

## محل اثر انتخابی انواع داروهای عروقی\*

مقدّمه - یکی از هدفهای تحقیقات فارماکودینامیک در عصر حاضر سعی در افزایش اثر انتخابی داروها از نظر مورد استعمال در پزشکی است. منظور از اثر انتخابی یک دارو اثر اختصاصی مطلوب آن در درمان یک پدیده برضی در مقابل اثرات نامطلوب و جانبی است. مثلاً اثر انتخابی بلادن و آنتی کولینرژیکهای مصنوعی در درمان زخم‌های پیتیک کاهش ترشح شیره معده است و حال آنکه توأم با این اثر اثرات نامطلوب و جانبی مانند خشکی دهان و تاکیکاراندی عارض می‌شود. اثر انتخابی مطلوب اوسیتیوپین تحریک و تقویت اتفاقات رحم است و اثرات نامطلوب آن در روی حرکات دودی روده است. واژوپسین دارای دو خاصیت اصلی عروقی (تنگ کردن عروق وافرایش فشار شریانی) و کلیوی (دفع آب آزاد از لوله‌های پیچیده دور) است ولی با تغییر آسمینوآسیدهای موضع ۲ و آن موفق به مستلزم مشتقانی با اثر انتخابی عروقی زیاد و اثر کلیوی کم یا هیچ شده‌اند (۲ و ۳ و ۶).

### طرق تجربی

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

- ۱- اندازه‌گیری 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 ترسو الکتریک) یا مجزا از خارج از بدن (پا - گوش - کلیه - طحال - قلب) تحت جریان مصنوعی خون یا محلول رینگرانول با فشار ثابت و بتوسط ابزارهای مختلف (طریقه الکترو مغناطیسی وغیره).
- ۳- تعیین تغییرات حجم اعضاء (طحال - کلیه) (پلتیسمو گرافی).

۴- مشاهده مستقیم زیرمیکروسکوپ تغییرات قطر عروق و سرعت گردش خون در عروق میکرسكپی (شریانهای کوچک - مویر گها - وریدهای کوچک ریه - بزانتر - پرده‌بین 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

\*\* - قسمی از این مقاله در جلسه کنفرانس‌های دو هفته‌گی بخش طب تجربی ایراد گردید.

داروها در نقاط مختلف سیستم عصبی وازوپوتور و نواحی مختلف سیستم عروقی طرق تجربی زیر پذکار میروند :

**ب)** برای تحقیق بحل اثربیک داروی مجهول روی سیستم عصبی عروق طرق تجربی مذکور در بالا را پس از اجرای طرق فیزیولوژیک و فارماکولوژیک زیر تکرار میکنیم :

قطع عرضی نخاع حیوان - قطع اعصاب اسپلانکنیک و واگ - برداشتن غدد مدولوی سورنال - تزریق داروهای فالج عقدہ ای (نیکوتین - اسپارتین) - تزریق داروهای کولینرژیک (ازرین) و آنتی کولینرژیک (آترپین) - تزریق داروهای سمناتومیمتیک (آدرنالین - نورادرنالین) - تزریق داروهای سمناتولایتیک و آدنرولیتیک (دی هیدرووارگوتامین - فنتولامین - دی کلرو - ایزوپروترنول) و سرانجام تزریق داروهای واکولوتروپ (پاپاورین - کلرورباریم).

بطرق فوق اگر پس از قطع نخاع یا اعصاب و اگوسمپاتیک اثر عروقی دارو ازین رفت دلیل این است که بحل اثر دارو در سراسر اگر پاراسمپاتیک و سمنپاتیک است (هیپوتالاموس - کف بطن چهارم - شاخهای جانبی نخاع پشتی کمری و عجزی). ازین رفت اثر دارو پس از درآوردن غدد مدولوی سورنال دلیل اثر دارو ازراه ترشح کاتکولا مین های فوق کلیوی است. بهمین نحو با باقیماندن یا ازین رفت اثر عروقی پس از استعمال داروهای عصبی خود کار و عروقی مستقیم، اثر دارو بترتیب در عقدہ های عصبی خود کار سیناپس های پس عقدہ ای و یا گیرنده های غیر عصبی جدا عروقی معلوم میشود.

**ج)** اما برای تحقیق اثر یک دارو در قسمتهای مختلف سیستم عروقی (شریانها - مویر گها - وریدها) با توجه به تقسیم بندی هیستوفیزیولوژیک فولکو در سال ۱۹۵۹ برای عروق (۶) (شریانهای کوچک یا عروق مقاومت - مویر گها یا عروق تبادل - وریدهای کوچک یا عروق ظرفیت) طرق زیر پذکار میروند :

- ثبت تأثیرات شدت جریان خون عضو و تغییرات حجم آن [طریقه ملاندر(۷)]  
با این ترتیب تغییرشدت جریان نشانه تغییر قطر شریانهای کوچک و تغییر حجم عضو پیشتر سینه تغییر قطر وریدهای کوچک سییاشد. عبارت دیگر اگر تحت اثر تزریق یک داروی تنگ کننده عروق وینابراین بالابرنده فشار شریانی شدت جریان و حجم یک اندازه کاهش یافتد دلیل آنست که این دارو روی عروق مقاومت (شریانهای کوچک) و ظرفیت (وریدهای کوچک) هرد و اثر کرده است و اگر نقصان حجم پیشتر و با دوام تراز نقصان شدت جریان بود میتوان نتیجه گرفت که اثرانتخابی دارو روی عروق ظرفیت است و اگر شدت جریان پیشتر از حجم کاهش یافت دلیل اثرانتخابی دارو روی عروق مقاومت است.

۲- اندازه گیری مدت دوام بیophysی موضعی حاصل از تزریق محلول پروکائین نیم درصد درخواست گرده 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 استریکنین در موش مفید کوچک پس از اضافه کردن مقادیر مختلف داروی عروقی به محلول فوق.

افزایش مدت در دو طریقه فوق دلیل اثر انتخابی داروی ورد آزایش در روی مویرگها وریدهاست.

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

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

**تفصیل بندی** - برینای تجربیات فوق داروهای عروقی عمومی را از نظر محل اثربیتوان به چهار گروه بزرگ تقسیم کرد : مرکزی - عقدہ ای - پس عقدہ ای - عروقی مستقیم (باید دانست اثربخشی داروها روی عروق عمومی باعروف میوکارد وریه و باغز بسبب خصوصیات هیستوفیزیولوژیک و خود مختاری نسبی همودینامیک این اعضاء اختلاف دارد).

**اول - داروهای عروقی مرکزی** (مؤثر روی مراکز عصبی خودکار در دستگاه عصبی مرکزی) :

۱- تنگ کننده ها (که موجب تحریک کسر کر تنگ کننده عروقی در پیاز میشوند) مانند: کائین - پن ترازوول - استریکنین - اصلاح آمنیاک - هیدراتسین.

۲- گشاد کننده ها : رزپین (محرك مرکز پاراسمهپاتیک هیپوتالاموس) - گی (مضغ عروقی واژه موتور پیازی) - هیدرالازین ها و دی هیدرووارگوتوكسین (محرك مرکز گشاد کننده عروقی در پیاز) .

**دوم - داروهای عروقی عقدہ ای** (مؤثر روی سیناپسه ای پس عقدہ ای) مانند: نیکوتین و اسپارتنین - تترا اتیل آبونیوم و هگرامتونیوم (که موجب انبساط عروق میشوند).

**سوم - داروهای عروقی پس عقدہ ای** (مؤثر روی سیناپسه ای پس عقدہ ای اعصاب پاراسمهپاتیک و سمهپاتیک) که آنها را بد و گروه فرعی کولینزیک (مؤثر روی سیناپسه ای پس-

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

**الف - آنهاییکه بنحوی ازانحاء دریبوستز و متا بلیسم میانجی شیمیائی اعصاب آدرنرژیک**  
یعنی نورآدرنالین دخالت میکنند مانند:

آلفارتیل دوپا (که با سکانیسم رقابتی بادوپا مانع سنتز نورآدرنالین میشود لذا اثر گشاد کننده عروقی دارد) - تعدادی از داروهای سمپاتومیمتیک مانند آمفتامین - افردین - آدرنوفکسین - مفنترمین . فنیل پروپانولاین - تیرامین که بسبب تحریک تخلیه نورآدرنالین ازانهای اعصاب سمپاتیک موجب تنگ شدن عروق میشوند. عده دیگر مانند گوانتیدین - رزربین - آزمالیسین - سیروزین گواهین و برتریلیوم که بعلت تخلیه کامل نورآدرنالین ازانهای اعصاب سمپاتیک و جلوگیری از جذب مجدد آن بتوسط عصب موجب گشاد شدن عروق میشوند. باید اخفاک کرد که گوانتیدین بعلاوه ازآزاد شدن نورآدرنالین بتوسط استیل کواین درانهای اعصاب سمپاتیک جلوگیری میکند(۱ و ۰).

تمدادی از داروهایی که بسبب وقفه آزیمهای سونوآمینواکسیداز و ارتوستیل ترانسفراز اثر سمپاتومیمتیک و تنگ کننده عروق دارند مانند بتاسمپاتول - متارامین - متوكسی فتامین نافازولین و برخی دیگر مانند هیدرازینوفتالازین ها بسبب تحریک همین آزیمهای اثر سمپاتولیتیک و گشاد کننده عروق دارند.

**ب - آنهاییکه اثر عروقی شان ناشی از نشستن روی گیرنده های آلفا و بتا است:**

- تنگ کننده ها - محرک گیرنده های آلفا مانند: نورآدرنالین - سیکلوبنتاپین - نافازولین - توآمینوپیتان.

محرك گیرنده های آلفا و بتا آدرنالین - پروپیل هکزدرین - فنیل اتانولامین - فنیل غرفین . مسددهای بتا (مانند دی کلروایز و پروترنول - پرونتالول - پروپرانول) موجب انسداد اثر آدرنالین در روی گیرنده های عروقی بتا میشوند.

۲- گشاد کننده ها : سمپاتومیمتیک های مسدد گیرنده های عروقی آلفا مانند: ارگوتامین و دی هیدروارگوتامین - دی هیدروارگوتوكسین - فنتولاپین - تولازولین - دی بنامین - دی بوزان - هیدرازینوفتالازین - گوانتیدین .

سمپاتومیمتیک های محرک گیرنده های عروقی بتا مانند: ایزوپروترنول - پروتونکیلول - ایزوکسوبرین - نیلیدرین .

**چهارم - داروهای عروقی که مستقیماً روی گیرنده های عضلات صاف جدار عروق مستقل از گیرنده های عصبی خود کار اثر مینمایند . بهترین داروها (بغیر از هیستامین و**

- آنتی هیستامینیک و سروتونین و آنتی سروفتونین ها که گیرنده های اختصاصی دارند) غبارتنداز:
- تنگ کننده ها : ارگونووین - هیدرستین - آزیوتیسین - باریم - وازوپرسین - وازوتوسین - اوکتاپرسین .
  - گشاد کننده ها : آیتریت ها - پاپاورین - تئوفیلین - آدنوزین - اسید نیکوتی نیک - الكل نیکوتی نیک - بنزووات بنزیل - برادی کینین .

چنانچه در تقسیم بندی بالا ملاحظه می شود محل اثر برخی از داروهی عروقی بیشتر از یک نقطه است مانند رزربین و دی هیدرووارگوتوكسین و هیدرالازین ها و هیدراتستین که دارای اثر مرکزی و مجهی طی سیاهشند. گوانتیدین نیز حداقل دارای دوسکانیسم اثر و دو محل اثر است.

محل اثر داروها روی قسمتهای مختلف سیستم عروقی از جدول زیر معلوم می شود .

نوع اثر	دارو	شریان کوچک	سویرگ	ورید کوچک
تنگ کننده عروق آزیوتیسین اوکتاپرسین	کاتکولامین ها	+ +	-- + + ++	+
گشاد کننده عروق الكل نیکوتینیک سمپاتولیتیکها برادی کینین	نیتریتها	+ + + +	+ + + +	+ + + +
دووجهه	استیل کولین هیستامین سروتونین	+ تنگ + گشاد + گشاد	+ گشاد + تنگ + تنگ	+ تنگ

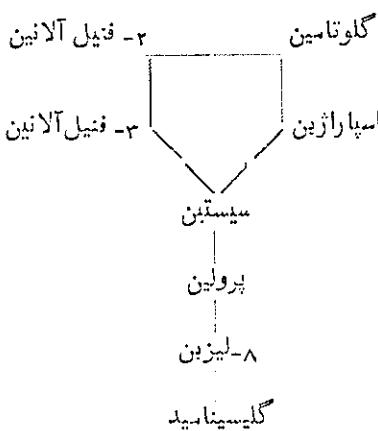
(تایج عملی) - در استعمال داروهای عروقی با محل اثر مختلف در بیماریهای دستگاه گردش خون (افزايش فشار شریانی - سندرم های عروقی) باید به اثرات جانبی و نامطلوبیکد در سایر اعمال عصبی مرکزی و خود کار میتوانند احتمالاً داشته باشند نیز توجه قبلی و کافی مبذول داشت مانند: اثرباره طلوب رزربین در رُخم معده - اثر نامطلوب هکزامتونیوم و سایر فالج عقده ایها در تولید هیپوتانسیون ایستاده ، فالج روده و احتباس ادرار - اثرباره طلوب نیتریتها

در روی عروق عمومی (طنغیان نیتریتوئید).

بمنظور پیدا کردن داروی تنگ کننده عروقی باحداقل اثرات جانبی از ملکول واژوپرسین طبیعی نوروهیپوفیز خوک با تغییر اسیدهای موضع ۲ و ۳ و ۸ آن پولی پپتید های آنالوگ صناعی تهییه کرده اند که نسبت اثر عروقی به کلیوی آنها چند برابر واژوپرسین طبیعی خوک است (که این نسبت در آن معادل یک است) مانند: اوکاپرسین (۲ و ۳ - فنیل آلانین - ۸ لیزین) - اورنی پرسین (۲ و ۳ فنیل آلانین - اورنی قین) - و فنو ریتیوسین (۲ فنیل آلانین - ۳ ابرولومین - ۸ اورنی قین) که نسبت فوق در آنها بترتیب ۷/۶ و ۹/۲ و ۲۱۸ میباشد. یعنی در ماده آخری تقریباً اثر ضد مدر در مقابل اثر تنگ کننده عروقی هیچ است (۲).

اوکتاپرسین را که بسبای تجربیات مذکور در سطح قلب معلوم شده اثرا نتھایی آن در روی ورید هاست در سوارد زدرا بر ترجیح نسبت بداروهای عروقی دیگر مانند آدرنالین و آنزیوتونین بکار بیبرند (۷):

### شمای ملکول اوکتاپرسین ( $PLV_2$ )



اثر هموستاتیک این دارو نسبت بوزن ملکولی ۱۰ برابر آدرنالین و برابر واژوپرسین طبیعی است در حالیکه فاقد اثرات نامطلوب آدرنالین (افزايش فشار شرياني - تاکیکاردي - و اکتش پرخونی موضعی) واژوپرسین طبیعی (ضد مدر - تغییرات الکترو کاردیو گرام) است. بویژه که بشکل محلول خیلی ریق و بطریق تزریق انتشاری بکار بیبرود.

۱) دواه اثربخشی موضعی - آدرنالین بعلت اثره ضاغف شربانی و ریدی موجب ایسکمی

نامهای اورنی پرسین و فنو ریتیوسین بر مبنای آمینو اسیدهای مشکل این داروها به توسط نویسنده این مقاله بعنوان نام رسمی دارو وضع و پیشنهاد شده است.

و آنکه این موضعی می‌شود و حال آنکه او کتاب پرسین آنکسی موضعی کمتری میدارد، بدین منظور آنرا به نسبت ۱ واحد در ۰.۱ سانتی متر محلول لیدوکائین در صد بکار میرند.

۲) جلوگیری از خونریزیهای منتشر در اعمال جراحی مهبل و پریته بطريق انفیلتراسیون محلول ۰ واحد در ۰.۱ سانتی متر مکعب سرم نمکی ایزوتوئنیک.

۳) در شوکهای تجربی بالاستعمال او کتاب پرسین 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 وریدی کم است لذا موجب افزایش رکود خون می‌شود درحالیکه او کتاب پرسین بسبب افزایش تنوس وریدی و بهتر کردن گردش مویرگی، شرایط گردش خون در عروق میکرستکپی را رضایت‌بخشی کرده برگشت خون وریدی را بقلوب بهتر می‌نماید.

۴) برای گرفتن خون زیادتر از حیوانات کشتارگاه تزریق او کتاب پرسین بسبب انتباخت شادید مخزن خونی (طحال) اثربخشی دارد.

### References

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