلول فوق .

۳- تعیین زمان خفیه بروز تشنج صرعی شکل ناشی از تزریق زیرجلدی محلول استریکتین درموش سفید کوچک پس از اضافه کردن مقادیر مختلف داروی عروقی به محلول فوق .

افزایش مدت در دو طریقه فوق دلیل اثر انتخابی داروی مورد آزمایش در روی مویرگها و وریدهاست .

۴- تعیین نسبت وقفه تولید ورم موضعی تجربی در کف پای موش صحرائی (توسط داروهای مولد ورم مانند برادی کینین یا تربتامین) . پس از اضافه کردن مقادیر مختلف داروی تنگ کننده عروقی نقصان نسبی ورم در این طریقه نشانه اثر دارو روی وریدها و مویرگهاست .

۵- تعیین میزان تقلیل فعالیت تشعشعی پایول پوست حاصل از تزریق زیرجلدی داروی عروقی پس از تزریق داخل وریدی محلول کلرور روبیدوم رادیو آکتیو و مقایسه با فعالیت تشعشعی پایول حاصل از تزریق سرم فیزیولوژیک . نقصان بیشتر فعالیت تشعشعی در این طریقه نشانه اثر تنگ کننده انتخابی دارو روی شریانهای کوچک است .

تقسیم بندی - بر مبنای تجربیات فوق داروهای عروقی عمومی را از نظر محل اثر میتوان به چهار گروه بزرگ تقسیم کرد : مرکزی - عقده ای - پس عقده ای - عروقی مستقیم (باید دانست اثر بعضی داروها روی عروق عمومی با عروق میوکاردر و به وسع بسبب خصوصیات هیستوفیزیولوژیک و خود مختاری نسبی همودینامیک این اعضاء اختلاف دارد) .

اول - داروهای عروقی مرکزی (مؤثر روی مراکز عصبی خود کار در دستگاه عصبی مرکزی) :

۱- تنگ کننده ها (که موجب تحریک مرکز تنگ کننده عروقی در پیاز میشوند) مانند : کافئین - پن ترازول - استریکتین - اسلح آمونیاک - هیدراستیس .

۲- گشاد کننده ها : رزپین (محرک مرکز پاراسمپاتیک هیپوتالاموس) - گی (مضعف مرکز وازوسوتور پیازی) - هیدرالازین ها و دی هیدروارگوتو کسین (محرک مرکز گشاد کننده عروقی در پیاز) .

دوم - داروهای عروقی عقده ای (مؤثر روی سیناپسهای پیش عقده ای) مانند : نیکوتین واسپارتین - تترا اتیل آسونیوم و هگزامتونیوم (که موجب انقباض عروق میشوند) .

سوم - داروهای عروقی پس عقده ای (مؤثر روی سیناپسهای پس عقده ای اعصاب پاراسمپاتیک و سمپاتیک) که آنها را بدو گروه فرعی کولینرژیک (مؤثر روی سیناپسهای پس -

عقده‌ای پاراسمپاتیک) و آدرنرژیک (مؤثر روی سیناپسهای پس عقده‌ای سمپاتیک) می‌توان تقسیم کرد :

الف - آنهاییکه بنحوی از انحاء در پیوستن و متابولیسم میانجی شیمیائی اعصاب آدرنرژیک یعنی نورآدرنالین دخالت می‌کنند مانند :

آلفامتیل دوپا (که با سکانیسم رقابتی بادوپا مانع سنتز نورآدرنالین می‌شود لذا اثر گشاد کننده عروقی دارد) - تعدادی از داروهای سمپاتومیتمیک مانند آمفتامین - افدرین - آدرنوکسین - مغنترسین - فنیل پروپانولامین - تیرامین که بسبب تحریک تخلیه نورآدرنالین از انتهای اعصاب سمپاتیک موجب تنگ شدن عروق می‌شوند. عده دیگر مانند گوانتیدین - رزپین - آژسالیسین - سیروزین گوپین و برتیلیوم که بعلت تخلیه کامل نورآدرنالین از انتهای اعصاب سمپاتیک و جلوگیری از جذب مجدد آن بتوسط عصب موجب گشاد شدن عروق می‌شوند. باید اضافه کرد که گوانتیدین بعلاوه از آزاد شدن نورآدرنالین بتوسط استیل کوآین در انتهای اعصاب سمپاتیک جلوگیری می‌کند (۱ و ۵).

تعدادی از داروهائی که بسبب وقفه آنزیمهای سونوآمینواکسیداز و ارتومتیل ترانسفراز اثر سمپاتومیتمیک و تنگ کننده عروق دارند مانند متاسمپاتول - متارامین - متوکسی فناسمین نافازولین و برخی دیگر مانند هیدرازین و فتالازین ها بسبب تحریک همین آنزیمها اثر سمپاتولیتیک و گشاد کننده عروق دارند.

ب - آنهاییکه اثر عروقی شان ناشی از نشستن روی گیرنده‌های آلفا و بتا است :

۱- تنگ کننده‌ها - محرک گیرنده های آلفا مانند : نورآدرنالین - سیکلوپنتا-ین - نافازولین - توآمینوهپتان.

محرک گیرنده‌های آلفا و بتا مانند : آدرنالین - پروپیل هگزدرین - فنیل اتانولامین - فنیافرین . مسددهای بتا (مانند دی کلروایزوپروترنول - پروتالول - پروپرانولول) موجب انسداد اثر آدرنالین در روی گیرنده‌های عروقی بتا می‌شوند.

۲- گشاد کننده‌ها : سمپاتومیتمیک‌های مسدد گیرنده‌های عروقی آلفا مانند : ارگوتامین و دی هیدروارگوتامین - دی هیدروارگوتوکسین - فنتولاسین - تولازولین - دی بناسمین - دیبوزان - هیدرازین و فتالازین - گوانتیدین .

سمپاتومیتمیک‌های محرک گیرنده‌های عروقی بتا مانند : ایزوپروترنول - پروتوکیلول - ایزوکسوپرین - نیلیدرین .

چهارم - داروهای عروقی که مستقیماً روی گیرنده‌های عضلات صاف جدار عروق مستقل از گیرنده‌های عصبی خود کارا اثر می‌نمایند . مهم‌ترین داروها (بغیر از هیستامین و

آنتی هیستامینیک و سروتونین و آنتی سروتونین ها که گیرنده های اختصاصی دارند) عبارتند از :

۱- تنگ کننده ها : ارگونوین - هیدراستین - آنژیوتنسن - باریم - وازوپرسین - وازوتوسین - اوکتاپرسین .

۲- گشاد کننده ها : نیتريت ها - پاپاورین - تئوفیلین - آدنوزین - اسیدنیکوتی نیک - الکال نیکوتی نیک - بنزوات بنزیل - برادی کینین .

چنانچه در تقسیم بندی بالا ملاحظه میشود محل اثر برخی از داروی عروقی بیشتر از یک نقطه است مانند رزپین و دی هیدروارگو توکسین و هیدرلازین ها و هیدراستین که دارای اثر مرکزی و محیطی میباشند . گوانتیدین نیز حداقل دارای دو مکانیسم اثر و دو محل اثر است .

سجل اثر داروها روی قسمتهای مختلف سیستم عروقی از جدول زیر معلوم میشود .

نوع اثر	دارو	شریان کوچک	سویرگ	ورید کوچک
تنگ کننده عروق	کاتکولامین ها آنژیوتنسن اوکتاپرسین	+	+	+
گشاد کننده عروق	نیتريت ها الکل نیکوتینیک سمپاتولیتیک ها برادی کینین	+	+	+
دوجهته	استیل کولین هیستامین سروتونین	+	+	+

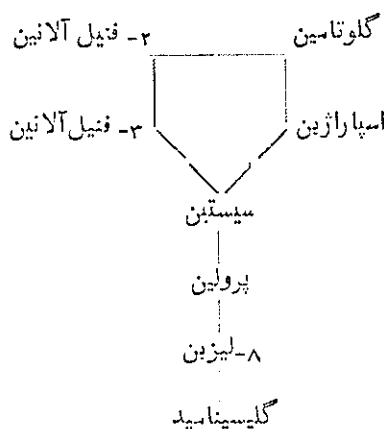
نتایج عملی - در استعمال داروهای عروقی با محل اثر مختلف در بیماریهای دستگاه گردش خون (افزایش فشار شریانی - سندرم های عروقی) باید به اثرات جانبی و نامطلوبیکه در سایر اعمال عصبی مرکزی و خود کار میتواند احتمالا داشته باشند نیز توجه قبلی و کافی مبذول داشت مانند : اثر نامطلوب رزپین در زخم معده - اثر نامطلوب هکزا ستونیوم و سایر فالچ عقده ایها در تولید هیپوتانسیون ایستاده ، فلج روده و احتباس ادرار - اثر نامطلوب نیتريت ها

در روی عروق عمومی (طغیان نیتريتوئید).

بمنظور پیدا کردن داروی تنگ کننده عروقی با حداقل اثرات جانبی از ملکول وازوپرسین طبیعی نوروهیپوفیز خوک با تغییر اسیدهای مواضع ۲ و ۳ و ۸ آن پولی پپتید های آنالوگ صناعی تهیه کرده اند که نسبت اثر عروقی به کلیوی آنها چند برابر وازوپرسین طبیعی خوک است (که این نسبت در آن معادل یک است) مانند: اوکتاپرسین (۲ و ۳ - فنیل آلانین - ۸ لیزین) - اورنی پرسین (۲ و ۳ فنیل آلانین - اورنی تین) - و فنورسیتوسین (۲ فنیل آلانین - ۳ ایزولوسین - ۸ اورنی تین) که نسبت فوق در آنها به ترتیب ۲/۷ و ۶/۹ و ۲۱/۸ میباشد. یعنی در ساده آخری تقریباً اثر ضد مدر در مقابل اثر تنگ کننده عروقی هیچ است (۲).

اوکتاپرسین را که بر سبنای تجربیات مذکور در سطور قبل معلوم شده اثر انتخابی آن در روی وریدهاست در موارد زیر با ترجیح نسبت به داروهای عروقی دیگر مانند آدرنالین و آنژیوتنسنین بکار میبرند (۳):

شمای ملکول اوکتاپرسین (PLV₂)



اثر هموستاتیک این دارو نسبت به وزن ملکولی ۱۰ برابر آدرنالین و ۵ برابر وازوپرسین طبیعی است در حالیکه فاقد اثرات نامطلوب آدرنالین (افزایش فشار شریانی - تاکیکاردی - واکنش پر خونی موضعی) و وازوپرسین طبیعی (ضد مدر - تغییرات الکتروکاردیوگرام) است. بویژه که بشکل محلول خیلی رقیق و بطریق تزریق انتشاری بکار میرود.

۱) دوام اثر بیجسی موضعی - آدرنالین بعلت اثر ضاعف شریانی وریدی موجب ایسکمی

نامهای اورنی پرسین و فنورسیتوسین بر مبنای آمینواسیدهای مشکل این داروها بتوسط نویسنده این مقاله بعنوان نام رسمی دارو وضع و پیشنهاد شده است.

و آنوکسی موضعی میشود و حال آنکه اوکتاپرسین آنوکسی موضعی کمتری میدهد. بدین منظور آنرا به نسبت ۱۰ واحد در ۱۰ سانتی متر محلول لیدوکائین ۱ درصد بکار میبرند.

۲) جلوگیری از خونرویهای منتشر در اعمال جراحی مهبل و پرینه بطریق انفیلتراسیون محلول ۵ واحد در ۱۰ سانتی متر مکعب سرم نمکی ایزوتونیک.

۳) در شوکهای تجربی با استعمال اوکتاپرسین مشاهده شده که مدت زندگی بیشتر از نورآدرنالین و آنژیوتنسین است، چه نورآدرنالین موجب ایسکمی مویرگها میشود و آنژیوتنسین نیز گرچه گردش مویرگی را بهتر میکند ولی چون تنوس و ریدی کم است لذا موجب افزایش رکود خون میشود درحالیکه اوکتاپرسین بسبب افزایش تنوس و ریدی و بهتر کردن گردش مویرگی، شرایط گردش خون در عروق میکروسکپی را رضایتبخش کرده برگشت خون و ریدی را بقلب بهتر مینماید.

۴) برای گرفتن خون زیادتر از حیوانات کشتارگاه تزریق اوکتاپرسین بسبب انقباض ششید مخزن خونی (طحال) اثر بیشتری دارد.

References

- 1- Comroe, J.H.: The mechanism of action of some drugs on the sympathetic nervous system, *Physiol. Phys.* 1:10, 1963.
- 2- Hochuli, E., Kaser, O.: L'octapressine, hémostatique local, *Triangle*, V, 8:363, 1962.
- 3- Rudinger, J.: Oxytocin, Vasopressin and other structural analogues Pergamon Press, 1964.
- 4- Sawyer, W.H.: Neurohypophyseal hormones, *Pharmacol. Rev.* 13, 2:225, 1961.
- 5- Second catecholamin symposium, Modification of synaptic function *Pharmacol. Rev.* 18, 1:541-641, 1966.
- 6- Triangle, editorial: Du lieu d'action des vaso - constricteurs sur les vaisseaux de la microcirculation, 7, 2:77, 1965.