

فارمکولوژی

لیسینکات

مطابق رفرنس امتحان انترانس وزارت صحت عامه جمهوری ا.ا.

چاپ نهم



CURATIVE MEDICINE

Telegram : >>> @khu_medical

جلد اول

نویسنده گان:

Karen Whalen, Thomas A. Panavillil, Richard Finkel

مترجم:

داکتر نثار احمد ظہیر

همکاران:

داکتر محمد بہروز نوری، داکتر عصمت اللہ رسولی، داکتر شفیع اللہ راشد

فهرست مندرجات

.....	مقدمه	۱
.....	تقریظ	ب
.....	فصل ۳	۱۱
.....	سیستم عصبی خودکار	۱۱
.....	سیستم عصبی	۱۲
.....	سگنال رسانی کیمیاوی بین حجرات	۲۱
.....	انتقال سگنال ها در حجره effector	۲۶
.....	فصل ۴	۲۹
.....	اگونست های کولینرژیک	۲۹
.....	نیورون کولینرژیک	۲۹
.....	آخذه های کولینرژیک (Cholinoreceptors)	۳۳
.....	اگونست های کولینرژیک با تاثیرات مستقیم (Direct-acting cholinergic agonists)	۳۷
.....	اگونست های کولینرژیک با تاثیرات غیر مستقیم	۴۴
.....	اگونست های کولینرژیک با تاثیرات غیر مستقیم	۴۹
.....	توکسیکولوژی ادویه انتی کولین استراز	۵۱
.....	فصل ۵	۵۳
.....	انتاگونست های کولینرژیک	۵۳
.....	ادویه انتی موسکارینیک (Antimuscarinic agents)	۵۴
.....	بلاک کننده های گانگلیونیک Ganglionic blockers	۶۳
.....	ادویه بلاک کننده عصبی عضلی (Neuromuscular-blocking agents)	۶۵

۷۵	فصل ۶.....
 اگونیست های ادرنرژیک
۷۶.....	The adrenergic neuron نیورون ادرنرژیک
۸۵..... خصوصیات اگونیست های ادرنرژیک
۸۹..... اگونیست های ادرنرژیک با تاثیر مستقیم (Direct-acting adrenergic agonists)
۱۰۳..... Indirect-acting adrenergic agonists اگونیست های ادرنرژیک با تاثیرات غیر مستقیم
۱۰۵..... اگونیست های ادرنرژیک با تاثیرات مختلط (Mixed-action adrenergic agonists)
۱۰۹.....	فصل ۸.....
۱۰۹..... دواهای موثر در امراض استحالوی دماغی
۱۰۹..... انتقال سیالات عصبی در CNS
۱۱۴..... Neurodegenerative امراض
۱۱۴..... Parkinson مرض
۱۱۶..... Parkinson دواهای مورد استفاده در بیماری
۱۲۷..... Alzheimer دواهای مورد استعمال در مریضی
۱۲۹..... Multiple sclersis دواهای مورد استعمال در
۱۳۰..... Amyotrophic lateral sclerosis دواهای موثر در
۱۳۱.....	فصل ۱۶.....
۱۳۱..... تحریک کننده های CNS
۱۳۲..... Psychomotor محرک های
۱۴۵.....	فصل ۲۰.....
۱۴۵..... دواهای ضد اریتمیا
۱۵۰..... دواهای ضد اریتمیا کلاس I

۱۵۸.....	دوای ضد اریتمیا کلاس II
۱۵۹.....	دوای ضد اریتمیای کلاس III
۱۶۳.....	دوای ضد اریتمیای کلاس IV
۱۶۴.....	سایر دوای ضد اریتمیا
۱۶۷.....	فصل ۲۱.....
۱۶۷.....	دوای ضد خناق صدر
۱۶۹.....	انواع خناق صدی
۱۷۲.....	ستراتیژی های تداوی خناق ثابت صدی
۱۷۳.....	بیتا ادوینیرجیک بلاکرها
۱۷۴.....	بلاک کننده گان چینل کلسیم
۱۷۶.....	نایتريت های عضوی
۱۷۹.....	بلاک کننده چینل سودیم
۱۸۱.....	فصل ۲۹.....
۱۸۱.....	اختلالات سیستم تنفسی
۱۸۳.....	دوای معمول در تداوی استما
۱۸۷.....	دوای مکمل در تداوی استما
۱۹۱.....	دوای مورد استفاده در COPD
۱۹۳.....	تخنیک انهلر
۱۹۴.....	دوای مورد استعمال در تداوی Allergic Rhinitis
۱۹۷.....	دوای موثر در تداوی سرفه
۱۹۹.....	فصل ۳۰.....
۱۹۹.....	دوای ضد هستامین
۲۰۳.....	دوای انتی هستامین آخذه های H ₁

فارمکولوژی

فهرست مندرجات

۲۱۰.....	بلاک کنندگان اخذه های H_2 هستامین
۲۱۱.....	فصل ۳۵.....
۲۱۱.....	دوایهای مورد استعمال در اختلالات عظام
۲۱۲.....	Remodeling عظام
۲۱۳.....	Osteoporosis تداوی



CURATIVE MEDICINE

طب معالجوی

Telegram:@khu_medical

دانلود رایگان جدید ترین کتاب های طب

CURATIVE MEDICINE

Telegram : >>> @khu_medical

یونت دوم دواهای موثر بالای سیستم عصبی اتونوم

فصل ۳

سیستم عصبی خودکار

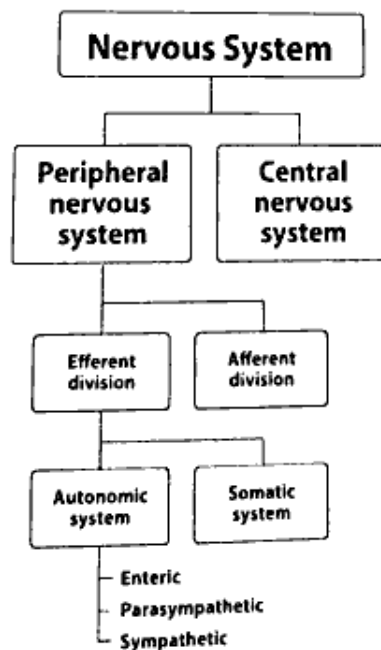
The Autonomic Nervous System

عمومیات

- سیستم عصبی خودکار به همکاری سیستم اندوکراین وظایف بدن را هماهنگ میسازد. سیستم اندوکراین از طریق هورمونهای مختلف در خون سگنالها را به انساج مورد هدف میفرستد. در مقایسه با سیستم اندوکراین، سیستم عصبی تاثیرات خود را از طریق انتقال سریع سیاله های برقی در طول الیاف عصبی که به حجرات ختم میشوند، وارد میکند.
- ادویه اتونوم به گروپ از دواهای اطلاق میشوند که وظایف سیستم عصبی خودکار را تقلید و یا تغییر دهند. این ادویه یا بخشی از سیستم عصبی خود کار را تنبیه میکنند و یا باعث نهی آن میشود.

سیستم عصبی

- سیستم عصبی به دو بخش عمده تقسیم میشود: سیستم عصبی مرکزی (CNS) و سیستم عصبی محیطی (PNS).
- سیستم عصبی مرکزی شامل دماغ و نخاع و سیستم عصبی محیطی شامل نیورونهای است که خارج از دماغ و نخاع قرار دارند (هر عصب- که به CNS داخل شود و یا از آن خارج شود). سیستم عصبی محیطی به بخش های Efferent و Afferent تقسیم میشود (شکل ۳،۱). نیورونهای efferent سگنالها را از دماغ و نخاع به انساج محیطی و نیورونهای afferent معلومات را از محیط به CNS انتقال میدهند.
- نیورونهای afferent معلومات حسی را انتقال میدهند تا وظیفه بخش efferent را از طریق قوس های عکسوی (reflex arcs) و یا طرق عصبی تنظیم کنند و در نتیجه یک عمل عکسوی ایجاد میشود.



شکل ۳،۱: تنظیم سیستم عصبی

الف. بخش های وظیفوی در سیستم عصبی

- بخش efferent سیستم عصبی محیطی به دو بخش عمده وظیفوی تقسیم میشود: سیستم خودکار و سیستم سوماتیک.
- نیورونهای سوماتیک در کنترل ارادی وظایف مثل تقلص عضلات اسکلتی رول ایفا میکند. برعکس سیستم خودکار نیازمندی های روزمره و حیاتی وظایف بدن را بدون اشتراک شعوری ذهن بشکل غیر ارادی تنظیم میکند. با در نظرداشت طبیعت غیرارادی و وظایف سیستم خودکار، این سیستم بنام های سیستم اعصاب حشوی (visceral)، Vegetative و غیر ارادی نیز یاد میشود. سیستم عصبی خودکار از نیورونهای efferent متشکل شده که عضلات ملسا احشا، عضله قلب، اوعیه و غدوات اگزوکراین را تعصیب میکنند و در نتیجه هضم غذا، دهانه قلبی، جریان خون و ترشحات غدوی را کنترل میکنند.

ب. آناتومی سیستم عصبی خودکار

۱. نیورونهای efferent: سیاله های عصبی از سیستم عصبی مرکزی توسط دو نوع نیورونهای سیستم خودکار به اعضای مورد هدف منتقل میشوند: نیورونهای Preganglionic و نیورونهای Postganglionic (شکل ۳،۲). جسم حجروی حجره عصبی ابتدایی، نیورون Preganglionic در CNS موقعیت دارد. نیورونهای preganglionic از brainstem یا نخاع خارج شده و اتصال synaptic را در ganglia میسازد (ganglia تجمع اجسام حجروی عصبی نیورونهاست که در سیستم عصبی محیطی موقعیت داشته باشند). Ganglia به حیث ایستگاه تقویتی بین نیورونهای preganglionic و

حجره عصبی دوم (postganglionic) عمل میکند. جسم حجروی نیورون postganglionic در گانگلیون قرار دارد. این حجرات بدون میالین هستند و در اعضای effector مثل عضلات ملسا احشاف عضله قلب و غدوات اکزوکراین ختم میشوند.

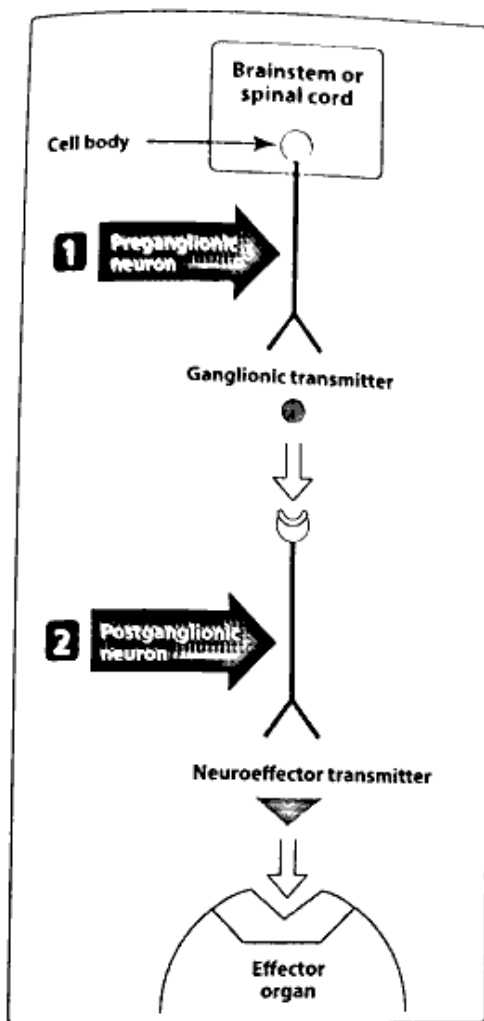
۲. نیورونهای afferent: نیورونهای afferent سیستم عصبی خودکار در تنظیم رفلکس های این سیستم (بطور مثال حس کردن فشار در جیب کروتید و قوس ابهر) و در ارسال سگنالها به CNS رول دارد (تا شعبه efferent را تحت تاثیر قرار دهد و در نتیجه پاسخ ایجاد شود).

۳. نیورونهای سمپاتیک: بخش efferent سیستم عصبی خودکار به شعبات عصبی سمپاتیک، پاراسمپاتیک و معایی (Enteric) تقسیم شده است (شکل ۱، ۳). از نظر اناتومی نیورونهای سمپاتیک و پاراسمپاتیک منشا CNS داشته و از دو ناحیه متفاوت نخاع خارج میشوند. نیورونهای preganglionic سیستم سمپاتیک از نواحی صدری و قطنی (T1 الی L2) نخاع منشا میگیرند و در دو زنجیر طناب مانند ganglia ساینپس میسازند و بصورت موازی در دو طرف نخاع سیر میکنند. نیورونهای preganglionic در مقایسه با نیورونهای postganglionic کوتاه تر اند. اکسونهای نیورونهای postganglionic از این ganglia تا انساجیکه توسط اینها تعصیب و تنظیم میشوند ادامه دارد. در بیشتر واقعات نهايات عصبی preganglionic سیستم عصبی سمپاتیک شعبات زیادی دارد که باعث ارتباط یک نیورون preganglionic با چندین نیورون postganglionic میشود. این تنظیمات باعث میشود که چندین عضو بصورت همزمان فعال شوند. (نوت: قسمت میدولای غده ادرنال همانند ganglia سمپاتیک، فایبر

های preganglionic را از سیستم سمپاتیک دریافت میکند. قسمت میدولای غده ادرنال در جواب به تنبه استایل کولین، اپی نفرین و مقادیر کمتر نوراپی نفرین را مستقیماً به جریان خون ترشح میکند).

۴. نیورنهای پاراسمپاتیک: الیاف preganglionic پاراسمپاتیک از زوج قحفی III (Occulomotor)، زوج قحفی VII (Facial)، زوج قحفی IX (glossopharyngeal) و زوج قحفی X (vagus) و ناحیه عجزی (S2 تا S4) نخاع منشا میگیرند و در ganglia نزدیک یا داخل اعضا ساینپس میسازند. (نوت: عصب واگوس ۹۰٪ الیاف پاراسمپاتیک پری گانگلیونیک را در عضویت تشکیل داده است. نیورنهای پوستگانگلیونیک این عصب اکثر اعضای داخل صدر و بطن را تعصیب میکند). بناءً در مقایسه با سیستم سمپاتیک الیاف preganglionic طولانی و الیاف postganglionic کوتاه تر اند. در اکثر حالات ارتباط بین نیورنهای پری گانگلیونیک و پوستگانگلیونیک یک به یک است و این سبب میشود تا این سیستم بصورت مجزا جواب میدهد.

۵. نیورنهای معایی (Enteric): سیستم عصبی معایی بخش سوم از سیستم عصبی خودکار است. این سیستم مجموعه از الیاف عصبی است که طرق معدی معایی، پانکراس و کیسه صفرا را تعصیب میکند و در حقیقت "دماغ امعا" را تشکیل میدهد. این سیستم وظیفه مستقل از سیستم عصبی مرکزی دارد و حرکات، افرازات اکزوکراین و اندوکراین و جریان خون طرق معدی معایی را کنترل میکند. وظایف طرق معدی معایی توسط هر دو سیستم عصبی سمپاتیک و پاراسمپاتیک تنظیم میشود.



شکل ۳،۲: نیورون های مرسله سیستم عصبی اتونوم

ج.وظایف سیستم عصبی سمپاتیک

سیستم سمپاتیک علاوه از اینکه تا حدی بصورت متواتر فعال است، این سیستم وظایف تنظیم در جواب به حالات stressful مثل ترضیف ترس، هایپوگلیسمی، سردی و ورزش را نیز به عهده دارد.

۱. تاثیرات ناشی از تنبیه سیستم سمپاتیک: تاثیرات سمپاتیک عبارت از افزایش ضربان قلب و فشار خون، متحرک کردن ذخایر انرژی بدن، افزایش جریان خون به عضلات اسکلتی و قلب، کاهش جریان خون از جلد و اعضای داخلی. تنبیه سمپاتیک باعث توسع حدقه ها و

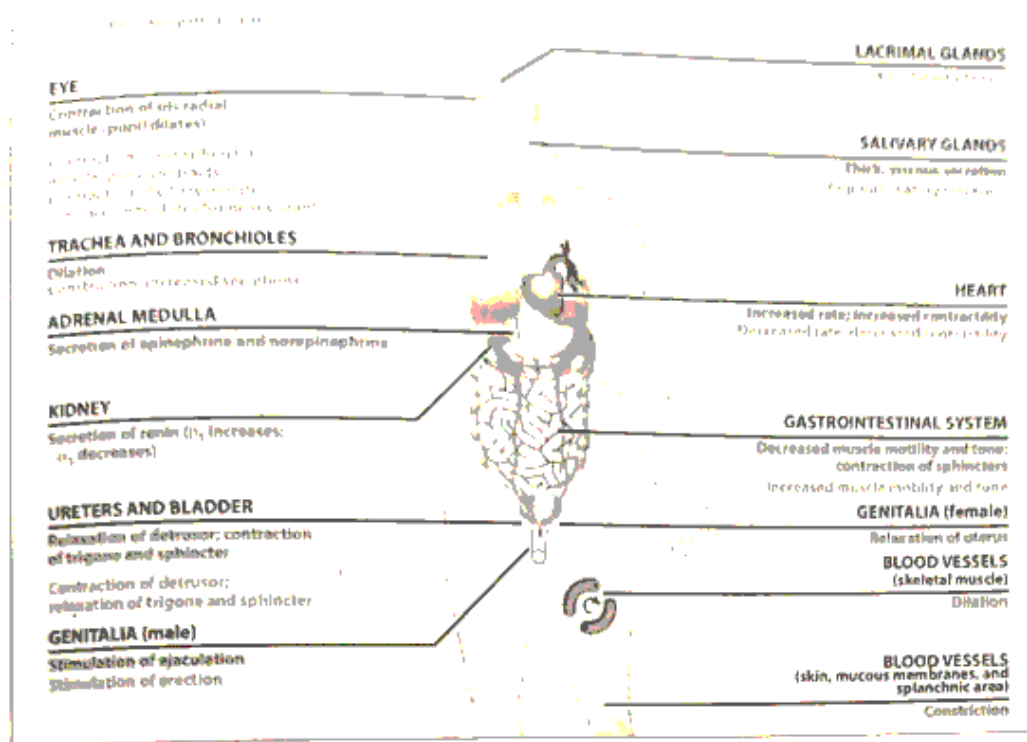
برانشیول ها میشود. همچنان حرکات معدی معایی و وظایف مثانه و اعضای جنسی را نیز متاثر میسازد.

۲. پاسخ جنگ یا گریز (Fight-or-flight response): تغییراتی که توسط عضویت در جریان حالات عاجل تجربه میشود بنام پاسخ جنگ یا گریز یاد میشود (شکل ۳،۴). این عکس العمل ها توسط فعال شدن مستقیم سمپاتیک اعضای effector و تنبیه میدولای ادرنال (آزاد شدن

اپی نفرین و مقادیر کم نور اپی نفرین) آغاز میشود. هورمونهای که توسط غده ادرنال آزاد میشوند مستقیماً وارد جریان خون شده و در اعضای که حاوی آخذه های ادرنرجیک اند، پاسخ را ایجاد میکنند. سیستم عصبی سمپاتیک به حیث یک واحد عمل میکند مثلاً در جریان ورزش شدید و یا در عکس العمل به ترس فعال میشود. این سیستم با توزیع منتشر الیاف پوستگانگلیونیک در فعالیت های فزیولوژیک متعدد دخیل است. اگرچه این سیستم برای حیات ضروری نیست، اما یک سیستم مهم است که بدن را برای مقابله با شرایط ناگوار و غیر منتظره آماده میسازد.

د.وظایف سیستم عصبی پاراسمپاتیک

- سیستم پاراسمپاتیک در تامین هومیوستازس بدن رول مهم دارد. این سیستم برای حیات ضروری است چون وظایف اساسی عضویت مثل هضم و اطراح مواد اضافی را تامین میکند. بخش پاراسمپاتیک معمولاً در مقابل و یا توازن سیستم سمپاتیک عمل میکند و در حالات استراحت و هضم (rest and digest) در مقایسه با سیستم سمپاتیک برجسته تر است. سیستم پاراسمپاتیک هیچگاه به حیث یک سیستم کامل واحد عمل نمیکند. در صورتیکه بصورت واحد عمل میکرد در آنصورت باعث تولید اعراض وسیع نامطلوب مثل تبول و تغوط غیرارادی میگردد. در عوض الیاف پاراسمپاتیک که اعضای مخصوص مثل امعا، قلب یا چشم را تعصیب میکنند بصورت مجزا فعال میشوند.



شکل ۳،۳: اثرات سمپاتیك و پاراسمپاتیك بالای ارگان های هدف

همه رول سیستم عصبی مرکزی در کنترل وظایف سیستم خودکار

- اگرچه سیستم عصبی خودکار یک سیستم حرکی است، این سیستم به بخش ورودی حسی از ساختمان های محیطی نیاز دارد تا معلومات لازم را نظر به شرایط بدن تهیه کند. این فیدبک توسط سیاله های afferent که از احشا و سایر ساختمانهای تعصیب شده توسط سیستم خودکار منشا میگیرند، فراهم میشود. این سیاله ها به سمت یکتعداد مراکز در سیستم عصبی مرکزی مثل هایپوتلاموس، medulla oblongata و نخاع حرکت میکنند این مراکز از طریق ارسال سیاله های efferent reflex از طریق سیستم عصبی خودکار در مقابل تنبهاات جواب میدهند.

۱. قوس های عکسوی (Reflex arcs): اکثر سیاله های afferent

بصورت غیر ارادی به پاسخهای عکسوی منجر میشوند. بطور مثال در صورت سقوط فشار خون نیورونهای حساس در برابر فشار (baroreceptor) ها در قلب، ورید اجوف، قوس ابهر و جیب کروتید) باعث ارسال سیاله های محدود به مراکز قلبی و عایی در دماغ میشوند. در نتیجه یک پاسخ عکسوی بشکل ازدیاد دهانه سمپاتیک به قلب و اوعیه و کاهش دهانه پاراسمپاتیک به قلب ایجاد میشود، که منجر به افزایش جبرانی در فشار خون و تکی کاردیا میشود (شکل ۳،۵). (نوت: قوس های عکسوی سیستم عصبی خودکار شامل یک بازوی حسی یا afferent و یک بازوی حرکتی یا efferent یا effector است).

۲. هیجانات و سیستم عصبی خودکار: تنبهاات که احساسات شدید مثل خشم، ترس و یا لذت را بوجود می آورند میتوانند فعالیتهای سیستم عصبی خودکار را تغییر دهند.

و. تعصیب توسط سیستم عصبی خودکار

۱. تعصیب دوگانه (Dual): اکثر اعضا در بدن توسط هر دو بخش سیستم عصبی خودکار تعصیب شده اند. به همین دلیل تعصیب پاراسمپاتیک واگوس باعث کاهش ضربان قلب و تعصیب سمپاتیک باعث ازدیاد ضربان قلب میشود. باوجود این سیستم تعصیب دوگانه، در کنترل فعالیت های یک عضو معمولاً یک سیستم برجسته میباشد. بطور مثال در قلب عصب واگوس یک فکتور عمده و برجسته برای کنترل ضربان قلب است. این انتاگونیزم از نوع دینامیک است و طوری تنظیم شده که وظایف هومیوستاتیک اعضا را کنترل کند.

۲. اعضای که تنها تعصیب سمپاتیک دارند: اگرچه اکثر انساج تعصیب دوگانه دارند، اما یکتعداد اعضا مثل میدولای ادرنال، کلیه، عضلات pilomotor و غدوات عرقیه تنها توسط سیستم سمپاتیک تعصیب میشوند.

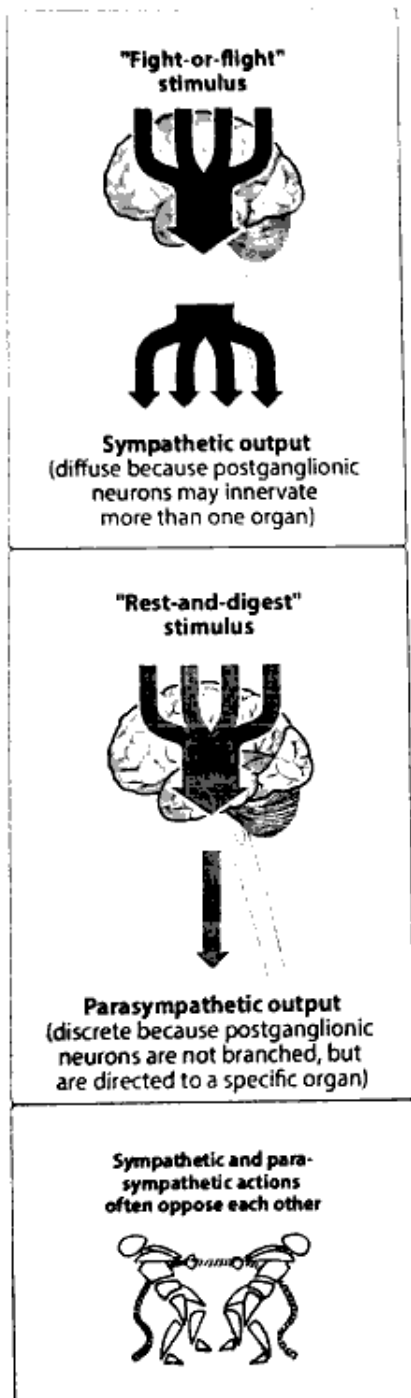
ز. سیستم عصبی جسمی یا سوماتیک

- فرق بخش efferent سیستم عصبی سوماتیک با سیستم عصبی خودکار در اینست که یک نیورون حرکی میالین دار که از سیستم عصبی مرکزی منشا میگیرد، مستقیماً به سمت عضله اسکلتی بدون وساطت گانگلیا حرکت میکند. طوریکه قبلاً نیز ذکر گردید سیستم عصبی سوماتیک بشکل ارادی کنترل میگردد در حالیکه سیستم عصبی خودکار غیر ارادی است. علاوه‌تاً پاسخ در بخش سوماتیک در مقایسه با سیستم عصبی خودکار سریعتر است.

هـ. خلاصه تفاوت ها بین اعصاب سمپاتیک، پاراسمپاتیک و حرکی

- تفاوت های عمده درموقعیت اناتومیک نیورونها منجر به تغییرات در وظایف هر بخش میشود. سیستم عصبی سمپاتیک بصورت وسیع توزیع شده، که عملاً تمام سیستم های effector در بدن را تعصیب میکند. در مقایسه توزیع بخش پاراسمپاتیک محدودتر است. الیاف preganglionic سمپاتیک نسبت به الیاف پاراسمپاتیک نفوذ وسیع دارد و با تعداد زیادی از الیاف postganglionic ساینپس میسازد.
- این نوع تنظیمات امکان discharge وسیع سیستم عصبی سمپاتیک را فراهم میسازد. بخش پاراسمپاتیک محدودتر است و ارتباطات یک به یک دارد و نیز گانگلیا آن نزدیک و یا در داخل اعضای تعصیب شده قرار دارد

و این باعث میشود تا تقسیمات آنها محدود باشد. (یک استثنا مهم در

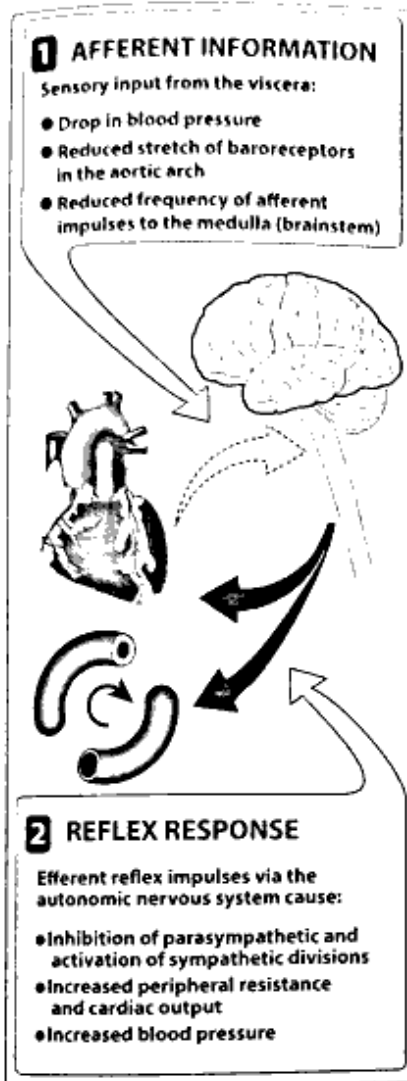


شکل ۳، ۴: اثرات تنبهاات متفاوت بالای سمپاتیک و پاراسمپاتیک

myenteric plexus وجود که در آن یک نیورون preganglionic با ۸۰۰۰ یا بیشتر فایبر postganglionic ارتباط قرار میکند). تنظیمات اناتومیک سیستم پاراسمپاتیک منجر به وظایف متفاوت این بخش میشود. سیستم عصبی سوماتیک عضلات اسکلتی را تعصیب میکند. یک اکسون عصب حرکتی سوماتیک شعبات زیادی دارد و هر شعبه آن یک فایبر عضلی را تعصیب میکند. بناءً یک نیورون حرکتی سوماتیک ممکن است ۱۰۰ فایبر عضلی را تعصیب کند. این تنظیمات باعث ایجاد یک واحد حرکتی میشود. فقدان گانگلیا و میالین دار بودن اعصاب حرکتی، باعث پاسخ سریع سیستم اعصاب سوماتیک میشود.

سگنال رسانی کیمیاوی بین حجرات

انتقال عصبی در سیستم عصبی خودکار مثالی از سگنال رسانی کیمیاوی بین حجرات است. علاوه از انتقال عصبی، انواع دیگر سگنال رسانی کیمیاوی شامل ترشح هورمونها و آزاد شدن میدیاتور های موضعی میباشد (شکل ۳،۷).



شکل ۳.۵: پاسخ قوس بارورسپتورها در مقابل فشار پایین

الف. هورمونها

- حجرات مخصوص اندوکرین هورمونها را داخل جریان خون ترشح میکنند، که بعد در سراسر بدن جریان میکند و روی حجرات مورد هدف تاثیر میکنند.

ب. میدیاتورهای موضعی

- اکثر حجرات مواد کیمیای ترشح میکنند که تاثیر موضعی بر حجرات نزدیک دارند. چون این سگنالهای کیمیای سریعاً از بین میروند بناءً داخل جریان خون نشده و در تمام بدن انتشار نمیکنند. هستامین و پروستاگلاندین ها از مثالهای میدیاتورهای موضعی هستند.

ج. نیوروترانسمیترها

- ارتباط بین خود حجرات عصبی و بین حجرات عصبی و اعضای effector، توسط آزاد شدن سگنالهای مخصوص کیمیای (نیوروترانسمیترها) از نهايات عصبی صورت میگیرد. این آزاد شدن از طریق رسیدن action potential به نهايت عصبی که منجر به دیپولرایزیشن میشود، صورت میگیرد. ازدیاد کلسیم داخل حجروی

باعث اتصال ساینپتیک ویزیکولها با غشای presynaptic و آزاد شدن محتویات آنها میشود. نیوروترانسمیترها سریعاً در synaptic cleft یا فضای ساینپس بین نیورونها منتشر میشوند و با آخذه های مخصوص در حجرات هدف Postsynaptic وصل میشوند.

۱. آخذه های غشایی: تمام نیوروترانسمیترها و اکثر هورمونها و میدیاتورهای موضعی شدیداً هایدروفیلک هستند تا غشای لیپیدی دوطبقه ای پلاسمایی حجرات target را نفوذ کنند. در عوض سگنال آنها با وصل شدن به آخذه های مخصوص در غشای سطحی حجرات target منتقل میشوند. (نوت: یک رسپتور یا آخذه عبارت از محل شناسایی یک ماده است و دارای خصوصیت وصل شونده بوده و با پروسه های مرتبط است که منجر به یک پاسخ میشود. اکثر آخذه ها پروتینی هستند.

۲. انواع نیوروترانسمیترها: اگرچه بیشتر از ۵۰ مالیکول سگنال دهنده در سیستم عصبی شناخته شده اند، نوراپی نفرین و اپی نفرین، اسیتایل کولین، دوپامین، سیروتونین، هستامین، گلوتامیت و گاما امینوبوتیریک اسید بیشتر در تاثیرات تداوی دواپی دخیل اند. هر یک از این میدیاتورهای کیمیاوی به یک فامیل مخصوص آخذه ها وصل میشوند. اسیتایل کولین و نوراپی نفرین میدیاتورهای کیمیاوی ابتدای در سیستم عصبی خودکار هستند در حالیکه نیوروترانسمیترهای متعدد در سیستم عصبی مرکزی عمل میکنند.

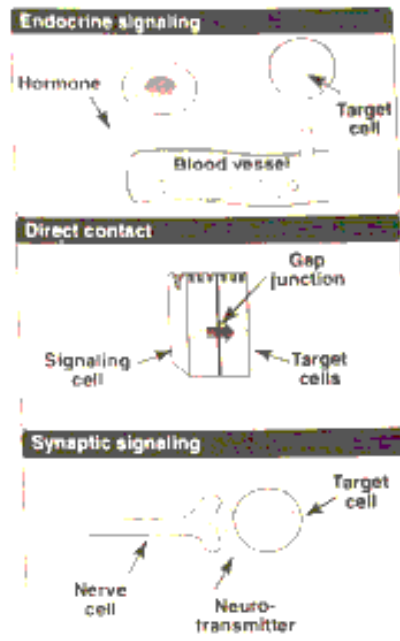
a. اسیتایل کولین: الیاف عصبی خودکار به اساس نوع نیوروترانسمیتر را که آزاد میکند به دو گروه تقسیم میشوند. اگر انتقال توسط اسیتایل کولین صورت گیرد، نیورون بنام کولینرژیک (Cholinergic) یاد میشود (شکل ۸، ۳). اسیتایل

کولین انتقال سیاله های عصبی را در ganglia خودکار در سیستم عصبی سمپاتیک و پاراسمپاتیک وساطت میکند. اسیتایل کولین یک نیوروترانسمیتر در میدولای ادرنال نیز میباشد. انتقال سیاله از نیورونهای postganglionic خودکار به اعضای effector در سیستم پاراسمپاتیک و تعداد کمی از اعضای سیستم سمپاتیک نیز با آزاد شدن اسیتایل کولین صورت میگیرد. در سیستم عصبی سوماتیک انتقال در neuromuscular junction (محل اتصال الیاف عصبی و عضلات ارادی) نیز از نوع کولینرژیک است.

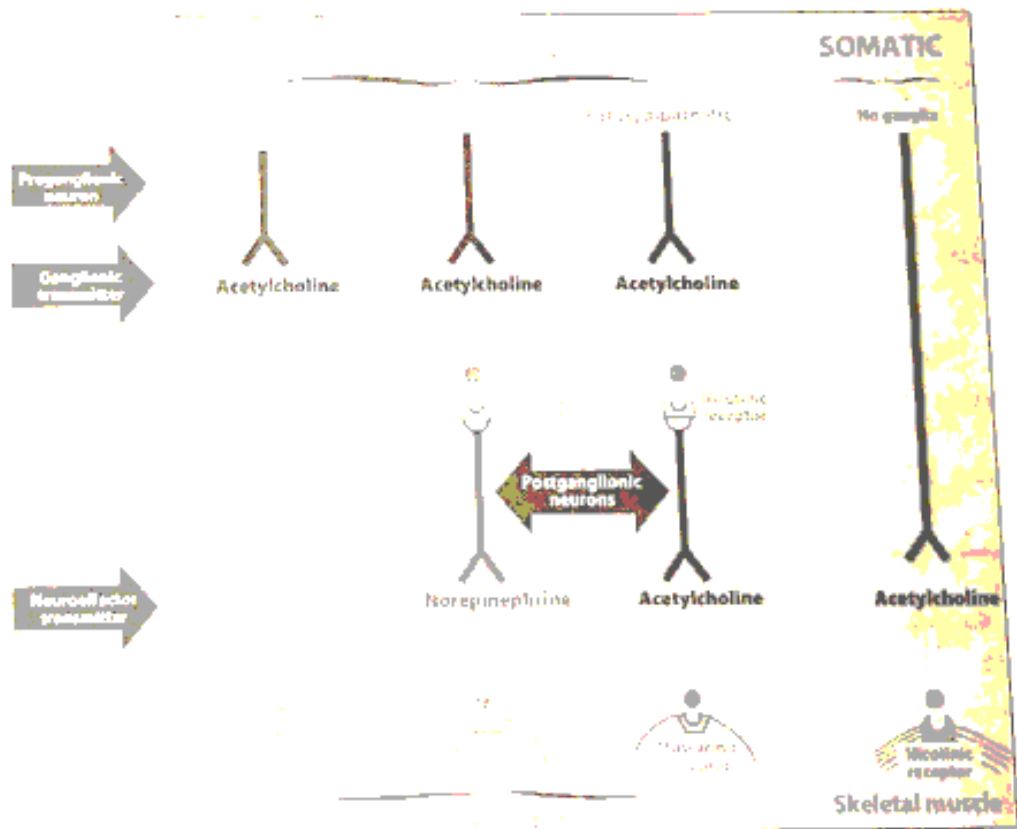
b. نوراپی نفرین و اپی نفرین: هنگامیکه نوراپی نفرین نیوروترانسمیتر باشد، الیاف بنام ادرنرژیک یاد میشوند (شکل ۳،۸). در سیستم عصبی سمپاتیک نوراپی نفرین انتقال سیاله های عصبی را از اعصاب خودکار postganglionic به اعضای effector وساطت میکند. اپی نفرین که توسط میدولای ادرنال ترشح میشود(نه نیورونهای سمپاتیک) نیز بصورت messenger کیمیاوی در اعضای effector عمل میکند. (نوت: یک تعداد کم الیاف سمپاتیک مثل آنهای که در تعلق دخیل اند، کولینرژیک اند.

	SYMPATHETIC	PARASYMPATHETIC
Sites of origin	Thoracic and lumbar region of the spinal cord (thoracolumbar)	Brain and sacral area of the spinal cord (craniosacral)
Length of fibers	Short preganglionic Long postganglionic	Long preganglionic Short postganglionic
Location of ganglia	Close to the spinal cord	Within or near effector organs
Preganglionic fiber branching	Extensive	Minimal
Distribution	Wide	Limited
Type of response	Diffuse	Discrete

شکل ۳،۶: خصوصیات سیستم عصبی سمپاتیک و پاراسمپاتیک



شکل ۳,۷: میکانیزم انتقال تنظیم کننده میان حجرات



شکل ۳,۸: خلاصه نیورون های سیستم عصبی خودکار و سوماتیک

انتقال سگنال ها در حجره effector

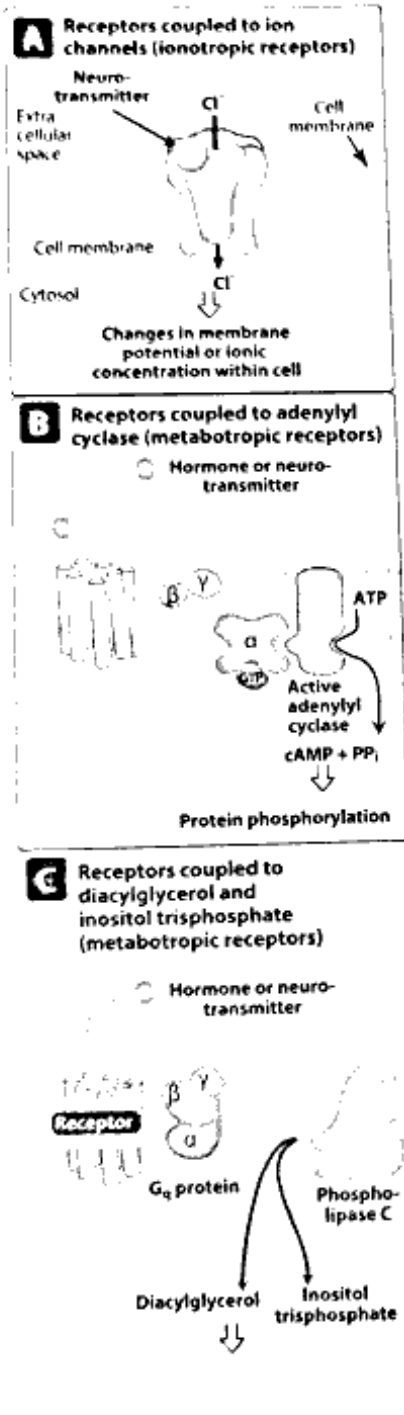
- وصل شدن میدیاتور های کیمیاوی به آخذه ها باعث فعال شدن پروسه های انزیماتیک در غشای حجروی شده که بالاخره منجر به پاسخ حجروی میشود، مثل فاسفوریلیشن پروتین های داخل حجروی و یا تغییرات در قدرت انتقال چینل های ایونی. یک نیورترانسmitter به شکل یک سگنال و یک آخذه بشکل اخذ کننده یا تشخیص دهنده سگنال عمل میکند.

- اخذه ها در حجرات effector سیستم عصبی خودکار به اساس نیوروترانسmitter ها یا هورمونهای که با آنها وصل میشوند به انواع ادرنرجیک و کولینرجیک تقسیم شده اند. اپی نفرین و نوراپی نفرین به آخذه های ادرنرجیک و اسیتایل کولین به آخذه های کولینرجیک وصل میشوند. اخذه های کولینرجیک به انواع نیکوتینیک (Nicotinic) و موسکارینیک (Muscarinic) تقسیم شده اند.

الف. آخذه های غشایی که قابلیت نفوذیه ایونها را متاثر میسازند یا آخذه های ایونوتروپیک (Ionotropic receptors)

- بعضی آخذه ها مثل آخذه های نیکوتینیک کولینرجیک Postsynaptic در حجرات عضلات اسکلتی مستقیماً به چینل های ایونی غشا وصل شده که بنام آخذه های ionotropic یاد میشوند. وصل شدن نیوروترانسmitter به آخذه های ionotropic مستقیماً قابلیت نفوذیه را متاثر میسازد (شکل 3.9A).

ب. آخذه های غشایی که به second messenger ها وصل میشوند (Metabotropic receptors)



شکل ۳،۹: مکانیزم اثرات نیوروترانسmitter

تعداد زیادی از آخذه ها بصورت مستقیم به چینل های ایونی وصل نمیشوند بلکه اتصال میدیاتور عصبی به آخذه باعث بوجود آمدن یک سلسله عکس العمل ها میشود که در نهایت پاسخ حجروی مخصوص را ایجاد میکند. مالیکولهای Second messenger به علت واقع شدن در بین original message (نیوروترانسmitter یا هورمون) و تاثیر نهایی روی حجره، به این نام یاد میشوند.

Second messenger بخشی از اتفاقاتی است که وصل شدن میدیاتور را از طریق مداخله پروتین G به پاسخ حجروی تبدیل میکند. دو Second messenger وسیعاً شناخته شده عبارت از سیستم Adenylyl cyclase و سیستم Calcium/phosphatidylinositol میباشد. (شکل 3.9B, C). آخذه های که به سیستم second messenger وصل میشوند بنام آخذه های میتابوتروپیک

(Metabotropic) یاد میشوند. آخذه های موسکارینیک و ادرنرجیک
مثالهای از آخذه های میتابوتروپیک (Metabotropic receptors)
است آخذه های موسکارینیک و ادرنرجیک مثالهای از آخذه های
metabotropic اند.

اگونیست های کولینرژیک

Cholinergic agonists

عمومیات

ادویه که بر سیستم عصبی خودکار تاثیر میکنند نظر به اینکه کدام نوع نیورون در میکانیزم آنها دخیل است، به دو گروه تقسیم شده اند. اول ادویه کولینرژیک که در آخذه های که توسط استیل کولین (ACh) فعال میشوند، تاثیر میکنند. دوم ادویه ادرنرژیک در آخذه های که توسط نوراپی نفرین و اپی نفرین فعال میشوند تاثیر میکنند. ادویه کولینرژیک و ادرنرژیک با تنبیه یا نهی کردن آخذه ها در سیستم عصبی خودکار عمل میکنند شکل (۴،۱) اگونیست های کولینرژیک را بصورت خلاصه نشان داده است.

نیورون کولینرژیک

الیاف preganglionic که در میدولای ادرنال ختم میشوند، ganglia سیستم خودکار (سمپاتیک و پاراسمپاتیک) و الیاف postganglionic بخش پاراسمپاتیک از استیل کولین به حیث نیوروترانسمیتر استفاده میکنند شکل (۴،۲). بخش postganglionic سمپاتیک غدوات عرقیه نیز از استیل کولین استفاده میکنند. علاوهً نیورونهای کولینرژیک عضلات سیستم سوماتیک را نیز تعصیب میکند و در سیستم عصبی مرکزی نیز رول مهم را ایفا میکند.

الف. انتقال سیاله عصبی در نیورونهای کولینرژیک

انتقال سیاله عصبی (Neurotransmission) در نیورونهای کولینرژیک شامل شش مرحله پی در پی است: ۱. سنتیز یا تشکل ۲. ذخیره ۳. آزادسازی ۴. اتصال ACh به آخذه ۵. تخریب نیوروترانسمیتر در synaptic cleft (مسافه بین نهايات عصبی و آخذه های همجوار آن در اعصاب و یا اعضای effector) و ۶. جذب دوباره (recycling) کولین و اسیتات (شکل ۳، ۴).

۱. سنتیز یا تشکل اسیتایل کولین: کولین از مایع خارج حجروی به سایتوپلازم نیورون کولینرژیک توسط یک انتقال دهنده وابسته به انرژی انتقال میشود که سودیم را Co transport میکند و این انتقال دهنده توسط دوی Hemicholinium نهی میشود. (نوت: کولین یک نایتروجن چهارمی دارد و چارچ مثبت دایمی دارد بناءً از غشای حجروی نمیتواند انتشار کند). جذب کولین یک مرحله محدود کننده سرعت در سنتیز اسیتایل کولین است. کولین اسیتایل ترانسفریز (choline acetyltransferase) تعامل کولین با Acetyl coenzyme A (CoA) را کتالایز میکند تا ACh (که یک ایستر است) در سایتوزول ساخته شود.

۲. ذخیره اسیتایل کولین در ویزیکل ها: اسیتایل کولین توسط پروسه انتقال فعال (Active transport) با خروج پروتونها در ویزیکل های presynaptic بسته بندی و ذخیره میشوند ویزیکل های کامل نه تنها حاوی ACh بلکه دارای adenosine triphosphate و پروتیوگلايکن نیز میباشند. انتقال همزمان از نیورونهای خودکار یک اصل است نه استثنا. این بدان معنی است که اکثر ویزیکل های حاوی نیوروترانسمیتر ابتدایی (ACh) و Co transmitter هستند که تاثیر نیوروترانسمیتر ابتدایی را کم و زیاد میسازد.

۳. آزادسازی اسیتایل کولین: زمانی که یک action potential توسط چینل های سدیم voltage-sensitive به نهایت عصبی میرسد، چینل های کلسیم voltage-sensitive در غشای presynaptic باز میشوند و غلظت کلسیم داخل حجروی را افزایش میدهد. بلند بودن سویه کلسیم باعث اتصال ویزیکل های ساینپتیک با غشاهای حجروی شده و در نتیجه محتویات خود را به synaptic space آزاد میسازند. در مقایسه با توکسین موجود در زهر عنکبوت Black widow spider سبب آزاد شدن تمام اسیتایل کولین ذخیره شده در synaptic gap میشود.

۴. اتصال به آخذه: اسیتایل کولین آزاد شده از ویزیکل های ساینپتیک در مسافه ساینپتیک منتشر شده و با آخذه های postsynaptic در حجرات هدف یا آخذه های presynaptic در غشای حجروی نیورونیکه اسیتایل کولین را آزاد ساخته و یا با آخذه های presynaptic دیگر وصل میشود. آخذه های کولینرژیک postsynaptic در سطح اعضا به دو کلاس تقسیم میشوند: آخذه های موسکارینیک (muscarinic) و نیکوتینیک (nicotinic) (شکل ۳، ۴). بعد از اتصال به آخذه یک پاسخ بیولوژیک در حجره بوجود میاید، مثلاً شروع سیاله عصبی در الیاف postganglionic یا فعال شدن انزایم های مخصوص در حجرات که توسط مالیکول های Second messenger وساطت میشود.

۵. تخریت اسیتایل کولین: سگنال در محل postjunctional effector به سرعت خاتمه میاید، چون acetylcholinesterase (AChE) اسیتایل کولین را به کولین و اسیتات در synaptic cleft تجزیه میکند (شکل

۴,۳. (نوت: *Butyrylcholinesterase* که بعضاً بنام *pseudocholinesterase* نیز یاد میشود و در پلازما موجود است، رول مهم در اختتام تاثیر استیایل کولین در ساینپس ندارد).
۶. جذب دوباره کولین: کولین ممکن توسط یک سیستم مرتبط با سودیم دوباره به نیورن ها جذب شود. و در آنجا *acetylated* شده و به *ACh* تبدیل و ذخیره میشود تا اینکه *action potential* بعدی شروع شود.

DIRECT ACTING:

Acetylcholine MIOCHOL-E
Bethanechol URECHOLINE
Carbachol MIOSTAT, ISOPTO CARBACHOL
Cevimeline EVOXAC
Nicotine NICORETTE
Pilocarpine SALAGEN, ISOPTO CARPINE

INDIRECT ACTING (reversible):

Ambenonium MYTELASE
Donepezil ARICEPT
Edrophonium ENLON
Galantamine RAZADYNE
Neostigmine PROSTIGMIN
Physostigmine ANTILIRIUM
Pyridostigmine MESTINON
Rivastigmine EXELON

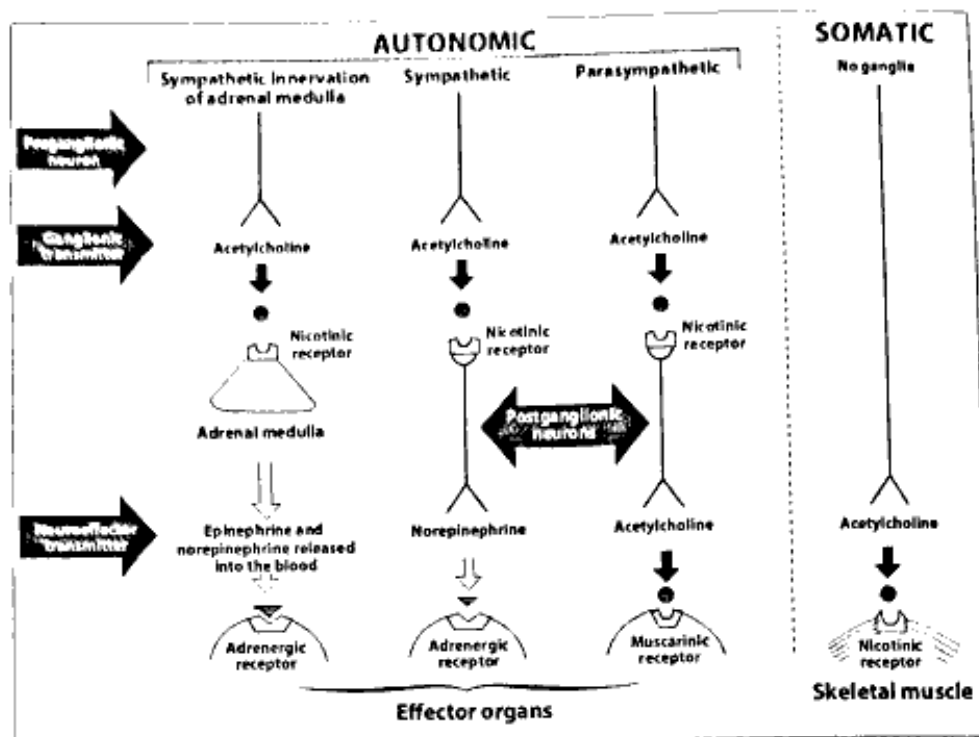
INDIRECT ACTING (irreversible):

Echothiophate PHOSPHOLINE IODIDE

REACTIVATION OF ACETYLCHOLINESTERASE:

Pralidoxime PROTOPAM

شکل ۴,۱: خلاصه اگونست های کولینرژیک



شکل ۴,۲: محل های تاثیر اگونست های کولینرژیک

آخذه های کولینرژیک (Cholinoreceptors)

- دوگروپی از cholinoreceptor ها بنام های nicotinic و muscarinic وجود دارد که از همدیگر به اساس تمایل آنها به دواهای که تاثیر ACh را تقلید میکنند (Cholinomimetic agents) فرق میشوند.

الف. آخذه های موسکارینیک (Muscarinic receptors)

- آخذه های موسکارینیک مربوط به کلاس آخذه های G protein-coupled (Metabotropic receptors) هستند. این آخذه ها علاوه از اینکه با استیایل کولین وصل میشوند، آنها موسکارین (muscarine) را نیز شناسایی میکنند (موسکارین یک الکلونید است که در سمارق های سمی موجود است). در مقایسه به آخذه های موسکارینیک تمایل

ضعیف به نیکوتین دارند (شکل 4.4A).

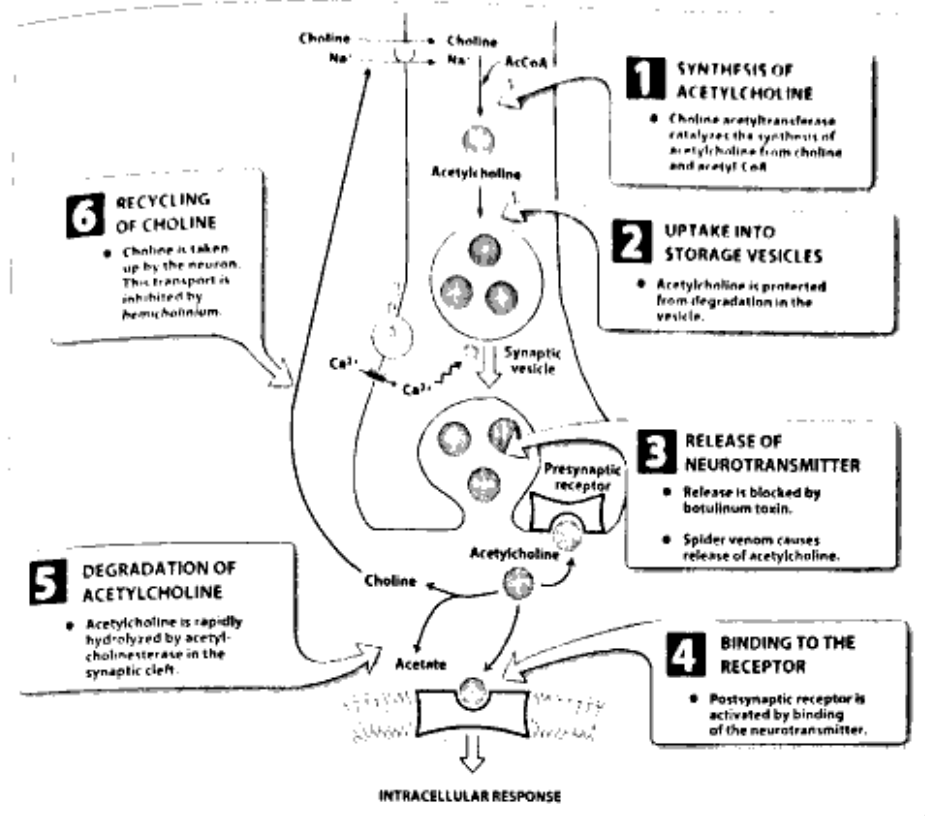
- حدود پنج کلاس آخذه های موسکارینیک وجود دارد، از جمله تنها آخذه های M1، M2 و M3 از نظر وظیفوی مشخص هستند.

۱. محل های آخذه های موسکارینیک: این آخذه ها در ganglia سیستم عصبی محیطی و اعضای با سیستم خودکار مثل قلب، عضلات ملسا، دماغ و غدوات اکزوکرین یافت میشوند. علاوه از اینکه تمام پنج نوع آخذه های مذکور در نیورونها یافت میشوند، آخذه های M1 در حجرات پرییتال معده، آخذه های M2 در حجرات قلبی و عضلات ملسا و آخذه های M3 در مثانه، غدوات اکزوکرین و عضلات ملسا نیز یافت میشوند. (نوت: ادویه که تاثیرات موسکارینیک دارند ترجیحاً آخذه های موسکارینیک را در انساج فوق تنبیه میکنند، اما به غلظت های بالا تاثیرات کمی بر آخذه های نیکوتینیک نیز دارند).

۲. میکانیزم های انتقال سگنال اسیتایل کولین: یکتعداد میکانیزم های مختلف سگنالی را که توسط آخذه اشغال شده توسط ACh تولید شده، انتقال میدهند. بطور مثال هنگامیکه آخذه های M1 یا M3 فعال میشوند، در آخذه تغییرات ساختاری بوجود میاید و با G protein وصل میشود و این G protein که بشکل Gq تبدیل شده، Phospholipase C را فعال میسازد که در نتیجه منجر به تولید Second messenger های IP3 (-1, 4, 5) inositol و (triphosphate) DAG (Diacylglycerol) میشود. IP3 باعث ازدیاد کلسیم داخل حجروی شده و کلسیم باعث تنبیه و یا نهی بعضی انزایم ها شده و در نهایت سبب هایپرپولرایزیشن، ترشح و

یا تقلص میشود. Diacylglycerol سبب فعال شدن protein kinase C شده که این انزایم پروتئین های متعدد را در داخل حجره فاسفوریلیت میکند. در مقایسه فعال شدن آخذه M2 در عضله قلبی G protein را تنبیه میکند در نتیجه Gi، Adenyl cyclase را نهی کرد و انتقال پوتاشیم را زیاد میسازد. در قلب پاسخ بصورت کاهش ضربان قلب و کاهش قوه تقلصیت میباشد.

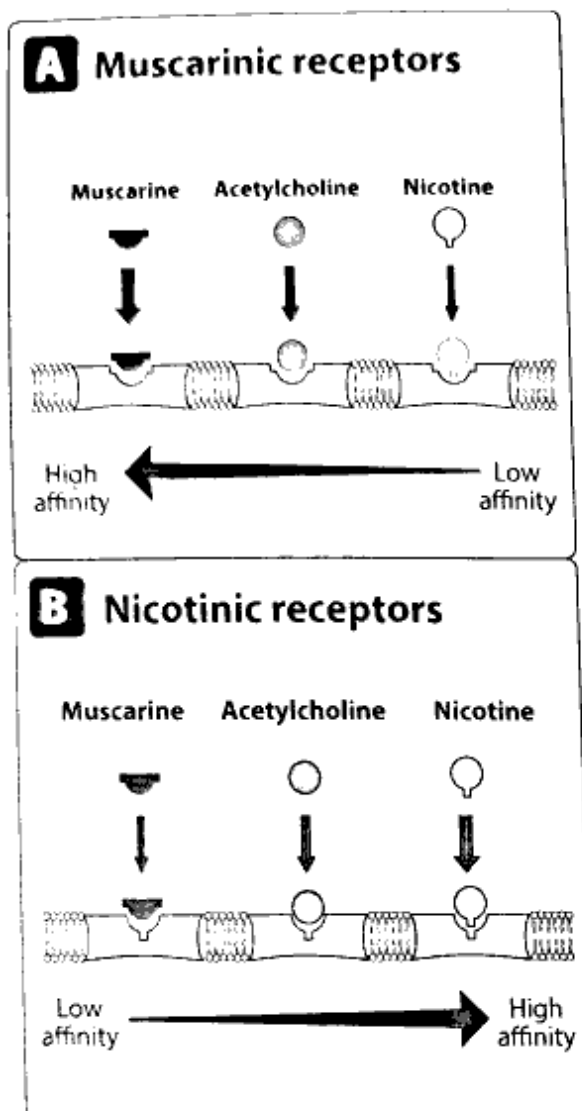
۳. **اگونست های موسکارینیک (Muscarinic agonists):** Pilocarpine نمونه ای از اگونست های غیر انتخابی موسکارینیک است که در پرکتیس کلینیکی برای تداوی Xerostomia و گلوکوما استفاده میشود. در این روزها کوشش ها برای انکشاف اگونست و انتاگونست های موسکارینیک صورت میگیرد تا در مقابل آخذه ها مخصوص عمل کنند. اگونست های آخذه های M1 برای تداوی مریضی الزایمر و انتاگونست های آخذه M3 برای تداوی امراض انسدادی مزمن ریه در حال بررسی هستند. (نوت: تا حال هیچ نوع ادویه کلینیکی که بر آخذه های M4 و M5 تاثیر کند، موجود نیست).



شکل ۳، ۴: سنتیز و ترشح استیایل کولین از نیورون کولینرژیک

ب. آخذه های نیکوتینیک (Nicotinic receptors)

- این آخذه ها علاوه از اینکه با استیایل کولین وصل میشوند، نیکوتین را نیز شناسایی میکنند ولی برای موسکارین تمایل بسیار کم دارند (شکل 4.4B). آخذه نیکوتینیک از پنج subunit تشکیل شده است و بصورت یک چینل ایونی ligand-gated عمل میکند. وصل شدن دو مالیکول استیایل کولین سبب تغییر ساختمانی شده و ورود ایونهای سودیم را اجازه داده و در نتیجه سبب دیپولرایزیشن حجره effector میشود. نیکوتین به غلظت پایین آخذه را تنبیه میکند ولی به غلظت بلند آخذه مذکور را نهی میکند. آخذه های نیکوتینیک در سیستم عصبی مرکزی، میدولای ادرنال، ganglia خودکار و Neuromuscular



شکل ۴،۴: انواع آخذه های کولینرژیک

در (NMJ) junction عضلات اسکلتی موقعیت دارند. آخذه های که در NMJ قرار دارند بعضاً بصورت N_M و دیگر آخذه های بصورت N_N نشان داده میشوند. آخذه های نیکوتینیک که در ganglia خودکار قرار دارند از آخذه های موجود در NMJ متفاوت هستند. بطور مثال آخذه های ganglionic بصورت انتخابی توسط Mecamylamine و آخذه های NMJ توسط Atracurium بلاک میشوند.

اگونست های کولینرژیک با تاثیرات مستقیم (Direct-acting cholinergic agonists)

- اگونست های کولینرژیک تاثیرات اسیتایل کولین را با وصل شدن مستقیم به cholinceptorها (موسکارینیک یا نیکوتینیک) تقلید میکنند. این ادویه به دو گروه تقسیم میشوند: ۱. ایستر های

endogenous choline که شامل اسیتایل کولین و ایستر های مصنوعی کولین مثل Bethanechol و Carbachol میشوند ۲. الکالونید های طبیعی مثل نیکوتین و Pilocarpine (شکل ۴,۵) تمام ادویه کولینرژیک که بصورت مستقیم تاثیر میکنند دارای مدت تاثیر طولانی تر نسبت به اسیتایل کولین هستند.

- بعضی ادویه که بیشتر برای تداوی استفاده میشوند (Pilocarpine و Bethanechol) تمایل بیشتر برای وصل شدن با آخذه های موسکارینیک داشته و ازین سبب بعضاً بنام ادویه موسکارینیک نیز یاد میشوند. (نوت: آخذه های موسکارینیک بطور ابتدایی اما نه اختصاصی در محل اتصال عصب یا neuroeffector organ سیستم عصبی پاراسمپاتیک موقعیت گرفته اند). اگرچه بصورت یک گروه اگونست های که تاثیر مستقیم دارند، کمتر خصوصی عمل میکنند و از همین سبب استفاده کلینیکی آنها محدود است.

الف. اسیتایل کولین

- اسیتایل کولین یک مرکب چهارجزیی امونیم است که از غشای حجروی نفوذ کرده نمیتواند. اگرچه اسیتایل کولین یک نیوروترانسمیتر پاراسمپاتیک، اعصاب سوماتیک و ganglia خودکار است، ولی فاقد اهمیت از نظر تداوی است چون تاثیرات مغلق دارد و هم سریعاً توسط cholinesterase ها غیر فعال میشود.
- اسیتایل کولین هم تاثیر موسکارینیک و هم تاثیر نیکوتینیک دارد. تاثیرات آن قرار ذیل است:
 ۱. کاهش ضربان و دهانه قلبی : تاثیرات اسیتایل کولین بر قلب مثل

تأثیرات تنبیه واگوس است. بطور مثال اگر بشکل وریدی زرق شود، اسیتایل کولین ضربان قلب را خفیفاً کاهش میدهد (تأثیر *negative chronotropy*) و *Stroke volume* را نیز خفیفاً کاهش میدهد (به سبب کاهش سرعت تولید سیاله ها در SA node). (نوت: فعالیت نارمل واگوس قلب را با آزاد ساختن اسیتایل کولین در SA node کنترل میکند).

۲. کاهش فشارخون: زرق اسیتایل کولین باعث توسع وعایی و کاهش فشارخون بصورت غیر مستقیم میشود. اسیتایل کولین آخذه های M3 در حجرات اندوتلیل عضلات ملسا اوغیه فعال میسازد. و این فعال شدن باعث تولید نایتریک اکساید از آرچینین میشود. نایتریک اکساید بعد به حجرات عضلات ملسا اوغیه انتشار نموده تا تولید *protein kinase C* را تنبیه کند، که بالاخره منجر به هایپر پولرایزیشن و استرخا عضلات ملسا از طریق نهی *Phosphodiesterase-3* میشود. در عدم تجویز ادویه اگونیست کولینرژیک، آخذه های کولینرژیک اوغیه وظیفه شناخته شده ای ندارند، چون اسیتایل کولین هیچگاه به مقادیر قابل ملاحظه در خون آزاد نمیشوند. اتروپین این آخذه های موسکارینیک را بلاک کرده و از توسع وعایی توسط اسیتایل کولین جلوگیری میکند.

۳. تأثیرات دیگر: اسیتایل کولین در طرق معدی معایی سبب افزایش ترشح لعاب دهن و تنبیه ترشحات معایی و حرکی میشود. اسیتایل کولین همچنان ترشحات برانشیول ها را زیاد میسازد. در طرق بولی تناسلی اسیتایل کولین تون عضله *detrusor* را زیاد ساخته و سبب تبول میشود. در چشم، اسیتایل کولین در تنبیه تقلص عضله

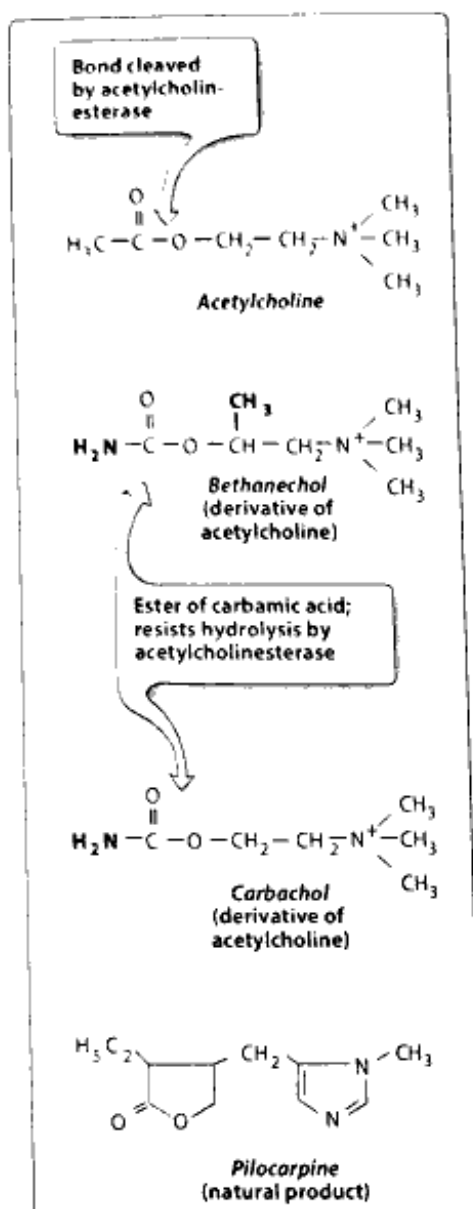
ciliary برای دید نزدیک دخیل است و هم در تقبض عضله pupillae sphincter نیز رول دارد که در نتیجه سبب Miosis (تقبض واضح حدقه) میشود. در جریان عمل جراحی چشم محلول ۱% اسیتایل کولین در chamber قدامی چشم چکانده میشود تا سبب میوز شود.

ب. بیتانیکول (Bethanechol)

• بیتانیکول یک ایستر تعویض ناشده carbamoyl است که از نظر ساختمانی مشابه اسیتایل کولین است (شکل ۴،۵). بیتانیکول توسط AChE هایدرولایز نمیشود (از باعث esterification کاربامیک اسید)، اگرچه توسط دیگر ایستر ها هایدرولایز شده و غیر فعال میشود. بیتانیکول فاقد تاثیرات نیکوتینیک است (بنابر اضافه شدن گروه میتایل) ولی تاثیرات موسکارینیک قوی دارد. تاثیرات عمده آن بر عضلات ملسا مثانه و طرق معدی معایی است. این دوا حدود ۱ ساعت مدت تاثیر دارد.

۱. تاثیرات: بیتانیکول مستقیماً آخذه های موسکارینیک را تنبیه میکند و باعث ازدیاد حرکات و تون امعا میشود. علاوه عضله detrusor مثانه را نیز تنبیه میکند، در حالیکه عضلات trigone ومعصره را استرخا میدهد. این تاثیرات سبب فعل تبول میشود.

۲. موارد استعمال: در تداوی یورولوژیک، بیتانیکول برای تنبیه مثانه atoni، بخصوص بعد از ولادت یا بعد از عملیات و احتباس غیر انسدادی ادرار استفاده میشود. بیتانیکول همچنان در تداوی neurogenic atony و میگاکولون نیز استفاده میشود.



شکل ۴،۵: مقایسه ساختمان های
اگونست های کولینرژیک

۳. عوارض جانبی: بیتانیکول سبب تاثیرات ناشی از تنبیه عمومی کولینرژیک میشود (شکل ۴،۶). این تاثیرات شامل تعرق، ازدیاد لعاب دهن، flushing، کاهش فشار خون، دلبدی، درد بطن، اسهال و برانکوسپزم میشود. اتروپین سلفیت برای رفع عوارض شدید مثل عوارض شدید قلبی وعایی و یا برانکوسپزم ناشی از آن استفاده میشود.

ج. (Carbamylcholine) Carbachol

• کارباکول هر دو تاثیر موسکارینیک و نیکوتینیک را دارد. مثل بیتانیکول، کارباکول یک ایستر کاربامیک اسید است (شکل ۴،۵) و یک ماده ضعیف برای AChE است و توسط ایستراز های دیگر متاثر میشوند (ولی به سرعت کمتر).

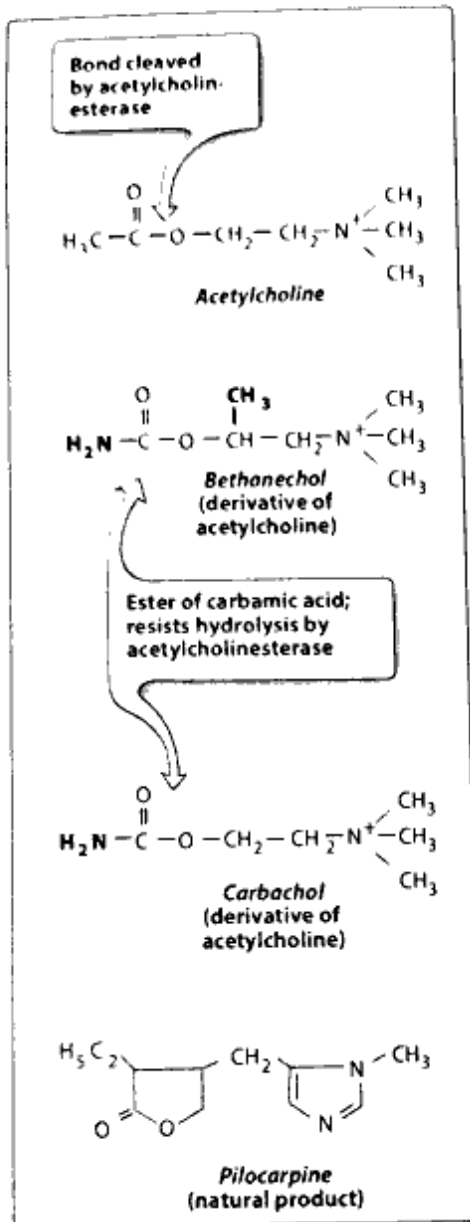
۱. تاثیرات: کارباکول تاثیرات شدید بر سیستم قلبی وعایی و معدی معایی دارد چون تاثیر تنبیهی ganglion دارد و ابتدا ممکن

ciliary برای دید نزدیک دخیل است و هم در تقبض عضله pupillae sphincter نیز رول دارد که در نتیجه سبب Miosis (تقبض واضح حدقه) میشود. در جریان عمل جراحی چشم محلول ۱% اسیتایل کولین در chamber قدامی چشم چکانده میشود تا سبب میوز شود.

ب. بیتانیکول (Bethanechol)

• بیتانیکول یک ایستر تعویض ناشده carbamoyl است که از نظر ساختمانی مشابه اسیتایل کولین است (شکل ۴,۵). بیتانیکول توسط AChE هایدرولایز نمیشود (از باعث esterification کاربامیک اسید). اگرچه توسط دیگر ایسترها هایدرولایز شده و غیر فعال میشود. بیتانیکول فاقد تاثیرات نیکوتینیک است (بنابر اضافه شدن گروپ میتایل) ولی تاثیرات موسکارینیک قوی دارد. تاثیرات عمده آن بر عضلات ملسا مثانه و طرق معدی معایی است. این دوا حدود ۱ ساعت مدت تاثیر دارد.

۱. تاثیرات: بیتانیکول مستقیماً آخذه های موسکارینیک را تنبیه میکند و باعث ازدیاد حرکات و تون امعا میشود. علاوه عضله detrusor مثانه را نیز تنبیه میکند، در حالیکه عضلات trigone و معصره را استرخا میدهد. این تاثیرات سبب فعل تبول میشود.
۲. موارد استعمال: در تداوی یورولوژیک، بیتانیکول برای تنبیه مثانه atoni، بخصوص بعد از ولادت یا بعد از عملیات و احتباس غیر انسدادی ادرار استفاده میشود. بیتانیکول همچنان در تداوی neurogenic atony و میگاکولون نیز استفاده میشود.



شکل ۴,۵: مقایسه ساختمان های
اگونست های کولینرژیک

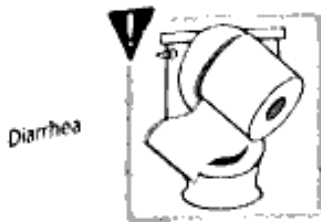
۳. عوارض جانبی: بیتانیکول سبب تاثیرات ناشی از تنبیه عمومی کولینرژیک میشود (شکل ۴,۶). این تاثیرات شامل تعرق، ازدیاد لعاب دهن، flushing، کاهش فشار خون، دلبدی، درد بطن، اسهال و برانکوسپزم میشود. اتروپین سلفیت برای رفع عوارض شدید مثل عوارض شدید قلبی وعایی و یا برانکوسپزم ناشی از آن استفاده میشود.

ج. Carbachol (Carbamylcholine)

• کارباکول هر دو تاثیر موسکارینیک و نیکوتینیک را دارد. مثل بیتانیکول، کارباکول یک ایستر کاربامیک اسید است (شکل ۴,۵) و یک ماده ضعیف

برای AChE است و توسط ایستراز های دیگر متاثر میشوند (ولی به سرعت کمتر).

۱. تاثیرات: کارباکول تاثیرات شدید بر سیستم قلبی وعایی و معدی معایی دارد چون تاثیر تنبیهی ganglion دارد و ابتدا ممکن



Diarrhea



Diaphoresis



Miosis



Nausea



Urinary urgency

سیستم های فوق را تنبیه و بعد نهی کند. این دوا سبب آزاد شدن اپی نفرین از میدولای ادرنال توسط تاثیر نیکوتینیک خود میشود. باتطبیق موضعی آن در چشم، تاثیرات استایل کولین را تقلید میکند و باعث میوزس و سپزم تطابق میشود که در آن عضله ciliary چشم در حالت تقلصی ثابت باقی میماند.

۲. استفاده در تداوی: بعلت تاثیر قوی، غیر انتخابی بودن آخذه و مدت تاثیر نسبتاً طولانی کارباکول نادراً در تداوی استفاده میشود به جز در چشم که یک تاثیر مایوتیک برای تداوی گلوکوما دارد (باعث تقلص pupillary شده و در نتیجه کاهش فشار داخل چشم میشود).

۳. عوارض جانبی: به دوزهای که در امراض چشم استفاده میشود، عوارض جانبی ندارد و یا عوارض بسیار کمی

دارد (به سبب عدم نفوذ سیستمیک و اینکه یک امین چهار جزیی است).

شکل ۴,۶: عوارض جانبی
اگونست های کولینرژیک

د. پیلوکارپین (Pilocarpine)

• الکلونید پیلوکارپین یک امین سه جزئی است و در مقابل هایدرولایز اسیتایل کولین استراز مقاوم است (شکل ۴،۵). در مقایسه با اسیتایل کولین و مشتقات آن تاثیر ضعیفتر دارد ولی بدون چارج باقیمانده و میتواند در دوز های تداوی به سیستم عصبی مرکزی نفوذ کند. پیلوکارپین تاثیرات موسکارینیک داشته و اساساً در امراض چشم استفاده میشود.

۱. تاثیرات: با تطبیق موضعی پیلوکارپین در چشم، سریعاً میوز و تقلص عضله ciliary را سبب میشود. هنگامیکه میوز در چشم بوجود میاید، چشم سپرم تطابقی را تجربه میکند. دید چشم برای یک فاصله مشخص ثابت می ماند و فوکس ناممکن میشود (شکل ۷،۴). (به تاثیرات متضاد اتروپین را مدنظر بگیرید، که یک بلاک کننده موسکارینیک در چشم است). پیلوکارپین یکی از تنبیه کننده های قوی ترشحات مثل عرق، اشک و لعاب است، ولی استفاده از آن برای این تاثیرات محدود است چون این تاثیرات انتخابی نمی باشند. این دوا برای افزایش لعاب دهن در میرضانیکه xerostomia ناشی از تشعشع راس و عنق دارند، مفید است. سندروم Sjögren که توسط خشکی دهن و فقدان اشک مشخص میشود با تابلیت های فمی پیلوکارپین و Cevimeline که یک دوا کولینرژیک است و غیرانتخابی هم است، تداوی میشود.

۲. استفاده در تداوی گلوکوما: پیلوکارپین در تداوی گلوکوما استفاده میشود و یک دوا انتخابی برای کاهش عاجل فشار داخل چشم در هر دو نوع گلوکوما با زاویه باز و بسته است. پیلوکارپین در

باز کردن trabecular meshwork در اطراف کانال Schlemm سبب کاهش آنی فشار داخل چشم (به سبب ازدیاد تخلیه Aqueous humor) میشود. این تاثیر در چند دقیقه بوجود آمده، و ۴ تا ۸ ساعت دوام میکند و ممکن تکرار شود. (نوت: نهی کننده های carbonic anhydrase مثل dorzolamide و بیتابلاکرها مثل timolol در تداوی گلوکوما مفید است ولی برای پایین آوردن عاجل فشار داخل چشم استفاده نمیشود). با استفاده از تاثیر میوتیک پیلوکارپین در برگشتاندن تاثیرات mydriasis ناشی از اتروپین نیز از آن استفاده میشود.

۳. عوارض جانبی: پیلوکارپین سبب خیره شدن دید، شبکوری و درد پیشانی میشود. تسمم با این دوا سبب تشدید تاثیرات پاراسمپاتیک مثل تعرق زیاد و ترشح زیاد لعاب میشود. این تاثیرات مشابه تاثیرات ناشی از مصرف سمارق های نوع inocybe است. اتروپین زرقی به دوز های که بتواند مانعه دموی دماغی را عبور کند برای رفع سمیت پیلوکارپین استفاده میشود.

اگونست های کولینرژیک با تاثیرات غیر مستقیم

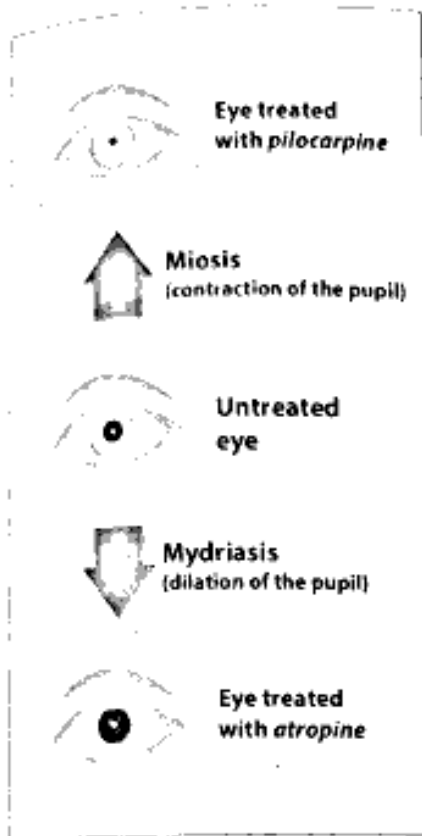
ادویه انتی کولین استراز Anticholinesterase (قابل برگشت)

- استتایل کولین استراز یک انزایمی است که بصورت مشخص استتایل کولین را به acetate و choline تجزیه میکند و در نهایت باعث تاثیرات میشود. این ماده در محل قبل و بعد از ساینپس در نهایت عصبی موقعیت دارد، جاییکه با غشا وصل است. ادویه انتی کولین استراز بطور غیر مستقیم تاثیرات کولینرژیک را تولید میکند (با جلوگیری از تجزیه استتایل کولین). این باعث تجمع استتایل کولین در

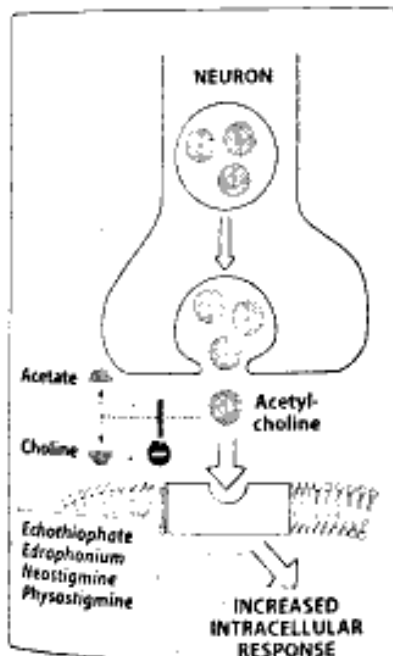
فضای ساینپتیک میشود (شکل ۴,۸). بنابراین، این ادویه میتواند سبب پاسخ در تمام cholinceptorها در سیستم عصبی خودکار شود، همچنان سبب پاسخ در NMI و در دماغ نیز میشود. انتی کولین استراز های قابل برگشت میتواند به گروه دارای تاثیرات کوتاه (short-acting) و گروه دارای تاثیرات متوسط (intermediate-acting) تقسیم شوند.

الف. Edrophonium (ادروفونیم)

- Edrophonium یک نمونه ای از انتی کولین استراز با تاثیر کوتاه مدت است. ادروفونیم بطور قابل برگشت با محل فعال استتایل کولین استراز وصل شده و از هایدرولایز استتایل کولین جلوگیری میکند. این دوا سریعاً جذب شده و دارای مدت تاثیر کوتاه حدود ۱۰ تا ۲۰ دقیقه است (بنابر اطراح سریع از کلیه). ادروفونیم یک امین چهار جزیی است و تاثیرات آن به محیط محدود است. این دوا در تشخیص Myasthenia gravis استفاده میشود (Myasthenia gravis یک مرضی اوتوایمیون است که در آن انتی بادی ها در مقابل آخذه های نیکوتینیک در NMI بوجود میاید). این حالت سبب از بین رفتن آخذه ها میگردد و در نتیجه تعداد کمتری از آنها برای عکس العمل با استتایل کولین موجود خواهند بود. زرق داخل وریدی ادروفونیم منجر به افزایش آنی در قوت عضلی میشود. باید متوجه بود زیرا مقادیر زیاد دوا باعث تشدید cholinergic crisis میشود (اتروپین انتی دوت آن است). ادروفونیم ممکن برای ارزیابی تداوی با cholinesterase، تفریق کردن cholinergic crisis و myasthenia crisis و برای برگستاندن تاثیرات neuromuscular blockerها بعد



شکل ۴,۷: اثرات پیلوکارپین و اتروپین



شکل ۴,۸: مکانیزم عمل کولینرژیک های غیر مستقیم

از جراحی استفاده شود. بنابر قابل دسترس بودن ادویه دیگر، استفاده ادروپونیم محدود شده است.

ب. Physostigmine (فزیوستگمین)

• فزیوستگمین یک ایستر کاربامیک اسید نیتروجن دار است که بشکل طبیعی در نباتات یافت میشوند و در حقیقت یک امین سه جزئی است. این دوا یک ماده برای استایل کولین استراز است و یک وسط نسبتاً ثابت با این انزایم میسازد که بعداً بطور قابل برگشت غیر فعال میشود. نتیجه آن تشدید فعالیت های کولینرژیک در تمام بدن میباشد.

۱. تاثیرات: فزیوستگمین تاثیرات وسیعی دارد این دوا نه تنها روی آخذه های نیکوتینیک و موسکارینیک در سیستم عصبی خودکار تاثیر میکند، بلکه بر آخذه های نیکوتینیک در NMJ نیز تاثیر میکند. مدت دوام تاثیر این دوا حدود ۳۰ دقیقه الی ۲ ساعت

است، و یک دواى با تاثير متوسط تلقى ميشود. فزيوستگمين ميتواند داخل به نواحى کولينرژيک سيستم عصبى مرکزي داخل شود و آنرا تنبيه کند.

۲. استفاده در تداوى: اين دوا سبب افزايش حرکات معايى و مثانه شده، به همين سبب در اتونى استفاده ميشود (شکل ۴،۹).

فزيوستگمين در تداوى overdose

ادويه انتى کولينرژيک مثل اتروپين نيز استفاده ميشود.



Contraction of visceral smooth muscle

۳. عوارض جانبى: دوز هاى بلند

فزيوستگمين بر سيستم عصبى

مرکزي تاثير نموده و منجر به اختلاجات شده ميتواند. علاوه بر ادرى

کاردى و کاهش دهانه قلب را نيز

سبب شده ميتواند. نهى کولين استراز

در NMJ سبب تجمع استيائل کولين

و در نهايت فلج عضله اسکلتى

ميتواند بوجود آيد. البته اين عوارض

جانبى نادراً به دوزهاى تداوى بوجود

ميآيند.



Miosis



Hypotension



Bradycardia

شکل ۴،۹: اثرات فزيوستگمين

ج. نيوستگمين (Neostigmine)

- نيوستگمين يک مرکب مصنوعى است که يک ايستر کارباميك بوده بطور قابل برگشت AChE را مشابه به فزيوستگمين نهى ميکند.

۱. تاثيرات: برخلاف فزيوستگمين، نيوستگمين يک نايتروجن چهارمى

هم دارد. به همین دلیل بیشتر قطبی بوده، جذب ضعیفتر از طرق هضمی داشته و به سیستم عصبی مرکزی نفوذ نمیکند. تاثیر این دوا بر عضلات اسکلتی در مقایسه با فزیوسگمین زیادتر است و میتواند قبل از فلج تاثیر تقلص عضلی داشته باشد. نیوستگمین دارای مدت تاثیر متوسط حدود ۳۰ دقیق الی ۲ ساعت را دارد.

۲. استفاده در تداوی: برای تنبیه مثانه و طرق معدی معایی و همچنان به حیث انتی دوت برای ادویه بلاک کننده عصبی عضلی استفاده میشود. نیوستگمین برای تداوی اعراض Myasthenia gravis نیز استفاده میشود.

۳. عوارض جانبی: عوارض جانبی نیوستگمین شامل تاثیرات عمومی کولینرژیک است مثل ازدیاد لعاب و افرازات، flushing، کاهش فشار خون، دلبدی، درد بطن، اسهال و برانکوسپزم است. نیوستگمین سبب عوارض سیستم عصبی مرکزی نمیشود و برای تداوی تسمم ادویه انتی موسکارینیک با تاثیرات مرکزی مثل اتروپین استفاده نمیشود. نیوستگمین در انسداد مثانه و انسداد معایی مضاد استتباب است.

د. پائیریدوستگمین و امبینونیم (Pyridostigmine and ambenonium)

● پائیریدوستگمین و امبینونیم انواع دیگر نهی کننده های انتی کولین استراز بوده که در تداوی مزمن Myasthenia gravis استفاده میشود. مدت دوام تاثیرات آنها بطور متوسط است (به ترتیب ۳ الی ۶ ساعت و ۴ الی ۸ ساعت) ولی نسبت به نیوستگمین بیشتر است. عوارض جانبی این ادویه مشابه به نیوستگمین است.

هـ. Tacrine، donepezil، rivastigmine و galantamine

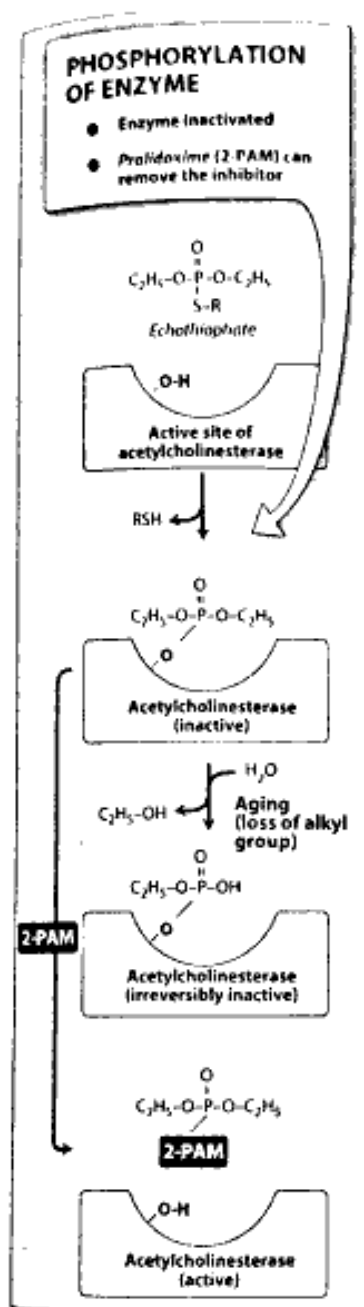
- اشخاصیکه مریضی الزایمر دارند، فاقد نیورن های کولینرژیک در سیستم عصبی مرکزی هستند. این فقدان سبب بوجود آمدن ادویه انتی کولین استراز شد که در بهبود وظایف شناختی رول دارند. Tacrine اولین دواي بود که قابل دسترس بود ولی چون سمیت کبدی بیشتر داشت بناءً جای آنرا ادویه دیگر گرفت. Donepezil، rivastigmine و galantamine با درنظرداشت اینکه قادر به تاخیر انداختن سیر مریضی هستند ولی هیچ یک از آنها سیر مریضی الزایمر را متوقف نمیتواند. تشوشات هضمی از عوارض اصلی این ادویه است.

اگونست های کولینرژیک با تاثیرات غیر مستقیم**ادویه انتی کولین استراز (قابل برگشت) Anticholinesterase**

- یکتعدادی از مرکبات سنتتیک ارگانوفاسفیت قابلیت اتصال به کولین استراز را دارند و در نتیجه سبب افزایش طولانی مدت در استایل کولین در تمام نواحی میشود. اکثر ادویه فوق بسیار سمی هستند و در بخش نظامی به حیث ادویه عصبی استفاده شده هستند. ترکیببات مشابه مثل parathion و malathion بشکل حشره کش های استفاده شده اند.

الف. ایکوتیوفت Echothiophate

۱. میکانیزم تاثیر: ایکوتیوفت یک اورگانوفاسفیت است که از طریق گروپ فاسفیت خود در محل فعال استایل کولین استراز AChE وصل میشود (شکل ۴،۱۰). بعد از اتصال این انزایم بطور دایمی غیر فعال میشود، و برگشت تاثیر AChE نیاز به سنتیز مالیکولهای



شکل ۴،۱۰

جدید انزایم دارند. به تعقیب تغییر $AChE$ ، انزایم فسفوریلیت شده بطور آهسته یکی از گروه های ایتایل خود را آزاد میسازد. ضیاع یک گروه $alkyl$ ، که بنام پیرشدن یاد میشود، باعث میشود تا فعال کننده های کیمیاوی دوباره مثل پرالیدوکسیم نتواند رابطه بین قسمت باقیمانده دوا و انزایم را بشکند.

۲. **تاثیرات:** تاثیرات دوا شامل تاثیرات تنبیه عمومی کولینرژیک، فلج وظیفه حرکی (سبب مشکلات تنفسی شده) و اختلاجات میشود. ایکوتیوفیت میوز شدید را سبب شده و از همین سبب در تداوی رول پیدا کرده است. به علت تسهیل خارج شدن $aqueous\ humor$ فشار داخل چشم را پایین میاورد. اتروپین به دوز های بالا میتواند اکثر تاثیرات محیطی و بعضی تاثیرات موسکارینیک ایکوتیوفیت را از بین ببرد.

۳. **موارد استعمال:** محلول موضعی چشمی برای تداوی گلوکوما با زاویه باز استفاده میشود. اگرچه ایکوتیوفیت بنابر عوارض جوانبی آن نادراً استفاده میشود. یکی از آنها ازدیاد خطر کترکت است.

شکل ۴,۱۱ تاثیرات بعضی از اگونست های کولینرژیک را بطور خلاصه نشان داده است.

<p>Bethanechol</p> <ul style="list-style-type: none"> Used in treatment of urinary retention Binds preferentially at muscarinic receptors 	<p>Physostigmine</p> <ul style="list-style-type: none"> Increases intestinal and bladder motility Reverses CNS and cardiac effects of tricyclic antidepressants Reverses CNS effects of atropine Uncharged, tertiary amine that can penetrate the CNS 	<p>Rivastigmine, galantamine, donepezil</p> <ul style="list-style-type: none"> Used as first-line treatments for Alzheimer's disease, though confers modest benefit Have not been shown to reduce healthcare costs or delay institutionalization Can be used with memantine (N-methyl-D-aspartate antagonist) with moderate to severe disease
<p>Carbachol</p> <ul style="list-style-type: none"> Produces miosis during ocular surgery Used topically to reduce intraocular pressure in open-angle or narrow-angle glaucoma, particularly in patients who have become tolerant to pilocarpine 	<p>Neostigmine</p> <ul style="list-style-type: none"> Prevents postoperative abdominal distention and urinary retention Used in treatment of myasthenia gravis Used as an antidote for competitive neuromuscular blockers Has intermediate duration of action (0.5 to 2 hrs) 	<p>Echothiophate</p> <ul style="list-style-type: none"> Used in treatment of open-angle glaucoma Has long duration of action (100 hours)
<p>Pilocarpine</p> <ul style="list-style-type: none"> Reduces intraocular pressure in open-angle and narrow-angle glaucoma Binds preferentially at muscarinic receptors Uncharged, tertiary amine that can penetrate the CNS 	<p>Edrophonium</p> <ul style="list-style-type: none"> Used for diagnosis of myasthenia gravis Used as an antidote for competitive neuromuscular blockers Has short duration of action (10 to 20 min) 	<p>Acetylcholine</p> <ul style="list-style-type: none"> Used to produce miosis in ophthalmic surgery

شکل ۴,۱۱: خلاصه اثرات اگونست های کولینرژیک

توکسیکولوژی ادویه انتی کولین استراز

- نهی کننده های غیر قابل برگشت AChE (اکثر مرکبات اورگانوفاسفیت) معمولاً بشکل مواد حشره کش های زراعتی در امریکا استفاده میشود، که این استفاده منجر به واقعات تسمم تصادفی با این ادویه شده است. علاوه، این ادویه به مقاصد خودکشی و قتل نیز استفاده شده است. گاز های عصبی اورگانوفاسفیت مثل sarin در جنگ ها و ادویه کیمای تروریزم استفاده شده است. سمیت با این ادویه با اعراض و علائم نیکوتینیک و موسکارینیک تظاهر میکند (cholinergic crisis). نظر به اینکه کدام دوا استفاده شده تاثیرات آن میتواند محیطی باشد و یا تمام بدن را متاثر بسازد.

الف. فعال شدن دوباه اسیتایل کولین استراز

● Pralidoxime میتواند انزایم نهی شده اسیتایل کولین استراز را دوباه فعال کند. اگرچه نمیتواند به سیستم عصبی مرکزی نفوذ کند و بناءً در تاثیرات سیستم عصبی مرکزی اورگانوفاسفیت ها موثر نیست. موجودیت گروه چارجدار سبب میشود تا با محل انیونیک انزایم نزدیک شود، جایکه گروه فاسفیت اورگانوفاسفیت را بیجا بسازد و انزایم را بازسازی کند. اگر قبل از پیر شدن انزایم alkylated تطبیق شود، میتواند تاثیرات موسکارینیک و نیکوتینیک محیطی اورگانوفاسفیت ها را از بین ببرد (ولی تاثیرات سیستم عصبی مرکزی را برطرف ساخته نمیتواند). ادویه جدید توانایی این توانایی را دارند که پیر شدن انزایم ها را در چند ثانیه سبب شود، بناءً pralidoxime کمتر مفید میباشد. pralidoxime یک نهی کننده ضعیف انزایم اسیتایل کولین استراز است و به دوز های بالا، ممکن سبب عوارض جانبی مشابه به ادویه دیگر نهی کننده های AChE شود (شکل ۴,۶ و ۴,۹). علاوه بر این دوا نمیتواند سمیت ادویه نهی کننده اسیتایل کولین استراز قابل برگشت (مثل فزیوستگمین) را برطرف کند.

ب. سایر ادویه

- اتروپین برای جلوگیری از عوارض موسکارینیک این ادویه استفاده میشود. عوارض جانبی این ادویه شامل افزایش زیاد برانش ها، لعاب دهن، تقبض برانش ها و برادی کاردیا میباشد.
- Diazepam نیز برای کاهش اختلاج ناشی از این ادویه استفاده شده میتواند.
- اهتمامات عمومی، مثل تامین و باز نگهداشتن طرق هوایی مریض، تطبیق اکسیجن و تنفسی مصنوعی ممکن لازمی باشند.

انطاگونیست های کولینرژیک

Cholinergic antagonists

عمومیات

- انطاگونیست های کولینرژیک یک اصطلاح عمومی برای ادویه ای است که با cholinceptorها (موسکارینیک یا نیکوتینیک) وصل شده و مانع تأثیرات استیل کولین (ACh) و دیگر اگونیست های کولینرژیک میشوند. ادویه معمول این گروه که از نظر کلینیکی استفاده میشوند شامل بلاک کننده های انتخابی آخذه های موسکارینیک هستند. اینها معمولاً بنام های ادویه انتی کولینرژیک (که یک نام غلط است چون اینها تنها آخذه های موسکارینیک را انطاگونایز میکنند)، ادویه انتی موسکارینیک (که یک اصطلاح دقیقتر است) و یا پاراسمپاتولایتیک (Parasympatholytics) یاد میشوند. تأثیرات پاراسمپاتیک متاثر شده و تأثیرات تنبیه سمپاتیک بوجود نمیآیند.

- گروه دوم ادویه بلاکر های گانگلیونیک (ganglionic blockers) هستند که برای آخذه های نیکوتینیک ganglia اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک تمایل دارند. از نظر کلینیکی اینها از جمله انتی کولینرژیک های هستند که کمترین اهمیت را دارند. گروه سوم این

ANTIMUSCARINIC AGENTS

Atropine ISOPTO ATROPINE
Benzotropine COGENTIN
Cyclopentolate AK-PENTOLATE, CYCLOGYL
Darifenacin ENABLEX
Fesoterodine TOVIAZ
Ipratropium ATROVENT
Oxybutynin DITROPAN, GELNIQUE, OXYTROL
Scopolamine ISOPTO HYOSCINE, TRANSDERM SCOP
Solifenacin VESICARE
Tiotropium SPIRIVA HANDIHALER
Tolterodine DETROL
Trihexyphenidyl ARTANE
Tropicamide MYDRIACYL, TROPICACYL
Tropium chloride SANCTURA

GANGLIIONIC BLOCKERS

Nicotine NICODERM, NICORETTE, NICOTROL INHALER

NEUROMUSCULAR BLOCKERS

Cisatracurium NIMBEX
Pancuronium PAVULON
Rocuronium ZEMURON
Succinylcholine ANECTINE, QUELICIN
Vecuronium ONLY GENERIC

مرکبات، ادویه بلاک کننده عصبی عضلی (Neuromuscular-blocking agents) هستند که اکثراً انتاگونیست های نیکوتینیک هستند و با انتقال سیاله های efferent به عضلات اسکلتی مداخله میکنند. این ادویه به حیث استرخا دهنده عضلات اسکلتی بطور کمکی در انستیزی در جریان جراحی، انتوبیشن و پروسیجر های متعدد اورتوپیدی استفاده میشوند. شکل ۵,۱ خلاصه انتی کولینرژیک ها را نشان میدهد.

شکل ۵,۱: انتاگونیست های کولینرژیک

ادویه انتی موسکارینیک (Antimuscarinic agents)

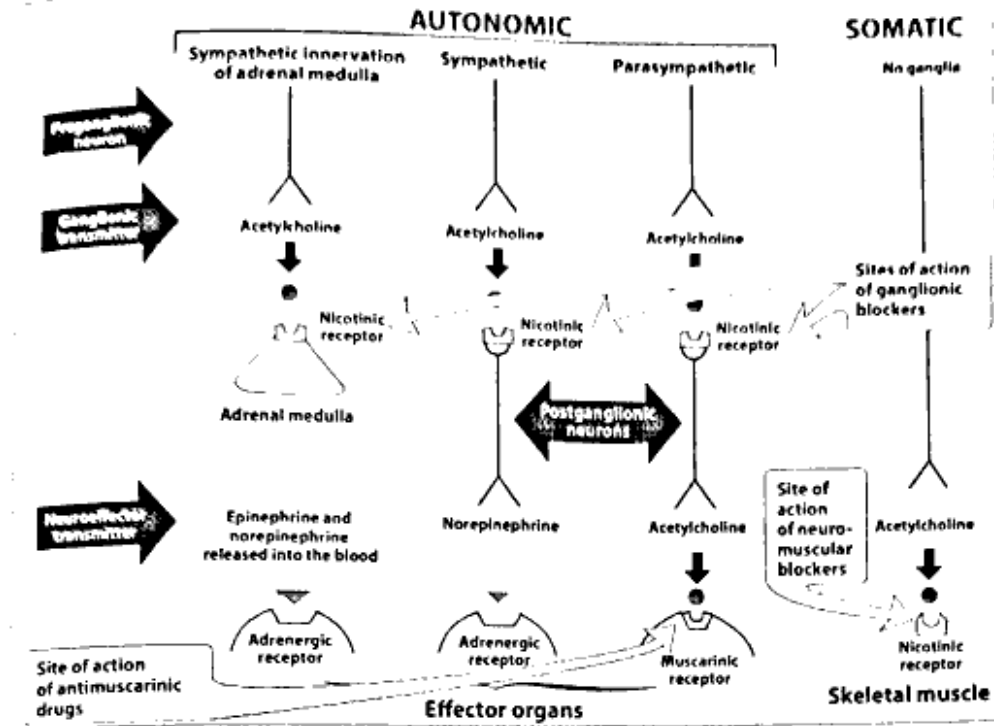
- معمولاً بنام ادویه انتی کولینرژیک شناخته میشوند، این ادویه (بطور مثال اتروپین و scopolamine) اخذه های موسکارینیک را بلاک میکنند (شکل ۵,۲) و سبب نهی وظایف موسکارینیک میشوند. علاوه بر این ادویه بصورت استثنائی نیورون های سمپاتیک را بلاک نموده که کولینرژیک هستند، مثل آنهايیکه غدوات لعابیه و عرقیه را تعصیب میکنند. چون اینها اخذه های نیکوتینیک را بلاک نمیکنند، ادویه انتی کولینرژیک (دقیقتر ادویه انتی

موسکارینیک) تاثیر کم و یا بدون تاثیر در ganglia, NMI اعصاب خودکار میباشند. ادویه انتی کولینرژیک در حالات مختلف کلینیکی مفید هستند.

- (نوت: یکتعداد انتی هستامینیک ها و انتی دیپرسانت ها بخصوص tricyclic antidepressant نیز تاثیرات انتی موسکارینیک دارند).

الف. اتروپین

- اتروپین یک ترکیب الکالوئید بیلادونا با یک گروه امین سومی است که تمایل زیاد به آخذه های موسکارینیک دارد. این ادویه بصورت رقابتی از وصل شدن ACh به آن نواحی جلوگیری میکند (شکل ۵,۳). اتروپین هم تاثیر مرکزی و هم تاثیر محیطی دارد.
- تاثیرات عمومی آن حدود ۴ ساعت دوام میکند، به جز زمانیکه بصورت موضعی در چشم ها تطبیق شود، که در اینصورت تاثیر آن تا چند روز دوام میکند. اعضای neuroeffector حساسیت های متفاوت در مقابل اتروپین دارند. بیشترین تاثیرات نهی کننده آن بر نسج قصبات (bronchial tissue) و ترشحات عرق و لعاب دهن است.



شکل ۵،۲: محل های تاثیر انثاگونست های کولینرژیک

۱. تاثیرات

- در چشم: اتروپین تاثیر موسکارینیک را در چشم ها بلاک میکند و سبب mydriasis (توسع حدقه)، عدم پاسخ مقابل نور و Cycloplegia (عدم توانایی در فوکس دید نزدیک) میشود. در مریضان با گلوکوما زاویه بسته ممکن فشار داخل چشم را بسیار بلند ببرد.

- طرق معدی معائی: اتروپین (بشکل یک ایزومیر، L-hyoscyamine) میتواند بصورت یک دواى antispasmodic برای کاهش فعالیت طرق معدی معائی استفاده شود. اتروپین و سکوپولامین قویترین ادویه انتی سپازمودیک قابل دسترس هستند.

اگرچه حرکات معده کم میشود، تولید هایدروکلوریک اسید متاثر نمیشود بناءً اتروپین در تداوی peptic ulcer موثر نیست. (نوت: Pirenzepine، که یک انتاگونست موسکارینیک M_1 است، افزایشات اسید معده را به دوزهای که دیگر سیستم ها را انتاگونایز نمیکند، کاهش میدهد). دوز های اتروپین که سپازم ها را کاهش میدهد ترشح لعاب دهن، تطابق چشم و تبول را نیز کاهش میدهد. این تاثیرات compliance با اتروپین را کاهش میدهند.

- قلبی وعایی: اتروپین نظر به دوز های متفاوت تاثیرات متفاوت را در سیستم قلبی وعایی تولید میکند (شکل ۵،۴). به دوز های پایین تاثیر عمده این دوا کاهش ضربان قلب است. این تاثیر ناشی از بلاک شدن آخذه های M_1 در نیورونهای prejunctional (یا پاراسمپاتیک) و در نتیجه آزاد شدن ACh بوجود میاید. دوزهای بلند اتروپین سبب افزایش ضربان قلب ناشی از بلاک کردن آخذه های M_2 در SA node میشود.

- ترشحات: اتروپین آخذه های موسکارینیک را در غدوات لعابیه بلاک کرده و سبب خشکی دهن (xerostomia) میشود. غدوات لعابیه در مقابل اتروپین بسیار حساس هستند. غدوات عرقیه و اشکیه نیز مساویاً متاثر میشوند. (نوت: نهی افزایشات توسط غدوات عرقیه سبب بلند رفتن درجه حرارت شده، که در اطفال و کاهلان خطرناک میباشد).

۲. موارد استعمال:

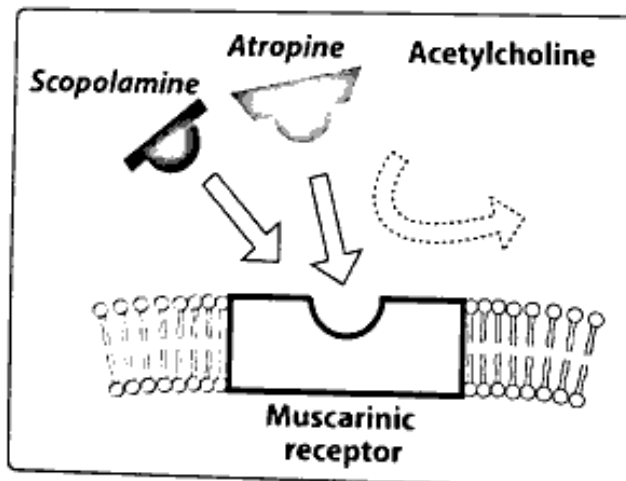
- در چشم: اتروپین موضعی تاثیر توسع دهنده حدقه ها و cycloplegic داشته و تعیین خطاهای انکساری را بدون مداخله با

تطابق چشم را آسان میسازد. انتی موسکارینیک های با تاثیر کوتاه مدت (cyclopentolate و tropicamide) به عوض اتروپین استفاده میشوند چون اتروپین سبب mydriasis برای مدت طولانی شده (۷ الی ۱۴ روز) ولی ادویه مذکور سبب mydriasis برای حدود ۶ تا ۲۴ ساعت میشود. (نوت: Phenylephrine و یا ادویه الفا ادرینرژیک مشابه در صورتیکه نیاز به cycloplegia نباشد بمنظور pupillary dilation ترجیح داده میشود).

- انتی سپازمودیک: اتروپین بحیث ادویه انتی سپازمودیک برای استرخا طرق معدی معایی استفاده میشود.
- قلبی وعایی: برای تداوی برادی کاردی ها ناشی از اسباب مختلف استفاده میشود.
- ضد ترشحات (Antisecretory): اتروپین بعضاً بشکل ادویه ضد ترشحاتی برای نهی ترشحات در طرق تنفسی علوی و سفلی قبل از جراحی استفاده میشود.
- انتی دوت برای اگونیسست های کولینرژیک: اتروپین برای تداوی تسمم اورگانوفاسفیت ها (حشره کش ها، گاز های عصبی)، مصرف بیش از حد انتی کولین استراز ها مثل فزیوستگمین و در بعضی تسممات سمارق ها (بعضی سمارق های مخصوص مواد کولینرژیک دارند که کولین استراز را بلاک میکنند) استفاده میشود. دوز های بسیار بلند ممکن برای مدت طولانی برای تسممات نیاز باشد. توانایی اتروپین برای نفوذ به سیستم عصبی مرکزی اهمیت خاصی در تداوی تاثیرات توکسیک عصبی مرکزی انتی کولین استراز ها دارد.

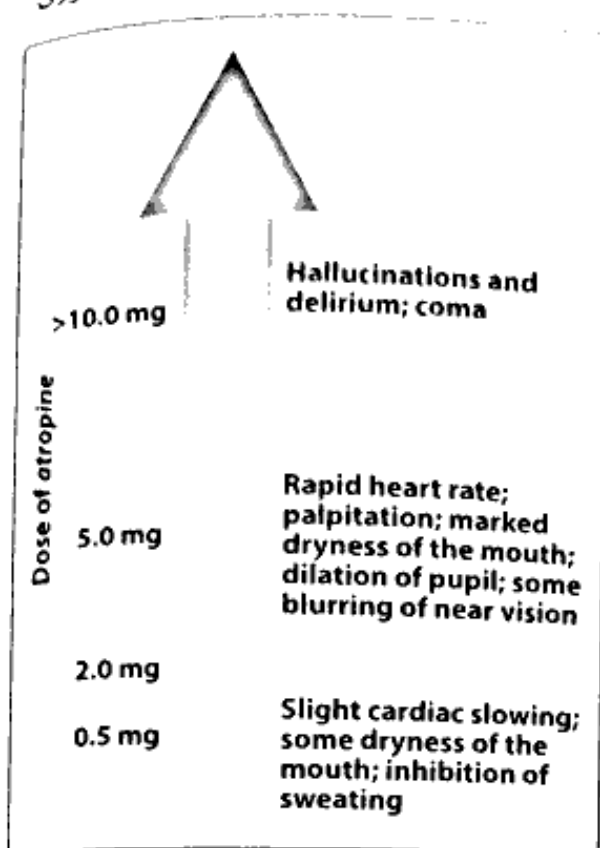
۳. فارماکوکاینیتیک: اتروپین سریعاً جذب میشود، توسط کبد میتابولیز شده، و از طریق ادرار اطراح میشود. نصف عمر (half-life) اتروپین حدود ۴ ساعت است.

۴. عوارض جانبی: با در نظرداشت دوز اتروپین عوارض جانبی متفاوت دارد. این عوارض جانبی شامل خشکی دهن، خیره گی دید، احساس ریگ در چشم ها، تکی کاردیا، احتباس ادرار و قبضیت میباشد. تأثیرات بر سیستم عصبی مرکزی شامل بی قراری، گنسیت، برسامات و دیلیریوم میباشد که میتواند منجر به افسردگی، کولپس دورانی و تنفسی و مرگ شود. دوز های پایین نهی کننده های کولین استراز، مثل فزیوستگمین منظور برطرف کردن سمیت اتروپین میتواند استفاده شود. اتروپین سبب احتباس ادرار نیز میشود.



شکل ۵،۳: تأثیرات رقابتی ادویه با استایل کولین

- این ادویه در اطفال ممکن خطرناک باشد، چون در مقابل تأثیرات این ادویه بسیار حساس هستند، بخصوص سبب افزایش آنی حرارت بدن میشود.



ب. سکوپولامین Scopolamine

- سکوپولامین یک الکلونیدی است که ۳ گروپ امین دارد و سبب تاثیرات محیطی مشابه به اتروپین میشود. اگرچه سکوپولامین تاثیر بیشتر بر سیستم عصبی مرکزی دارد (برخلاف اتروپین، تاثیرات بر سیستم عصبی مرکزی در این دوا در دوز های تداوی ظاهر میشوند). همچنان این

شکل ۵،۴: اثرات مرتبط به دوز اتروپین

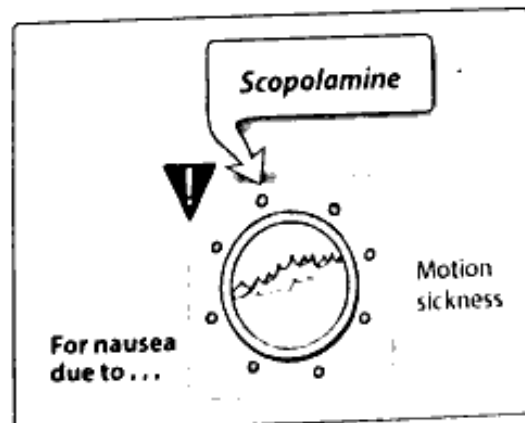
دوا در مقایسه با اتروپین تاثیر طولانی مدت دارد. این دوا یکتعداد تاثیرات خاص دارد که ذیلاً توضیح داده میشود.

۱. تاثیرات: سکوپولامین یکی از دواهای بسیار موثر در motion sickness و دلبدی و استفراغات بعد از عملیات است (شکل ۵،۵). این دوا درای یک تاثیر کمتر معمول در کاهش حافظه کوتاه مدت نیز است. در مقایسه با اتروپین، سکوپولامین آرام بخش بوده ولی در دوز های بالا، میتواند سبب هیجانانگیز شود. سکوپولامین ممکن سبب تولید ایفوریا شود و از آن سو استفاده صورت گیرد.
۲. موارد استعمال: موارد استعمال سکوپولامین به جلوگیری از motion sickness و دلبدی و استفراغات بعد از عملیات محدود

است. برای motion sickness بشکل patch موضعی قابل دسترس بوده که الی ۳ روز تاثیر آن باقی میماند. (نوت:مثل تمام ادویه که برای تداوی motion sickness استفاده میشوند، این دوا بیشتر برای جلوگیری از motion sickness موثر است).
 ۳. فارمکوکاینیتیک و عوارض جانبی: مشابه به اتروپین است.

ج. Tiotropium و Ipratropium

- Ipratropium و tiotropium مشتقات چهارظرفیتی اتروپین هستند. این ادویه به حیث توسع دهنده قصبات برای تداوی برانکوسپزم ناشی از امراض انسدادی مزمن ریه (COPD) تأیید شده اند. Ipratropium bromide در تداوی برانکوسپزم حاد استما نیز استفاده میشود. هر دو دوا به نسبت داشتن چارج های مثبت بداخل سیستم عصبی مرکزی نفوذ نمیکند و تاثیرات آنها محدود به سیستم تنفسی است.
- Tiotropium روز یکمرتبه تطبیق میشود، که این در حقیقت یک مزیت است در مقایسه با ipratropium چون ipratropium چهار مرتبه در روز تطبیق میشود. خصوصیات مهم انتاگونیست های موسکارینیک در شکل ۵,۶ و ۵,۷ خلاصه شده است.



شکل ۵,۵: اثرات سکاوپومین

د.تروپیکاماید و سایکلوپنتولیت

(tropicamide and cyclopentolate)

- این ادویه بشکل محلولات چشمی برای mydriasis و cycloplegia استفاده میشود. مدت تاثیر آنها نسبت به اتروپین کوتاه تر است. Tropicamide سبب میدریازس برای ۶ ساعت و سایکلوپنتولیت برای ۲۴ ساعت میشود.

هـ. بنزتروپین و ترای هکزی فینیدیل

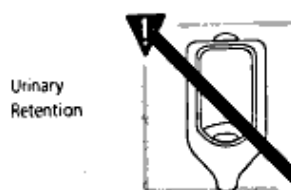
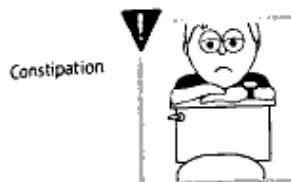
(Benztropine & trihexyphenidyl)

- بنزتروپین و ترای هکزی فینیدیل به حیث ادویه متمم با دیگر ادویه انتی پارکینسون، برای تداوی مریضی پارکینسون و انواع دیگر سندروم های پارکینسون بشمول اعراض خارج اهرامی ناشی از ادویه استفاده میشوند.

و. fesoterodine, Darifenacin ،

oxybutynin ، solifenacin ، tolterodine و trospium chloride

- این ادویه مصنوعی مشابه اتروپین برای تداوی مثانه بیش از حد فعال (overactivated bladder) استفاده میشوند. این ادویه آخذه های موسکارینیک را در مثانه بلاک کرده، و فشار داخل مثانه را کاهش داده، در نتیجه ظرفیت مثانه زیاد شده و تعداد تقلصات مثانه کم



شکل ۵،۶: غوارض جانبی انتاگونستهای موسکارینیک

فارماکولوژی

میشود. عوارض جانبی این ادویه شامل خشکی دهن، قبضیت و خیره گی بینایی شده که این عوارض تحمل این ادویه را محدود میسازد بخصوص اگر بطور متواتر استفاده شود.

- Oxybutynin بصورت patch موضعی جلدی قابل دسترس بوده که در مقایسه با شکل فمی آن بهتر تحمل شده و کمتر سبب خشکی دهن میشود. بطور عموم موثریت این ادویه انتی موسکارینیک مشابه است.

Drug	Therapeutic Uses
Muscarinic blockers	
<i>Trihexyphenidyl</i> <i>Benztropine</i>	● Treatment of Parkinson's disease
<i>Darifenacin</i> <i>Fesoterodine</i> <i>Oxybutynin</i> <i>Solifenacin</i> <i>Tolterodine</i> <i>Tropium</i>	● Treatment of overactive urinary bladder
<i>Cyclopentolate</i> <i>Tropicamide</i> <i>Atropine*</i>	● In ophthalmology, to produce mydriasis and cycloplegia prior to refraction
<i>Atropine*</i>	● To treat spastic disorders of the GI tract ● To treat organophosphate poisoning ● To suppress respiratory secretions prior to surgery ● To treat bradycardia
<i>Scopolamine</i>	● To prevent motion sickness
<i>Ipratropium</i> <i>Tiotropium</i>	● Treatment of COPD
Ganglionic blockers	
<i>Nicotine</i>	● Smoking cessation

بلاک کننده های گانگلیونیک Ganglionic blockers

- بلاک کننده های گانگلیونیک بطور خاص بر آخذه های نیکوتینیک ganglia هر دو سیستم عصبی سمپاتیک و پاراسمپاتیک تاثیر میکنند. بعضی آنها چینل های ایونیک گانگلیا اعصاب خودکار را نیز بلاک میکنند. این ادویه بطور انتخابی بر ganglia اعصاب سمپاتیک و یا پاراسمپاتیک تاثیر

شکل ۵،۷: خلاصه انتاگونیست های کولینرژیک

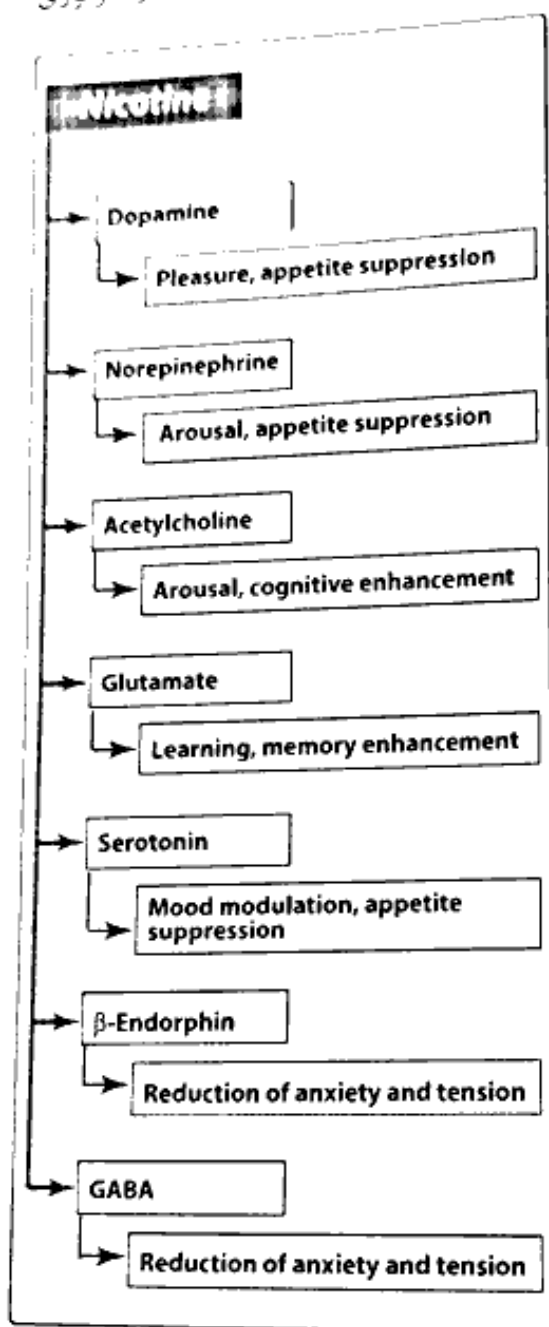
نکرده و به حیث انتاگونیست های عصبی عضلی neuromuscular antagonist موثر نیستند. بناءً این ادویه تمام دهانه سیستم عصبی خودکار را در آخذه نیکوتینیک بلاک میکند. به استثناء نیکوتین، تمام ادویه دیگر در این گروه انتاگونیست های غیر دیپولرایز کننده هستند. پاسخ ادویه بلاک کننده nondepolarizing مغلق است و غیر قابل پیش بینی است. بنابر این بلاک کردن گانگلیونیک نادراً در تداوی استفاده میشود، ولی اغلباً در فارمکولوژی تحقیقی استفاده میشود.

الف. نیکوتین

- نیکوتین که یکی از اجزای سگرت بوده، یک ماده سمی بوده و چندین تاثیر ناخوشایند دارد. این ماده بدون مزیت تداوی بوده و برای صحت مضر است. نظر به دوز، نیکوتین ganglia خودکار را دیپولرایز میکند و منجر به تنبیه و بعد سبب فلج تمام ganglia ها میشود. تاثیرات تنبیهی ناشی از آن مغلق است و از سبب افزایش آزاد شدن نیوروترانسمیتر ها و تاثیرات آنها بر ganglia سمپاتیک و پاراسمپاتیک است (شکل ۵,۸). بطور مثال، افزایش آزاد شدن دوپامین و نوراپی نفرین ممکن با احساس لذت و خوشی و نهی اشتها همراه باشد. پاسخ گلی یک سیستم فزیولوژیک در مقابل نیکوتین، شامل تاثیرات تنبیهی و تاثیرات نهی کننده است.
- این تاثیرات شامل بالارفتن فشارخون و ضربان قلب (ناشی از آزاد شدن ترانسمیتر از نهایات ادرینرژیک و میدولای ادرنال) و افزایش حرکات پرستالتیک و ترشحات است. به دوز های بلند، فشار خون سقوط نموده چون بلاک ganglionic رخ میدهد و فعالیت در هردو سیستم عضلی

معدی معایی و مثانه متوقف میشود.

فارماکولوژی



شکل ۵,۸: اثرات عصبی-کمیای نیکوتین

ادویه بلاک کننده عصبی عضلی (Neuromuscular-blocking agents)

• این ادویه انتقال کولینرژیک بین نهایت اعصاب حرکی و آخذه های نیکوتینیک در عضلات اسکلتی را بلاک میکنند (شکل ۵,۲). این ادویه یکتعداد شباهت های کمیای با استایل کولین دارند و آنها یا بشکل انتاگونست ها (نوع nondepolarizing) و یا اگونست ها (نوع depolarizing) در آخذه های نهایت NMJ عمل

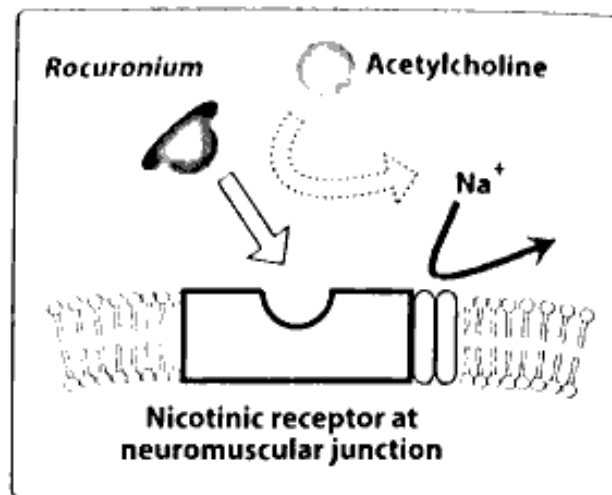
میکند. بلاک کننده های عصبی عضلی از نظر کلینیکی در جریان جراحی موثر هستند تا انتوبیشن شزنی را آسان سازد و استرخا کامل عضلی را به دوزهای پایین تامین کند و سریعاً از انستیزی برگشت بوجود بیاید و نیز انحطاط تنفسی بعد از عملیات را کاهش دهد.

الف. ادویه بلاک کننده Nondepolarizing یا رقابتی

- اولین دوی که برای بلاک نموده NMJ اسکلتی شناخته شد Curare بود، که شکارچیان امریکای جنوبی در نواحی آمازون از آن بمنظور فلج کردن در شکار استفاده مینمودند. به تعقیب آن دوی دیگر بنام tubocurarine بوجود آمد، ولی به دلیل داشتن عوارض جانبی بیشتر جای آنرا ادویه مثل pancuronium, cisatracurium, vecuronium و rocuronium گرفت. ادویه بلاک کننده عصبی عضلی مصنویت انستیزی را زیاد میسازد، چون نیاز به انستیزی را کم ساخته و سبب میشود تا مریضان سریعاً بعد از عملیات recover شوند. بلاک کننده های عصبی عضلی نباید برای تشدید تاثیرات انستیزی استفاده شود.

۱. میکانیزم تاثیر

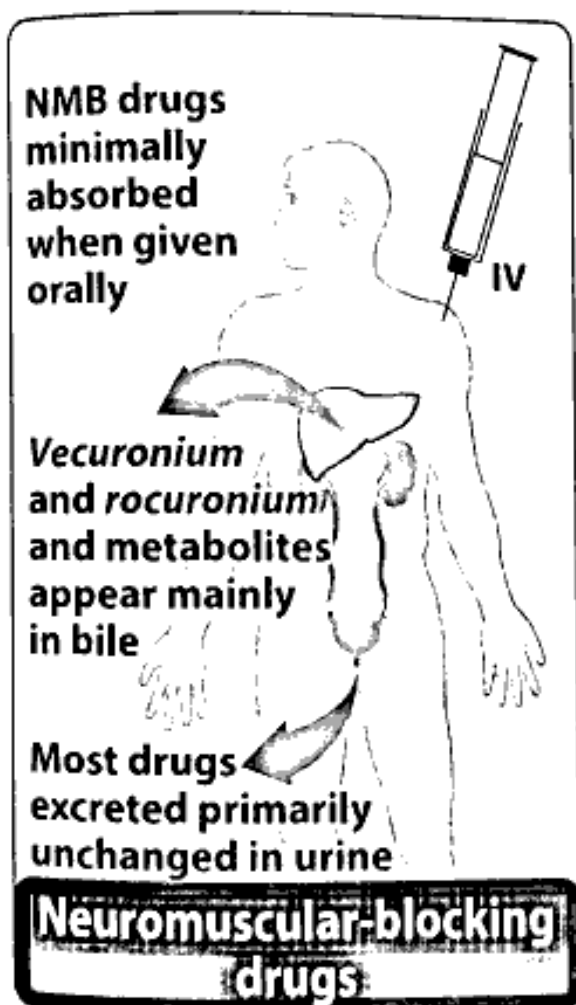
- به دوز های پایین: ادویه nondepolarizing بطور رقابتی استیل کولین را در آخذه های نیکوتینیک بلاک میکند (شکل ۵,۹). یعنی با استیل کولین بدون اینکه آنرا تنبیه کند، مقابله میکند. بناءً این ادویه از دیپولرایزیشن غشای حجرات عضلی جلوگیری کرده و تقلص عضلی را نهی میکند. تاثیر رقابتی آنها با تطبیق ادویه نهی کننده انتی کولین استراز مثل نیوستگمین و ایدروفونیم (که غلظت استایل کولین را در NMJ زیاد میسازد) خنثی شده میتواند. انستیزیولوجست ها از طریق استفاده میکنند تا مدت بلاک عصبی عضلی را کوتاه تر سازند. علاوهً به دوز های پایین عضله در مقابل تنبیه مستقیم توسط منبهات عصبی محیطی به درجات مختلف پاسخ داده و برای کنترل وسعت بلاک عصبی عضلی اجازه میدهد.



شکل ۵،۹: میکانیزم اثر رقابتی بلاک کنندگان عصبی عضلی

- به دوز های بالا: ادویه nondepolarizing میتواند چینل های ایونی را در نهایت عصبی حرکی بلاک کنند و این حالت سبب ضعیف شدن انتقال عصبی عضلی و بالاخره کاهش توانایی نهی کننده های کولین استراز در برطرف ساختن تاثیرات ادویه nondepolarizing میشود. با بلاک کردن کامل، عضله نمیتواند در مقابل تنبیه برقی مستقیم، پاسخ بدهد.
- ۲. تاثیرات: تمام عضلات بطور مساویه در مقابل ادویه بلاک کننده حساس نیستند. عضلات کوچک وجه و چشمها بیشتر مساعد هستند و در ابتدا فلج میشوند، به تعقیب آن عضلات انگشتان، نهایت، عنق و عضلات تنه فلج میشوند. بعد عضلات بین الضلعی و در اخیر حجاب حاجز فلج میشود. و بهبودی دوباره از این حالت بشکل برعکس صورت میگیرد.

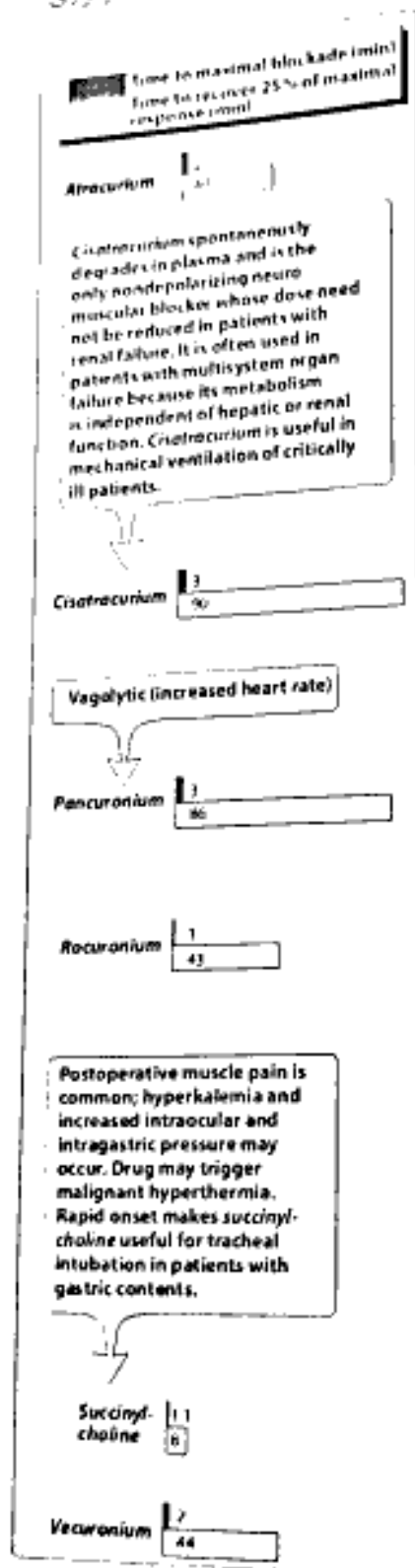
۳. فارماکوکاینیتیک: تمام ادویه بلاک کننده عصبی عضلی از طریق وریدی و یا بعضاً از طریق عضلی تطبیق میشوند چون از طریق فمی موثر نیستند. چون این ادویه در ترکیب خود ۲ یا بیشتر گروپ امین دارند به همین دلیل از امعا جذب نمیشوند. این ادویه نفوذ خوب به غشا نداشته و داخل حجرات نشده و نیز مانعه دموی دماغی را عبور نمیکند. تعداد بیشتر این ادویه میتابولیز نمیشوند و تاثیرات آنها با توزیع دوباره از بین میروند (شکل ۵،۱۰). بطور مثال، pancuronium



بشکل بدون تغییر در ادرار اطراح میشود. Cisatracurium بطور بالنفسه و با هایدرولیزس تجزیه میشود. (نوت: Atracurium توسط ایزومیر آن یعنی cisatracurium تعویض شده است. Atracurium هستامین را آزاد نموده و به laudanosine میتابولیز میشود، که میتواند اختلاجات را سبب شود. Cisatracurium که

شکل ۵،۱۰: فارماکوکینیتیک بلاک کنندگان عصبی عضلی

فارماکولوژی



شکل ۵،۱۱: شروع و دوام اثرات دواهای بلاک کننده عصبی عضلی

فارماکوکاینیتیک مشابه به atracurium دارد کمتر تاثیرات فوق را دارد). ادویه که امینوستیروئیدی اند مثل vecuronium و rocuronium در کبد deacetylated شده و اطراح آنها در امراض کبدی طولانی تر میشوند. این ادویه نیز بدون تغییر در صفرا اطراح میشوند. انتخاب یک دوا مربوط به شروع و مدت تاثیر استرخا عضلی است. شروع، مدت تاثیر و دیگر مشخصات بلاک کننده عصبی عضلی این ادویه در شکل ۵،۱۱ نشان داده شده است.

۴. عوارض جانبی: بطور عمومی، این ادویه مصئون هستند و عوارض جانبی کمتری دارند. عوارض جانبی ادویه بلاک کننده عصبی عضلی در شکل ۵،۱۱ نشان داده شده اند.

۵. تداخلات دوايي (drug interactions)

- نهي کننده های کولين استراز: ادويه مثل نيوستگمين، فزيوستگمين و ايدروفونيم ميتوانند تاثيرات ادويه بلاک کننده عصبی عضلی nondepolarizing را خنثی نمايند. اگرچه با افزايش دوز، نهي کننده های کولين استراز ميتواند سبب بلاک بصورت depolarizing (در نتيجه افزايش غلظت اسيتايل کولين در endplate membrane) شود. اگر بلاک کننده عصبی عضلی داخل چينل ايونی گردد، در آنصورت نهي کننده های کولين استراز در از بين بردن تاثيرات آنها موثر نيستند.
- ادويه انستيزی-هايديروکاربن های هلوجن دار: ادويه مثل desflurane بلاک عصبی عضلی را با تاثير تثبيت کننده در NMI تشديد ميکند. اين ادويه NMI را در مقابل تاثيرات بلاک کننده های عصبی عضلی حساس ميسازد.
- انتی بيوتیک های امينوگلايکوزوييد: ادويه مثل gentamicin و tobramycin ازاد شدن اسيتايل کولين را از اعصاب کولینرژیک (با مقابله با ايونهای کلسيم) نهي ميکند. اين ادويه تاثيرات سنجتیک با pancuronium و ديگر بلاکر داشته و تاثيرات بلاک کننده را زياد ميسازد.
- کلسيم چينل بلاکر ها: اين ادويه تاثير بلاک کننده ها را زياد ميسازد.

ب. ادويه ديپلوراييز کننده (Depolarizing agents)

- ادويه ديپلوراييزکننده با ديپلوراييز کردن غشای پلازمایی الياف عضلی،

مشابه به تاثیر استیایل کولین عمل میکنند. اگرچه این ادویه در مقابل تجزیه توسط استیایل کولین استراز مقاوم هستند و میتوانند بصورت متواتر الیاف عضلی را دیپولرایز کنند. Succinylcholine یگانه دوی دیپولرایز کننده و استرخا دهنده عضلی است که در حال حاضر استفاده میشود.

۱. میکانیزم تاثیر: succinylcholine به آخذه های نیکوتینیک حمله کرده و مثل استیایل کولین عمل میکند تا سبب دیپولرایزیشن junction شود (شکل ۵،۱۲). برخلاف استیایل کولین که سریعاً توسط استیایل کولین استراز تخریب میگردد، این ادویه دیپولرایز کننده مقاوم بوده و به غلظت های بلند در synaptic cleft موجود بوده و با آخذه ها برای مدت طولانی تر وصل بوده و در حقیقت سبب تنبیه ثابت آخذه ها میشود. (نوت: مدت تاثیر succinylcholine وابسته به انتشار از motor endplate و هایدرولایز توسط pseudocholinesterase پلازمایی است. وریانت های جنتیک که در آن سویه های pseudocholinesterase پایین است و یا هیچ موجود نیست منجر به فلج طولانی مدت عصبی عضلی میشوند). دوی دیپولرایزکننده ابتدا سبب باز شدن چینل های سودیم وابسته به آخذه های نیکوتینیک شده که منجر به دیپولرایزیشن آخذه میشود (مرحله ۱ phase one). این حالت سبب ارتعاشات عضلی (Fasciculation) موقتی میشود. اتصال دوامدار ادویه دیپولرایز کننده سبب ناتوانی آخذه در انتقال سیاله ها میشود. با گذشت زمان دیپولرایزیشن دوامدار سبب ریپولرایزیشن تدریجی میشود (زمانیکه چینل های سودیم بسته ویا بلاک شوند). این حالت سبب مقاومت در

مقابل دیپولرایزیشن (مرحله ۲ Phase two) و فلج نرم (Faccid paralysis) میشود.

۲. تاثیرات: مثل بلاکر های رقابتی، عضلات تنفسی توسط این ادویه در آخر فلج میشوند. Succinylcholine ابتدا ارتعاشات عضلی گذری را تولید کرده که سبب سختی عضلی میشود. این حالت با تطبیق دوزهای پایین ادویه بلاک کننده عصبی عضلی نوع nondepolarizing قبل از succinylcholine جلوگیری شده میتواند. بطور نورمال مدت تاثیر succinylcholine بسیار کوتاه است چون سریعاً توسط pseudocholinesterase پلازمایی هایدرولایز میشود. اگرچه succinylcholine که به NMJ میرسد توسط استیایل کولین استراز میتابولیز نمیشود و این حالت سبب اتصال آن به آخذه های نیکوتینیک میشود، توزیع دوباره پلازمایی برای میتابولیزم ضروری است (مزیت های تداوی آن اینست که تنها برای چند دقیقه محدود باقی میماند).

۳. موارد استعمال: چون شروع تاثیر succinylcholine سریع است، به همین دلیل از این دوا زمانی که نیاز به انتوبیشن شزنی عاجل و انسستیزی باشد، استفاده میشود. (این عمل باید سریعاً صورت گیرد تا از اسپایریشن محتویات معده جلوگیری شود). از این دوا در جریان تداوی Electroconvulsive shock نیز استفاده میشود.

۴. فارمکوکاینیتیک: succinylcholine از طریق وریدی تطبیق میشود. مدت تاثیر کوتاه آن ناشی از توزیع دوباره و هایدرولایز سریع توسط pseudocholinesterase پلازمایی است. به همین دلیل بعضاً از طریق انفیوژن تطبیق میشود تا مدت تاثیر آن برای زمان طولانی باقی

بماند. بعد از قطع دوا تاثیر آن سریعاً از بین می‌رود.

۵. عوارض جانبی:

● افزایش درجه حرارت (Hyperthermia): succinylcholine در

یکتعداد مریضان میتواند سبب هایپرترمیا خبیث (malignant hyperthermia) میشود.

● توقف تنفسی (Apnea): تطبیق

در succinylcholine

مریضانیکه فاقد انزایم کولین

استراز پلازمایی و یا در

مریضانیکه شکل غیر وصفی آنها

دارند میتواند سبب توقف

طولانی مدت تنفسی شود

(ناشی از فلج حجاب حاجز). در

مریضانیکه تشوشات الکتروولایت

دارند با آزاد شدن سریع

پوتاشیم، در صورت تطبیق این

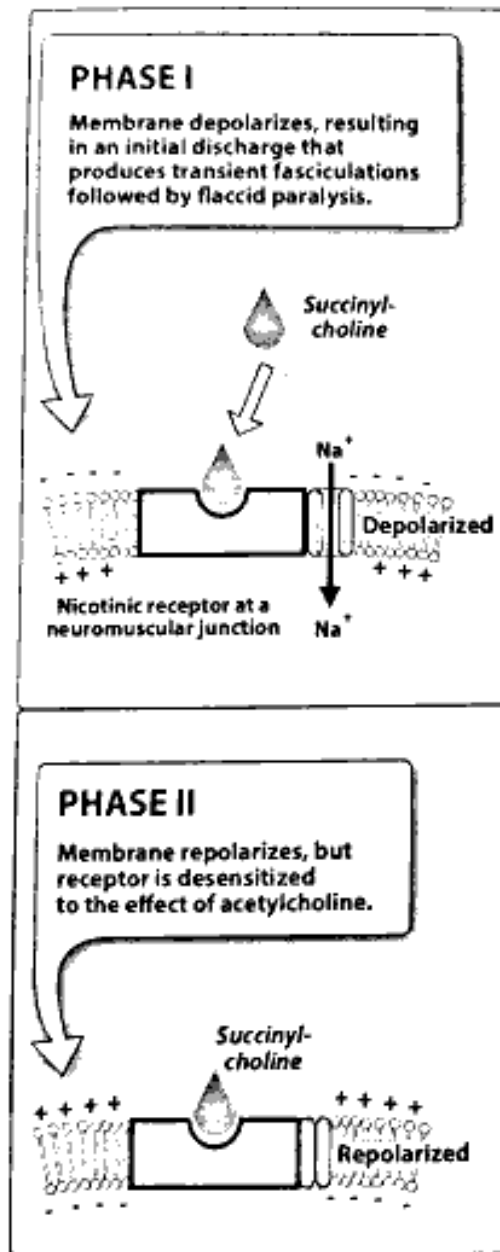
دوا نیز توقف طولانی مدت

تنفس بوجود آمده میتواند. در

مریضانیکه تحت مداوی با

دیجوکسین قرار دارند و یا

دیوریتیک میگیرند(مثل مریضان



شکل ۵،۱۲: میکانیزم عمل دواهای
بلاک کننده عصبی عضلی

عدم کفایه قلب) باید Succinylcholine به احتیاط تطبیق شود و یا بهتر است که تطبیق نشود.

- **هایپرکالمیا:** succinylcholine سبب افزایش آزاد شدن پوتاشیم از ذخایر داخل حجروی میشود. این حالت بخصوص در مریضان سوختگی و مریضانیکه صدمات وسیع نسجی دارند خطرناک است چون در این حالات پوتاشیم سریعاً از داخل حجرات ضایع میشود.

اگونیست های ادرینرژیک

Adrenergic Agonists

عمومیات

ادویه ادرنرژیک آخذه های را که توسط نوراپی نفرین (نورادرنالین) و یا اپی نفرین تنبیه میشوند، تحت تاثیر قرار میدهند. این آخذه ها بنام آخذه های ادرنرژیک یا adrenoceptor یاد میشوند. ادویه ادرنرژیک که

DIRECT-ACTING AGENTS

Albuterol ACCUNEb, PROAIR HFA, VENTOLIN HFA
Clonidine CATAPRES, DURACLON
*Dobutamine** DOBUTREX
*Dopamine**
*Epinephrine** ADRENALIN, EPIPEN
Fenoldopam CORLOPAM
Formoterol FORADIL AEROLIZER, PERFORMIST
*Isoproterenol** ISUPREL
Mirabegron MYRBETRIO
*Norepinephrine** LEVOPHED
Phenylephrine NEO-SYNEPHRINE, SUDAFED PE
Salmeterol SERVENT DISKUS
Terbutaline

INDIRECT-ACTING AGENTS

Amphetamine ADDERALL
Cocaine

DIRECT AND INDIRECT ACTING (mixed action) AGENTS

Ephedrine .AMPHED
Pseudoephedrine SUDAFED

شکل ۶،۱: خلاصه اگونیست های ادرینرژیک

آخذه های ادرنرژیک را فعال میسازند بنام ادویه مقلد سمپاتیک (sympathomimetics) و ادویه که فعال شدن آخذه های ادرنرژیک را بلاک میکنند بنام sympatholytics یاد میشوند. بعضی ادویه sympathomimetic مستقیماً آخذه های ادرنرژیک را فعال میکنند (direct-acting agonists) در حالیکه بکتهداد دیگر بصورت غیر مستقیم با آزاد سازی و یا نهی جذب دوباره اپی نفرین (indirect-acting agonists) عمل میکنند. این فصل ادویه را که بصورت مستقیم و غیر مستقیم تاثیر میکنند، توضیح میدهد (شکل ۶،۱).

نیورون ادرنجیک The adrenergic neuron

- نیورونهای ادرنجیک نوراپی نفرین را بحیث نیوروترانسمیتر ابتدایی آزاد میسازند. این نیورونها در سیستم عصبی مرکزی و سیستم عصبی سمپاتیک دریافت گردیده، جائیکه آنها بطور ارتباط بین ganglia و اعضای effector عمل میکنند.
- ادویه ادرنجیک بر آخذه های ادرنجیک که قبل از ساینپس و یا بعد از ساینپس در اعضای effector موقعیت دارند، تاثیر میکنند.

الف. انتقال سیاله های عصبی در نیورونهای ادرنجیک

- انتقال عصبی در نیورونهای بسیار شبیه به انتقال در نیورونهای کولینرژیک است، به استثنای اینکه نوراپی نفرین به عوض اسیتایل کولین به حیث نیوروترانسمیتر عمل میکند. انتقال عصبی شامل ۴ مرحله است: تولید یا سنتیز، ذخیره، آزاد شدن و اتصال نور اپی نفرین با آخذه و به تعقیب آن حذف نیوروترانسمیتر از synaptic gap میباشد.
۱. تولید یا سنتیز نور اپی نفرین: tyrosine توسط یک انتقال دهنده در نیورون ادرنجیک منتقل میشود، جائیکه توسط tyrosine hydroxylase به Dihydroxyphenylalanine (DOPA) hydroxylate میشود. این حالت یک مرحله مهم در سنتیز نوراپی نفرین است. DOPA بعداً توسط انزایم l-amino acid decarboxylase, decarboxylate شده و در نتیجه دوپامین در نیورون presynaptic ساخته میشود.
 ۲. ذخیره نوراپی نفرین در ویزیکل ها: بعداً دوپامین توسط یک سیستم انتقال دهنده گروپ امین به ویزیکل های synaptic

فارماکولوژی

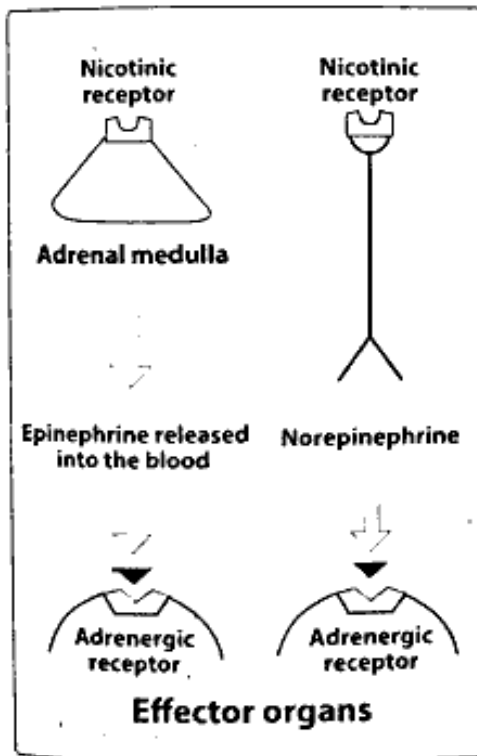
- منتقل میشود. این سیستم انتقال دهنده توسط reserpine بلاک میشود. به تعقیب آن دوپامین توسط آنزیم B-dopamine hydroxylase هایدورکسیلیت شده تا نوراپی نفرین ساخته شود.
۳. آزاد شدن نوراپی نفرین: پوتانشیل عمل (action potential) که در ناحیه اتصال عصبی میرسد سبب تنبیه دخول ایونهای کلسیم از مایع خارج حجروی به سایتوپلازم در نیورون میشود. با ازدیاد کلسیم ویزیکل های synaptic با غشای حجروی یکجا شده و توسط exocytosis محتویات آن به ساینپس خارج میشود. ادویه مثل guanethidine این آزاد سازی را نهی میکند.
۴. اتصال با آخذه ها: نوراپی نفرین آزاد شده از ویزیکل های ساینپتیک به مسافه ساینپتیک منتشر شده و با آخذه های postsynaptic در اعضای effector و یا آخذه های presynaptic در نهایت عصبی وصل میشود. اتصال نوراپی نفرین با آخذه ها سبب تشدید یکتعداد حوادث در داخل حجره شده، و سبب تشکیل second messenger های داخل حجروی شده که بطور ارتباطی (transducers) در ارتباط بین نیوروترانسمیتر ها و عمل بوجود آمده در حجره effector عمل میکند. آخذه های آدرنرژیک هم از cAMP و هم از phosphatidylinositol cycle برای تبدیل یک سگنال به عمل استفاده میکند. نوراپی نفرین با آخذه های presynaptic (بخصوص نوع α_2) نیز وصل شده و آزاد شدن نیوروترانسمیتر را تنظیم میکند.
۵. حذف نوراپی نفرین: نوراپی نفرین ممکن (۱) از مسافه ساینپتیک خارج شود و داخل جریان سیستمیک شود؛ (۲) در مسافه

ساینپتیک توسط catechol-O-methyltransferase (COMT) به میتابولیت های غیر فعال میتابولیز شود؛ و ۳) دوباره به داخل نیورون شود. اخذ دوباره آن توسط غشای عصبی توسط یک Na/Cl-dependent norepinephrine transporter بنام transporter صورت میگیرد. این transporter توسط یکتعداد ادویه مثل انتی دیپرسانت های tricyclic antidepressant مثل ایمپرامین، ادویه Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor مثل duloxetine و یا کوکائین نهی میشود (شکل ۶،۳).

جذب دوباره نوراپی نفرین در نیورون presynaptic میکانیزم اساسی برای ازبین بردن تاثیرات نوراپی نفرین است.

۶. سرنوشت نوراپی نفرین

دوباره جذب شده: زمانیکه نوراپی نفرین به نیورون ادرنرجیک دوباره داخل گردید، ممکن به ویزیکل های ساینپتیک داخل شود (از طریق سیستم amine transporter) و الی رسیدن action potential دیگر نگهداری شود، و یا در داخل یک کیسه در سایتوپلازم نگهداری شود. نور اپی نفرین میتواند در



شکل ۶،۲: محل های تاثیر اگونست های ادرنرجیک

مایتوکاندریا عصبی توسط (MAO) monoamine oxidase اکسیدایز شود.

ب. آخذه های آدرنرجیک (Adrenoceptors)

- در سیستم عصبی سمپاتیک انواع متعدد آخذه های adrenoceptor موجود اند. دو کلاس اساسی آخذه ها عبارت از آخذه های (α) و آخذه های بیتا (β) است (به اساس پاسخ آنها در مقابل آگونیست های آدرنرجیک اپی نفرین، نوراپی نفرین و ایزوپروتیرینول. هر کدام این آخذه ها subtype های خاص دارد. تغییرات در ساختمان آخذه ها تمایل آنها به ادویه مختلف را متاثر میسازد.

۱. آخذه های الف α -Adrenoceptors: آخذه های الف آدرنرجیک

پاسخ خفیف در مقابل آگونیست مصنوعی isoproterenol نشان میدهد، ولی در مقابل کتیکول امین های طبیعی اپی نفرین و نوراپی نفرین پاسخ میدهد (شکل ۶،۴). برای آخذه های الف ترتیب قوی بودن و تمایل آنها قرار ذیل است: اپی نفرین \leq نوراپی نفرین \leq ایزوپروتیرینول. آخذه های الف به دو گروه دیگر تقسیم شده α_1 و α_2 . بطور مثال آخذه های α_1 تمایل بیشتر برای phenylephrine در مقایسه با آخذه های α_2 دارد و برعکس دواي clonidine بصورت انتخابی با آخذه های α_2 اتصال یافته و کمتر بر آخذه های α_1 تاثیر دارد.

- آخذه های α_1 : این آخذه ها در غشای postsynaptic اعضای effector موجود بوده و در چندین تاثیر کلاسیک رول دارد بشمول تقبض عضلات ملسا. فعال شدن آخذه های α_1 یک سلسله عکس

العمل ها را از طریق فعال کردن G protein و phospholipase C و نهایتاً تولید second messenger های $1,4,5$, triphosphate (IP3) و diacylglycerol (DAG) سبب میشود. IP3 سبب آزاد شدن کلسیم از اندوپلازمیک ریتیکولم به سایتوزول شده و DAG پروتین های دیگر را در حجره فعال میسازد (شکل ۵،۶).

● آخذه های α_2 : این آخذه ها اساساً در نهایت عصبی postsynaptic پاراسمپاتیک موقعیت داشته و آزاد شدن نوراپی نفرین را کنترل میکند. زمانیکه یک عصب سمپاتیک ادرنرجیک تنبیه شود، نوراپی نفرین آزاد شده با آخذه های α_1 در غشای presynaptic ارتباط برقرار میکند (شکل ۵،۶). تنبیه آخذه های α_2 سبب نهی فیدبک و نهی بیشتر آزاد شدن نوراپی نفرین از نیورون ادرنرجیک تنبیه شده میشود. این تاثیر نهی کننده هنگامیکه فعالیت سمپاتیک بلند باشد بشکل یک میکانیزم موضعی برای تغییر دهانه نوراپی نفرین عمل میکند. (نوت: در این حالت با نهی بیشتر دهانه نوراپی نفرین، این آخذه ها بطور autoreceptor های نهی کننده عمل میکنند). آخذه های α_2 در نیورونهای presynaptic اعصاب پاراسمپاتیک نیز یافت میشوند. نوراپی نفرین که از نیورون سمپاتیک presynaptic آزاد میشود، میتواند که منتشر شود و با این آخذه های ارتباط برقرار کند و در نتیجه آزاد شدن اسیتایل کولین را نهی کند. (نوت: در این حالات، این آخذه ها بصورت آخذه های نهی کننده heteroreceptors عمل میکنند). این یک میکانیزم دیگر برای تغییر فعالیت اوتونومیک در یک ناحیه است. در مقایسه با آخذه های α_1 ، تاثیرات وصل شدن آخذه های α_2 با نهی adenylyl cyclase و کاهش سویه داخل حجروی

cAMP وساطت میشود.

• تقسیمات بیشتر: آخذه های α_1 و α_2 به آخذه های α_{1A} , α_{1B} , α_{1C} و α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} و α_{2D} تقسیم شده اند. این تقسیمات برای درک انتخابی بودن ادویه مهم است. بطور مثال tamsulosin یک دواى انتاگونیست انتخابی آخذه α_{1A} است که در تداوی ضخامه سلیم پروستات استفاده میشود. این دوا عوارض جانبی قلبی و عایی کمتری دارد چون این دوا آخذه های α_{1A} بصورت انتخابی مورد هدف قرار داده و این آخذه ها اساساً در طرق بولی و غده پروستات موجود اند و آخذه های α_{1B} موجود در اوعیه را متاثر نمی سازند.

۲. آخذه های بیتا ادرنرجیک β -Adrenoceptors: پاسخ آخذه های بیتا درمقایسه با آخذه های الفا متفاوت بوده و با پاسخ قوی در مقابل ایزوپروترینول و حساسیت کمتر در مقابل اپی نفرین و نوراپی نفرین مشخص میشود (شکل ۶,۴). برای آخذه های بیتا ترتیب قوی بودن قرار ذیل است: ایزوپروترینول < اپی نفرین < نوراپی نفرین. آخذه های بیتا به سه گروه تقسیم میشوند، β_1 , β_2 و β_3 (به اساس تمایل آنها برای اگونست ها و انتاگونیست های ادرنرجیک). آخذه های β_1 تمایل مساویانه برای اپی نفرین و نوراپی نفرین دارد، در حالیکه آخذه های β_2 تمایل بیشتر برای اپی نفرین نسبت به نوراپی نفرین دارد. بناءً انساجیکه آخذه های β_2 در آنها برجسته است (مثل اوعیه عضلات اسکلتی) در مقابل تاثیرات اپی نفرین دورانی (که از میدولای ادرنال آزاد میشود) بیشتر پاسخ میدهند. آخذه های β_3 در lipolysis و عضله

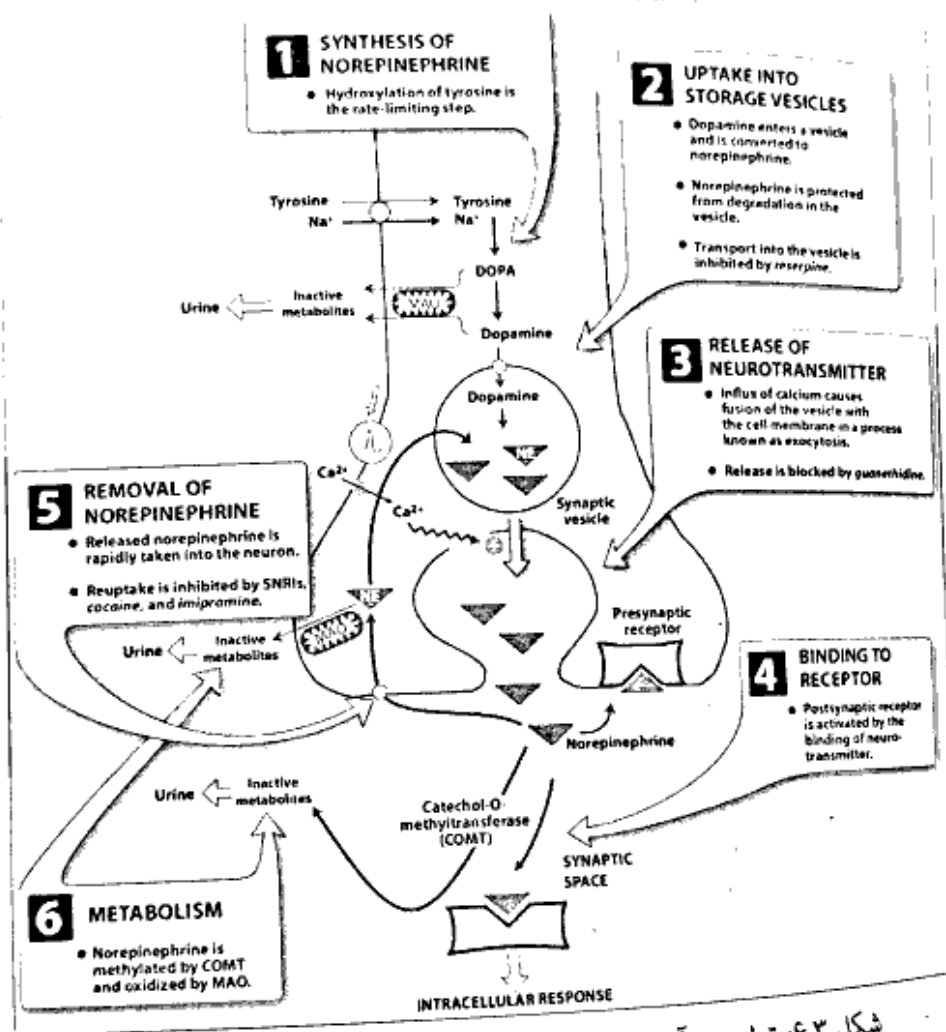
detrusor مثانه رول دارد. اتصال یک نیوروترانسمیتر در هر یک از
۳ آخذه فوق الذکر منجر به فعال شدن adenyly cyclase و ازدیاد
غلظت cAMP در حجره میشود.

۳. توزیع آخذه ها: اعضای که توسط اعصاب ادرنرجیک تعصیب شده
اند و آخذه های مخصوصی دارند بطور مثال انساج اوعیه عضلات
اسکلیتی که هر دو آخذه α_1 و آخذه های β_2 را دارند. ولی آخذه
های β_2 در آنها برجسته است. انساج دیگر ممکن یک نوع آخذه
داشته باشند بطور مثال قلب بیشتر آخذه های β_1 دارد.

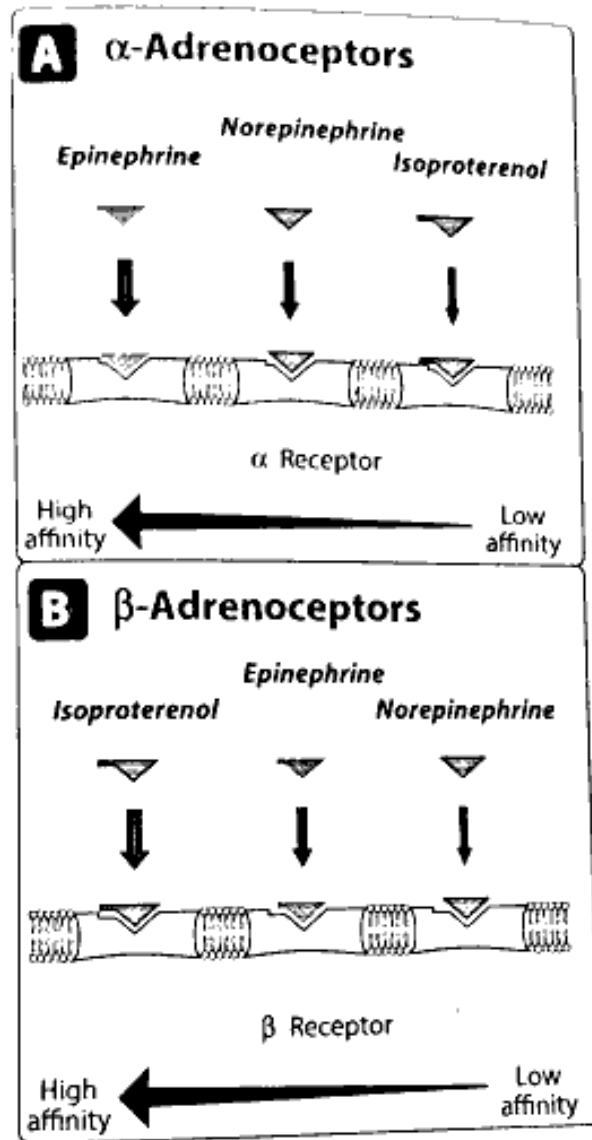
۴. پاسخ های مشخص که توسط آخذه های adrenoceptor
وساطت میشوند: بهتر است تا پاسخ های فزیولوژیک در مقابل
تنبهات ادرنرجیک را مطابق به نوع آخذه تنظیم کنیم چون ادویه
مختلف میتواند بصورت مشخص یک نوع آخذه را تنبیه و یا بلاک
کند. شکل 6.6 تاثیرات مهمی را که توسط آخذه های ادرنرجیک
وساطت میشوند خلاصه میسازد. بصورت عموم تنبیه آخذه های
 α_1 سبب تقبض وعایی (بخصوص در جلد و احشای بطنی) و
ازدیاد مقاومت مجموعی محیطی و فشار خون میشود. تنبیه
آخذه های β_1 بطور خاص سبب تنبیه قلب (ازدیاد ضربان قلب و
تقلصیت) در حالیکه تنبیه آخذه های β_2 سبب توسع وعایی (در
بستر وعایی عضلات اسکلتی) و استرخا عضلات ملسا میشود.

۵. غیر حساس سازی آخذه ها: مواجه شدن طولانی مدت به
کتیکولامین ها پاسخ این آخذه ها را کم میسازد که این فنومن بنام
غیر حساس سازی desensitization یاد میشود. برای توضیح این
فنومن سه میکانیزم پیشنهاد شده است: ۱) تجزیه این آخذه ها و

در نتیجه اینها غیر قابل دسترس شده و با ligand عکس العمل بوجود نمیاید (۲) down-regulation، یعنی ناپدید شدن آخذه ها در اثر تخریب و یا در اثر کاهش سنتیز؛ و (۳) ناتوانی در اتصال با protein، چون آخذه در سطح سایتوپلازمیک فوسفورلیت میشود.

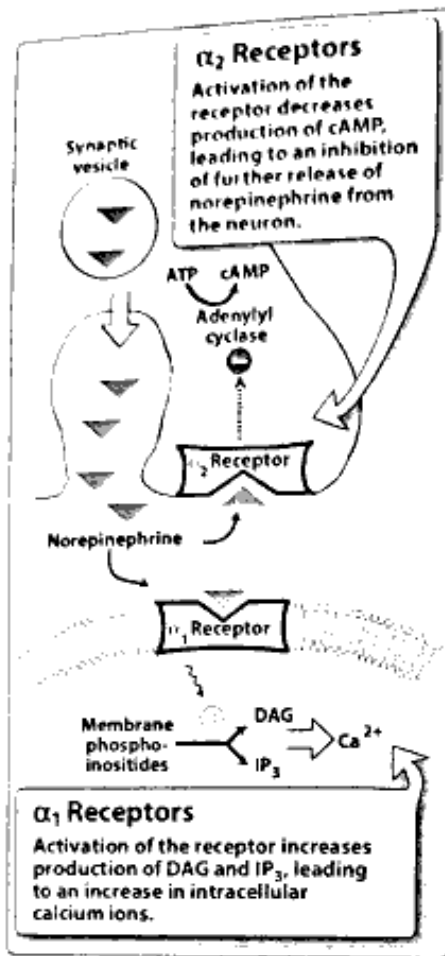


شکل ۶،۳: تولید و آزادسازی نوراپی نفرین از نیورون ادرنر جیک



شکل ۶،۴: انواع آخذه های ادرنرژیک

خصوصیات اگونست های ادرنرجیک



شکل ۶،۵: پیام رسان ثانوی آخذه های الف

- اکثر ادویه ادرنرجیک مشتقات β -phenylethylamine هستند (شکل ۶،۷). در صورتیکه در حلقه بنزین و یا در زنجیر های ethylamine آن یکتعداد تعویض صورت گیرد در نتیجه مرکبات مختلف با توانایی های مختلف برای تفکیک نفوذ آخذه های الف و بیتا به سیستم عصبی مرکزی بوجود می آیند. دو مشخصه ساختمانی این ادویه عبارت از: (۱) تعداد و محل توویض OH در حلقه بنزین و (۲) طبیعت تعویض استفاده شده در amino nitrogen است.

الف. کتیکولامین های Catecholamines

- امین های sympathomimetic که حاوی گروپ 3,4-dihydroxybenzene (مثل اپی نفرین، نوراپی نفرین، ایزوپروتیرینول و دوپامین) هستند بنام کتیکولامین ها یاد میشوند. این مرکبات خصوصیات مشترک ذیل را دارند:

 ۱. شدت تاثیر بالا (High potency): کتیکولامین ها (با گروپ OH

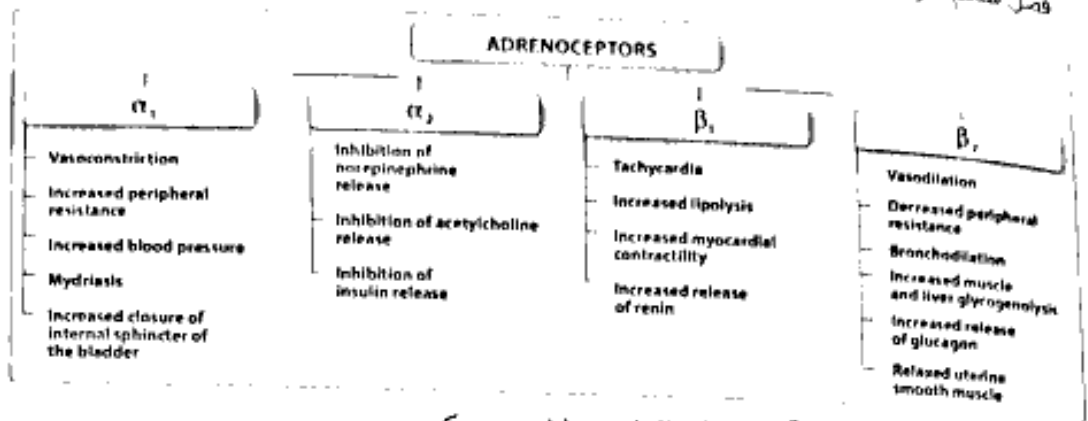
در موقعیت ۳ و ۴ حلقه بنزین) بیشترین شدت تاثیر را در فعال ساختن مستقیم آخذه های الفا و بیتا نشان میدهند.

۲. غیر فعال شدن آنی: کتیکولامین ها در قسمت postsynaptic توسط COMT و در داخل نیورون توسط MAO، در جدار امعا توسط COMT و MAO و در کبد توسط MAO میتابولیز میشوند. بناءً زمانیکه کتیکولامین ها از طریق زرقی تطبیق شوند تاثیر کوتاه مدت داشته و در صورتیکه از طریق فمی تطبیق شوند غیر فعال میشوند (از طریق موثر نیستند).

۳. نفوذ کمتر به سیستم عصبی مرکزی: کتیکولامین ها قطبی هستند و به همین دلیل به آسانی به سیستم عصبی مرکزی نفوذ نمیکنند. باوجود آن اکثر کتیکولامین ها تاثیرات کلینیکی (مثل اضطراب رعشه و سردردی) دارند که به تاثیرات بر سیستم عصبی مرکزی مربوط میشوند.

ب. Noncatecholamine ها

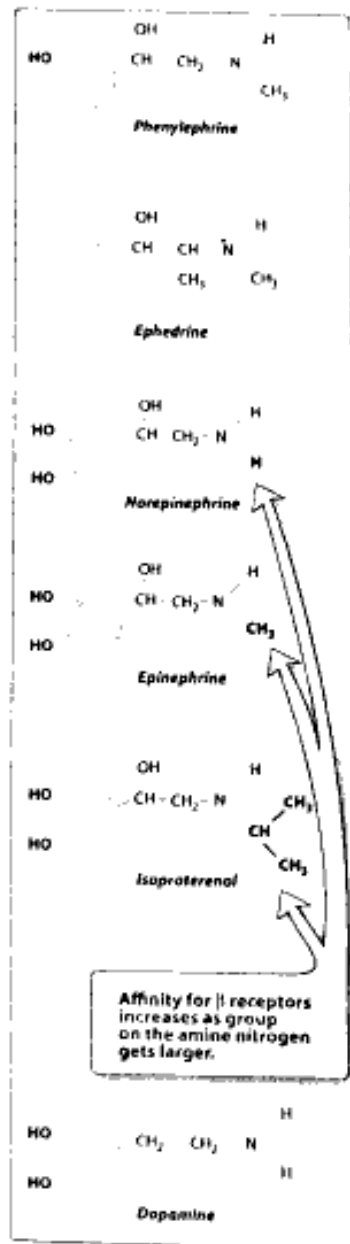
- مرکبات که گروه های هایدروکسیل کتیکول را ندارند، نصف عمر طولانی دارند (چون توسط COMT غیر فعال نمیشوند). این ادویه شامل Phenylephrine, Ephedrine و amphetamine هستند (شکل ۶,۷). این ادویه ترکیبات ضعیف برای MAO (طرق مهم برای میتابولیزم) هستند و به همین دلیل مدت تاثیر طولانی دارند. ادویه noncatecholamine قابلیت انحلالیت بیشتر در شحم داشته (ناشی از فقدان گروه های قطبی هایدروکسیل) و به همین دلیل به سیستم عصبی مرکزی بیشتر تاثیر دارد.



شکل ۶،۶: اثرات عمده آخذه های الف و بیتا آدرنرجیک

ج. تعویض ها در نایتروجن گروپ امین

- طبیعت ماده ای که در نایتروجن گروپ امین جابجا میشود در تعیین تاثیر آگونست های آدرنرجیک بر آخذه های بیتا مهم است. بطور مثال اپی نفرین با یک تعویض - در گروپ امین برای آخذه های بیتا قوی تر از نوراپی نفرین که هیچ گروپی روی امین خود ندارد تاثیر میکند، همچنان بصورت مشابه ایزوپروتینول که یک تعویض کننده $CH(CH_3)_2$ در نایتروجن امین دارد (شکل ۶،۷) یک آگونست قوی آخذه بیتا با تاثیر خفیف روی آخذه الف است (شکل ۶،۴).



شکل ۶،۷: ساختمان آگونست های آدرنرجیک

د. میکانیزم تاثیر اگونست های ادرنرجیک

۱. اگونست های با تاثیر مستقیم (Direct-acting agonists): این ادویه مستقیماً بر آخذه های الفای یا بیتا تاثیر کرده و تاثیرات مشابه به تاثیرات ناشی از تنبیه سمپاتیک و یا آزاد شدن اپی نفرین از ادرنال تولید میکنند (شکل ۶,۸). مثالهای اگونست های با تاثیر مستقیم شامل

اپی نفرین، نور اپی نفرین، ایزوپروترینول و phenylephrine است.

۲. اگونست های با تاثیر غیر مستقیم (Indirect-acting agonists):

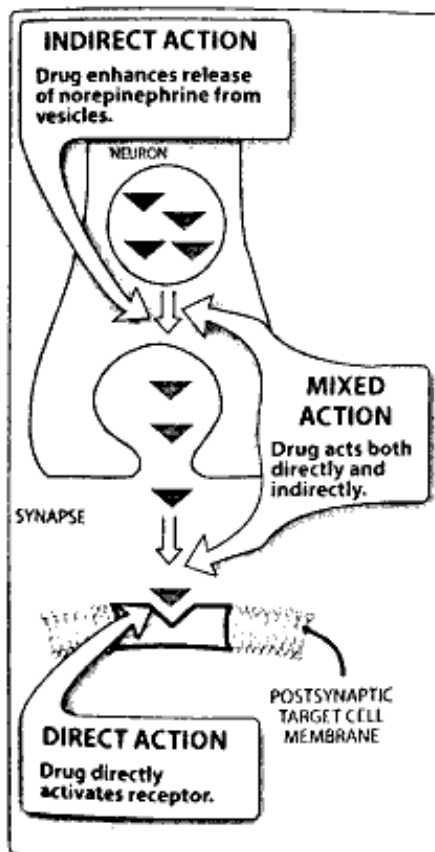
این ادویه جذب دوباره نوراپی نفرین را مانع شده و یا سبب آزاد شدن نوراپی نفرین از ذخیره های سایتوپلازمیک و ویزیکول های نیورون ادرنرجیک میشود (شکل ۶,۸). نور اپی نفرین بعداً ساینپس را

عبور کرده و با آخذه های بیتا وصل میشود. مثالهای نهی کننده های جذب دوباره و ادویه که سبب آزاد شدن نوراپی نفرین میشود شامل کوکین (Cocaine) و امفتامین ها (Amphetamines) میباشد.

۳. اگونست های با تاثیر مختلط

(Mixed-action agonists):

Ephedrine و ستیروایزومیرهای آن، Pseudoephedrine میتوانند که آخذه های ادرنرجیک را تنبیه کنند و هم سبب آزاد شدن نوراپی نفرین از نیورون ادرنرجیک شوند (شکل ۶,۸).



شکل ۶,۸: محل های تاثیر اگونست های ادرنرجیک

اگونست های ادرنرجیک با تاثیر مستقیم (Direct-acting adrenergic agonists)

- اگونست های ادرنرجیک با تاثیر مستقیم با آخذه های ادرنرجیک در اعضای effector بدون تاثیر به نیورون presynaptic وصل میشود. بطور یک گروه این ادویه استفاده زیاد کلینیکی دارند.

الف. اپی نفرین (Epinephrine)

- اپی نفرین از جمله چهار کتیکولامین معمول است (اپی نفرین نوراپی نفرین دوپامین و دوبوتامین). سه کتیکولامین اولی بشکل طبیعی در عضویت بصورت نیوروترانسمیتر موجود اند و نوع آخر آن یک ترکیب مصنوعی است. اپی نفرین در اثر میتایلیت شدن نوراپی نفرین در میدولای ادرنال ساخته شده و در حجرات کرومافین با اپی نفرین ذخیره میشود. در اثر تنبیه میدولای ادرنال حدود ۸۰% اپی نفرین و ۲۰% نوراپی نفرین را مستقیماً به دوران آزاد میسازد. اپی نفرین با هر دو نوع آخذه الف و بیتا عکس العمل نشان میدهد. به دوز های پایین، تاثیرات آخذه های بیتا در سیستم وعایی، تاثیر توسع وعایی برجسته بوده و به دوز های بلند، تاثیرات الف (تقبض وعایی) بیشتر است.

۱. تاثیرات:

- قلبی وعایی: تاثیرات اساسی اپی نفرین روی سیستم قلبی وعایی است. اپی نفرین سبب ازدیاد تقلصیت میوکارد (inotrope مثبت؛ تاثیر β_1) و ازدیاد تعداد تقلصات (chronotrope مثبت؛ تاثیر β_1) میشود. در نتیجه دهانه قلبی زیاد میشود. این تاثیرات ضرورت اکسیجن میوکارد را بیشتر میسازد. اپی نفرین آخذه های β_1 را در

کلیه فعال ساخته و سبب آزاد شدن رنین میشود. Renin یک آنزیم است که در تولید angiotensin II (یک مقبض وعایی قوی) رول دارد. اپی نفرین سبب تقبض آرتریولها در جلد، غشاهای مخاطی واحشا میشود (تاثیر الفا) و سبب توسع اوعیه کبد و عضلات اسکلتی میشود (تاثیر β_2). ولی جریان خون کلیه کاهش میابد. بناءً تاثیرات مجموعی شامل افزایش فشار سیستولیک خون، و کاهش خفیف در فشار دیاستولیک ناشی از توسع وعایی (از سبب تاثیر β_2) بستر وعایی در عضلات اسکلتی میباشد (شکل ۶،۹).

- **تنفسی:** اپی نفرین سبب توسع شدید قصبات در اثر تاثیر مستقیم بر عضلات ملسا برانش ها میشود (تاثیر β_2). همچنان اپی نفرین سبب نهی آزاد شدن میدیاتورهای الرژی مثل هستامین از حجرات mast cells میشود.

- **هایپرگلاسیمیا:** اپی نفرین سبب گلیکوجینولایز در کبد (تاثیر β_2)، سبب ازدیاد آزاد شدن گلوکاگون (تاثیر β_2) و کاهش آزاد شدن انسولین (تاثیر α_1) و در نتیجه سبب هایپرگلاسیمیا میشود.

- **لیپولایزس:** اپی نفرین با تاثیر آگونیست بر آخذه های بیتا در انساج شحمی لیپولایزس را آغاز میکند. بلند رفتن سویه cAMP سبب تنبیه Lipase و در نتیجه هایدرولایز برای گلیسراید ها به اسید های شحمی و گلیسرول میشود.

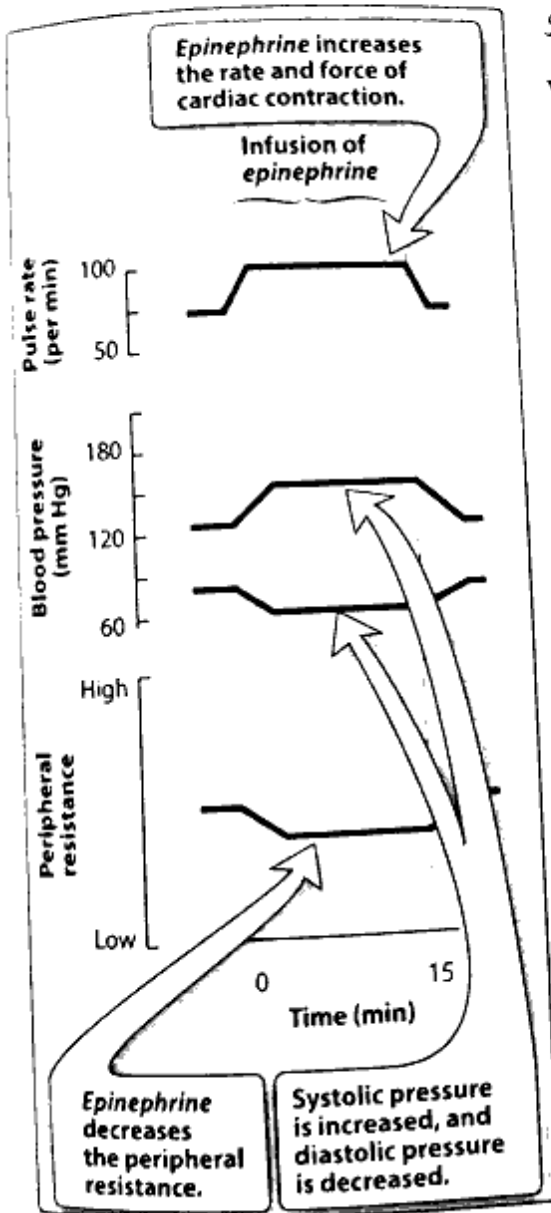
۲. موارد استعمال:

- **تقبض قصبات (Bronchospasm):** اپی نفرین از جمله اولین ادویه است که در تداوی عاجل تشوشات تنفسی که در آن تقبض

قصبات سبب کاهش وظایف تنفسی شود، استفاده میشود. بناء در تداوی استمای حاد و شاک انافیلاکتیک، اپی نفرین یک داوای انتخابی است و سبب نجات حیات مریض میشود. بعد از تطبیق از طریق تحت الجلدی در ظرف چند دقیقه وظیفه تنفسی وسیعاً بهبود می یابد. اگرچه آگونیست های انتخابی β_2 مثل Albuterol در تداوی مزمن استما ترجیح داده میشود چون مدت تاثیر طولانی داشته و نیز عوارض تنبهی قلبی کمتر دارد.

- شاک انافیلاکتیک (Anaphylactic shock): اپی نفرین یک داوای انتخابی برای تداوی عکس العمل های فرط حساسیت type I hypersensitivity (بشمول انافیلاکسیز) ناشی از الرژن ها است.
 - توقف قلبی (Cardiac arrest): اپی نفرین برای بازگشت ریتم قلبی در مریضان توقف قلبی استفاده میشود.
 - انستیزی (Anesthetics): محلولات انستیزی موضعی حاوی غلظت های پایین (بطور مثال 1:100,000) اپی نفرین میباشند. اپی نفرین وسیعاً مدت تاثیر انستیزی موضعی را زیاد میسازد (در نتیجه تقبض وعایی در محل زرق) و این باعث میشود تا انستیزی موضعی قبل از اینکه به جریان سیستمیک جذب شود، برای مدت بیشتر باقی بماند. محلولات ضعیف اپی نفرین نیز میتواند بصورت موضعی برای تقبض اوغیه غشاهای مخاطی و کنترل خونریزی شعریه نیز استفاده شود.
۳. فارمکوکایننتیک: اپی نفرین شروع تاثیر سریع و مدت تاثیر کوتاه (از اثر تخریب سریع) دارد. طریق تطبیق زرق عضلی (قدام ران) از سبب جذب سریع ترجیح داده میشود. در حالات عاجل اپی

نفرین از طریق وریدی نیز تطبیق شده میتواند (چون سریعترین جذب از طریق وریدی است). اپی نفرین از طریق تحت الجلدی، تیوب داخل شزنی (endotracheal tube) و از طریق انشاقی (inhalation) نیز تطبیق شده میتواند (شکل ۶،۱۰). اپی نفرین سریعاً توسط MAO و COMT میتابولیز شده و میتابولیت های



آن، میتانفرین و vanillylmandelic acid

در ادرار اطراح میشوند.

۴. عوارض جانبی: اپی نفرین

میتواند سبب عوارض

سیستم عصبی مرکزی مثل

اضطراب، ترس، سردردی و

رعشه شود. این دوا سبب

تشدید اریتمی قلبی

بخصوص در مریضانیکه

دیجوکسین میگیرند،

میشود. اپی نفرین سبب

اذیمای ریه شده میتواند.

اپی نفرین در مریضان

مصاب هایپرتایرویدیزم

عوارض قلبی وعایی را

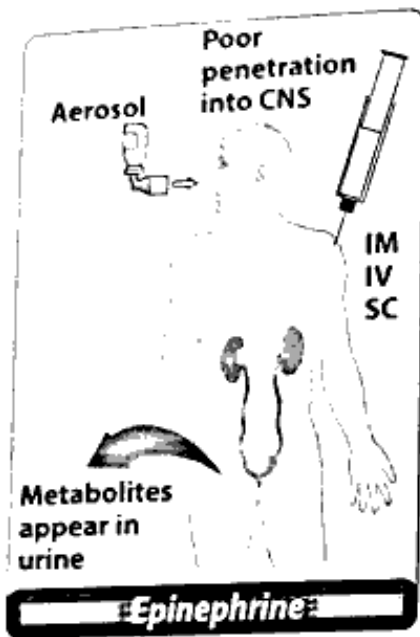
تشدید میکند و دوز آن

باید در این مریضان کم

شکل ۶،۹: اثرات قلبی وعایی اپی نفرین

داخل وریدی

شود. می‌رضانیکه هایپرتایرویدیزم دارند آخذه های آدرنرجیک در اوعیه شان زیاد بوده، و منجر به پاسخ فرط حساسیت میشود. انشاق ادویه انستیزی نیز قلب را در برابر تاثیرات اپی نفرین حساس ساخته که منجر به تکی کاردی شده میتواند. اپی نفرین سبب افزایش آزاد شدن گلوکوز از



شکل ۶،۱۰: فارماکوکینتیک اپی نفرین

ذخایر داخلی میشود. در می‌رضان دیابتیک، دوز انسولین باید زیاد ساخته شود. بیتابلاکر های غیر انتخابی از تاثیرات توسع وعایی اپی نفرین بر آخذه های β_2 جلوگیری میکند و آخذه های الفا را بدون تنبیه باقی میگذارد. این تاثیرات منجر به افزایش مقاومت محیطی و ازدیاد فشار خون میشود.

ب. نوراپی نفرین

- چون نوراپی نفرین یک نیوروترانسمیتر در اعصاب آدرنرجیک است، از نظر تیوری تمام آخذه های آدرنرجیک را تنبیه میکند. ولی زمانیکه به دوز های تداوی، تطبیق میشود، بیشتر آخذه های الفا متأثر میشوند.

۱. تاثیرات قلبی وعایی:

- تقبض وعایی: نوراپی نفرین مقاومت محیطی را از سبب تقبض

وعایی اکثر بستر وعایی بشمول کلیه ها افزایش میدهد (تاثیر α_1). هر دو فشار سیستولیک و دیاستولیک افزایش می یابد (شکل ۶،۱۱). (نوت: نوراپی نفرین تقبض وعایی بیشتر را در مقایسه به اپی نفرین میشود، چون سبب توسع وعایی از طریق آخذه های β_2 در اوعیه که عضلات اسکلتی را اروا میکند نمیشود. تاثیر ضعیف نوراپی نفرین بر آخذه β_2 توضیح کننده عدم تاثیر آن در تداوی استما و انافیلاکسی است).

● عکسه بارو رسپتور (Baroreceptor reflex): نور اپی نفرین سبب افزایش فشار خون شده و این افزایش سبب تنبیه آخذه های baroreceptor شده و در نتیجه فعالیت واگوس زیاد میشود. فعالیت زیاد واگوس سبب reflex bradycardia شده که برای مقابله با تاثیرات موضعی نوراپی نفرین بالای قلب کافی است، اگرچه این عکسه تاثیرات inotropic مثبت دوا را متاثر نمیسازد (شکل ۶-۱۱). زمانیکه اتروپین که تاثیرات واگوس را بلاک میکند قبل از نوراپی نفرین تطبیق شود، تنبیه قلب ناشی از نوراپی نفرین بشکل تکی کاردی مییابد.

۲. موارد استعمال: نوراپی نفرین برای تداوی شاک استفاده میشود، چون مقاومت وعایی را زیاد ساخته و در نتیجه فشار خون را افزایش میدهد. این دوا تاثیرات کلینیکی مهم دیگر ندارد.

۳. فارمکوکاینیتیک: نوراپی نفرین از طریق وریدی تطبیق میشود چون شروع تاثیر سریع دارد. مدت تاثیر آن ۱ الی ۲ دقیقه بوده و این دوا توسط MAO و COMT میتابولیز شده و میتابولیت های غیر فعال آن از طریق ادرار اطراح میشود.

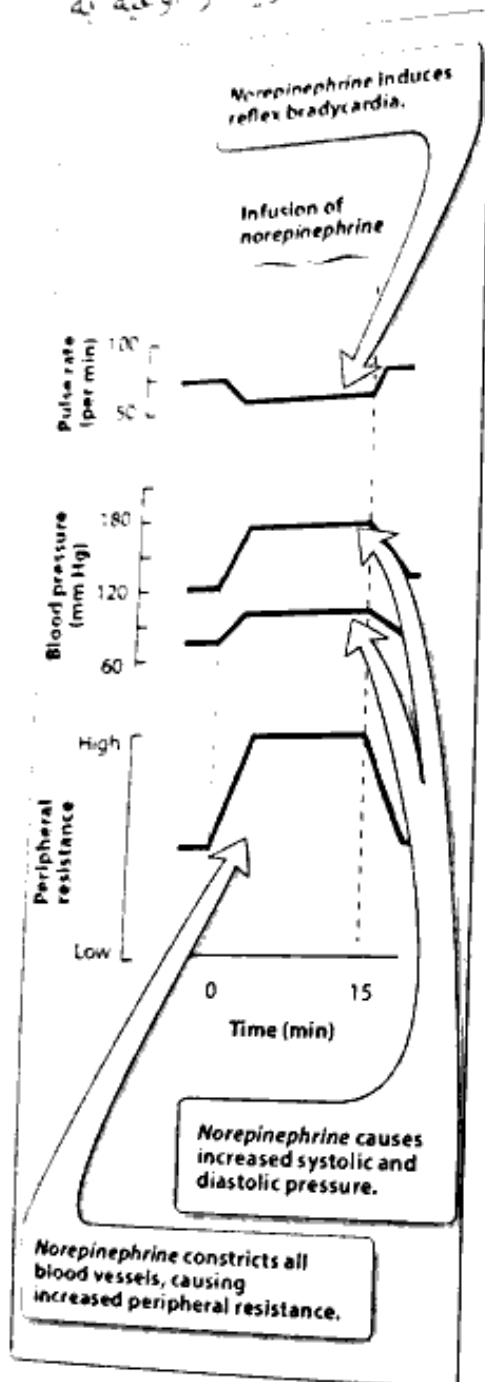
فایده‌های

۴. عوارض جانبی: عوارض جانبی آن شبیه به اپی نفرین است. علائم اپی نفرین یک مقبض وعایی قوی بوده و سبب سفید شدن و پدست انداختن در طول ورید تزریق شده، میشود. اگر ادویه از اوغیه به

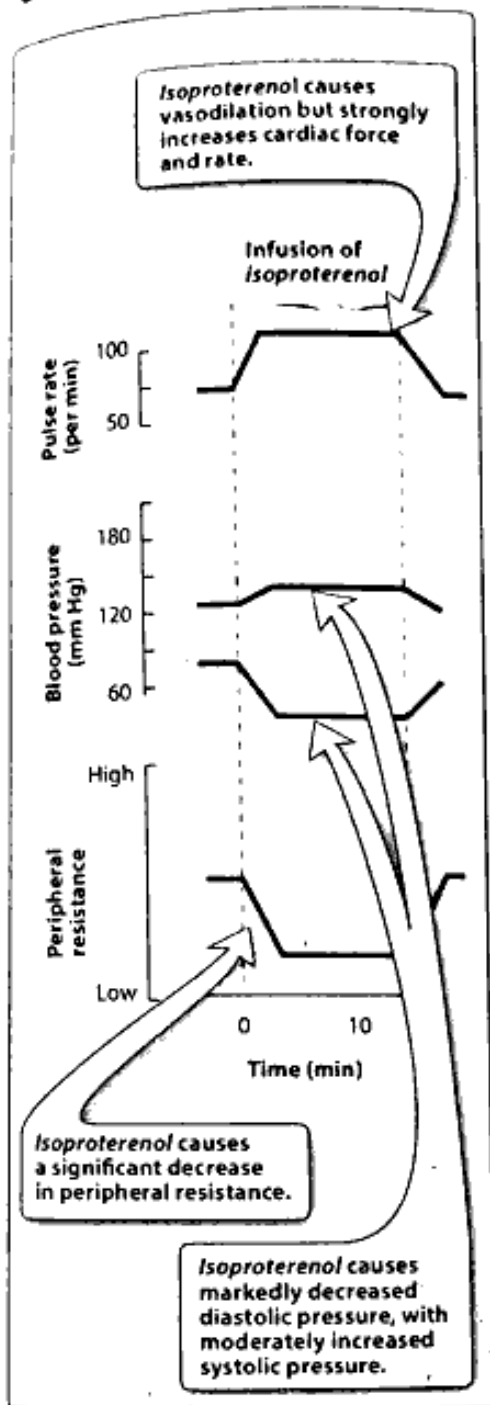
انساج ماحول اوغیه داخل شود، میتواند سبب نکروز انساج شود. این دوا نباید تا حد امکان نباید در ورید های محیطی زرق شود. تشوش جریان خون ناشی از نوراپی نفرین توسط انتاگونیست الفا مثل فنتولامین تداوی میشود.

ج. ایزوپروتینول

• ایزوپروتینول یک کتیکولامین مصنوعی با تاثیر مستقیم است که هر دو آخذه آدرنرژیک β_1 و β_2 را تنبیه میکند. یکی از نواقص آن غیر انتخابی بودن آن است به همین دلیل موارد استفاده آن کم است. تاثیر آن بر آخذه های الفا ناچیز است. ایزوپروتینول سبب تنبیه شدید قلب و در نتیجه افزایش ضربان قلب، تقلصیت و دهانه قلبی میشود (شکل ۶،۱۲). شدت تاثیر آن همانند اپی نفرین



شکل ۶،۱۱: اثرات قلبی وعائی نوراپی نفرین زرقی



شکل ۶،۱۲: اثرات قلبی و عایی ایزوپروتیرینول

مرکزی در basal ganglia به حیث نیوروترانسمیتر وظیفه دارد و در میدولای ادرنال نیز موجود است. دوپامین میتواند آخذه های

است. علاوه بر ایزوپروتیرینول سبب توسعه آرتریولها در عضلات اسکلتی شده (تاثیر β_2) و منجر به کاهش مقاومت محیطی میشود. این دوا خفیفاً فشار سیستولیک را بلند برده ولی فشار Mean arterial pressure و فشار دیاستولیک را بیشتر کاهش میدهد (شکل ۶،۱۲). ایزوپروتیرینول یک توسعه دهنده قوی قصبات است (β_2). استفاده از ایزوپروتیرینول توسط ادویه دیگر جاگزین شده، ولی در بلاک اذینی بطنی (AV block) مفید است. عوارض جانبی ایزوپروتیرینول شبیه به اپی نفرین است.

د. دوپامین

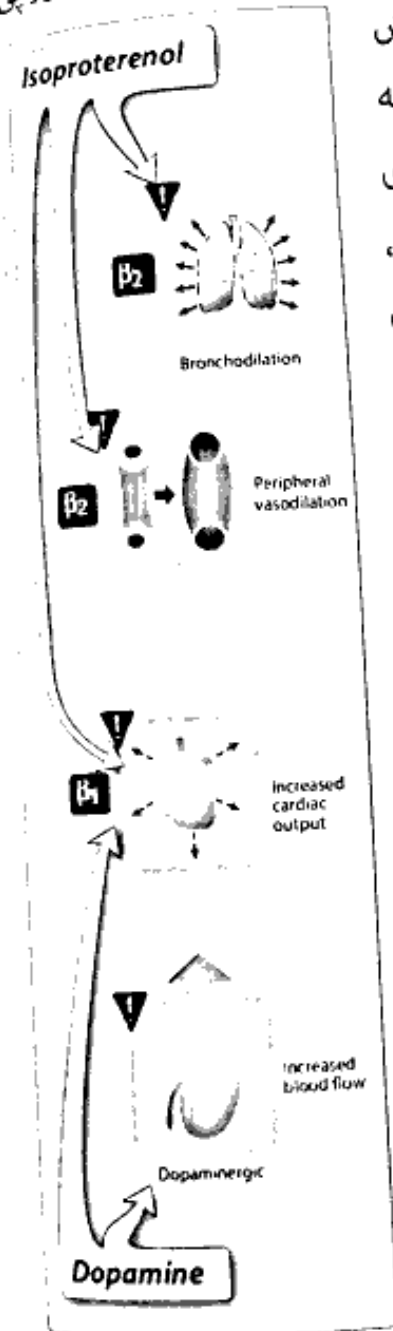
- دوپامین یک ماده متشکله میتابولیک نوراپی نفرین است که بطور طبیعی در سیستم عصبی

ادرنرجیک الفا و بیتا را فعال سازد، بطور مثال به دوز های بلند، دوپامین میتواند با فعال ساختن آخذه های α_1 سبب تقبض وعایی میشود، درحالیکه به دوزهای پایین آخذه های β_1 قلبی را تنبیه میکند. علاوهً آخذه های دوپامین D1 و D2 متفاوت تر از آخذه های ادرنرجیک الفا و بیتا در بستر وعایی میزانتریک و کلیه موجود اند و اتصال دوپامین سبب توسع وعایی میشود. آخذه های D2 در نیورونهای ادرنرجیک presynaptic نیز موجود اند، جایکه فعال شدن آنها با آزاد شدن نوراپی نفرین مداخله مینماید.

۱. تاثیرات:

- قلبی وعایی: دوپامین تاثیرات تنبیهی روی آخذه β_1 قلب داشته و هر دو تاثیرات inotropic و chronotropic مثبت را وارد میکند (شکل ۶،۱۳). به دوز های بسیار بلند، دوپامین آخذه های α_1 را در اوعیه فعال ساخته و سبب تقبض وعایی میشود.
 - کلیه و احشا: دوپامین با فعال ساختن آخذه های دوپامیزجیک آرتریولهای کلیه و احشا را توسع میدهد و در نتیجه جریان خون به کلیه ها و دیگر احشا زیاد میشود (شکل ۶،۱۳). این آخذه ها توسط ادویه بلاک کننده های الفا و بیتا متاثر نمیشود. بناءً، دوپامین از نظر کلینیکی در تداوی شاک (که در آن ازدیاد فعالیت سمپاتیک سبب تشوش وظیفه کلیه شود) موثر است.
۲. موارد استعمال: دوپامین یک دواى انتخابی برای شاک قلبی و شاک سپتیک است و از طریق انفیوژن دوامدار تطبیق میشود. این دوا فشار خون را از طریق تنبیه آخذه های β_1 قلب و ازدیاد دهانه قلب، و آخذه های α_1 در اوعیه دموی و در نتیجه افزایش

مقاومت محیطی بلند میبرد. علاوه بر پرفیوژن کلیه و احشا را بهتر میسازد. افزایش جریان خون به کلیه، سرعت فلتريشن گلوميرولی را زیاد ساخته و در نتیجه سبب دیوریز میشود. در این مورد، دوپامین در مقایسه به نوراپی نفرین بهتر بوده، چون نوراپی



نفرین جریان خون به کلیه را کاهش داده و سبب کاهش وظیفه کلیه میشود. همچنان دوپامین برای تداوی هایپوتنشن و عدم کفایه شدید قلب، بخصوص در مریضان با مقاومت محیطی نارمل یا پایین و مریضانیکه اولیگوریا دارند، استفاده میشود.

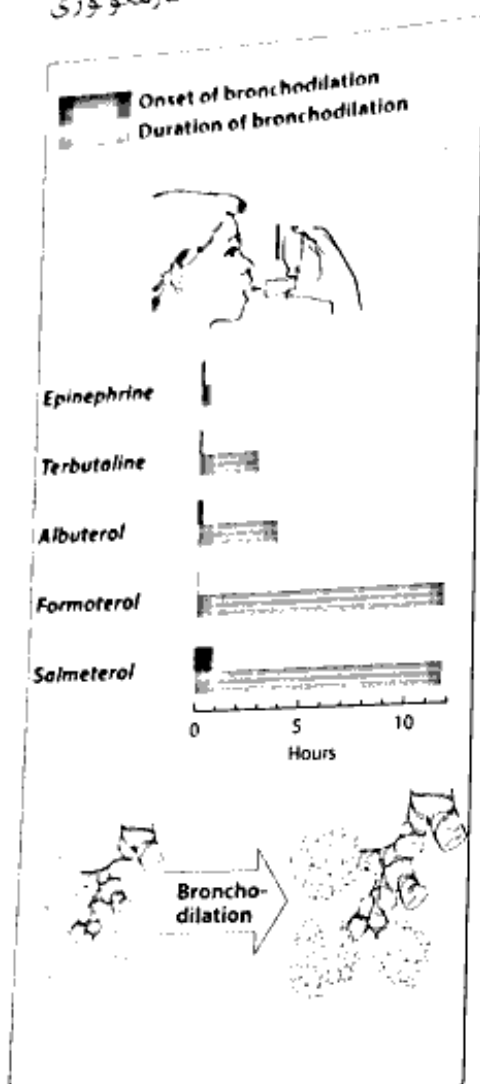
۳. عوارض جانبی: دوز بیش از حد دوپامین تاثیرات همانند تنبیه سمپاتیک را دارد. دوپامین سریعاً توسط MAO و COMT میتابولیز شده و عوارض جانبی آن (دلبدی، فرط فشارخون و اریتمی ها) کوتاه مدت هستند.

هـ. فینولدوپام (Fenoldopam)

- Fenoldopam یک آگونیست آخذه های محیطی دوپامین D1 است. این دوا بصورت یک توسع دهنده سریع وعایی برای تداوی فرط فشار خون در مریضان

شکل ۶، ۱۳: اثرات مهم کلینیکی ایزوپروتیرینول و دوپامین

فارماکولوژی



شکل ۶، ۱۴: آغاز و دوام توسع دهنده
قصبی آگونیست های ادرنرژیک

بستری استفاده میشود و روی شرایین کرونری، آرتریولهای کلیه و شرایین میزانتریک تاثیر میکند. Fenoldopam یک ترکیب racemic است و ایزومیر R آن جز فعال آن میباشد. این دوا میتابولیزم وسیع دارد و نصف عمر اطراح آن حدود ۱۰ دقیقه است. سردردی، flushing، گیجی، دلبدی، استفراغ و تکی کاردی (از سبب توسع وعایی) با این دوا دیده شده است.

و. دوبوتامین

• دوبوتامین یک کتیکولامین مصنوعی با تاثیر مستقیم و آگونیست آخذه β_1 است. این دوا تعداد ضربان قلب و دهانه قلبی را

زیاد ساخته و تاثیرات کم بر اوغیه دارد. دوبوتامین برای ازدیاد دهانه قلبی در عدم کفایه حاد قلب و تقویه inotropic بعد از عملیات قلبی استفاده میشود. این دوا دهانه قلبی را افزایش داده و نیاز اکسیجن میوکارد را آنقدر زیاد نمیسازد، که این یک مزیت این دوا در مقایسه با دیگر ادویه sympathomimetic است. دوبوتامین در مریضانیکه Atrial fibrillation دارند به احتیاط تطبیق شود چون سبب ازدیاد

AV conduction میشود. عوارض جانبی دیگر آن شبیه اپی نفرین است. با استفاده طولانی مدت آن تحمل tolerance ایجاد میشود.

ز. اوکسی میتازولین (Oxymetazoline)

- اوکسی میتازولین یک اگونست ادرنرجیک مصنوعی با تاثیر مستقیم است که هر دو α_1 و α_2 را تنبیه میکند. این دوا در چندین نوع اسپری ضد احتقان که بدون نسخه بفروش میرسند و هم در قطره های چشم که برای رفع سرخی چشم (ناشی از آب بازی، سردی و استفاده از Iens ها) استفاده میشوند، یافت میشود. این دوا مستقیماً آخذه های افا را در اوعیه ایکه مخاط انف و منظمه را اروا میکند، تنبیه نموده و سبب تقبض وعایی و در نتیجه کاهش احتقان میشود. این دوا بدون در نظر داشت طرق تطبیق به جریان سیتیمیک جذب شده و سبب عصبانیت، سردردی و تشوش خواب میشود. با تطبیق انفی آن تخرشیت موضعی و عطسه ممکن بوجود بیاید. با استفاده طولانی مدت آن Rebound congestion و وابستگی دیده شده است.

ح. فینایل ایفرین (Phenylephrine)

- فینایل ایفرین یک دواى ادرنرجیک مصنوعی با تاثیر مستقیم است که اساساً به آخذه های α_1 وصل میشود. این دوا یک تقبض دهنده وعایی بوده و هر دو فشار سیستولیک و دیاستولیک خون را افزایش میدهد. این دوا روی قلب هیچ تاثیر ندارد، ولی زمانیکه از طریق زرقی تطبیق شود سبب reflex bradycardia میشود. این دوا برای تداوی هایپوتنشن در مریضان بستری و یا مریضان جراحی (بخصوص آنهایکه ضربان قلب سریع دارند) استفاده میشود. دوز های بلند آن سبب

فارماکولوژی

سردردی های فرط فشار و بی نظمی های قلبی میشود. زمانیکه فینایل ایفرین از طریق موضعی یا فمی تطبیق شود تاثیر ضد احتقان در بینی دارد. فینایل ایفرین جای pseudoephedrine را در اکثر ادویه ضد احتقان را عوض کرده است، چون از pseudoephedrine در ساختن میت امفتامین سو استفاده میشود. pseudoephedrine در محلولات چشمی در mydriasis نیز استفاده میشود.

ط. کلونیدین (Clonidine)

- کلونیدین یک اگونست آخذه های α_2 است که برای تداوی فرط فشار خون استفاده میشود. این دوا میتواند برای کاهش اعراض ناشی از ترک opiate ها، ترک سگرت و بنزودیازپین ها استفاده شود. کلونیدین بصورت مرکزی در آخذه های α_2 presynaptic تاثیر کرده و سبب نهی مراکز sympathetic vasomotor شده و جریان سمپاتیک (sympathetic flow) را به محیط کم میسازد. عوارض جانبی بسیار معمول کلونیدین عبارت از بی حالی، تسکین و آرامش، قبضیت و خشکی دهن است. از قطع آنی این دوا باید جلوگیری شود چون سبب rebound hypertension میشود.

ی. البوتیرول و تربیوتالین (Albuterol and Terbutaline)

- البوتیرول و تربیوتالین اگونست های کوتاه اثر β_2 هستند که اساساً بطور توسع دهنده قصبات (برانکودیلاتورها) بشکل انشاقی (metered-dose inhaler) استفاده میشود (شکل ۶،۱۴). البوتیرول یک دواى انتخابی برای تداوی اعراض استمای حاد است. تربیوتالین انشاقی فعلاً در امریکا قبل دسترس نیست، ولی در کشور های دیگر

هنوز هم استفاده میشود. تریپوتالین در بعضی جاها برای استخراج رحم و نهی premature labor بطور غیر جواز استفاده میشود. یکی از عوارض بسیار معمول این دوا رعشه است ولی مریضان در مقابل آن تحمل پیدا میکنند. عوارض جانبی دیگر آن شامل بی قراری، هراس و اضطراب است. زمانیکه این ادویه بشکل فمی تطبیق شوند، سبب تکی کاردی و اریتمی می‌شود (ناشی از فعال شدن آخذه های β_1)، بخصوص در مریضان که امراض قلبی دارند. ادویه Monoamine oxidase inhibitor نیز خطر عوارض قلبی و عایی را زیاد می‌سازد بناءً بصورت همزمان با ادویه فوق نباید استفاده شود.

ک. سالمیتیرول و فارموتیرول (Salmeterol and formeterol)

- سالمیتیرول و فارموتیرول آگونیست های طولانی اثر β هستند که بصورت انتخابی در مقابل آخذه های β_2 تاثیر میکنند. یک دوز واحد از طریق انشاقی بشکل پودر خشک سبب توسع قصبات برای مدت حدود ۱۲ ساعت میشود (در مقایسه با البوتیرول که برای کمتر از ۳ ساعت تاثیر دارد). برخلاف فارموتیرول، سالمیتیرول شروع تاثیر آهسته دارد (شکل ۶،۱۴). این ادویه بصورت تنهایی استفاده نشده و یکجا با ستیروئیدها بسیار موثر هستند. سالمیتیرول و فارموتیرول ادویه انتخابی برای تداوی استمای شبانه در مریضان عرضی که ادویه دیگر استما را میگیرند، می باشد. ولی استفاده از این ادویه خطر مرگ های ناشی از استما را زیاد ساخته است.

ل. میرابیگرون (Mirabegron)

- میرابیگرون یک آگونیست آخذه های β_3 است که عضله ملسا

فارمکولوژی

detrusor را استرخا داده و سبب افزایش ظرفیت مثانه میشود. این دوا برای مریضانیکه مثانه با فعالیت زیاد (overactive bladder) دارند استفاده میشود. این دوا ممکن فشار خون را افزایش داده بناء بهتر است در مریضانیکه فرط فشار کنترل نشده دارند ، استفاده نشود. علاوهً این دوا سویه دیجوکسین را بلند برده و ایزوزایم CYP2D6 را نهی میکند، که تاثیرات ادویه دیگر را که از این طریق متابولیز میشوند، افزایش میدهد (بطور مثال میتوپرولول).

اگونست های ادرنرجیک با تاثیرات غیر مستقیم-Indirect-acting adrenergic agonists

- اگونست های ادرنرجیک با تاثیرات غیر مستقیم سبب آزاد شدن نهی جذب دوباره و نهی تخریب اپی نفرین و نوراپی نفرین میشود (شکل ۶-۸). این ادویه تاثیرات اپی نفرین و نوراپی نفرین را که در بدن تولید میشود، زیاد ساخته ولی مستقیماً آخذه های postsynaptic را تحت تاثیر قرار نمیدهند.

الف.امفتامین (Amphetamine)

- تاثیر وسیع تنبهی امفتامین بر سیستم عصبی مرکزی سبب شده تا اکثر سوءمصرف کننده گان ادویه از آن استفاده کنند. اگرچه این دوا میتواند فشارخون را نیز بلند ببرد (از طریق تاثیر اگونست بر آخذه های α_1 در اوویه و تاثیرات تنبهی بر آخذه های β_1 در قلب). تاثیرات این دوا از طریق ازدیاد آزاد شدن کتیکولامین ها مثل دوپامین و نوراپی نفرین از نهایت عصبی صورت میگیرد. بناءً امفتامین یک دواى ادرنرجیک با تاثیر غیر مستقیم است.

ب. تایرامین (Tyramine)

- تایرامین یک دواى موثر کلینیکی نیست ولی مهم است چون در بعضی غذاهای تخمیر شده مثل پنیر کهنه و شراب chianti یافت میشود. تایرامین یک محصول نورمال میتابولیزم تایروزین است. بصورت نارمل این دوا توسط MAO در طرق معدی معایی اکسیدایز شده ولی اگر مریض از قبل ادویه MAOI میگیرد این دوا میتواند سبب حمله های خطرناک تقبض وعایی را تشدید کند.
- مثل امفتامین، تایرامین میتواند به نهایت عصبی داخل شود و سبب بیجا شدن نوراپی نفرین ذخیره شده گردد. کتیکولامین آزاد شده بعداً بر آخذه های adrenoceptor تاثیر میکند.

ج. کوکین (Cocaine)

- کوکین در میان ادویه انستیزی موضعی یگانه دواى است که توانایی بلاک کردن Na/Cl-dependent norepinephrine transporter را (که برای جذب دوباره نوراپی نفرین در نیورون ادرنرجیک نیاز است) را دارد. در نتیجه نوراپی نفرین در فضای ساینپتیک تجمع نموده و منجر به تشدید فعالیت سمپاتیک و تشدید تاثیرات اپی نفرین و نوراپی نفرین میشود. بناءً در اشخاصیکه کوکین مصرف میکنند، دوز های پائین کتیکولامین ها تاثیرات بسیار شدید را سبب میشوند.
- علاوهً مدت تاثیر اپی نفرین و نوراپی نفرین نیز زیاد میشود. همانند امفتامین کوکائین سبب بلند رفتن فشار خون از طریق تاثیر اگونست بر آخذه های α_1 و تاثیر تنهیی بر آخذه های β_1 میشود.

اگونست های ادرنرجیک با تاثیرات مختلط (Mixed-action adrenergic agonists)

- ایفدرین (Ephedrine) و pseudoephedrine اگونست های ادرنرجیک با تاثیرات مختلط هستند. اینها نه تنها نوراپی نفرین ذخیره شده را از نهایت عصبی آزاد میسازد بلکه آخذه های الفا و بتا را بطور مستقیم تنبیه مینمایند (شکل ۶،۸). بناءً تاثیرات ادرنرجیک بسیار متفاوت که مشابه تاثیرات اپی نفرین ولی با شدت کمتر هستند، بعد از تطبیق آنها بوجود میاید. ایفدرین و pseudoephedrine کتیکول نیستند و موادی ضعیف برای COMT و MAO هستند. به همین دلیل این ادویه مدت تاثیر طولانی دارند. ایفدرین و pseudoephedrine از طریق فمی جذب عالی داشته و به سیستم عصبی مرکزی نفوذ میکنند، ولی pseudoephedrine تاثیرات کمتر بر سیستم عصبی مرکزی دارد. ایفدرین بشکل بدون تغییر در ادرار اطراح میشود و pseudoephedrine قبل از اطراح در ادرار بصورت قسمی در کبد میتابولیز میشود. ایفدرین سبب توسع قصات شده ولی این تاثیر ضعیف بوده در مقایسه با اپی نفرین و ایزوپروتینول آهسته تر است. این دوا قبلاً برای جلوگیری از وقوع حملات استما استفاده میگردد ولی فعلاً جای آنرا دیگر ادویه با موثریت بیشتر گرفته است. ایفدرین سبب تنبیه خفیف سیستم عصبی مرکزی نیز میشود و این تاثیر سبب بیداری، کاهش خستگی و کاهش خواب میشود. این دوا فعالیت ورزشی را نیز زیاد میسازد.
- (نوت: استفاده کلینیکی ایفدرین رو به کاهش است ، چون ادویه بهتر دیگر با عوارض کمتر قابل دسترس گردیده اند). مواد گیاهی

حاوی ایفدرین (بخصوص محصولات حاوی ephedra) توسط FDA

بنابر داشتن تاثیرات قلبی و عایی خطرناک ممنوع شده اند.



Arrhythmias



Headache



Hyperactivity



Insomnia



Nausea



Tremors

- pseudoephedrine اساساً از طریق فمی برای تداوی احتقان انفی و سینوسی استفاده میشود. pseudoephedrine بطور غیرقانونی برای تولید متامفتامین استفاده میشود. pseudoephedrine محصولات pseudoephedrine محدودیت های مشخص دارند و باید بدون جواز استفاده نشوند. مشخصات مهم اگونست های ادرنرژیک در شکل ۶،۱۷ و ۶،۱۵ خلاصه شده اند.

شکل ۶،۱۵: عوارض جانبی اگونست های ادرنرژیک

TISSUE TARGET	RECEPTOR TYPE	ACTION	OPPOSING ACTIONS
Heart			
• Sinus and AV	β_1	\uparrow Automaticity	Cholinergic receptors
• Conduction pathway	β_1	\uparrow Conduction velocity, automaticity	Cholinergic receptors
• Myofibrils	β_1	\uparrow Contractility, automaticity	
Vascular smooth muscle	β_2	Vasodilation	α -Adrenergic receptors
Bronchial smooth muscle	β_2	Bronchodilation	Cholinergic receptors
Kidney	β_1	\uparrow Renin release	α_1 -Adrenergic receptors
Liver	β_2 , α_1	\uparrow Glycogenolysis and gluconeogenesis	—
Adipose tissue	β_1	\uparrow Lipolysis	α_2 -Adrenergic receptors
Skeletal muscle	β_2	\uparrow Increased contractility \uparrow Potassium uptake, glycogenolysis Dilates arteries to skeletal muscle Tremor	—
Eye-ciliary muscle	β_2	Relaxation	Cholinergic receptors
GI tract	β_2	\downarrow Motility	Cholinergic receptors
Gall bladder	β_2	Relaxation	Cholinergic receptors
Urinary bladder detrusor muscle	β_2	Relaxation	Cholinergic receptors
Uterus	β_2	Relaxation	Oxytocin

شکل ۱۶: خلاصه آنچه های بیتا ادرنرژیک

DRUG	RECEPTOR SPECIFICITY	THERAPEUTIC USES
Epinephrine	α_1, α_2 β_1, β_2	Acute asthma Anaphylactic shock in local anesthetics to increase duration of action
Norepinephrine	α_1, α_2 β_1	Treatment of shock
Isoproterenol	β_1, β_2	As a cardiac stimulant
Dopamine	Dopaminergic	Treatment of shock
Dobutamine	β_1	Treatment of congestive heart failure Raise blood pressure
Oxymetazoline	α_1	Treatment of acute heart failure
Phenylephrine	α_1	As a nasal decongestant As a nasal decongestant Raise blood pressure Treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia
Clonidine	α_2	Treatment of hypertension
Albuterol Terbutaline	β_2	Treatment of bronchospasm (short acting)
Salmeterol Formoterol	β_2	Treatment of bronchospasm (long acting)
Amphetamine	$\alpha, \beta, \text{CNS}$	As a CNS stimulant in treatment of children with attention deficit syndrome, narcolepsy, and for appetite control
Ephedrine Pseudoephedrine	$\alpha, \beta, \text{CNS}$	As a nasal decongestant Raise blood pressure

CATECHOLAMINES

- Rapid onset of action
- Brief duration of action
- Not administered orally
- Do not penetrate the blood brain barrier

NONCATECHOLAMINES

Compared to catecholamines:

- Longer duration of action
- All can be administered orally or via inhalation

شکل ۱۷، ۶: خلاصه موارد استعمال اگونیست های آدرنرژیک

یونت سوم
دوای موثر بالای سیستم عصبی مرکزی

فصل ۸

دوای موثر در امراض استحالوی دماغی

Drugs for neurodegenerative diseases

عمومیات

- اکثریت دوای موثر در سیستم عصبی مرکزی با ایجاد تغییر در بعضی مراحل انتقال سیالات عصبی اثر مینماید. بعضی ازین دوای در نیورون Presynaptic با اثرات بالای تولید، آزادشدن یا خاتمه عمل Neurotransmitter عمل مینماید و بعضی دیگر سبب فعال ساختن یا بلاک کردن آخذه های Presynaptic عمل مینماید.
- امراض معمول استحالوی دماغی که درین فصل مورد بحث قرار میگیرند، شامل Alzheimer's disease, parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis و multiple sclerosis است.

انتقال سیالات عصبی در CNS

- انتقال سیالات در CNS و محیط شامل آزاد شدن Neurotransmitter های است که در مصافه Synaptic منتشر شده و با اخذه های اختصاصی در نیورون Post synaptic وصل میشود و سبب تغییرات اختصاصی میشود.

ANTI-PARKINSON DRUGS

- Amantadine SYMMETREL
- Apomorphine APOKYN
- Benzotropine COGNIN
- Biperiden AKINETON
- Bromocriptine PARLODEL
- Carbidopa LUDOXAN
- Entacapone COMTAN
- Levodopa (w/Carbidopa) SINEMET, PRELON
- Pramipexole MIRAPEX
- Procyclidine KEMADIN
- Rasagiline AZILECT
- Ropinirole REQUIP
- Rotigotine NEURO
- Selegiline (Deprenyl) ELDEPRYL, ZELAPAR
- Tolcapone TASMAR
- Trihexyphenidyl ARTANE

ANTI-ALZHEIMER DRUGS

- Donepezil ARICEPT
- Galantamine RAZADYNE
- Memantine NAMENDA
- Rivastigmine EXELON

ANTI-MULTIPLE SCLEROSIS DRUGS

- Azathioprine AZASAN, IMURAN
- Cyclophosphamide CYTOXAN
- Dalfampridine AMPYRA
- Dexamethasone BAYCADRON, DECADRON
- Dimethyl fumarate TECFIDERA
- Fingolimod GILENYA
- Glatiramer COPAXONE
- Interferon $\beta 1a$ AVONEX, REBIF
- Interferon $\beta 1b$ BETASERON, EXTAVIA
- Mitoxantrone NOVANTRONE
- Natalizumab TYSABRI
- Prednisone DELTASONE
- Teriflunomide AJBAGIO

ANTI-ALS DRUGS

- Riluzole RILUTEK

شکل ۸.۱: دواهای موثر در امراض استحالوی دماغی

- بین نیورون های CNS و نیورون های محیطی ANS تفاوت های عمده وجود دارد. سرکت ها و ساینپس های CNS به مراتب مغلق تر و بیشتر است. در CNS برخلاف ANS نیورون های قوی نهی شده وجود دارد که دائماً فعال بوده و سبب تعدیل ریت انتقال سیالات عصبی میشوند. علاوهً CNS از طریق Neurotransmitter های متعدد عمل مینماید، درحالیکه ANS صرف از دو Neurotransmitter ابتدائی استفاده مینماید؛ که شامل Norepinephrine و acetycholine است.

پوتانشیل های ساینپسی

- در اکثریت ساینپس های CNS آخذه ها با چینل های ایونی مزدوج میشوند. وصل شدن Neurotransmitter با آخذه های غشائی Postsynaptic سبب باز شدن سریع اما گذری چینل های ایونی میشود. باز بودن چینل ها زمینه را به انتقال ایون ها برخلاف

غلظت های شان مساعد میسازد. در نتیجه تغییرات غلظت ایونی در دو طرف غشاء نیورون سبب تغییر در پوتانشیل Postsynaptic میشود، که نظر به نوع ایون و مسیر حرکت آن ها سبب hyperpolarization یا depolarization غشای Post synaptic میشود.

A. طریق تحریک کننده (Excitatory Pathway)

- Neurotransmitter ها از نظر عملکرد شان به اشکال تحریک کننده و نهی کننده تصنیف میشوند. تنبه نیورون تحریک کننده سبب انتقال ایون های میشود که سبب Depolarization غشای post synaptic میشود. این پوتانشیل های تحریک کننده Post synaptic (EPSP) طور ذیل ایجاد میشوند:

۱. تحریک نیورون تحریک کننده سبب آزاد شدن مالیکول neurotransmitter مثل Glutamate یا acetylcholine شده که با آخذه های غشائی Postsynaptic وصل میشوند. این اتصال سبب افزایش دخول سودیم میشود.

۲. دخول سودیم سبب ایجاد Depolarization ضعیف ناحیوی یا EPSP شده که پوتانشیل Postsynaptic را به درجه قدمه یا Threshold آن بلند میبرد.

۳. در صورت که تعداد نیورونهای تحریک کننده زیاد شوند، مقدار آزاد شدن نیوروترانسمیترهای تحریک کننده زیاد میشود. این عمل سبب میشود که EPSP در حجزه Postsynaptic به درجه بالاتر از قدمه صعود نموده و سبب ایجاد all or none action potential میگردد.

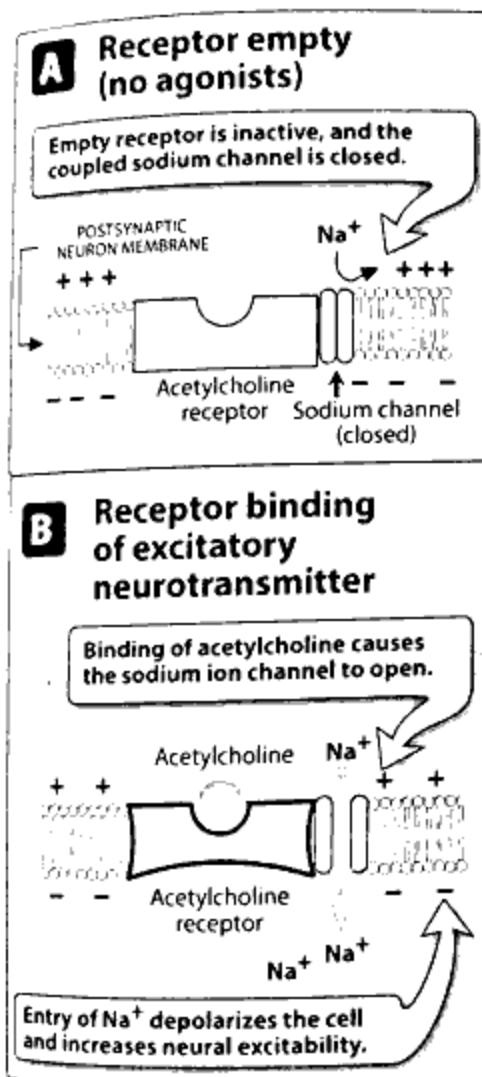
- یادداشت: تولید یک سیاله عصبی نشاندهنده تنبه آخذه های Synaptic توسط هزارها مالیکول Neurotransmitter آزاد شده از

فایبرهای متعدد عصبی میباشد. شکل 8.2 نشان دهنده یک طریق تحریک کننده است.

13. طریق نهی کننده (inhibitory pathway):

• تحریک نیورون نهی کننده سبب انتقال ایون های میشود که سبب Hyperpolarization غشای Postsynaptic میشود. این پوتانشیل های نهی کننده Post synaptic (IPSP) طور ذیل ایجاد میشوند:

1. تحریک نیورون نهی کننده سبب آزاد شدن Neurotransmitter



های مثل GABA یا Glycine

شده که با اخذ های حجروی Postsynaptic وصل میشود.

این حالت سبب افزایش گذری نفوذ ایون های خاص مثل پوتاشیم و کلسیم میشود.

2. دخول کلسیم یا خروج

پوتاشیم سبب ایجاد hyperpolarization ضعیف

و موضعی یا IPSP شده که پوتانشیل غشائی

Postsynaptic را از درجه قدمه آن دور میسازد. این حالت سبب کاهش تولید action potential میشود.

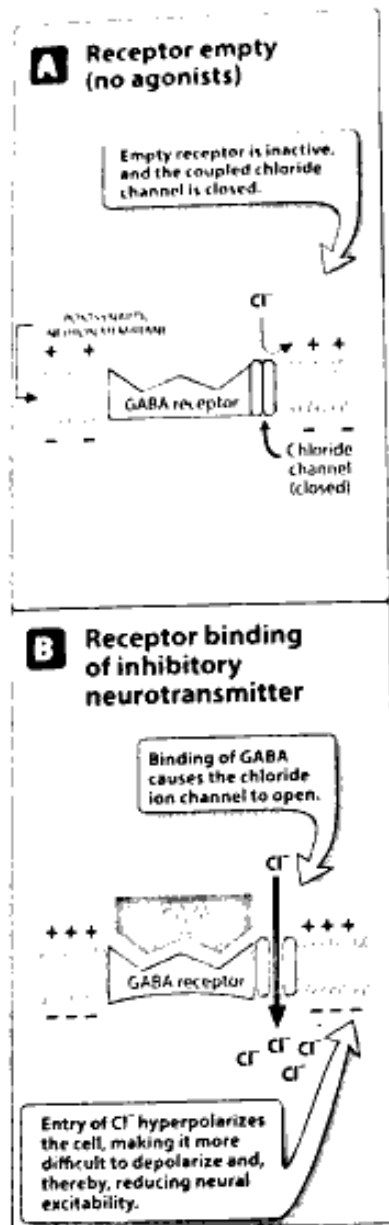
شکل 8.3 نشاندهنده طریق نهی کننده است.

شکل 8.2: اتصال Neurotransmitter تحریک کننده سبب depolarization نیورون میشود

C. اثرات ترکیبی IPSP or EPSP

• اکثریت نیورون های در CNS با هردو نوع پوتانشیل IPSP یا EPSP مواجه اند. بنابراین انواع Neurotransmitter ها شاید بالای یک نیورون عمل نمایند، اما هریک با آخذه اختصاصی اتصال مینماید. عمل کلی یا مجموع اثرات عبارت از مجموع اثرات انفرادی هر Neurotransmitter بالای نیورون است.

• Neurotransmitter ها بصورت یکسان در CNS منشر نبوده، بلکه در خوشه های خاص نیورونی قرار دارند که axon های شان با نواحی اختصاصی دماغ وصل اند. اکثریت مسیرهای نیورون بشکل Chemical کود شده میباشد و این زمینه را برای مداخلات خاص در مسیر های خاص نیورون مساعد ساخته است.



شکل ۸،۳: اتصال

Neurotransmitter نهی کننده

سبب hyperpolarization

نیورون میشود

امراض Neurodegenerative

- امراض استحالوی CNS شامل parkinson's, Alzheimer disease و MS disease و ALS است. این امراض معیوب کننده با ضیاع پیشرونده نیورون های خاص در نواحی جداگانه دماغی همراه بوده که سبب اختلال خاص حرکتی، شناختی یا هر دو میشود.

مرض Parkinson

- Parkinson عبارت از اختلال پیشرونده عصبی المنشاء حرکات عضلی است که با رعشه، شخی عضلی، bradykinesia (آهسته شدن شروع و پیشبرد حرکات ارادی) و اختلالات وضعیتی و حرکتی بدن مشخص میشود. اکثریت واقعات در افراد پائین بلندتر از 65 سال دیده میشود که در هر 100 نفر یک نفر را مصاب مینماید.

اسباب

- علت بیماری Parkinson در اکثر مریضان نامعلوم میباشد این مرض با تخریب نیورون های dopaminergic در substantia nigra مرتبط بوده که متعاقباً اثرات dopamine در corpus striatum (بخش از سیستم Basal ganglia که در کنترل حرکتی سهمیم است) کاهش مینماید.

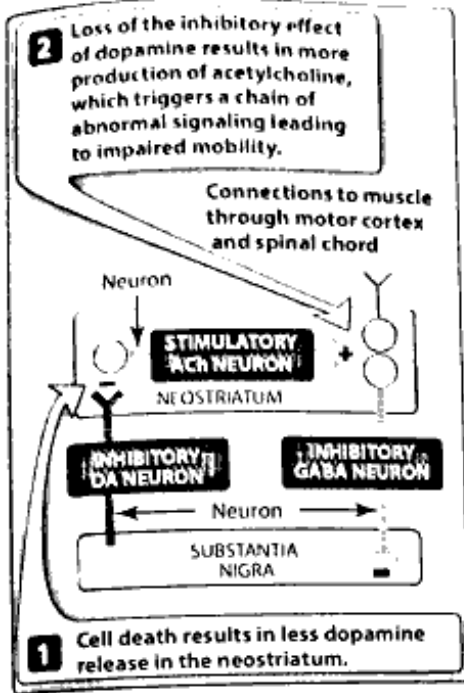
1. substantia nigra: substantia nigra قسمت از

سیستم خارج اهرامی بوده که منشاء نیورون های Dopaminergic بوده که در neostriatum خاتمه میابد. هر نیورون Dopaminergic با Neostriatum هزارها اتصالات Synaptic را میسازد و بنابراین سبب تنظیم تعداد زیاد حجرات میشود. این استطالات Dominergic

از Substantia nigra در عوض اینکه در مقابل حرکت خاص عضلی یا سیالات حسی پاسخ دهد، خود بشکل تونیک سیالات تولید میکند. بنابراین به نظر میرسد که سیستم Dopaminergic پیش از اینکه در حرکات خاص شرکت کند اثرات متداوم و تونیک بر فعالیت حرکی دارد.

2. Neostriatum: بصورت طبیعی Neostriatum با Substantia nigra توسط نیورون های وصل میشود که در نهایت خود نیوروترانسmitter نهی کنند GABA را آزاد مینماید. حجرات Substantia nigra هم به نوبه خود نیورون های را Neostriatum میفرسد که نیوروترانسmitter نهی کننده Dopamine را در نهایت خود آزاد میسازد. این مسیرهای نهی کننده دوگانه در هر دو ساحه یک اثر نهی کننده متداوم را تامین مینماید. در مریضی Parkinson تخریب حجرات در Substantia nigra سبب استحال نهیات عصبی افراز کننده دوپامین در Neostriatum میشود. بناءً اثرات نهی کننده طبیعی دوپامین بالای نیورون های کولینرژیک در Neostriatum بصورت قابل ملاحظه کاهش نموده سبب فرط تولید Acetylcholine توسط نیورون تحریک کننده میشود (شکل 8.4). این حالت سبب تحریک سلسله را سگنال های غیر طبیعی میشود که در نتیجه آن کنترل حرکات عضلی ضایع میشود.

3. Secondary parkinsonism: دواهای مثل Phenothiazines و Haloperidol با بلاک کردن آخذه های دوپامین در دماغ سبب ایجاد اعراض



شکل 8.4 نقش Substantia nigra در مرض Parkinson

یا Parkinsonian
pseudoparkinsoni
an میشود. مصرف
این دواها در مریضان
با Parkinson
احتیاط صورت گیرد.

B. استراتژی تداوی

- علاوه بر موجودیت تعداد زیاد نیورون های نهی کننده Dopaminergic در Neostriatum، نیورون های تحریک کننده کولینرژیک که مخالف اثرات

دوپامین عمل مینماید نیز زیاد وجود دارد (شکل 8.4). اکثر اعراض Parkinsonism منعکس کننده عدم توازن میان نیورون های تحریک کنند کولینرژیک و کاهش نیورون های نهی کننده Dopaminergic میباشد. تداوی به هدف اعاده دوپامین در Basal ganglia و نهی اثرات تحریک کننده کولینرژیک صورت میگیرد؛ بنابراین سبب اعاده دوباره توازن Dopamine/acetylcholine میشود.

دوای مورد استفاده در بیماری Parkinson

- اکثریت دوای قابل دسترس با ثابت نگهداشتن سویه های دوپامین در دماغ عمل مینماید. این دواها بصورت گذری اعراض بیماری را کنترل مینماید اما پروسه استحالوی نیورانی را متوقف یا معکوس ساخته نمیتواند.

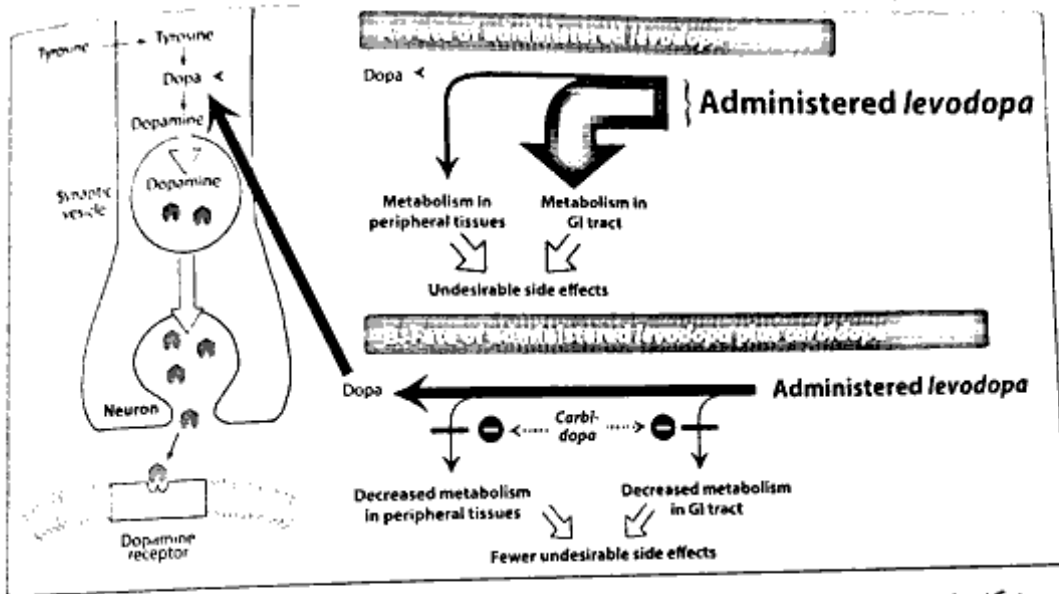
A. Carbidopa or levodopa

- Levodopa یک پیشتاز میتابولیک دوپامین است (شکل ۸.۵). این دوا سبب بهبود انتقال Dopaminergic neurotransmission در Neostriatum با افزایش تولید دوپامین در نیورون های سالم در Substantion nigra میشود. در مراحل اولی بیماری مقدار نیورون های باقیمانده Dopaminergic (تقریباً 20% حالت طبیعی) به خاطر تبادل levodopa به Dopamine کافی است. بنابراین در مریضان جدید levodopa با اثرات بهتر همراه بوده و مریضان از عدم اثرات آن کمتر شاکی است. متأسفانه باگذشت زمان تعداد نیورون ها کاهش نموده و تعداد کمتر حجرات باقیمانده توانائی تبادل levodopa را به دوپامین را دارد. متعاقباً نوسانات در کنترل حرکی انکشاف مینماید اثرات بهبودی ایجاد شده توسط levodopa فقط عرضی بوده و صرف زمان میباشد که دوا در عضویت وجود دارد. اثرات levodopa بالای CNS را میتوان با توصیه همزمان Carbidopa (نهی کننده Dopamine decarboxylase، که از مانع دموی دماغی (BBB) عبور نمینماید، به اندازه زیاد افزایش داد.

میکانیزم عمل

- Levodopa: دوپامین نمیتواند سد دموی دماغی را عبور نماید، اما پیشتاز آن (levodopa) بصورت فعال به CNS انتقال نموده و به دوپامین تبدیل میشود (شکل 8.5). levodopa باید با Carbidopa همزمان توصیه شود، زیرا بدون Carbidopa قسمت اعظم دوا در محیط به دوپامین Decarboxylated شده سبب دلبدی، استفراغات، اریتمیهای قلبی و تفریط فشارخون میشود.
- Carbidopa: یک دواي نهی کننده Dopamine decarboxylase

است که سبب کاهش میتابولیزم levodopa در محیط میشود. از همین رو قابلیت استفاده لیوودوپا را برای CNS بیشتر میسازد. علاوه نمودن Carbidopa سبب کاهش دوز levodopa به اندازه 1/4 یا 1/5 شده و متعاقباً شدت عوارض جانبی ناشی از تولید دوپامین در محیط را کم میسازد.



شکل ۸.۵: سنتیز دوپامین از levodopa در موجودیت یا عدم موجودیت Carbidopa که نهی کننده Dopamine Decarboxylase در محیط است

موارد استعمال

- Levodopa ترکیب شده با Carbidopa از جمله دواهای موثر در تداوی مرض Parkinson است. این دوا سبب کاهش شخی عضلی، رعشه و سایر اعراض Parkinsonism میشود. تقریباً در دوثلث مریضان با مرض Parkinson، carbidopa-levodopa درچند سال اول تداوی از شدت اعراض میکاهد. مریضان مشخصاً در جریان 3 تا 5 سال با کاهش تدریجی اثرات دوا روبرو میباشند. قطع دوا هم باید تدریجی باشد.

امتصاص و میتابولیزم

- دوا از طریق امعای رقیقه سریعاً جذب میشود. خصوصاً زمانی که عاری از غذا باشد طول نصف عمر levodopa خیلی کوتاه است (۱ الی ۲ ساعت) و سبب نوسانات در غلظت پلازمائی دوا میشود. این نوسانات غلظت دوا سبب ایجاد نوسانات در واکنش های حرکتی شده که سبب ایجاد پدیده on-off مشکل ساز میشود. نوسانات حرکتی ممکن موجب شوند که مریض بطور طبیعی حرکت را از دست بدهد و رعشه، کرمپ ها و بی حرکتی را تجربه کنند. بلع غذا خصوصاً غنی از پروتین در انتقال levodopa به CNS مداخله مینماید. از همین رو levodopa باید با معده خالی خصوصاً ۳۰ دقیقه قبل از غذا گرفته شود.

عوارض جانبی

- a. اثرات محیطی: بی اشتها، دلبدی و استفراغات به علت تنبه Chemoreceptor trigger Zone واقع شده میتواند (شکل 8.6). تکی کاردیا و Extrasystole بطینی به علت اثرات Dopaminergic بالای قلب ایجاد میشود. تفریط فشار خون نیز انکشاف نموده میتواند، در نتیجه اثرات Adrenergic بالای iris توسع حدقه (Mydriasis) ایجاد میشود. در بعضی افراد Blood dyscrasias و مثبت بودن Combs test دیده میشود. لعاب دهن و ادرار نسواری رنگ بوده، زیرا صباغ میلانین در نتیجه استقلاب کتاکولامین ها تولید شده میتواند.

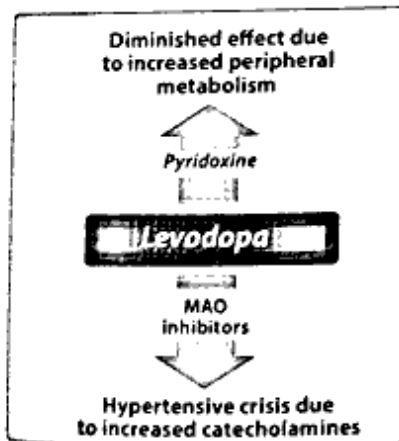
b. اثرات بالای CNS

- توهم های بصری و شنوایی و حرکات غیرارادی غیر طبیعی (dyskinesia) واقع شده میتواند. این اثرات برخلاف اعراض

Parkinsonism بوده و منعکس کننده فرط فعالیت دوپامین در Basal ganglia میباشد. levodopa سبب تغییرات سلوکی، افسردگی، سایکوز و اضطراب نیز شده میتواند.

تداخلات دوائی

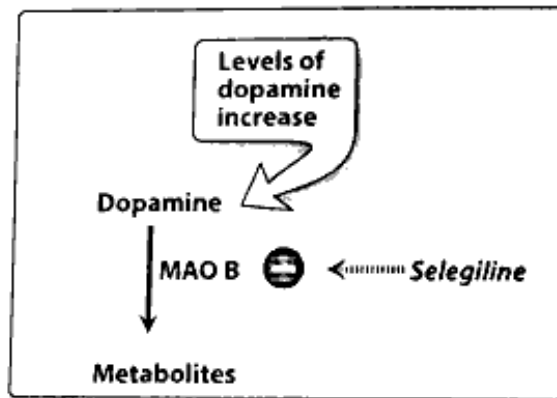
- ویتامین B6 (Pyridoxine) تجزیه محیطی levodopa را افزایش نموده و موثریت آنرا کم میسازد (شکل 8.7). توجه همزمان levodopa با MAOI های غیر اختصاصی مثل Phenelzine سبب بحران فرط فشار خون از طریق افزایش تولید کتاکولامین شده میتواند. بنابراین توصیه ترکیبی این دواها مضاد استتباب است.
- در اکثریت مریضان Psychotic لیوودوپا سبب تشدید اعراض احتمالاً از طریق افزایش تولید کتاکولامین های مرکزی شده میتواند. مریضان با امراض قلبی باید دقیقاً از نظر خطر انکشاف اریتمیا ها نظارت شوند.
- دواهای Antipsychotic بصورت کل در مریضان مصاب به Parkinson disease مضاد استتباب است، زیرا سبب بلاک شدن اخذه های دوپامین و تشدید اعراض Parkinson شده میتواند. با وجود آن، انتی سایکوتیک های غیر وصفی بعضاً بخاطر تداوی اعراض سایکوتیک ناشی از levodopa استعمال شده میتواند.



شکل 8.7 تداخلات بعضی دواها به levodopa

B. Selegiline و Rasagiline

- Selegiline یا deprenyl با دوز های کوچک تا متوسط بصورت انتخابی Monoamine oxidase (MAO) تایپ B (انزایم استقلاب کننده دوپامین) را نهی مینماید. این دوا سبب نهی MAO type A نمیشود (انزایم که Serotonine و Norepinephrine را استقلاب میرساند) مگر اینکه با دوز بلندتر توصیه شود، که درین حالت انتخابی بودن را از دست میدهد. با کاهش میتابولیزم دوپامین، Selegiline سبب افزایش سویه دوپامین در دماغ میشود (شکل 8.8). زمان که Selegiline با levodopa همزمان توصیه شود، اثرات لیوودوپا را زیاد نموده و دوز مورد نیاز دوا را کمتر میسازد.



شکل 8.8: اثرات Selegiline در استقلاب دوپامین

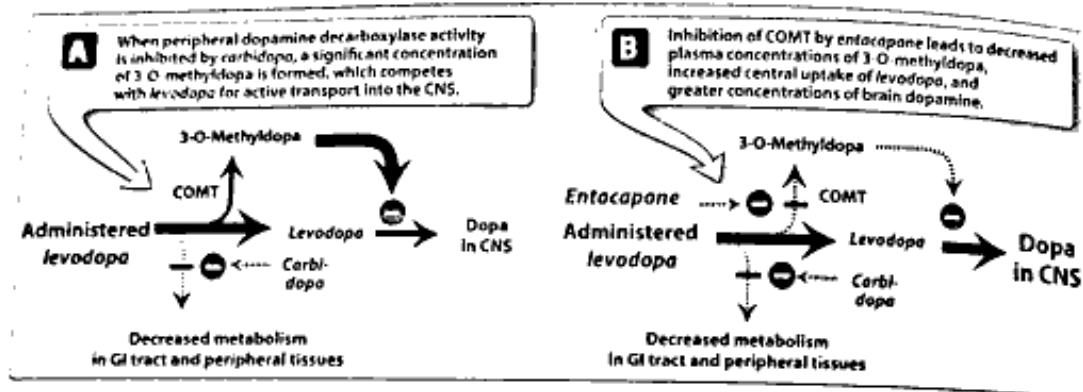
- برخلاف MAOIs غیر انتخابی، Selegiline با دوز های توصیه شده کمتر سبب بحران فرط فشار خون شده میتواند. گرچه در صورت توصیه دوزهای بلند، دوا انتخابی بودن را از دست داده، سبب فرط فشار شدید خون شده میتواند. Selegiline به Methamphetamine و Amphetamine به استقلاب میرسد، بناءً در صورت که بعد از زمان دیگر توصیه شود، سبب بی خوابی مریض شده میتواند.
- Rasagiline نهی کننده غیر رجعی و انتخابی MAO type B دماغی

است، نسبت به Selegiline پنج مرتبه قویتر است. برخلاف Selegiline، این دوا به ماده شبیه amphetamine می‌تابولیز نمی‌شود.

C. نهی کننده گان Catechol-O-methyltransferase

- بصورت طبیعی میتایلایشن Levodopa توسط Catechol-O-methyltransferase (COMT) به 3-O-methyldopa یک مسیر کوچک میتابولیزم Levodopa است. هرچند زمان که فعالیت Dopamine decarboxylase محیطی توسط Carbidopa نهی شد، غلظت قابل ملاحظه 3-O-methyldopa تولید می‌شود که با Levodopa بخاطر انتقال فعال به CNS رقابت میکند (شکل 8.9).
 - Entacapone و Tolcapone بصورت انتخابی و برگشت پذیر COMT را نهی میکند. نهی COMT توسط این دوا سبب کاهش غلظت 3-O-methyldopa افزایش دخول Levodopa به دماغ و افزایش سویه دوپامین در دماغ می‌شود. این دو دوا اعراض پدیده "Wearing off" که با Carbidopa-Levodopa دیده می‌شود جلوگیری مینماید. این دو دوا از نظر فارماکوکنتیک و عوارض جانبی متفاوت اند.
۱. فارماکوکنتیک: امتصاص هر دو دوا بخوبی صورت می‌گیرد و غذا بالایشان اثر گذار نیست. این دواها وسیعاً با البومین پلازما امتصاص نموده و حجم توزیعی شان محدود است. Tolcapone دارای اثرات طولانی مدت (احتمالاً بخاطر تمایل زیاد به انزایم نسبت به Entacapone) است. هر دو وسیعاً به استقلاب رسیده و از طریق ادارار مواد غایطه اطراح می‌شود دوز دوائی باید از سیروز متوسط تا شدید کبدی تعدیل شود.
 ۲. عوارض جانبی: هر دو دوا در مریضان که از Levodopa-Carbidopa استفاده مینمایند با عوارض جانبی چون اسهال،

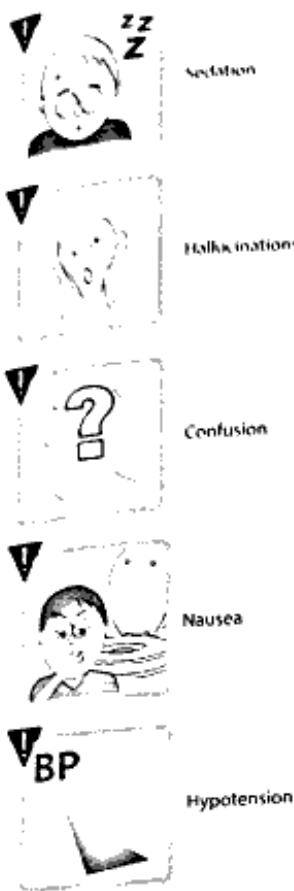
تفریط فشار وضعیتی، دلبدی، بی اشتها، Dyskinesia، توهم و اختلالات خواب همراه میباشد. خطرناکترین عارضه جانبی Tolcapane نکرورز صاعقوی کبدی میباشد. ازین دو بهتر است تا این دوا با نظارت دقیق عملکرد کبدی صرف در مریضان که سایر دواها موثریت نداشته باشند استفاده شود. Entacapone با این تسمم همراه نبوده و بیشتر به عوض Tolcapane استفاده میشود.



شکل ۸,۹ اثرات Entacapone بالای سویه دوپامین در CNS

D. اگونست های آخذه دوپامین

- این گروه دواهای ضد Parkinsonism شامل Bromocriptin (مشتق ارگوت) و دواهای non-ergot مثل Pramipexole, ropinirole, apomorphine است. این دواها دارای اثرات طولانی مدت در مقایسه با Levodopa بوده و در مریضان که در مقابل Levodopa نوسانات نشان میدهد، بیشتر موثریت دارد. تداوی ابتدایی با این دواها با رسک کمتر Dyskinesia ها و نوسانات حرکی همراه است.
- Bromocriptin, Pramipexole و Ropinirole در مریضان موثر اند که نزدشان Dystinesia و نوسانات حرکی زیادتر باشد. هرچند این دواها در مریضان که در مقابل Levodopa جواب نمی دهند غیر موثر است.
- Apomorphine دواي جدید و اگونست تزریقی دوپامین است که در



شکل 8.10 عوارض جانبی
اگونست ها دوپامین

مراحل شدید و پیشرفته مرض استفاده میشود. عوارض جانبی، مصرف اگونست های دوپامین را به شدت محدود نموده است (شکل 8.10).

1- **Bromocriptine**: اثرات Bromocriptine مشابه به Levodopa است به استثنای اینکه توهم، کانفیوژن، هزیان، دلبدی و تفریط فشار وضعیتی با این دوا بیشتر معمول بوده، درحالیکه Dyskinesia کمتر مبتارز میباشد. در بیماری های سایکوتیک Bromocriptine سبب بدتر شدن حالت روانی میشود. این دوا باید در مریضان با تاریخچه احتشای میوکارد یا بیماری وعایی محیطی با احتیاط توصیه شود. از آنجایکه Bromocriptine یک مشتق ارگوت است بناً سبب فیروز ریوی و خلف پری توانی شده میتواند.

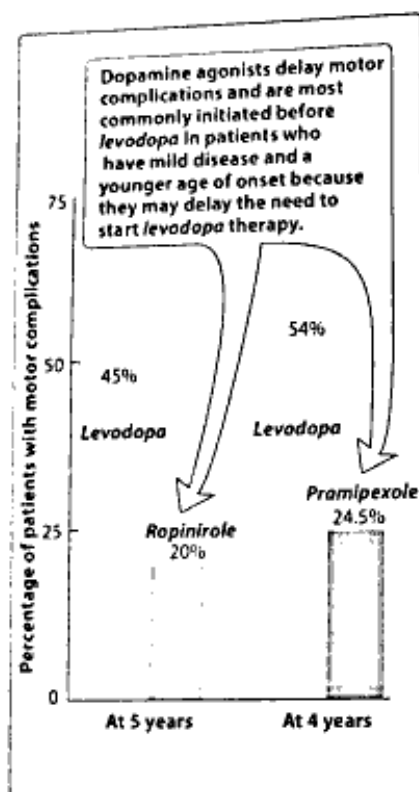
2- **Ropinirole, Pramipexole,**

Apomorphine و Rotigotine: اینها از جمله اگونست های غیر ارگوت دوپامین است که در تداوی مرض Parkinson توصیه میشود. Pramipexole و Ropinirole از جمله دواهای فعال فمی است. Apomorphine و Rotigotine به ترتیب بشکل تزریقی و Transdermal قابل دسترس است. Apomorphine در تداوی حاد پدیده تفریط تحرکیت "Off" در مرض پیشرفته استعمال میشود. Rotigotine روزانه یکمراتبه از طریق پیچ های جلدی با اثرات دوايي بیشتر 24 ساعت تطبیق میشود. این دواها مشکلات تحرکی را در مریضان که هیچگاه از Levodopa استفاده شمرده باشد یا در

فارمکولوژی

مریضان با بیماری Parkinson پیشرفته که از Levodopa استفاده نموده باشند. اگونست های دوپامین نیاز مصرف Levodopa در مراحل اولی مرض Parkinson پیشرفته کم میسازد. برخلاف مشتقات Ergotamine این دوا ها سبب تشدید اختلالات وعایی محیطی یا فیروز نمیشود. دلبدی، توهمات، بی خوابی، گنسیت، قبضیت و تفریط فشار وضعیتی از جمله عوارض جانبی این دوا است، اما Dysdinesia کمتر

معمول است (شکل 8.11). Pramipexole به شکل غیر تغییر یافته در ادرار اطراح میشود و در صورت اختلال عملکرد کلیوی دوز آن باید تعدیل شود. Cimetidine سبب نهی اطراح قلوی های عضوی در تیوبول ها شده و سبب طولانی شدن نصف عمر Pramipexole میشود. Fluroroquinolone ها و سایر نهی گنده گان سبب نهی Cytochrome p450 سبب نهی استقلاب Ropinirole شده که دوز آن باید تعدیل شود. شکل 8.12 نشاندهنده خصوصیات اگونست های دوپامین است.



شکل 8.11 اختلالات حرکی در مریضان که با Levodopa یا اگونست های دوپامین تداوی میشوند

Characteristic	Pramipexole	Ropinirole	Rasagiline
Bioavailability	>90%	55%	45%
V _d	7 L/kg	7.5 L/kg	84 L/kg
Half-life	8 hours ¹	6 hours	7 hours ¹
Metabolism	Negligible	Extensive	Extensive
Elimination	Renal	Renal ²	Renal ²

شکل 8.12 خصوصیات فارمکوکنتیک اگونست های دوپامین

E. Amantadine: Amantadine یک دوی ضد وایرسی است که در تداوی influenza استفاده میشود، اما بصورت تصادفی دریافت شده که اثرات ضد پارکینسون را نیز دارد. Amantadine اثرات مختلف بر مقادیر انتقال دهنده های عصبی دخیل در ایجاد Parkinsonism دارد، که شامل افزایش آزاد سازی دوپامین، بلاک کردن آخذه های کولینرجینک و نهی N-methyl-D-aspartate (NMDA) که نوع از آخذه های Glutamate میباشد، است. (یادداشت: در صورتیکه آزاد سازی دوپامین از قبل در حد اعظمی باشد، امانتادین کدام اثر ندارد) دوا سبب ناراحتی، سراسمیکگی، گیچی و توهم شده و در دوزهای بلند سبب ایجاد سایکوز حاد سمی شده میتواند. تفریط فشار وضعیتی، احتباس ادرار، اذیمای محیطی و خشکی دهن نیز واقع شده میتواند. اما نتادین نسبت به Levodopa کمتر موثریت داشته و تحمل در مقابل آن به آسانی ایجاد میشود، گرچه عوارض جانبی امانتادین کمتر است.

F. دواهای ضد موسکارینیک: دواهای ضد موسکارینیک نسبت به Levodopa موثریت کمتر داشته و صرف به حیث دوی کمکی استفاده میشوند. اثرات Benztropine, Trihexyphenyl, Procyclidine و Biperiden مشابه بوده، هرچند تغییرات انفرادی مریضان در مقابل دوا دیده شده میتواند. بلاک کردن انتقال کولینرجینک سبب ایجاد اثرات مشابه به تقویه انتقال دوپامین دارد، زیرا این حالت سبب اصلاح عدم توازن میان تناسب دوپامین و acetylcholine میشود (شکل 8.4). این دواها میتواند سبب ایجاد تغییرات در خُلق و خشکی دهن، قبضیت و اختلالات بصری ناشی از بلاک آخذه های موسکارینیک شده میتواند. این دواها در حرکات Peristaltic معایی مداخله نموده و در مریضان با Glaucoma، هایپرپلازیای پروستات و تضیق پایلور مضاد استطباب است.

دواهای مورد استعمال در مریضی Alzheimer

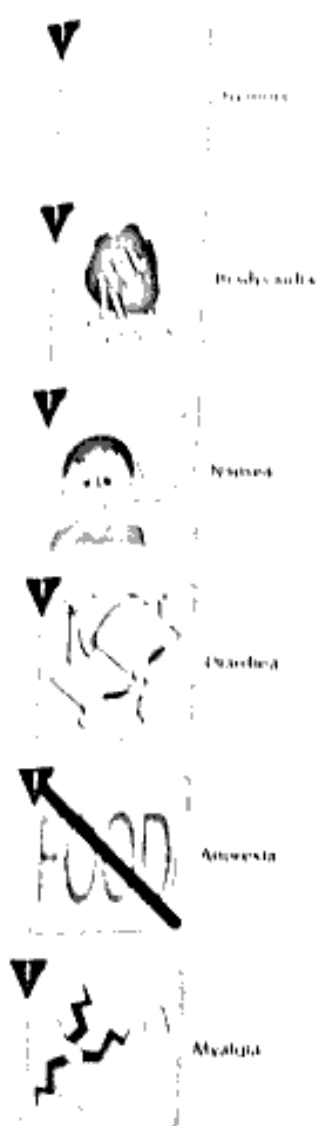
Dementia نوع Alzheimer دارای سه منظره متفاوت است:

1. تجمع بلاک های وابسته به سن (تجمع Beta amyloid)
2. تشکل تعداد زیاد Neurofibrillary tangles
3. ضیاع نورون های قشری، خصوصاً نورون های کولینرجیک

- تداوی در حال حاضر یا به بخاطر بهبود انتقال سیالات کولینرجیک در CNS عیار میشود و یا بخاطر جلوگیری از اثرات تحریکی توکسیک ناشی از فرط تحریک آخذه های NMDA-glutamate در نواحی خاص دماغ توصیه میشوند.

A. نهی کننده گان Acetylcholinesterase

- مطالعات متعدد ارتباط ضیاع پیشرونده نیورون های کولینرجیک و کاهش انتقال سیالات کولینرجیک در قشر دماغی را با ضیاع حافظه که مشخصه مریض Alzheimer است ثابت نموده است. چنین فرض میشود که نهی (AChE) acetylcholinesterase در CNS سبب بهبود انتقال سیالات کولینرجیک حداقل در آن نیورون های میشود که هنوز فعال اند. نهی کننده گان اعاده AChE که در تداوی مریضی خفیف تا متوسط الزایمر موثریت دارد شامل Rivastigmine, galantamine, donepezil است. تمام این دوها در مقابل این دوها در مقابل AChE دماغ نسبت به محیط اختصاصی تر اند.
- Galantamine سبب تقویه اثرات Acetylcholine بالای آخذه های nicotinic در CNS نیز میشود. بهتر از همه، این مرکبات سبب کاهش شدت ضیاع عملکرد شناختی در مریضان الزایمر شده میتواند.
- Rivastigmine یگانه دواي موثر در تداوی Dementia است که با مریضی Parkinson همراه باشد و یگانه نهی کننده AChE است که بشکل پچ های جلدی قابل دریافت است. Rivastigmine توسط



شکل 8.1.3: عوارض جانبی
نهی کنندگان AChE

AChE به میناستولین Carbamate های در واقع شده و هیچ تداخل با دواهای AChE سبب تغییرات در انزایم های PCYP450 میشود. نشان می دهند سایر دواها با این AChE همراه اند. عوارض جانبی معمول شامل دلبری، اسهال، استفراغات، بی اشتها، رعشه، برادی کاردی و گرمپ های عضلی است (شکل 8.1.3).

3. انتاگونست های اخذه های NMDA

- تحریک اخذه های Glutamate در CNS به خاطر ایجاد حافظه های خاص حیاتی است. با این حال، فرط تحریک اخذه های Glutamate، خصوصاً از نوع NMDA سبب اثرات تحریکی سمی بالای نیورون ها شده بهیچ علت استهلاک یا Apoptosis نیورون ها شناخته میشود. اتصال Glutamate با اخذه های NMDA سبب باز شدن چینل شده که کلسیم را بداخل نیورون اجازه میدهد. افزایش کلسیم داخل حجروی سبب فعال شدن تعداد از پروسه ها شده که در نهایت نیورون ها را تخریب نموده و سبب Apoptosis میشود.

● Memantine یک انتاگونست اخذه NMDA است

که در مرضی متوسط تا شدید الزایمر توصیه میشود. این دوا با بلاک کردن اخذه NMDA و محدود ساختن دخول کلسیم به نیورون اثر مینماید. Memantine خوب تحمل میشود و عوارض جانبی آن محدود است. عوارض جانبی شامل گیچی، ناراحتی و سراسیمگی بوده که از اعراض الزایمر غیر قابل تفکیک است. این دوا با داشتن میکانیزم اثر متفاوت و اثرات محافظوی نیورونی،

اکثراً بصورت ترکیبی با نهی کننده AChE توصیه میشود.

دوایهای مورد استعمال در Multiple sclerosis

• Multiple sclerosis یک مرضی اتوایمیون التهابی و Demyelinating سیستم عصبی مرکزی است. سیر MS متفاوت است در بعضی افراد با یک یا دو مرحله نیورولوژیک همراه است و در بعضی دیگر سیر مزمن نکس کننده یا پیشرونده بوده که ممکن 10 تا 20 سال طول بکشد. کورتیکوستیروئیدها (مثل Prednisone و dexamethasone) از گذشته ها بخاطر تداوی حملات حاد مرضی استفاده میشود. دوایهای دیگری مثل Cydophosphamide و azathioprine نیز استفاده میشوند.

A. تداوی های تعدیل کننده مرضی

• دوایهای که تازه در تداوی MS تایید شده اند به منظور کاهش دفعات نکس مرضی یا در بعضی واقعات بخاطر جلوگیری از انکشاف ناتوانی ها توصیه میشوند. هدف عمده این دوایها اصلاح عکس العمل معافیتی از طریق نهی پروسه های التهابی با وساطت حجرات سفیدخون بوده، که در نهایت سبب صدمه پوشش میالینی و کاهش یا تجمع غیر متناسب اکسونی میان حجرات میشود، است

۱. انترفیران Beta-1a و Beta-1b: اثرات تعدیل کننده معافیتی

انترفیران بر کاهش عکس العمل معافیتی که سبب Demyelination پوشش های اکسونی میشود، کمک مینماید. عوارض جانبی این دوا شامل افسردگی، عکس العمل موضعی ساحه تزریقی، افزایش انزایم های کبدی و اعراض مشابه به Flu است.

۲. Glatiramer: Glatiramer یک پولیپتاید مصنوعی است که

مشابهت به پروتین میالینی دارد و مانند یک طعمه در مقابل حمله T-cell ها عمل مینماید. نزد بعضی مریضان بعد از تزریق عوارض جانبی چون Flushing، درد صدري، اضطراب و خارش دیده شده میتواند.

۳. Fingolimod: Fingolimod دواي فمی است که سبب تغییر در

انتقال لمفوسایت ها شده و در نتیجه تعداد کم لمفوسایت ها داخل

- CNS میشود. Fingolimod شاید با برادی کاردی دوز اول همراه باشد. عوارض جانبی شامل افزایش خطر انتان و اذیما macula است.
4. Teriflumomide: Teriflumomide نهی کننده فمی تولید Pyrimidine است که سبب کاهش تعداد لمفوسایت ها در CNS میشود. Teriflumomide سبب صعود انزایم های کبدی شده میتواند و در جریان حاملگی باید توصیه نشود.
5. Dimethylfumarate: Dimethylfumarate از جمله دواهای فمی ایست که سبب تغییر در عکس العمل حجروی در مقابل Oxidative stress و کاهش انکشاف مرضی میشود. عوارض جانبی معمول آن Flushing و درد بطنی است.
6. Natalizumab: Natalizumab انتی بادی monoclonal است که در مریضان با MS استفاده میشوند، که در مقابل دواهای خط اول جواب ندهند.
7. Mitoxantrone: Mitoxantrone یک آنالوگ سائیتوتوکسیک Anthracycline است که سبب کشتن T-cell ها میشود و در MS نیز استفاده میشود.

تداوی عرض:

- تعداد زیاد دواها بخاطر تداوی عرضی MS (مثل سپازم ها، قبضیت، اختلال وظیفوی مثانه و افسردگی استفاده شده میتواند.
- Dalfampridine نهی کننده فمی چینل پوتاشیم است، سرعت قدم زدن را در مریضان MS بهبود می بخشد. این اولین دواي تائید شده به این منظور است.

دواهای موثر در Amyotrophic lateral sclerosis

- ALS با استحال پيشرونده نورو ن های حرکی مشخص میشود، که سبب ایجاد ناتوانی در یا آغاز کنترل حرکات عضلی میشود.
- Riluzole از جمله انتاگونست های آخذه NMDA است که در تداوی ALS بحیث یگانه دواي موثر شناخته شده است. این دوا با نهی آزاد سازی Glutamate و بلاک کردن چینل سودیم عمل مینماید. Riluzole سبب بهبود زندگی و به تاخیر انداختن نیاز به Ventilator درین مریضان شده میتواند.

تحریک کننده های CNS

CNS stimulants

- محرک های Psychomotor و Hallucinogen دو گروه دوائی اند که در سیستم عصبی مرکزی عمدتاً عملکرد تحریکی دارد. محرک های Psychomotor موجب برانگختگی و خوشی کاذب شده احساس خستگی را کاهش داده و فعالیت تحرکی را افزایش میدهد.

PSYCHOMOTOR STIMULANTS

Amphetamine ADDERALL
Armodafinil NUVIGIL
Atomoxetine STRATTERA
Caffeine CAFKIT, NO DOZ, VIVARIN
Cocaine
Dexmethylphenidate FOCALIN
Dextroamphetamine DEXEDRINE,
 DEXTROSTAT
Lisdexamfetamine VYVANSE
Methamphetamine DESOXYN
Methylphenidate RITALIN, CONCERTA,
 DAYTRANA
Modafinil PROVIGIL
Nicotine NICODERM CQ, NICORETTE,
 NICOTROL
Theophylline ELIXOPHYLLIN, THEO-24,
 THEOCHRON, UNIPHYL
Varenicline CHANTIX

● Hallucinogen ها

تغییرات عمیق را در طرز تفکر و خلق ایجاد نموده در حالیکه اثرات آن بالای ساق دماغ و نخاع شوکی اندک است.

● محرک های CNS در

کلینیک وسیعاً مصرف میشود اهمیت خاص آن در سوء مصرف دوائی است. شکل 16.1 خلاصه کننده دواهای محرک CNS است.

شکل ۱۶،۱: محرک های CNS

محرك های Psychomotor

A. Methylxanthines: شامل Theophylline (که درچای دریافت میشود) و Caffeine است. Caffeine شایعترین محرك مورد استفاده در جهان است که به غلظت بلند در محصولات قهوه (مثل Espresso) دریافت میشود، اما درچای، نوشابه های کولا، نوشابه های انرژی، چاکلیت و کاکاو نیز وجود دارد.

1. میکانیزم عمل: میکانیزم های متعدد درباره عمل Methylxanthines پیشنهاد شده است، که شامل جابجائی کلسیم خارج حجروی، افزایش cAMP و cGMP با نهمی Phosphodiesterase و بلاک کردن آخذه های Adenosine میباشد. میکانیزم اخیر الذکر محتمل ترین علت برای اثرات حاصل از مصرف کردن نوشابه های کافین دار است.

2. اثرات

a. CNS: کافین موجود در یک یا دو گیلان کافی (100 تا 200 ملی گرام) سبب کاهش خستگی و ازدیاد هوشیاری در نتیجه تحریک قشر و سایر نواحی دماغ میشود. مصرف 1.5 گرام کافین (12 تا 15 گیلان کافی) سبب ایجاد اضطراب و رعشه میشود. نخاع شوکی صرف با دوز های بسیار بلند قهوه (2 تا 5 گرام) تحریک شده میتواند. تحمل در مقابل اثرات تحریکی قهوه سریعاً انکشاف نموده و ترک آن شامل احساس خستگی و تسکین است.

b. سیستم قلبی وعائی: دوزهای بلند کافین بالای قلب اثرات اینوتروپیک و Chronotropic مثبت دارد (یادداشت: افزایش تقلصیت در مریضان مصاب به خناق صدر مشکل ساز است و در سایر مریضان تسریع ریت قلب سبب تقلصات Premature

بیطینی شده میتواند).

c. اثرات دیورتیک: کافین دارای اثرات خفیف دیورتیک بوده که اطراح سودیم، کلوراید و پوتاشیم را در ادرار افزایش میدهد.

d. مخاط معدوی: Methylxanthines سبب تحریک اسید معدوی شده میتواند، بناءً افراد با قرحات پپتیک باید از مصرف غذاها و نوشابه های Methylxanthines اجتناب نمایند.

3. موارد استعمال: کافین و مشتقات شان سبب استرخای عضلات ملساء قصبات میشود. (یادداشت: Theophylline در گذشته ها تداوی اساسی استما بود، که امروز به عوض آن B_2 agonists و کورتیکوستیروئیدها استفاده میشوند). کافین بصورت ترکیبی با اسیتامنوفین و آسپرین در تداوی سردردی ها استفاده میشوند.

4. فارمکوکنتیک: Methylxanthines از طریق فمی بخوبی جذب میشود. کافین در بدن بشمول دماغ انتشار مینماید. این دوا پلاستتا را عبور نموده و در شیر نیز اطراح میشود. تمام Methylxanthines در کبد توسط مسیر CYP 1A2 به استقلاب رسیده و میتابولیت های شان در ادرار اطراح میشود.

5. عوارض جانبی: دوزهای متوسط کافین سبب بیخوابی، اضطراب و سراسیمگی میشود. تسمم در صورت گرفتن دوزهای بلند واقع شده که با استفراغات و تشنجات تظاهر مینماید. دوز کشنده کافین 10 گرم بوده (100 گیلان قهوه)، که سبب اریتمیا های قلبی شده میتواند. به این علت است که مرگ ناشی از کافین تقریباً غیر محتمل است. کسالت، تحریک پذیری و سردردی در افرادی که روزانه 600 ملیگرام قهوه (شش گیلان در روز) را مصرف میکنند و سپس دفعتاً متوقف میسازند، دیده شده میتواند.

بطینی شده میتواند).

c. اثرات دیورتیک: کافین دارای اثرات خفیف دیورتیک بوده که اطراح سودیم، کلوراید و پوتاشیم را در ادرار افزایش میدهد.

d. مخاط معدوی: Methylxanthines سبب تحریک اسید معدوی شده میتواند، بناءً افراد با قرحات پپتیک باید از مصرف غذاها و نوشابه های Methylxanthines اجتناب نمایند.

3. موارد استعمال: کافین و مشتقات شان سبب استرخای عضلات ملساء قصبات میشود. (یادداشت: Theophylline در گذشته ها تداوی اساسی استما بود، که امروز به عوض آن B₂ agonists و کورتیکوستیروئیدها استفاده میشوند). کافین بصورت ترکیبی با اسیتامنوفین و آسپرین در تداوی سردردی ها استفاده میشوند.

4. فارمکوکنتیک: Methylxanthines از طریق فمی بخوبی جذب میشود. کافین در بدن بشمول دماغ انتشار مینماید. این دوا پلاستتا را عبور نموده و در شیر نیز اطراح میشود. تمام Methylxanthines در کبد توسط مسیر CYP 1A2 به استقلاب رسیده و میتابولیت های شان در ادرار اطراح میشود.

5. عوارض جانبی: دوزهای متوسط کافین سبب بیخوابی، اضطراب و سراسیمگی میشود. تسمم در صورت گرفتن دوزهای بلند واقع شده که با استفراغات و تشنجات تظاهر مینماید. دوز کشنده کافین 10 گرم بوده (100 گیلان قهوه)، که سبب اریتمیا های قلبی شده میتواند. به این علت است که مرگ ناشی از کافین تقریباً غیر محتمل است. کسالت، تحریک پذیری و سردردی در افرادی که روزانه 600 ملیگرام قهوه (شش گیلان در روز) را مصرف میکنند و سپس دفعتاً متوقف میسازند، دیده شده میتواند.

Nicotine 13

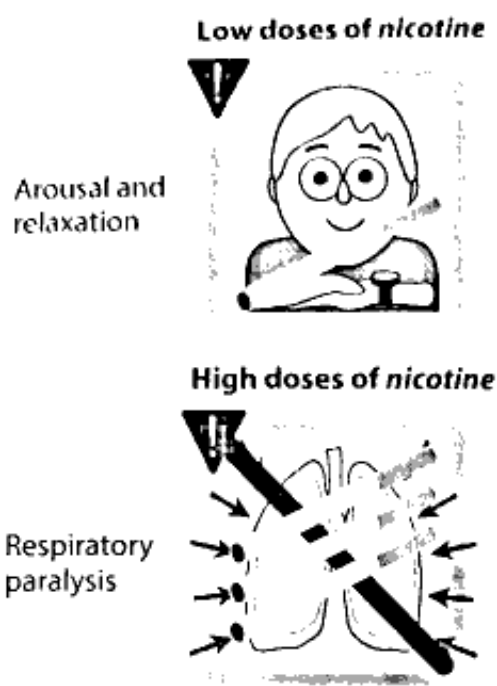
• نیکوتین عنصر فعال در تنباکو است. اگرچه نیکوتین در حال حاضر در ندادی استفاده نمیشود (به استثنای ندادی ترک سگرت)، اما اهمیت آن بلند است زیرا دومین محرک CNS بعد از کافین و دومین ندادی سو، مصرف پس از الکحول قرار دارد. نیکوتین با Tars و کاربن مونوکساید در دود سگرت، رسک فکتور جدی برای امراض ریوی و قلبی وعائی، کانسره‌های مختلف و سایر امراض میباشد. بالای اعتیاد آن به سادگی غالب شدن ممکن نیست.

۱- میکانیزم عمل: در دوزهای پائین نیکوتین بواسطه Depolarization سبب تحریک Ganglionic میشود. آخذه‌های نیکوتین در تعداد از ساحات CNS قرار دارد که در اثرات تحریکی ادویه سهمیم است.

۲- اثرات:

a. CNS: نیکوتین محلولیت بلند در شحم داشته و به سادگی از مانعه دموی-دماغی (BBB) عبور مینماید. دود کردن سگرت با توصیه دوزهای پائین نیکوتین سبب ایجاد بعضی از درجات خوشی کاذب، برانگیختگی و آرامش میشود. این دوا توجه، یادگیری، حل معادلات و زمان عکس العمل را بهتر میسازد. دوزهای بلند نیکوتین سبب فلج مرکز تنفسی و تفریط شدید فشار خون بواسطه فلج بصله میشود (شکل 16.2). نیکوتین سرکوب کننده اشتهاه نیز است.

b. اثرات محیطی: اثرات محیطی نیکوتین مغلق هست. تحریک Sympathetic ganglia و مخ غده فوق الکلیه سبب افزایش فشارخون و ریت قلب میشود. بنابراین مصرف تنباکو بخصوص در مریضان با فرط فشار خون خطرناک است. اکثریت مریضان با



شکل ۱۶،۲: اثرات نیکوتین بالای CNS

امراض وعائی محیطی در مقابل دودکردن سگرت تشدید اعراض نشان میدهند. علاوه برین تقبض وعائی ناشی از نیکوتین سبب کاهش جریان خون اکلیلی و بدتر شدن مریضان با خناق صدر میشوند. تحریک پاراسمپاتیک Ganglia سبب افزایش فعالیت حرکی معائی نیز شده میتواند. در دوز های بلند

فشار خون سقوط نموده و فعالیت حرکی معدی معائی و عضلات مثانه در نتیجه بلاک شدن Ganglia پاراسمپاتیک ناشی از نیکوتین کم میشوند.

۳- فارماکوکنتیک: به دلیل انحلالیت بلند نیکوتین در شحم جذب آن از طریق مخاط دهن، ریه ها، معدی معائی و جلد به آسانی صورت میگیرد. نیکوتین از پلاستتا عبور نموده و در شیر نیز اطراح میشود. با استنشاق دود تنباکو ۱ تا ۲ ملیگرام نیکوتین فی عدد سگرت داخل وجود میشود. دوز کشنده حاد آن ۶۰ ملیگرام است. بیشتر از ۹۰٪ دود استنشاق شده، جذب میشود. پاکسازی نیکوتین شامل استقلاب آن در ریه ها و کبد و اطراح آن در ادرار است. تحمل در مقابل اثرات سمی نیکوتین سریعاً در جریان روزها انکشاف مینماید.

۴- عوارض جانبی: اثرات نیکوتین بالای CNS شامل تحریک پذیری و رعشه ها است. نیکوتین سبب گرمپ های معانی، اسهال و افزایش ریت قلبی و فشار خون شده میتواند. علاوهً مصرف سگرت سبب افزایش ریت میتابولیزم بعضی دواها نیز شده میتواند.

۵- سندورم ترک دوائی: نیکوتین همانند سایر دواهای این کلاس یک ماده اعتیاد آور است و اعتیاد فزیکری سریعاً انکشاف نموده که میتواند شدید باشد (شکل ۱۶،۳). ترک دوائی با تحریک پذیری، اضطراب، ناراحتی، اختلال در تمرکز، سردردی ها و بی خوابی مشخص میشود. اشتها ماوف شده و اختلالات معدی معانی واقع میشود. (یادداشت: پروگرام های ترک سگرت بشمول تداوی های فارمکولوژیک و سلوکی نهایت موثریت دارند). پیچ های جلدی و ساجق های نیکوتین دار سبب کاهش اعراض ترک دوائی شده با معتاد سگرت کمک مینماید تا سگرت را ترک نماید. طور مثال غلظت دموی نیکوتین حاصل شده از ساجق نیکوتین تقریباً مساوی به نصف سویه اعظیمی حاصل شده از سگرت میباشد (شکل ۱۶،۴). سایر اشکال نیکوتین که در ترک سگرت استفاده

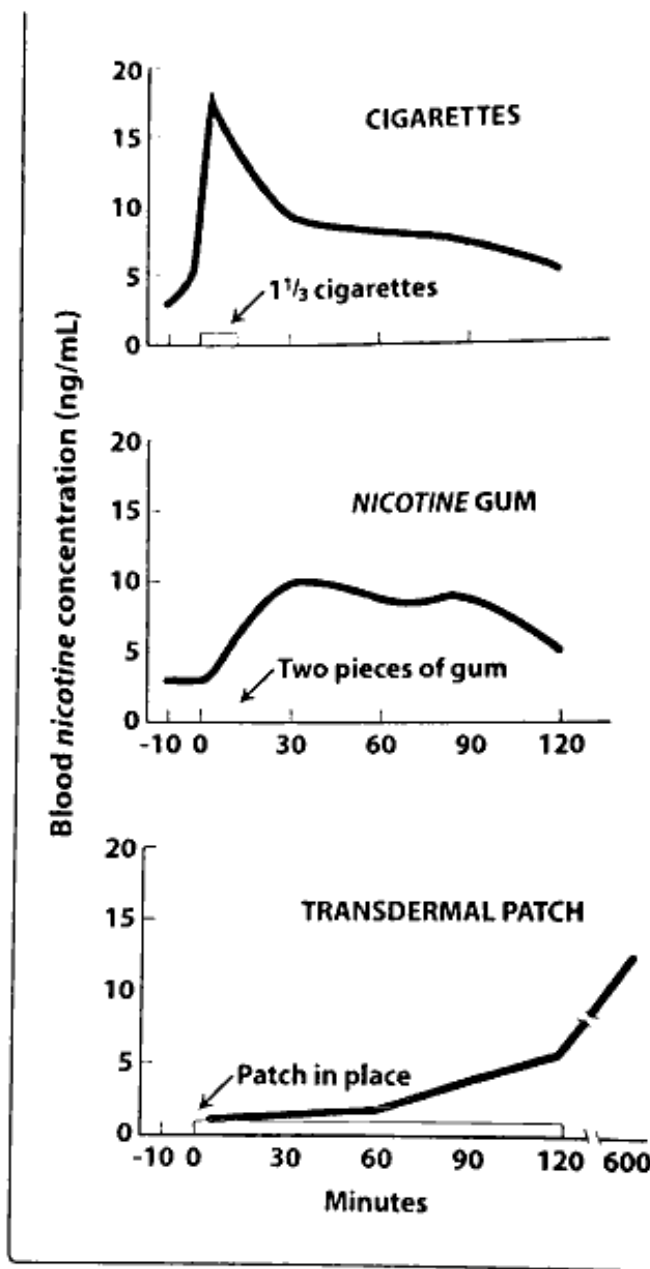
میشوند، شامل انهلر، سپری انفی و تحت زبانی هستند. Bupropion از جمله دواهای ضد افسردگی میتواند با کاهش میل به سگرت کمک کننده باشد.

Potential for addiction



Nicotine

شکل ۱۶،۳: نیکوتین با خطر بالقوه اعتیاد همراه است



شکل ۱۶،۴: غلظت دموی نیکوتین در افراد که سگرت مصرف میکنند، ساجق نیکوتین می جووند یا نیکوتین را از طریق جلد میگیرند

که شخص دوباره به تنباکو رو آورد را تضعیف مینماید. مریضان که ازین دوا استفاده میکنند باید از نظر تفکرات خودکشی، خواب های

Varenicline .C

• Varenicline

اگونست نسبی در آخذه های نیکوتینیک در acetylcholine CNS است. چون varenicline صرف یک اگونست نسبی این آخذه ها است بناء اثرات خوشی کاذب آن نسبت به نیکوتین کمتر است (نیکوتین اگونست کامل این آخذه ها است). بنابراین این دوا به حیث دواى کمکی در تداوی ترک سگرت با اعراض ترک نیکوتین استفاده میشود. علاوه،

varenicline تمایل به اثرات پاداشی نیکوتین در صورت

وحشتناک و تغییرات در خلق تحت نظارت گرفته شوند.

1.) Cocaine

- Cocaine از جمله دوای عام و نهایت اعتیاد آور است. این دوا به دلیل پوتانشیل بلند اعتیاد و سوءمصرف توسط ریاست مبارزه با مواد مخدر آمریکا به عنوان دوای جدول ۲ طبقه بندی شده است. میکانیزم ابتدائی اثرات کوکین شامل بلاک کردن جذب دوباره monoamines (Norepinephrine، سیروتونین و دوپامین) در نهایت presynaptic نورون ها است. این عمل سبب تقویه طولانی شدن

اثرات این monoamines در CNS و محیط میشود. طولانی شدن اثرات Dopaminergic خصوصاً در سیستم احساس لذت دماغ (limbic system) سبب ایجاد خوشی کاذب در ابتدا مصرف کوکین میشود. مصرف طولانی مدت کوکین سبب فقدان دوپامین میشود. این فقدان سیکل معیوبیه را تحریک میکند که تمایل به کوکین را زیاد نموده موقتاً افسردگی شدید را برطرف نماید (شکل 16.5).

Potential for addiction

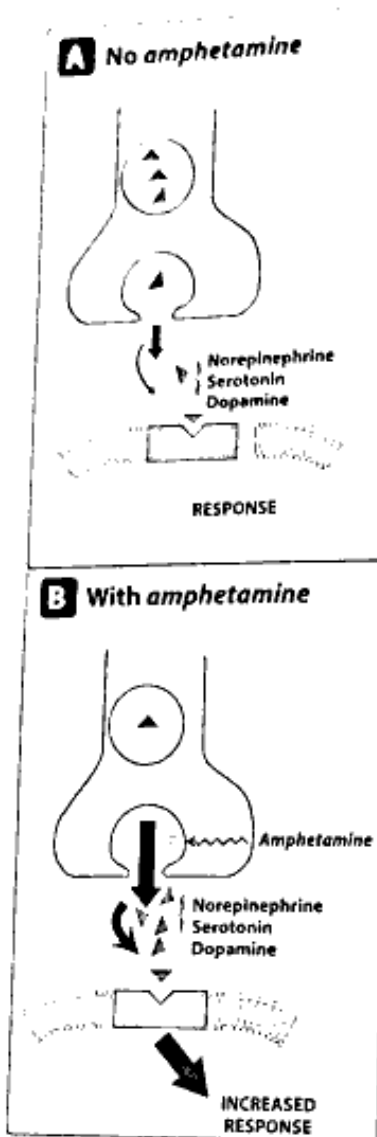


Cocaine amphetamine

شکل ۱۶،۵: کوکین و امفیتامین با خطر اعتیاد همراه اند

E. Amphetamines

- Amphetamines از جمله امین های سمپاتیک است که دارای اثرات کلینیکی و عصبی مشابه به کوکین دارد. Dexroamphetamins عضو برجسته این کلاس مرکبات است. Methamphetamine که بنام "Speed" نیز یاد میشود، یک مشتق Amphetamines است که بخاطر تداوی استفاده میشود. این دوا میتواند با سگرت استفاد شده و بسیاری معتادین به آن ترجیح میدهند. Methyleneoxy methamphetamine 3-4 یک



شکل ۱۶،۶: میکانیزم عمل
Amphetamines

مشتق مصنوعی Amphetamines با اثرات تحریک کننده و Hallucinogenic است. میکانیزم عمل: اثرات Amphetamines های بالای CNS و سیستم عصبی محیطی مانند کوکین غیر مستقیم است. اثرات هر دو دوا متکی بر صعود سوبه های Catecholamine ها در Synaptic space است. Amphetamines با آزاد سازی ذخایر داخل حجروی کتاکولامین ها اثر مینماید (شکل 16.6). از آنجائیکه Amphetamines سبب نهی MAO نیز میشود، بناءً مقادیر بلند کتاکولامین ها در Synaptic space آزاد میشود. اثرات سلوکی یا رفتاری Amphetamines مشابه به کوکین است.

۲. اثرات:

a. CNS: اثرات عمده سلوکی Amphetamines در نتیجه ترکیب خصوصیات آزادسازی بیشتر

دوپامین و Norpinephrine میباشد. Amphetamines سبب نهی تمام محور دماغی-نخاعی، قشر، ساق دماغ و بصله میشود. این اثرات سبب افزایش هوشیاری، کاهش خستگی، انحطاط اشتها و بی خوابی میشود. بخاطر داشتن اثرات تحریک کننده بالای CNS از Amphetamines و مشتقات آن در تداوی فرط

فعالیت کودکان، Narcolepsy و کنترل اشتها استفاده میشود. در دوزهای بلند سبب سایکوز و اختلاجات شده میتواند.

b. سیستم عصبی سمپاتیک: علاوه بر اثرات واضح بالای CNS، amphetamines بالای سیستم ادرینرجنیک نیز عمل نموده و بصورت غیر مستقیم با افزایش Norepinephrine سبب تحریک آخذه ها میشود.

3. موارد استعمال: عوامل که سبب محدود ساختن سودمندی Amphetamines ها میشود، شامل اعتیاد سایکولوژیک و فزیولوژیک مشابه به کوکین و انکشاف تحمل در مقابل اثرات خوشی کاذب و اشتهاآور در صورت استعمال طولانی مدت است.

a. ADHD یا Attention deficit hyperactivity disorder:

بعضی از اطفال کوچک زیاد متحرک میباشند و توانائی ادامه هیچ گونه کاری را بیشتر از چند دقیقه ندارند. Dextroamphetamine.Methamphetamine و نمک های مخلوط شده امفیتامین و methylphenidate میتواند سبب بهبود دوره های توجه و محو اکثریت مشکلات سلوکی مترافق با این سندورم گردیده و Hyperkinesia را کاهش دهد. Lisdexamfetamine دوی پیش قدم بوده که بعد از استقلال به مرکب فعال Dextromphetamine تبدیل میشود. Atomoxetine یک دوی غیر تحریک کننده بوده که بخاطر تداوی ADHD در اطفال و کاهلان توصیه شده میتواند. (این دوا در افرادی که از MAOI استفاده میکنند یا مصاب به گلوکوما با زاویه بسته مضاد استطبیب است).

b. Narcolepsy: Narcolepsy یک اختلال نسبتاً نادر خواب بوده که با حمله های غیر قابل کنترل خواب در جریان روز مشخص

میشود. این حالت بعضاً با Catalepsy (ضیاع کنترل عضلی و حتی فلج ناشی از هیجان‌ات شدید مثل خنده های بلند همراه بوده میتواند). خواب آلودگی با دواهای مثل نمک های مخلوط شده امفیتامین یا Methylphenidate تداوی شده میتواند Modafinil و armodafinil از جمله دواهای خط اول تداوی Narcolepsy به شمار میرود. Modafinil سبب بهبودی بیداری شده اما اثرات psychoactive و euphoric، تغییرات در خلق، ادراک، تفکر و احساسات در مقایسه با سایر تحریک کنندگان CNS کمتر است. Modafinil از طریق فمی موثریت دارد. در تمام بدن بخوبی انتشار نموده و در کبد به استقلال میرسد. میتابولیت ها در ادرار اطراح میشود. سردردی، دلبدی و عصبانیت از جمله عوارض جانبی ابتدایی است. Modafinil و Armodafinil با خطرات سوء مصرف و اعتیاد فزیزی همراه اند.

C. انحطاط اشتها

• Phentermine و Diethylpropion از جمله امین های Sympathomimetic است که از نظر ساختاری با Amphetamine ارتباط دارد. ازین دواها بخاطر اثرات انحطاط دهنده اشتها در تداوی چاقی استفاده میشود.

۴. فارمکوکتیک: Amphetamine ها از طریق فمی بصورت کامل جذب شده، در کبد به استقلال رسیده و در ادرار اطراح میشود (یادداشت: دواهای قلوی کننده ادرار مثل سودیم بای کاربونیت سبب افزایش جذب دوباره Dextromaphamine از توبول های کلیوی به خون شده میتواند). معتادین به Amphetamine ها اکثراً دوا را از طریق تزریق وریدی یا دود کردن مصرف میکنند. Euphoria ناشی از Amphetamine ها ۴ الی ۶



Vertigo



Hypertension



Insomnia



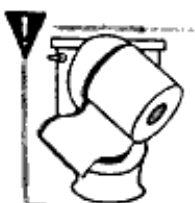
Confusion



Potential for addiction



Nausea



Diarrhea

شکل ۱۶،۷: عوارض جانبی
Methylphenidate
و Amphetamine

فصل ۱۶/تحریک کننده CNS

ساعت دوام میکنند که ۴ الی ۸ مرتبه طولانی تر از کوکین است.

۵. عوارض جانبی: Amphetamine ها سبب اعتیاد، وابستگی، تحمل و سلوک جستجویی دوا شده میتواند. علاوه بر آن با عوارض جانبی ذیل نیز همراه بوده میتواند:

(a) اثرات CNS: عوارض جانبی مصرف Amphetamines شامل بی خوابی، تحریک پذیری، ضعف، گنسیت، رعشه و عکسات فرط فعالیت است (شکل ۱۶،۷). Amphetamines سبب کانفیوژن، دلیریوم، حالات Panic و تمایل به خودکشی (بخصوص در مریضان روانی) نیز شده میتواند. Benzodiazepine ها مثل Lorazepam اغلباً در تداوی برانگیختگی و تحریک CNS ناشی از ازدیاد دوز Amphetamines استعمال میشود. مصرف طولانی مدت Amphetamines سبب ایجاد حالت Amphetaminic psychosis شده که مشابهت به حملات سایکوتیک مترافق با Schizophrenia دارد. مصرف طولانی مدت Amphetamine ها با اعتیاد روانی و فزیکتی همراه بوده و تحمل مقابل اثرات آن در جریان هفته ها واقع شده میتواند. اثرات ضد اشتهای Amphetamine ناشی از اثرات

آن در مرکز تغذیوی هایپوتلاموس میباشد.

- (b) اثرات قلبی و عائی: علاوه بر اثرات بالای CNS، Amphetamine ها سبب تکان های قلبی، اریتمیای قلبی، فرط فشارخون، دردهای خنقی و کولپس دورانی شده میتواند. سردردی، لرزش و فرط تعرق واقع شده میتواند.
- (c) اثرات بالای سیستم هاضمه: Amphetamines بالای سیستم هاضمه اثر نموده سبب بی اشتهایی، دلبدی، استفراغ، دردهای بطنی و اسهال میشود.
- (d) مضاد استتباب: مریضان با فرط فشار خون، امراض قلبی و عائی، فرط فعالیت درقی، گلوکوما یا تاریخچه اعتیاد دوائی یا آنهایی که از نپی کننده-گان MAO استفاده میکنند، نباید از Amphetamine ها استفاده کنند.

Methylphenidate. F

- Methylphenidate دارای خصوصیات تحریکی CNS مشابه به Amphetamines بوده که میتواند با سوء مصرف همراه باشد اگرچه اثرات اعتیاد آور آن تحت مباحثه قرار دارد. Methylphenidate در حال حاضر از جمله پرمصرفترین دوا در اطفال است. در ایالات متحده امریکا تخمیناً ۴ تا ۶ میلیون طفل بخاطر تداوی ADHD از Methylphenidate استفاده میکنند. ایزومیر فعال آن Dexmethylphenidate مانند Methylphenidate از جمله دواهای ردیف 2 مخدر است که بخاطر تداوی ADHD استفاده میشود.
۱. میکانیزم عمل: اطفال با ADHD شاید سگنال های ضعیف دوپامین را تولید کنند. به همین دلیل فعالیت های که برای دیگران جانب است، پاداش کمتری در این اطفال ایجاد میکند. Methylphenidate نهی کننده انتقال دوپامین و نوراپی نفرین بوده با افزایش دوپامین و norepinephrine در مسافه Synaptic همراه میباشد. (یادداشت: Methylphenidate نسبت به کوکین کمتر با خطر سوء مصرف همراه است، زیرا نسبت به کوکین با سرعت کمتر داخل دماغ شده و

- بنابراین سریعاً سبب افزایش سویه های دوپامین شده نمیتواند).
۲. موارد استعمال: Methylphenidate برای چندین دهه در تداوی ADHD استفاده میشود. این دوا در تداوی Narcolepsy نیز موثریت دارد. Dexmethylphenidate در تداوی Narcolepsy استطباب ندارد.
۳. فارمکوکنتیک: Methylphenidate و Dexmethylphenidate از طریق فمی بخوبی جذب میشود. Methylphenidate با مستحضر فمی طولانی الاثر و پچ های جلدی با تطبیق روزانه یکمراسته قابل دریافت است. محصول این دوا در ادارار اطراح میشود.
۴. عوارض جانبی: عوارض جانبی معدوی معائی معمول بوده و شامل درد بطنی و دلبدی است. سایر عوارض جانبی شامل بی اشتهاپی، بی خوابی، عصبانیت و تب است. در مریضان با سابقه اختلاجات Methylphenidate سبب افزایش فریکوینسی اختلاجات خصوصاً اگر مریضی از دواهای ضد افسردگی استفاده مینماید، میشود. این دوا در مریضان با گلوکوما مضاد استطباب است. Methylphenidate سبب نهی استقلال وافرین Phenytoin, phenobarbital, primidone, tricyclic antidepressants شده میتواند.

تولید کننده گان توهم (Hallucinogen)

- یکتعداد از دواها میتواند حالات تغییر یافته ادراکی مشابه به رویاها را به عنوان اثر اصلی شان ایجاد کنند. اکثریت این حالات تغییر یافته مترافق با رویت درخشان، تغییرات رنگین در محیط و شکل پذیری ثابت در حالت تغییر اشکال و رنگ ها میشوند. افراد تحت اثرات این دواها توانائی تصمیم گیری طبیعی را از دست میدهند، زیرا دوا با تفکر منطقی مداخله مینماید.
- این مرکبات ایجاد کننده گان توهم یا Hallucinogen خوانده میشوند که مثال های شان LSD lysergic acid diethylamide و Tetrahydrocannabinol (Marijuana) است.

یونت چهارم

دوای موثر بر سیستم قلبی و عانی

فصل ۲۰

دوای ضد اریتمیا

Antiarrhythmics

عمومیات

- عضله قلبی برخلاف عضلات اسکلتی که تنها بر اثر اخذ تنبه متقلص میشود، حاوی حجرات اختصاصی است که کارکرد اتوماتیک دارد؛ به این معنی که میتواند به صورت ذاتی Action Potential رتمیک در عدم موجودیت تنبه خارجی ایجاد نماید. این حجرات "Pacemaker" با سایر حجرات میوکادر با نشان دادن دیپولرایزیشن بطی و بالنفسه در جریان دیاستول (مرحله 4) متمایز میشوند، که با یک جریان داخلی مثبت ایون های سودیم و کلسیم ایجاد میشود. این دیپولرایزیشن در عقده سینوسی (SAN) یعنی محل طبیعی آغاز Action potential بیشترین سرعت دارد، که در طول مسیرهای هدایتی طبیعی از طریق عقده اذینی-بطنی (AV) و His bundle و سیستم Purkinje از سرعت آن کاسته میشود.
- اختلال در تولید یا هدایت سیاله در هر جای قلب میتواند منجر به یک ریتم غیرطبیعی قلب شود. شکل 20.1 خلاصه دوای را که در اریتمیای قلبی کاربرد دارد نشان میدهد.

CLASS I (Na⁺-channel blockers)

- Disopyramide (IA)* TAMBORAL E
- Flecainide (IC)* TAMBOCOR
- Lidocaine (IB)* XYLOCAINE
- Mexiletine (IB)* MEVETIL
- Procainamide (IA)* PROMESYL
- Propafenone (IC)* PYTHIMOL
- Quinidine (IA)* QUINIDEX, QUINAGLUTE

CLASS II (β-adrenoreceptor blockers)

- Atenolol* TENORMIN
- Esmolol* ESMOLOL
- Metoprolol* LOPRESSOR, TOPROL XL

CLASS III (K⁺ channel blockers)

- Amiodarone* CARDARONE, PACERONE
- Dofetilide* TIKOSYN
- Dronedarone* MULTAQ
- Ibutilide* CORVERT
- Sotalol* BETAPACE, SORINE

CLASS IV (Ca²⁺ channel blockers)

- Diltiazem* CARDIZEM, CARTIA XT
- Verapamil* CALAN, ISOPTIN SR, VERELAN

OTHER ANTIARRHYTHMIC DRUGS

- Adenosine* ADENOCARD
- Digoxin* L ANDXIN
- Magnesium sulfate*

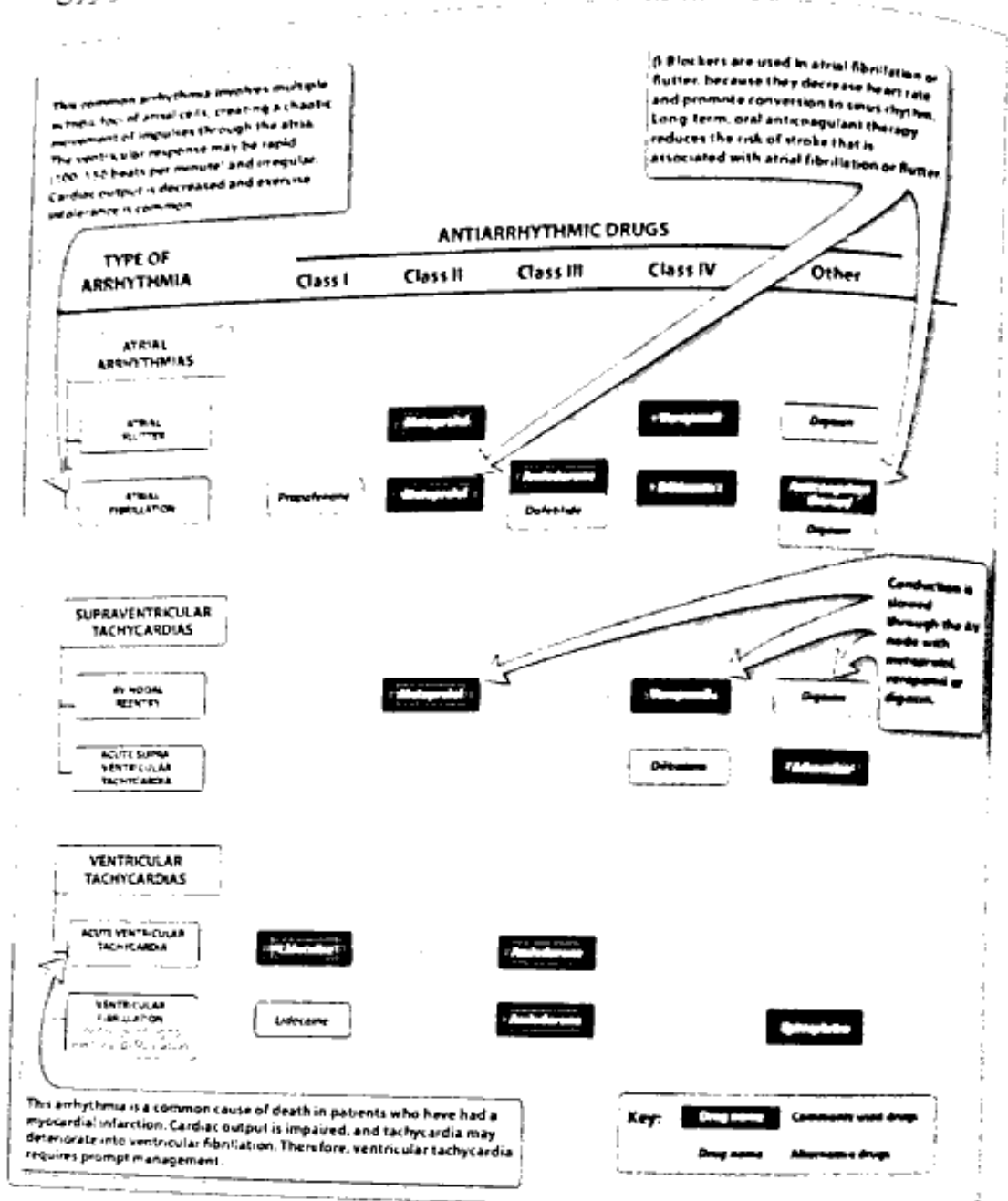
شکل 20.1 خلاصه دوای ضد

اریتمیا

معرفی اریتمیاها

• اریتمیاها از نظر مفهومی ساده اند و عبارت از اختلالات در تولید و هدایت سیالات در میوکارد است. گرچه در شرایط کلینیک، اریتمیا به صورت فامیل های مغلق از اختلالات با اعراض مختلفه تظاهر مینمایند.

• بخاطر درک این گروه بزرگ اختلالات، طبقه بندی آن ها به اساس محل اناتومیک اختلال (اذینات، عقده AV یا بطینات) با اهمیت است. شکل 20.2 نشاندهنده چندین اریتمیهای معمول است. هریک ازین اختلالات میتواند به گروه کوچک براساس یافته های ECG نیز تصنیف شوند که در شکل نشان داده نشده است.



شکل 20.2: استطبایات معالجه کننده در بعضی از اریتمیهای معمول

A. اسباب اریتمیاها

- اکثریت اریتمیا در نتیجه انحراف تولید سیاله (automaticity) غیرطبیعی) یا نقص در هدایت سیاله منشاء میگیرند.
۱. اتوماتیستی غیرطبیعی: عقده SA بیشترین سرعت را در

دیپولرایزیشن مرحله 4 دارا است. و بنابراین نشاندهنده بلندترین سرعت تولید سیالات را نسبت به سایر حجرات Pacemaker اتوماتیک نشان میدهد، در نتیجه عقده SA به صورت طبیعی آغاز کننده تقلص میوکارد میباشد. در صورتی که نقاط در میوکارد غیر از SAN اتوماتیسیتی سریعتر را نشان دهد، ممکن تنبهاات رقابتی را ایجاد نمایند که سبب نمایان شدن اریتمیها گردد.

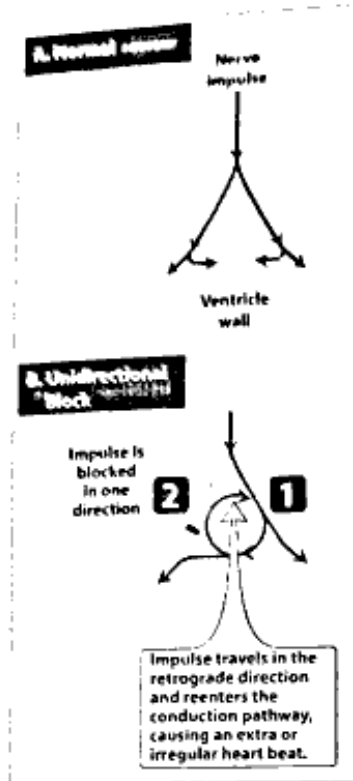
- اکثریت دوآهای ضد اریتمی توسط بلاک ساختن کانال های سدیم یا کلسیم و کاهش نسبت این ایون ها با پوتاشیم سبب انحطاط اتوماتیسیتی میشوند. درینصورت شیب مرحله 4 (دیاستولیک) را کاهش داده و قدمه تولید سیاله را به ولتاژ کمتر منفی بلند میسازد. دوآهای ضد اریتمیا فریکانس تولید سیالات را کم میسازد که این اثر در حجرات با فعالیت اکتوپیک Pacemaker نسبت به حجرات طبیعی متبازتر است.

2. اختلالات درهدایت سیالات: سیالات که از مراکز Pacemaker علوی منشاء میگیرند، بصورت طبیعی در طرق هدایت میشوند که با تشعب خود سبب فعال شدن تمام سطح بطینی میشود (شکل 20.3).

- پدیده بنام "reentry" زمانی واقع شده میتواند که بلاک یکطرفه توسط صدمه میوکارد یا طولانی شدن صفحه عاصی سبب هدایت غیر طبیعی در طرق هدایتی گردد. Reentry معمولترین علت اریتمیا است، که در هر قسمت سیستم هدایتی قلب واقع شده میتواند. این مسیر کوتاه (Short Circuit) سبب Reexcitation عضله قلبی شده، که در نتیجه تقلصات نارس (premature) یا اریتمیا متداوم بطینی ایجاد میشود.

- دوآهای ضد اریتمی با بطی ساختن هدایت (دوآهای کلاس I) و یا

فارماکولوژی



شکل 20.3: شیمای پدیده
Reentry

افزایش زمان صفحه عاصی (دوهای کلاس III) از Reentry جلوگیری نموده، سبب تبدیل ساختن بلاک یکطرف به بلاک دوطرفه میشود.

B. دواهای ضد اریتمیا

- طوریکه قبلاً تذکر یافت دوهای ضد اریتمیا از طریق اصلاح تولید و هدایت سیاله از ایجاد اریتمیا جلوگیری نموده یا اعراض مرتبط با اریتمیا را کاهش میدهد. متأسفانه اکثریت دوهای ضد اریتمیا فعالیت proarrhythmic خطرناک داشته؛ خود سبب اریتمیا شده میتواند.

• نهی کانال های پوتاشیم (توسط دوهای

کلاس 3) سبب وسیع شدن فاصله QT میشود. اگر این طولانی شدن افراطی باشد، این دوا سبب افزایش خطر انکشاف تکی اریتمیهای کشنده بطینی (Torsdes de pointes) میشود. معمولترین علت طولانی شدن فاصله QT ناشی از دواها است، گرچه سایر حالات مثل اسکیمیا یا Hypokalemia و عوامل ارثی نیز ممکن رول داشته باشد.

- طولانی شدن فاصله QT صرف با دوهای کلاسی 3 ضد اریتمیا دیده نمیشود، بلکه دوهای مثل Cisapride و Terfenadine بخاطر ایجاد اریتمیا شدید و کشنده از بازار جمع آوری شده است. دواهای زیاد سبب طولانی شده فاصله QT شده میتواند مثل انتی بیوتیک های Macrolide و Antisychotics، بناءً اثنای ترکیب بین این دواها

باید اثرات مضاعف شده بالای فاصله QT را مدنظر داشت. علاوه بر این ترکیب دوای طولانی کننده فاصله QT با دوای که سبب نهی استقلال شان میگردد نیز احتیاط گیرد.

- بالاخره مفاد دوای ضد اریتمیا باید همیشه در مقابل خطر بالقوه عوارض جانبی جدی یا تداخلات دوائی آنها سنجیده شود. یادداشت: امروز Defibrillator غرس شونده قلبی (ICD) بخاطر منجمت اریتمیا بیشتر استفاده میشود.

دوای ضد اریتمیا کلاس I

- دوای ضد اریتمیا کلاس I بر اساس اثرات عمده که بالای Action Potential دارد، تصنیف شده است (شکل 20.4). اگرچه این تصنیف سودمند است، اما کاملاً واضح نیست که چرا اکثریت دوای فعالیت بیشتر از یک کلاس دوائی را داشته و دارای میتابولیت های با فعالیت گروپ متفاوت دوائی میباشد.
- دوای ضد اریتمی کلاس I با بلاک نمودن Voltage Sensitive Na⁺ Channel عمل مینماید. کاربرد دوای بلاک کننده کانال سدیم بخاطر اثرات Proarrhythmias خصوصاً در مریضان با کاهش عملکرد بطن چپ و امراض اسکمیک قلبی کمتر شده است.

CLASSIFICATION OF DRUG	MECHANISM OF ACTION	COMMENT
IA	Na ⁺ channel blocker	Slows Phase 0 depolarization in ventricular muscle fibers
IB	Na ⁺ channel blocker	Shortens Phase 3 repolarization in ventricular muscle fibers
IC	Na ⁺ channel blocker	Markedly slows Phase 0 depolarization in ventricular muscle fibers
II	β-Adrenoreceptor blocker	Inhibits Phase 4 depolarization in SA and AV nodes
III	K ⁺ channel blocker	Prolongs Phase 3 repolarization in ventricular muscle fibers
IV	Ca ²⁺ channel blocker	Inhibits action potential in SA and AV nodes

شکل 20.4: فعالیت و عمل دوای ضد اریتمیا

۸. وابستگی به وضعیت چینل ها

● دوای کلاس I با کانال های باز یا غیر فعال شده نسبت به کانال های که به تعقیب سیکل دیپولرایزیشن قبلی در حالت Repolarization کامل قرار دارند سریعتر اتصال مینمایند. بنابراین این دواها توانایی بلند بلاک کنندگی را در انساج دارد که مکرراً دیپولرایز میشوند. این خاصیت را وابستگی به وضعیت (State dependence) یاد میکنند و به دوا توانائی میدهد تا حجرات را بلاک نمایند که بصورت غیرطبیعی و زیاد سیاله تولید مینمایند، بدون اینکه بالای تولید طبیعی و بطنی نبضان قلب اثر داشته باشند.

● دوای کلاس I نظر به اثرات شان بالای مدت Action Potential بطنی به سه گروه تقسیم میشوند (شکل 20.4).

دوای ضد اریتمی کلاس IA:

a. Quinidine

b. Procainamide

c. Disopyramide

● Quinidine سر دسته دوای کلاس IA است، سایر دواها شامل این گروه Procainamide و Disopyramide است. این گروه بخاطر داشتن فعالیت مترافقه کلاس III با ایجاد اریتمیا سبب فیریلیشن بطنی شده میتواند.

۱. میکانیزم عمل: Quinidine با کانال های باز و غیرفعال سودیم وصل شده از داخل شدن سودیم جلوگیری مینماید. بنابراین سبب بطانت صعود سریع مرحله ۰ میشود (شکل ۲۰،۵). این دوا سبب کاهش شیب دیپولرایزیشن بالنفسه مرحله ۴، نهی کانال های

پوتاشیم و بلاک کانال های کلسیم میشود. به خاطر اثرات اخیر الذکر سبب کاهش سرعت هدایتی و افزایش صفحه عاصی میشود. Quinidine دارای اثرات خفیف بلاک کنندگی α -adrenergic و anticholinergic نیز میباشد.

- Procainamide و Disopyramide اثرات مشابه به Quinidine دارد. گرچه Procainamide دارای فعالیت کمتر anticholinergic و Disopyramide فعالیت بیشتر anticholinergic نشان میدهد. هیچ یکی از Procainamide و Disopyramide دارای فعالیت α -adrenergic نمیشد.

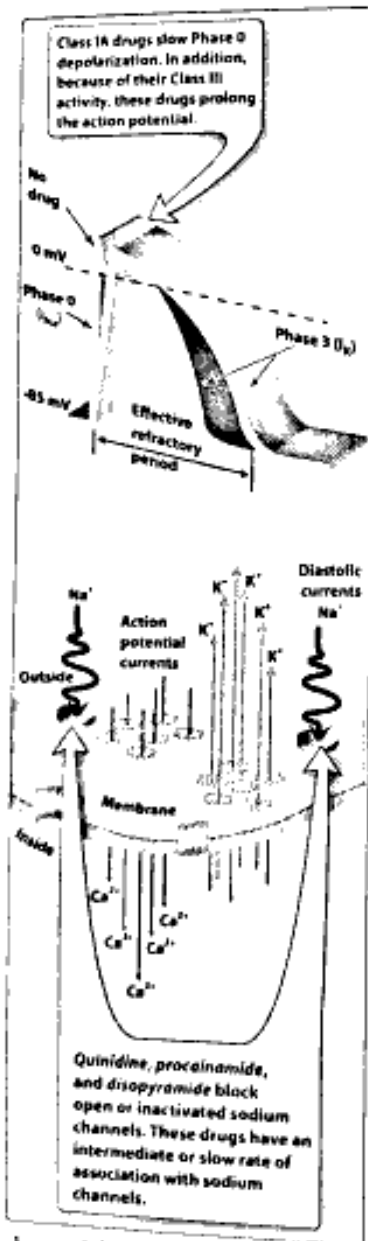
- Disopyramide اثرات inotropic منفی بیشتر نسبت به Quinidine و procainamide دارد و برخلاف سایر دوا ها سبب تقبض وعایی محیطی نیز میشود. این دوا در مریضان با عدم کفایه سیستولیک قلب سبب کاهش قابل ملاحظه قدرت تقلصی از نظر کلینیکی شده میتواند.

۲. موارد استعمال

- Quinidine در تداوی انواع مختلف اریتمیا ها بشمول تکی اریتمیای های اذینی، AV junction و بطینی استفاده میشود.
- Procainamide صرف بشکل مستحضر داخل وریدی دریافت میشود و در اریتمیهای حاد اذینی و بطینی استفاده میشود. گرچه امروز نسبت به Procainamide از Electrical Cardioversion یا defibrillation و Amiodarone بیشتر استفاده میشود.
- Disopyramide بحیث بدیل Procainamide یا Quinidine در تداوی اریتمیا های بطینی و همچنان حفظ رتم سینوسی در فبریلیشن یا فلوتر اذینی استفاده شده میتواند.

۳. فارمکوکنتیک:

- Quinidine یا Quinidine gluconate از طریق فمی بصورت کامل و سریع جذب میشود. این دوا توسط انزایم های Cytochrome P4503A4 به استقلاب رسیده و میتابولیت های فعال را میسازند.
- Procainamide نصف عمر نسبتاً کوتاه دارد (حدود ۲ تا ۳ ساعت)



شکل ۲۰.۵ شیمی اثرات دوا های کلاس IA

یک بخش از Procainamide به N-acetylprocainamide (NAPA) تبدیل میشود که سبب طولانی شدن Action potential میشود. بنابراین NAPA دارای خصوصیات و عوارض جانبی دوا های کلاس سوم است. NAPA از طریق کلیه ها اطراح میشود و دوز آن در مریضان با عدم کفایه کلیوی تعدیل شود.

- Disopyramide از طریق فمی خوب جذب میشود. این دوا در کبد به یک میتابولیت کمتر فعال و چندین میتابولیت های غیر فعال به استقلاب میرسد. تقریباً نصف این دوا بدون تغییر از طریق کلیه ها اطراح میشود.
- ۴. عوارض جانبی:

- دوز های بلند Quinidine سبب ایجاد اعراض Cinchonism (مثلاً اختلال رویت، برنگس گوشها، سردردی،

Disorientation و سایکوز) میشود. تداخلات دوایی با Quinidine معمول است زیرا این دوا سبب نهی CYP2D6 و P-glycoprotein میشود.

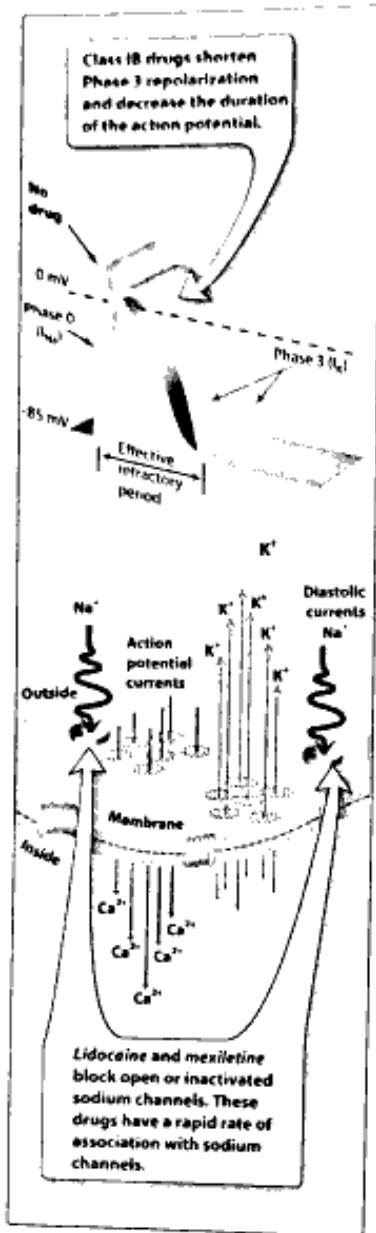
- تطبیق داخل وریدی Procainamide سبب تفریط فشارخون شده میتواند.
- Disopyramide بیشترین عوارض جانبی انتی کولینرژیک IA را دارد (مثل خشکی دهن، احتباس ادرار، اختلال رویت و قبضیت).
- Quinidine و Disopyramide باید با دوا های نهی کننده قوی CYP3A4 با احتیاط توصیه شود.

دوای ضد اریتمیا کلاس IB: Lidocaine و Mexiletine

● دوای کلاس IB سریعاً با کانال های سویدیم وصل شده و با سرعت جدا میشود. بنابراین اثرات دوای کلاس IB زمان تظاهر مینماید، که حجره قلبی به سرعت دیپولرایز شده یا سیاله تولید کند. دوای کلاس IB مثل Lidocaine و Mexiletine در تداوی اریتمیا های بطینی کاربرد دارد.

1. میکانیزم عمل: Lidocaine و Mexiletine علاوه بر بلاک نمودن کانال کلسیم سبب کوتاه شدن مرحله سوم دیپولرایزیشن شده و شدت Action Potential را کم میسازد (شکل 20.6).
2. موارد استعمال:

● اگر چه امیودارون استفاده از لیدوکین را در فبریلیشن بطینی یا تکی کاردیای بطینی شکل pulseless را بسیار کم کرده است، ولی لیدوکین میتواند به عنوان بدیل استفاده شود. لیدوکین در تکی کاردیای پولی مورفیک بطینی یا یکجا با امیودارون در تکی



شکل ۲۰،۶ شیمای اثرات دوا
های گروه IB

کاردیای شدید بطنی استفاده شده
میتواند. این دوا چون کمتر سبب
بطانت هدایت سیاله میشود، بنابراین
بالای اریتمیا های اذینی و AV
junction کمتر اثر گذار است.

• Mexiletine در تداوی مزمن اریتمیا
های بطنی اغلباً یکجا با امیودارون
استفاده میشود.

3. فارمکوکنتیک:

• لایدوکین از طریق وریدی تطبیق
میشود، زیرا تغییر شکل وسیع کبدی
توصیه فمی را با مشکل مواجه میسازد.
این دوا توسط CYP1A2 و کمتر توسط
CYP3A4 به دو میتابولیت کمتر فعال
Dealkylated تبدیل میشود.

• غلظت لایدوکین درخون باید در صورت
توصیه همزمان با دواهای اثرگذار بالای
CYP isoenzymes از نزدیک نظارت
شود. همچنان در صورت مصرف
همزمان دواهای که سبب کاهش جریان

خون کبدی میشود مثل بیتابلاکرها دوز لیدوکین نیاز به تعدیل دارد.
• Mexiletine از طریق فمی خوب جذب میشود. این دوا در کبد
توسط CYP2D6 به میتابولیت های غیر فعال تبدیل میشود وعمدتاً

از طریق صفراوی اطراح میشود.

4. عوارض جانبی:

- لایدوکین شاخص تداوی شده نسبتاً وسیع دارد. این دوا سبب اختلال کمتر عملکرد بطنی چپ میشود و اثرات inotropic منفی کمتر دارد. انفیوژن های طولانی مدت لیدوکین بالای سیستم عصبی مرکزی داشته که شامل nystagmus (نشاندنده سمیت ابتدایی)، خواب آلودگی، اختلال گفتار، Paresthesia، تخرشیت، کانفیوژن و تشنجات است.
- Mexiletine دارای شاخص تداوی کنندگی باریک است و باید در صورت توصیه همزمان با دوای نهی کننده CYP2D6 با احتیاط توصیه شود. دلبدی، استفراغ و Dyspepsia از جمله عوارض جانبی معمول است.

دوای ضد ارتمیای کلاس IC: Propafenone و Flecainide

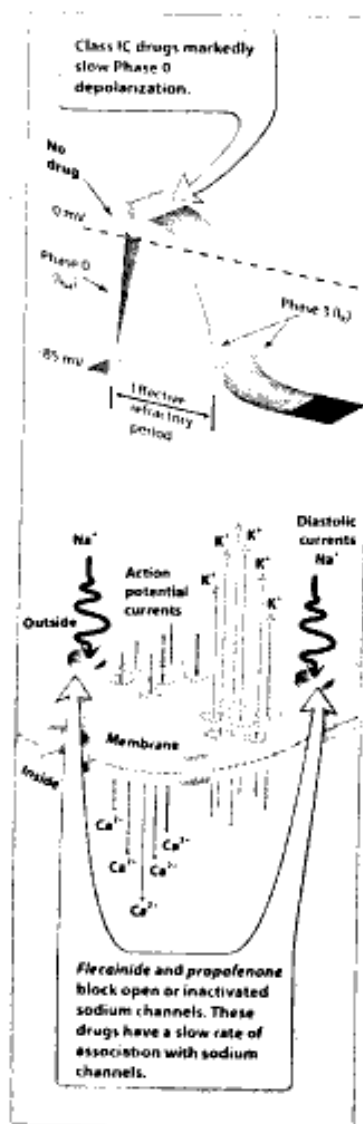
- این دوای از کانال های سویدیم در حال استراحت به آهستگی جدا میشود و اثرات قابل ملاحظه حتی بالای ریت نارمل قلب نیز دارد. تحقیقات متعدد مصئونیت دوای گروپ IC، خصوصاً در مریضان با امراض ساختاری قلبی تحت سوال قرار داده است.
1. میکانیزم عمل:

- Flecainide سبب انحطاط مرحله 0 فایبرهای Purkinje و میوکارد میشود (شکل 20.7). این دوا سبب بطائت قابل ملاحظه هدایت سیالات در تمام انساج قلبی میشود، اما بالای مدت زمان action potential و صفحه عاصی اثرات کمتر دارد. Automaticity به علت افزایش Threshold Potential کاهش میدهد، نه به سبب کاهش مرحله 4 دیپولرایزیشن

- Flecainide علاوه بر اثرات فوق کانال های پوتاشیم را نیز بلاک میکند سبب افزایش مدت زمان Action Potential، حتی بیشتر از Propafenone میشود.
- Propafenone مثل Flecainide، سبب بطانت هدایت در تمام انساج قلبی میشود، مگر سبب بلاک شدن کانال های پوتاشیم نمیشود.

2. موارد استعمال:

- Flecainide در حفظ رتم سینوسی فلوتر یا فبریلشن اذینی در مریضان بدون بیماریهای ساختاری قلبی (ضخامه بطن چپ، عدم کفایه قلب، امراض اتیروسکلروتیک قلبی) و تداوی اریتمیهای معند بطنی موثریت دارد. Flecainide اثرات inotropic منفی دارد و سبب تشدید عدم کفایه مزمن قلبی شده میتواند.



شکل ۲۰،۷: شیمای اثرات دوایهای کلاس IC

- Propafenone اکثراً در اریتمیهای اذینی مثل کنترل رتم فبریلیشن یا فلوتر اذینی و وقایه تکی کاردیای حملوی فوق بطنی در تکی کاردیا نوع AV reentrant استعمال میشود. استتباب اخیرالذکر آن مربوط میشود به خصوصیات بلاک کننده بیتا Propafenone.

3. فارمکوکنتیک:

● Flecainide از طریق فمی جذب شده و توسط CYP2D6 به میتابولیت های متعدد به استقلال میرسد. دوی مادری و میتابولیت های آن اکثراً از طریق کلیوی اطراح میشود، و بناء در امراض کلیوی دوز آن باید تعدیل شود.

● Propafenone توسط CYP2D6، CYP1A2 و CYP3A4 به میتابولیت های فعال تبدیل میشود. میتابولیت ها در ادرار و مواد غایطه اطراح میشود.

4. عوارض جانبی:

● Flecainide عموماً جذب خوب تحمل میشود، اما اکثراً با اختلال رویت، گنسیت و دلبدی همراه میباشد.

● Propafenone عوارض جانبی مشابه دارد اما به علت داشتن اثرات بلاک کنندگی آخذه بیتا سبب سپازم قصبی شده میتواند. این دوا باید در مریضان با استما توصیه نشود. Propafenone سبب نهی P-glycoprotein میشود.

● هردو دوی فوق الذکر باید درصورت مصرف دوای نهی کننده CYP2D6 با احتیاط توصیه شود.

دوای ضد ارقمیا کلاس II

● دوای کلاس II شامل انتاگونست های Beta-adrenergic یا Beta-blockerها است. این دواها با کاهش مرحله 4 دیپولرایزیشن سبب انحطاط Automaticity، طولانی ساختن هدایت اذینی بطینی و کاهش ریت و تقلصیت قلبی میشود.

● دوای کلاس II در تکی ارقمیای ناشی از فرط فعالیت سمپاتیک

موثریت دارند. علاوه بر بیتابلاکرها از اریتمیهای کشنده بطنی به تعقیب احتشای میوکارد جلوگیری مینماید. (یادداشت: در مقایسه با بلاک کشندگان کانال سودیم، بیتا بلاکرها و دواهای کلاس III زیادتر کاربرد دارد.

- Metoprolol از جمله بیتا بلاکرهاست که در اریتمیهای قلبی زیادتر استفاده میشود. در مقایسه با بیتا بلاکرها غیر اختصاصی مثل Propranolol، این دوا سبب کاهش خطر تشنج قصبی میشود. این دوا بصورت وسیع توسط CYP2D6 در کبد به استقلاب میرسد و نفوذ به سیستم عصبی مرکزی نیز کمتر است (نسبت به Propranolol کمتر و نسبت به atenolol بیشتر است).

- Esmolol از جمله بیتابلاکرهاست که نهایت کوتاه الاثر است که از طریق وریدی بخاطر اعاده اریتمیهای حاد اثنای جراحی یا حالات اضطراری کاربرد دارد. شروع فعالیت سریع داشته، نصف عمر کوتاه داشته و از جمله دواهای آیدیال در حالات حاد با کمترین عوارض جانبی است. Esmolol چون سریعاً توسط RBC esterase های RBC به استقلاب میرسد، بنأء تداخلات فارمکوکنتیک دوائی با این دوا دیده نمیشود.

دواهای ضد اریتمیای کلاس III

- دواهای کلاس III چینل های پوتاشیم را بلاک میکنند و بنابراین در جریان Repolarization حجات قلبی از خارج شدن پوتاشیم جلوگیری مینماید. این دواها مدت زمان Action potential را زیاد نموده، بدون اینکه کدام تغییر را در مرحله 0 دیپولرایزیشن یا پوتانشیل استراحت غشایی وارد نماید (شکل 20.8). در عوض این دواها صفحه عاصی موثر را طولانی ساخته و Refractoriness را زیاد مینماید. تمام دواهای کلاس III سبب اریتمیها شده میتواند.

۸. امیودارون

۱. میکانیزم عمل: امیودارون در ترکیب خود ایودین دارد و از نگاه ساختاری مشابه به thyroxine است. این دوا دارای اثرات همزمان کلاس یک، دو، سه و چهار و فعالیت بلاک کنندگی الفا میباشد. اثرات قابل ملاحظه آن طولانی ساختن مدت زمان Action Potential و صفحه عاصی با بلاک کردن چینل های پوتاشیم است.

۲. موارد استعمال:

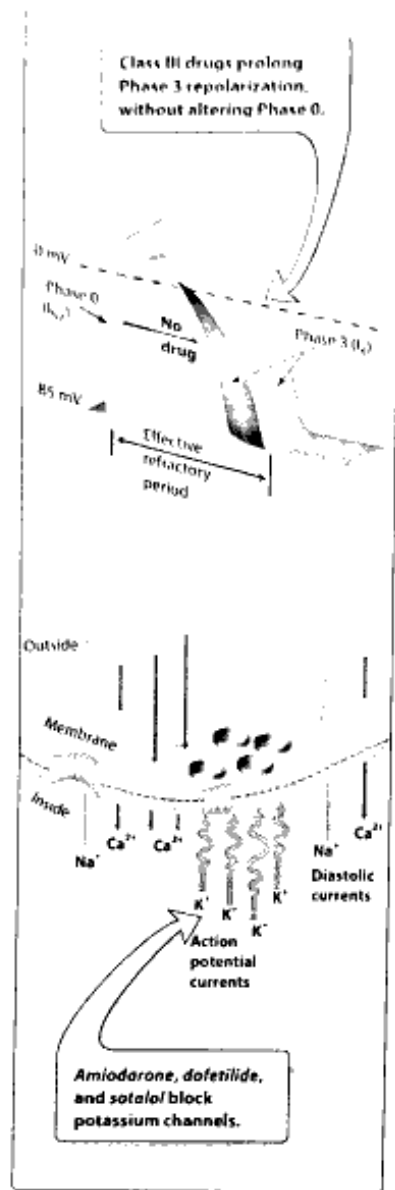
- امیودارون در تداوی تکی ارمیاهای معند فوق البطینی و بطینی موثریت دارد. امیودارون رول عمده دارد. منجمت رتم فلوتر و فبریلیشن اذینی دارد. با وجود داشتن عوارض جانبی وسیع. امیودارون از جمله دوای ضد ارمیا ایست که زیاد استعمال میشود و کمترین اثرات Proarrhythmic را دارد.

۳. فارمکوکنتیک:

- امیودارون از طریق فمی بصورت ناکامل جذب میشود. نصف عمر آن طولانی بوده و وسیعاً در انساج شحمی منتشر میشود. شروع اثرات کامل کلینیکی آن ماها را در بر میگردد، مگر اینکه با دوزهای ابتدایی بلند آغاز شده باشد.

۴. عوارض جانبی:

- امیودارون دارای اثرات سمی متعدد است، که شامل فبروز ریوی، نیوروپتی، سمیت کبدی، ترسبات داخل قرنیه، optic neuritis، تغییر آبی خاکستری رنگ جلد، هایپو یا هایپرتایروئیدزم است. جهت کاهش عوارض جانبی آن باید باکمترین دوز موثر استفاده شود. امیودارون در تداخلات متعدد دوایی سهمیم است توسط CYP3A4 به استقلال رسیده و سبب نهی CYP1A2، CYP2C9، CYP2D6 و



شکل ۲۰، ۸: شیمای اثرات

دوای کلاس III

مضاد استتباب است. این دوا بخاطر خطر ریتم سینوسی در فبریلیشن و فلوتر اذینی کاربرد دارد اما نسبت به امیودارون کمتر موثر است.

C. Sotalol

Sotalol از جمله دوای کلاس III ضد اریتمیا است، اما دارای اثرات غیر اختصاصی قوی Beta-blocker نیز است. این دوا از دو

P-glycoprotein میشود.

B. Dronedarone

Dronedarone یک مشتق Benzofuran امیودارون است، که نسبت به امیودارون کمتر lipophilic بوده، تجمع نسجی کمتر داشته و نصف عمر آن کمتر است. این دوا بخاطر حفظ رتم سینوسی در فبریلیشن و فلوتر اذینی کاربرد دارد، اما فاقد ایودین است و بناً سبب اختلالات غده درقیه نمیشود.

این دوا مشابه به امیودارون فعالیت کلاس I، II، III و IV را نشان میدهد. عوارض جانبی آن نسبت به امیودارون کمتر بوده اما سبب عدم کفایه کبدی شده میتواند.

Dronedarone در مریضان با عدم کفایه عرضی قلب یا فبریلیشن دوامدار اذینی بخاطر افزایش خطر مرگ و میر

ایزومیر ساخته شده است. I-Sotalol فعالیت بلاک کردن بیتا و α Sotalol فعالیت کلاس III را دارد. Sotalol خروج سریع جریان پوتاشیم را بلاک نموده و بنام اصلاح کننده متاخر نامیده میشود. این بلاک کنندگی سبب طولانی شدن Repolarization و مدت زمان Action potential شده و بنأ سبب طولانی شدن صفحه موثر عاصی میشود.

- Sotalol دارای بخاطر حفظ رتم سینوسی طبیعی در مریضان با فبریلیشن اذینی، فلوتر اذینی یا تکی کاردیا حملوی فوق البطینی و تداوی ارقمیهای بطینی استفاده میشود. Sotalol چون دارای فعالیت بیتابلاکر است. بنأ بصورت معمول در مریضان هایپرتروفی بطن چپ و امراض اتیروسکلروتیک قلبی استعمال میشود.

- Sotalol دارای عوارض جانبی مشابه به بیتابلاکرها بوده اما در مقایسه با سایر دواهای ضد ارقمیا وقوع عوارض جانبی کمتر است. فاصله دوزهای دوایی در مریضان با عدم کفایه کلیوی طولانی در نظر گرفته شود، زیرا از طریق کلیوی اطراح میشود. جهت کاهش خطرات Sotalol proarrhythmic اکثراً در شرایط شفاخانه ئی با نظارت QT interval توصیه میشود.

D. Dofetilide

- Dofetilide نهی کننده خالص چینل های پوتاشیم است. این دوا از جمله دواهای خط اول ضد اریتمیا در مریضان با فبریلیشن معند اذینی و عدم کفایه قلبی و امراض شرابین اکیلی است.

- بخاطر کاهش خطرات proarrhythmic آن بهتر است در شرایط شفاخانه آغاز شود. نصف عمر آن 10 ساعت است. دوا بدون تغییر در ادارار اطراح میشود. توصیه همزمان آن با دواهای نهی اطراح

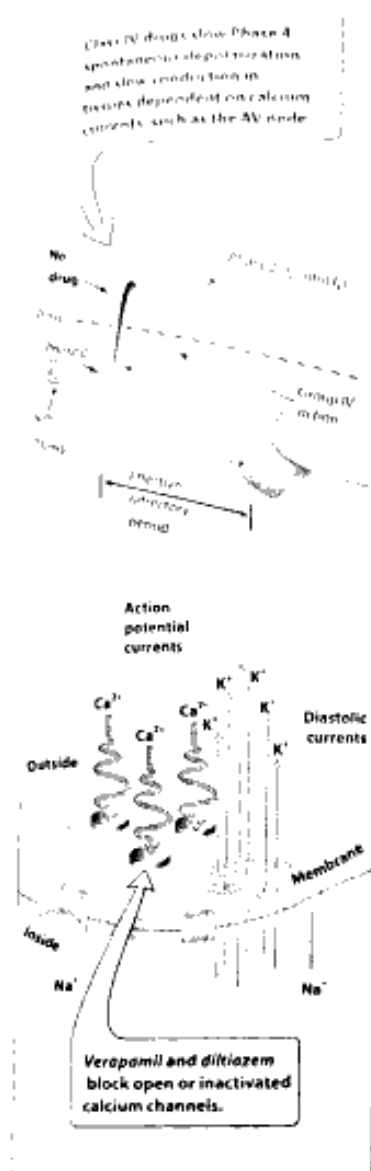
فعال تیوبولی مضاد استتباب است.

Ibutilide .E

- Ibutilide از جمله دوای بلاک کننده چینل پوتاشیم است که سبب فعال شدن دخولی جریان سدیم نیز میشود (فعالیت همزمان کلاس III و IA).
- Ibutilide دوای انتخابی در اعاده Chemical فلوتر اذینی است، اما در عوض آن بیشتر از Electrical cardioversion استفاده میشود.
- این دوا چون وسیعاً در کبد تجزیه میشود، بنأ از طریق فمی استعمال نمیشود. جهت کاهش خطرات Proarrhythmic دوا، بهتر در شرایط شفاخانه آغاز گردد.

دوای ضد اریتمیای کلاس IV

- دوای کلاس IV شامل بلاک کنندگان چینل کلسیم نوع Nondihydropyridenes است، مثل Verapamil و Diltiazem. اگرچه چینل های کلسیم حساس مقابل کلسیم در انساج متعدد بدن وجود دارد، اثرات بلاک کنندگان و چینل کلسیم عمدتاً بالای عضلات ملساء وعایی و قلب است.
- اثرات Verapamil بالای قلب نسبت به عضلات اوویه بیشتر است و Diltiazem اثرات مشابه دارد.
- در عضله قلبی Diltiazem و Verapamil صرف با چینل های باز دیپولرایز شده وصل شده و جریانات دخولی کلسیم را کاهش میدهد. این دوای از Repolarization جلوگیری نموده، تا اینکه از چینل جدا شود وبنأ سبب کاهش ریت مرحله 4 دیپولرایزیشن بالنفسه میشود. این دوا ها سبب کاهش هدایت سیالات برقی نسجی میشود که



شکل 20.9: شیمیای اثرات دوای کلاس IV

بستگی به جریانات کلسیم باشد، مثل عقدهات SA و AV (شکل 20.9).

- این دوها در اریتمیهای اذینی نسبت به اریتمیهای بطنی بیشتر موثریت دارد. این دوها در تداوی تکی کاردیای Reentrant فوق بطنی و کاهش ریت بطنی در فلوتر و فبریلیشن اذینی استفاده میشود. هردو دو در کبد توسط CYP3A4 در کبد به استقلاب میرسد. در مریضان با اختلال عملکرد کبدی دوز آن باید تعدیل شود. هردو دو سبب نهی P-glycoprotein و CYP3A4 بنآء در تداخلات متعدد دوائی سهمیم است.

سایر دوای ضد اریتمیا

Digoxine

- Digoxine سبب نهی Na⁺-K⁺-ATPase pump میشود، در نتیجه سبب کوتاه شدن صفحه عاصی در حجرات میوکارد اذینی و بطنی شده، در حالیکه صفحه موثر عاصی دارد AV node طولانی نموده و سبب کاهش سرعت انتقال سیالات از طریق AV node میشود.
- دیوکسین جهت کنترل ریت بطنی در فلوتر و فبریلیشن اذینی استفاده میشود، گرچه تحریک سمپاتیک به آسانی بالای اثرات نهی

کننده دیجوکسین غالب میشود.

- در غلظت های سمی، دیجوکسین با انکشاف ضربان اکتوپیک بطینی سبب تکی کاردیا و فبریلیشن بطینی شده میتواند. (یادداشت: غلظت های 1.0-2.0 ng/ml برای فبریلیشن و فلوتر اذینی مناسب است، درحالیکه غلظت های پائین 0.5-0.8 ng/ml برای عدم کفایه سیتولیک قلب مناسب است).

● Adenosine

- Adenosine یک Nucleoside طبیعی است. این دوا با دوزهای بلند سبب کاهش سرعت هدایتی، طولانی شدن صفحه عاصی و کاهش Automaticity در عقده AV میشود.
- Adenosine از طریق وریدی دواى انتخابی در تداوی تکی کاردی حاد فوق بطینی است. سمیت آن کم بوده اما سبب Flushing، درد صدی و تفریط فشار خون میشود.
- مدت زمان اثر Adenosine نهایت کوتاه است (تقریباً 10 تا 15 ثانیه) زیرا سریعاً توسط اریتروسایت ها و حجرات اندوتیل برداشته میشود.

● Magnesim Sulfate

- Magnesim Sulfate بخاطر ترانسپورت سودیم، کلسیم و پوتاشیم از طریق غشای حجروی ضروری است. این سبب کاهش تولید سیالات در SA Node و طولانی شدن زمان هدایت سیالات در میوکارد میشود.
- Magnesim Sulfate داخل وریدی نمک ایست که در تداوی ارتمیها موثر است، در حالیکه توصیه مگنیزیم از طریق فمی در تداوی

اِرتَمیاها موثریت ندارد.

- مگنیزیم دوی انتخابی در اِرتَمیایی بالقوه کشنده Torsades de pointes و اِرتَمیهای ناشی از digoxine است.

● Ranolazine

- Ranolazine از جمله دوای ضد خناق صدر با خصوصیات ضد اِرتَمیا مشابه به امیودارون است. گرچه اثرات عمده آن کوتاه ساختن صفحه Repolarization و کاهش مدت زمان action potential مشابه به mexiletine است.

- این دوا در تداوی اِرتَمیهای معند اذینی و بطینی اغلباً یکجا با سایر دوای ضد اِرتَمیا استعمال میشود.

- عوارض جانبی آن گنسیت و قبضیت است.

- ranolazine وسیعاً توسط ایزو انزایم های CYP3A و CYP2D6 صورت گرفته و عمدتاً از طریق کلیه ها اطراح میشود. مصرف مترافقه با نهی کننده گان یا تحریک کننده گان قوی CYP3A مضاد استطباب است.

دوای ضد خناق صدر

Antianginal drugs

عمومیات

- امراض اتیروسکلروتیک شراین اکللی یا امراض شراین اکللی CAD یا امراض اسکمیک قلب IHD از جمله معمولترین علت مرگ و میر در تمام جهان است. لیژن های اتیروسکلروتیک شراین اکللی سبب بندش جریان دموی شده سبب عدم توازن میان اروا و نیاز میوکارد به اکسیجن میشود، که با یک لوحه Stable angina یا acute coronary syndrome (MI و UA) تظاهر مینماید. سپازم عضله ملساء وعائی نیز سبب مختل ساختن جریان دموی قلبی شده سبب کاهش پرفیوژن وعائی و در نتیجه سبب اسکیمیا و دردهای Anginal شده میتواند.
- آنجین یا خناق وصفی صدی (angina pectoris) با یک درد آنی، شدید و فشار دهنده صدر مشخص شده که میتواند به عنق، فک تحتانی، نواحی ظهری بازو انتشار نماید. بعضی از مریضان شاید با اعراض مثل عسرت تنفس یا اعراض غیر وصفی مثل سوء هاضمه، دلبدی، استفراغات یا تعرق مراجعه نمایند. حملات گذاری و خود کنترل شونده اسکیمیای میوکارد در Stable argina سبب مرگ حجروی نمیشود، درحالیکه ACS (MI و UA) و اسکیمیای مزمن سبب اختلال عملکرد قلبی، عدم کفایه قلب، ارقمیا و مرگ های آنی شده

میتواند.

- تمام مریضان مصاب به IIII و آنجین باید به اساس تداوی دوائی متکی به دستورالعمل ها (Guidelines) منجمنیت شوند؛ در برگیرنده تعدیل در طرز زندگی، ترک سگرت، افزایش فعالیت های فزیک، کاهش وزن و اصلاح فکتور های خطر قابل تعدیل (فرط فشار خون، دیابت و اختلال شحمیات) است، تا از مرگ و میر قلبی وعائی جلوگیری شود. دوای که در stable angina مصرف میشود در شکل 21.1: خلاصه شده است.

B-BLOCKERS

Atenolol TENORMIN

Bisoprolol ZEBETA

Metoprolol LOPRESSOR, TOPROL XL

Propranolol INDERAL, INDERAL LA

CALCIUM CHANNEL BLOCKERS (DIHYDROPYRIDINES)

Amlodipine NORVASC

Felodipine PLENDIL

Nifedipine PROCARDIA XL

CALCIUM CHANNEL BLOCKERS (NONDIHYDROPYRIDINE)

Diltiazem CARDIZEM

Verapamil CALAN, ISOPTIN

NITRATES

Nitroglycerin NITRO-BID, NITRO-DUR,
NITROLINGUAL, NITROSTAT

Isosorbide dinitrate DILATRATE-SR,
ISORDIL

Isosorbide mononitrate IMDUR, ISMO

SODIUM CHANNEL BLOCKER

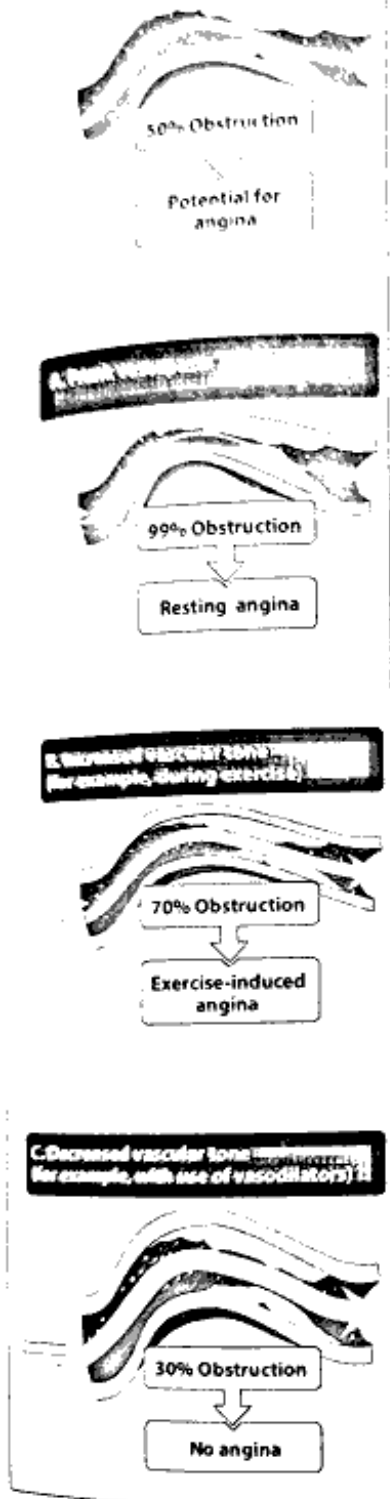
Ranolazine RANEXA

شکل 21.1: خلاصه دوای ضد آنجین صدی

انواع خناق صدري

- خناق صدري به سه شکل تصنيف ميشود:
 1. خناق ثابت، کلاسیک و وصفی که توسط فعالیت تشدید میشود
 2. خناق غیر ثابت یا unstable angina
 3. خناق متغیر یا Prinzmetal که درحالات استراحت بواسطه سپازم وعائی بوجود میاید
- هر سه حالت فوق در نتیجه عدم توازن با درجه های مختلف افزایش نیاز میوکارد و کاهش پرفیوژن میوکارد انکشاف مینماید
- A. خناق ثابت، کلاسیک، وصفی یا ایجاد شده بر اثر فعالیت (stable angina)
 - خناق کلاسیک معمولترین شکل آنجین است و بنأ بنام خناق صدري وصفی یاد میشود. خناق ثابت صدري با سوزش کوتاه مدت، احساس سنگینی یا فشردگی در صدر مشخص میشود. بعضی از حملات اسکمیک شاید با منظره غیر وصفی نمایان شود مثل خستگی شدید، دلبدی یا تعرق درحالیکه بعضاً شاید کدام عرض موجود نباشد (silent ischemia). تظاهرات غیر وصفی در خانم ها، مریضان دیابتیک و افراد مسن بیشتر معمول است.
 - خناق کلاسیک بواسطه کاهش پرفیوژن اکلیلی ناشی از انسداد ثابت شریان اکلیلی توسط Atherosclerosis ایجاد میشود. درین صورت به علت انسداد ثابت جریان خون زیاد شده نمیتواند و هر زمانیکه نیاز قلبی زیاد شود مثلاً افزایش فعالیت فزیک، سترس های روانی یا هیجانان و هر عامل که سبب افزایش کار قلبی شود، قلب را مساعد به اسکیمیا میسازد (شکل 21.2).

فاز کرونوژن



شکل 21.2: جریان خون در شریان اکلیلی که بصورت نسبی توسط پلک اتیروسکلروتیک بلاک شده است

• آنجین وصفی با استراحت یا nitroglycerine تحت زبانی سریعاً تسکین میابد. بصورت خلص خناق ثابت یا SA وقت گفته میشود که وصف درد صدري و اندازه فعالیت که سبب ایجاد درد میشود با گذشت زمان تغییر ننماید و ثابت باشد.

B. خناق نا ثابت (unstable angina)

• خناق نا ثابت یک حالت بین البینی میان stable angina و myocardial infarction است. در UA درد صدري با افزایش فریکوینسی، مدت زمان و شدت درد واقع شده و بصورت پیشرونده با فعالیت کمتر تحریک میشود. هر حمله آنجین زمان استراحت که بیشتر از 20 دقیقه دوام نماید یا آنجین که جدیداً ایجاد شده باشد، یا وصف زیاد شونده crescendo داشته یا انکشاف آنی عسرت تنفس دلالت بر خناق نا ثابت مینماید.

• اعراض با استراحت یا nitroglycerine برطرف نمیشود.

فارمکولوژی

UA یک شکل از سندروم حاد اکلیلی (ACS) است که نیاز به بستر شدن داشته و بخاطر جلوگیری از احتشای قلبی و مرگ نیاز به تداوی جدیتر دارد.

C. خناق متغییر، **Prinzmetal**، ناشی از سپازم وعائی یا خناق زمان استراحت

- خناق **Prinzmetal** یک حالت غیر معمول حملوی آنجین بوده که در حالت استراحت واقع شده و ناشی از سپازم شریان اکلیلی میباشد.

- اعراض به علت کاهش جریان دموی به عضله قلبی ناشی از سپازم شریان اکلیلی ایجاد میشود. اگرچه افراد با این شکل خناق شاید با اتیروسکلیروز قابل ملاحظه اکلیلی همراه باشند اما حملات آنجین با فعالیت فزیک، ریت قلبی یا فشار خون مرتبط نمی باشد. خناق **Prinzmetal** عموماً در مقابل توسع دهندگان اکلیلی مثل **Nitroglycerine** و بلاک گنندگان چینل کلسیم بخوبی جواب میدهد.

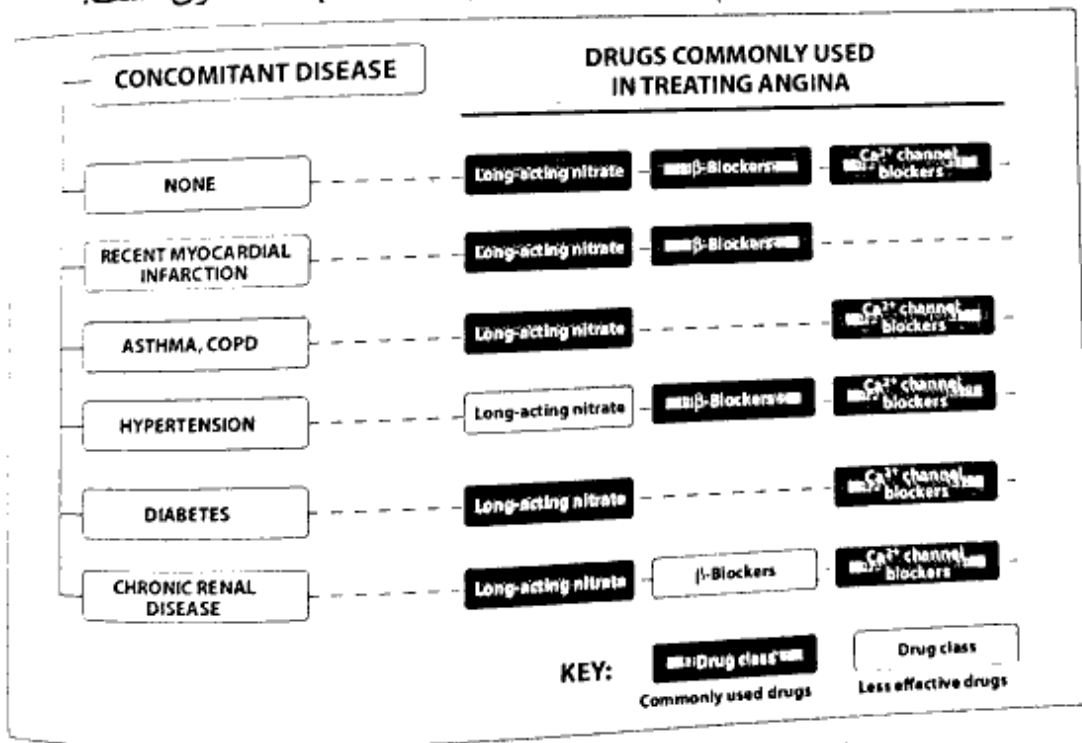
D. سندروم حاد اکلیلی (**acute coronary syndrome**)

- ACS یک واقعه عاجل است، معمولاً به علت ریچر پلک اتیروسکلیروتیک و متعاقباً ترومبوز کامل یا نسبی شریان اکلیلی انکشاف مینماید. اکثریت واقعات به علت پارگی لیژن اتیروسکلیروتیک و متعاقباً فعال شدن پلاتیلیت ها، فکتورهای علقوی و تقبض وعائی واقع میشود. این پروسه سبب تشکل ترومبوز داخل لومن و انسداد وعائی میشود. در صورت که ترومبوز قسمت اعظم اوغیه دموی را مسدود نموده باشد و بدون تداوی باقی بماند، نکروز عضله قلبی واقع شده میتواند. احتشای میوکارد (MI) با افزایش بیومارکرهای قلبی در سیروم مثل **troponin** و **creatine kinase** تشخیص میشود.

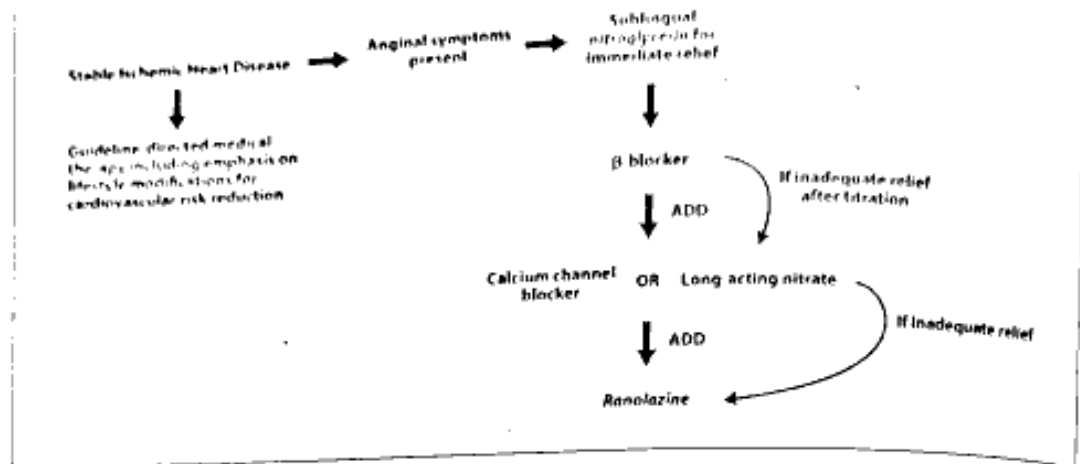
- ACS ممکن است بصورت احتشای میوکارد با صعود قطعه خط ST (STEMI) یا احتشای میوکارد بدون صعود قطعه خط (non-STEMI) یا خناق ناآبیت تظاهر نماید. (یادداشت: در خناق ناآبیت بیومارکرهای قلبی بلند نمیباشند).

ستراتیژی های تداوی خناق ثابت صدری

- چهار گروپ دوائی به تنهایی یا بصورت ترکیبی باهم معمولاً در تداوی مریضان با خناق ثابت استفاده میشود؛ شامل بیتابلاکرها، نایتیریت های عضوی، بلاک کنندگان چینل کلسیم و بلاک کننده چینل سدیم (Ranolazine) است (شکل 21.1). این دوا ها از طریق اثرات شان بالای فشارخون، برگشت وریدی، ریت قلبی و تقلصیت قلبی در ایجاد توازن میان اروا و نیاز اکسیجن عضله قلبی کمک مینمایند. شکل 21.3 خلاصه کننده تداوی آنجین در مریضان با امراض مترافقه و شکل 21.4 نشان دهنده الگوریتم تداوی مریضان با خناق ثابت صدری است.



شکل ۲۱،۳: تداوی آنجین در مریضان با امراض مترافقه



شکل ۲۱،۴: الگوریتم تداوی جهت بهبود اعراض در مریضان با خناق ثابت

بیتا ادرینرژیک بلاکرها

- بیتا بلاکرها با بلاک نمودن آخذة بیتا یک یا β_1 و نتیجاً با کاهش ریت و تقلصیت قلبی، کاهش دهانه قلبی و کاهش فشارخون سبب کاهش نیاز عضله قلبی به اکسیجن میشود. این دواها سبب کاهش نیاز اکسیجن میوکارد در جریان جهد و استراحت شده میتوانند. به همین دلیل اینها سبب کاهش فریکونسی و شدت حملات آنجین میشوند.
- بیتابلاکرها در مریضان با آنجین مرتبط به فعالیت (effort induced) (angina) سبب افزایش مدت زمان و تحمل ورزش میشود. بیتابلاکرها در صورت عدم حالات مضاد استتباب به حیث دواوی خط اول ضد آنجین مصرف میشود.
- یادداشت: بیتابلاکرها در Vasospastic angina غیر موثر بوده یا حتی سبب بدتر شدن اعراض شده میتوانند.
- بیتابلاکرها سبب کاهش خطر مرگ و احتشای میوکارد در مریضان با MI قلبی میشود و انزار مریضی را در مریضان با فرط فشار خون و عدم کفایه قلبی با کاهش ejection fraction بهتر میسازد.

- دوای با فعالیت Sympatomimetic داخلی (ISA) مثل pindolol باید در مریضان با آنجین یا MI قبلی توصیه نشود.
- Propranolol سردسته این گروه دوائی است اما برای قلب اختصاصی نمیباشد، بنأ سایر بیتابلاکرها (beta-1 selective) مثل Atenolol و metoprolol ارجحیت دارند.
- یادداشت: تمام بیتابلاکرها در دوزهای بلند غیر اختصاصی اثر داشته و میتواند سبب نهی آخذه های بیتا دو در ریه نیز شود.
- بیتابلاکرها در مریضان با برادیکاردیای شدید نباید استفاده شوند، اما در مریضان مصاب به دیابت، امراض وعایی محیطی و COPD با نظارت جدی و احتیاط توصیه شده میتواند.
- بیتابلاکهای غیر اختصاصی در مریضان با استما مضاد استطباب است. یادداشت: اجتناب از قطع آنی بیتابلاکرها مهم است. بیتابلاکرها در صورت نیاز به قطع کردن، باید بخاطر جلوگیری از اعاده آنجین، احتشای قلبی و فرط فشارخون تدریجاً در جریان 2 تا 3 هفته قطع شود.

بلاک کننده گان چینل کلسیم

- کلسیم بخاطر تقلص عضلی ضروری است. در اسکیمیا دخول کلسیم بداخل حجرات افزایش مینماید، زیرا هایپوکسیا سبب دیپولرایزیشن غشای حجروی میشود. دخول کلسیم به نوبه خود فعالیت چندین انزایم مصرف کننده ATP را در داخل حجره میوکارد افزایش داده، سبب کاهش ذخایر انرژی و بدترشدن اسکیمیا میشود. کلسیم چینل بلاکرها با نهی دخول کلسیم بداخل حجرات عضلات قلبی و عضلات ملساء اوعیه اکلیلی و بسترهای شریانی سیستمیک سبب حفظ ثبات

نسجی میشود.

● تمام نهی کننده گان چینل کلسیم اثرات توسعه دهنده وعائی دارد، که میتواند سبب کاهش مقویت عضلات ملساء و مقاومت وعائی شود. این دوای عمدتاً بالای مقاومت عضلات ملساء اوعیه محیطی و اکلیلی اثرگذار است. در تداوی آنجین مرتبط با جهد، کلسیم چینل بلاکرها مصرف اکسیجن میوکارد را با کاهش مقاومت وعائی و بناء با کاهش Afterload کم میسازد.

● موثریت CCBها در آنجین نوع Vasospastic ناشی از استرخای شراین اکلیلی است. تمام CCBها سبب کاهش فشارخون میشود. یادداشت: Verapamil عمدتاً بالای میوکارد اثرگذار است، در حالیکه amlodipine اثرات بیشتر بالای عضلات ملساء در اوعیه محیطی دارد. Diltiazem دارای اثرات متوسط بین دو حالت فوق است.

A. بلاک کننده گان چینل کلسیم نوع Dihydropyridines

● amlodipine که یک Dihydropyridine فمی است، عمدتاً با توسعه شریانی عمل مینماید این دوا بالای هدایت برقی قلب کمترین اثرات دارد. اثرات توسعه دهنده وعائی amlodipine در تداوی آنجین متغیر ناشی از سپازم بالنفسه اکلیلی با اهمیت است.

● nifedipine دوی دیگری ازین گروه است، که معمولاً از مستحضرات طولانی الاثر فمی آن استفاده شده میتواند.

یادداشت: در امراض شراین اکلیلی (CAD) از توصیه Dihydropyridine های کوتاه الاثر خود داری گردد، زیرا شواهد بر افزایش مرگ و میر پس از احتشای حاد میوکارد در مریضان با فرط فشارخون وجود دارد.

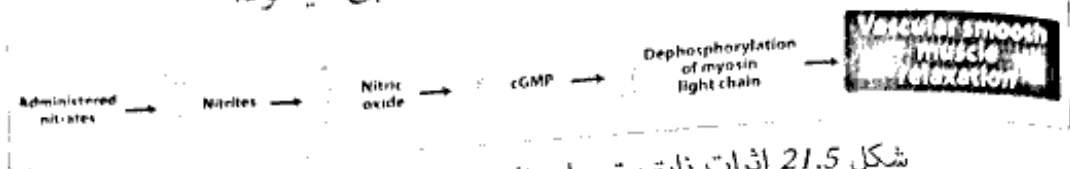
- B. بلاک کنندگان چینل کلسیم نوع Non-dihydropyridines
- Verapamil مستقیماً سبب بطانت هدایت سیالات اذینی-بطنی شده که در نتیجه سبب کاهش ریت و تقلصیت قلبی، فشارخون و نیاز به اکسیجن میشود. این دوا نسبت به amlodipine دارای اثرات بیشتر Inotropic منفی است. verapamil در مریضان با انحاط سابقه عملکرد قلبی یا اختلالات هدایتی اذینی-بطنی مضاد استتباب است.
 - Diltiazem نیز سبب بطانت هدایت اذینی-بطنی و کاهش سرعت تولید سیالات در SA node شده و همچنان سبب توسع شریان اکلیلی میشود. Diltiazem سبب بهبود سپازم شریان اکلیلی شده و مشخصاً در مریضان با آنجین متغییر موثریت دارد.
 - Non-dihydropyridines به علت داشتن اثرات اینوتروپیک منفی سبب بدتر شدن عدم کفایه قلبی شده، بناءً در چنین مریضان نباید استفاده شود.

نایتريت های عضوی

- این مرکبات سبب کاهش نیاز میوکارد به اکسیجن و بهبود اعراض میشود. نایتريت ها در تداوی خناق ثابت، ناآبیت و متغییر موثریت دارند.
- A. میکانیزم عمل
- نایتريت های عضوی سبب استرخای عضلات ملساء وعائی از طریق تبدیل شدن به nitric oxide که guanylate cyclase را فعال نموده و سویه cAMP را در داخل حجره عضلی بلند میروند، میشود. صعود cAMP در نهایت سبب Dephosphorylation زنجیر سبک مایوزین و استرخای عضله ملساء وعائی میشود (شکل 21.5).
 - نایتريت های مثل Nitroglycerin سبب توسع آورده بزرگ شده،

فارمکولوژی

Preload را کم ساخته وبناء کار قلبی را کم میسازد. این میکانیزم عمده عمل در تداوی آنجین است. نایتريت ها سبب توسع اوعيه اکليلی نیز شده سبب بهبود اروای عضله قلبی میشود.



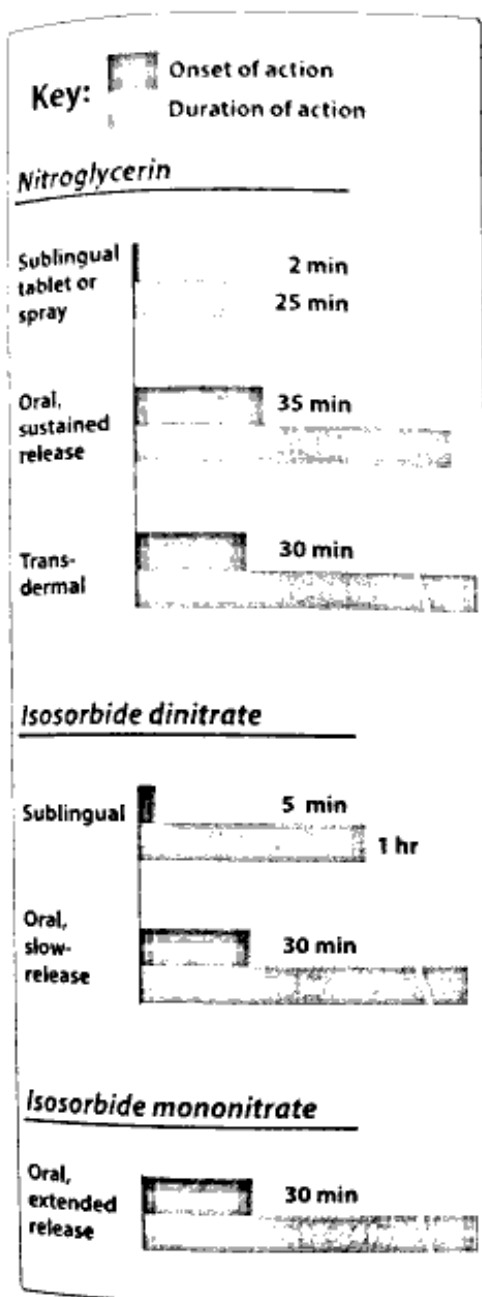
شکل 21.5 اثرات نایتريت ها و نایتريت ها بالای عضلات ملساء

B. فارمکوکنتیک

- نایتريت ها از نظر شروع عمل و اندازه محو شدن با هم متفاوت اند. شروع عمل از یک دقیقه (نایتروگلاسيرین) تا به ۳۰ دقیقه Isosorbide mononitrate متفاوت است (شکل 21.6). برای تسکین فوری حمله آنجین تحریک شده توسط ورزش یا سترس عاطفی، نایتروگلاسيرین تحت السانی بشکل Spray دوی انتخابی است.
- تمام مریضان که مصاب به آنجین است باید بخاطر تداوی حملات حاد آنجین همیشه تابلیت های نایتروگلاسيرین را باخود داشته باشند. استقلال قابل ملاحظه نایتروگلاسيرین در کبد صورت میگیرد. ازینرو این دوا معمولاً از طریق تحت السانی یا جلد (پچ یا Ointment) توصیه میشود.
- Isosorbide mononitrate در مقابل فعالیت تخریبی کبد مقاوم بوده بناء bioavailability آن بهتر بوده و مدت زمان عمل آن طولانی است.
- Isosorbide dinitrate توسط پروسه denitration به دو دو مونونایتريت تبدیل شده که هر دوی آن دارای فعالیت ضد آنجین میباشد.

C. عوارض جانبی

- سردردی معمولترین عارضه جانبی نایتريت ها است. دوزهای بلند



شکل 21.6: مدت زمان اثر نایتريت های عضوی

نایتريت ها سبب تفریط فشار وضعیتی، flushing وجهی و تکی کاردیا شده میتواند.

Phosphodiesterase type 5 inhibitors مثل Sildenafil سبب تشدید عمل نایتريت ها شده میتواند، به همین علت بخاطر جلوگیری از هایپوتینشن شدید این دواها نباید همزمان ترکیب شوند.

- تحمل در مقابل نایترویت ها با غیر حساس شدن توسع وعائی سریعاً انکشاف مینماید. بخاطر جلوگیری از انکشاف تحمل دوائی باید وقفه روزانه بدون دوا "nitrate free interval" مدنظر گرفته شود، تا حساسیت مقابل دوا دوباره اعاده شود. این وقفه 10 الی 12 ساعته معمولاً از طرف شب در نظر گرفته میشود. زیرا نیاز اکسیجن قلبی درین مدت کمتر است. پیچ های نایتروگلایسیرین باید صرف برای

12 ساعت استفاده شده و سپس برای 12 ساعت برطرف گردد. هرچند آنجین متغییر در صبح وقت به علت افزایش ناگهانی ترشح catecholamines در سیکل شبانه روزی بدتر میشود. ازینرو مدت زمان بدون نایتريت درین مریضان باید در زمان بعد از ظهر ناوقت مدنظر گرفته شود.

بلاک کننده چینل سودیم

- Ranolazine با نهی مرحله نهایی جریان سودیم (I_{Na}) سبب بهبود تناسب میان تامین و نیاز اکسیجن میشود. نهی I_{Na} سبب کاهش سودیم و کلسیم در داخل حجره شده، بنأ سبب بهبود عملکرد دیاستولیک میشود.
- Ranolazine اثرات ضد خناق و ضد ارتقیا دارد. این دوا بخاطر تداوی آنجین مزمن به تنهایی یا با سایر دواها استفاده میشود. این دوا اغلباً در مریضان استعمال میشود که سایر دواهای ضد خناق با ناکامی مواجه شده باشد.
- Ranolazine وسیعاً در کبد توسط CYP3A و CYP2D6 به استقلاب میرسد. این دوا یک Substrate برای P-glycoprotein است و در تداخلات متعدد دوائی سهم دارد. علاوهً Ranolazine سبب طولانی شدن QT Interval شده میتواند، و همزمان با دواهای که سبب طولانی شدن QT میشود نباید استفاده شود. شکل 21.7 ارایه کنند خلاصه دوا های ضد خناق است.

Drug Class	Common Adverse Effects	Drug Interactions	Notes
β-blockers atenolol metoprolol propranolol	Bradycardia, worsening peripheral vascular disease, fatigue, sleep disturbance, depression, blunt hypoglycemia awareness, inhibit β ₂ -mediated bronchodilation in asthmatics	β ₂ agonists (blunted effect); non-dihydropyridine calcium channel blockers (additive effects)	β ₁ selective agents preferred (atenolol, metoprolol). Avoid agents with ISA for angina therapy (pindolol)
Dihydropyridine calcium channel blockers amlodipine felodipine nifedipine	Peripheral edema, headache, flushing, rebound tachycardia (immediate release formulations), hypotension	CYP 3A4 substrates (will increase drug concentrations)	Avoid short-acting agents as they can worsen angina (may use extended release formulations)
Non-dihydropyridine calcium channel blockers diltiazem verapamil	Bradycardia, constipation, heart failure exacerbations, gingival hyperplasia (verapamil), edema (diltiazem)	CYP 3A4 substrates (will increase drug concentrations); increase digoxin levels; β-blockers and other drugs affecting AV node conduction (additive effects)	Avoid in patients with heart failure Adjust dose of both agents in patients with hepatic dysfunction
Organic nitrates isosorbide dinitrate isosorbide mononitrate nitroglycerin	Headache, hypotension, flushing, tachycardia	Contraindicated with PDE5 inhibitors (sildenafil and others)	Ensure nitrate-free interval to prevent tolerance
Sodium-channel inhibitor ranolazine	Constipation, headache, edema, dizziness, QT interval prolongation	Avoid use with CYP 3A4 inducers (phenytoin, carbamazepine, St. John's wort) and strong inhibitors (clarithromycin, azole antifungals) and agents that prolong QT interval (citalopram, quetiapine, others)	No effect on hemodynamic parameters

CI = cytochrome P450, ISA = intrinsic sympathomimetic activity, PDE5 = phosphodiesterase type 5

شکل 21.7: خلاصه خصوصیات دوای ضد خناق

اختلالات سیستم تنفسی

Disorders of the Respiratory System

عمومیات

- استما، مرض انسدادی مزمن ریوی (COPD) و Rhinitis الرژیکی از جمله شایع ترین امراضی سیستم تنفسی به حساب می‌آیند. هر کدام از این حالات شاید با سرفه ناراحت کننده همراه باشد، که شاید یگانه شکایت مریض باشد.
- استما یک مرض مزمن ایست که با فرط عکس العمل طرق هوایی مشخص میشود. این مریضی بیشتر از 25 میلیون افراد را در امریکا مصاب نموده که سبب 2 میلیون مراجعه های عاجل و نیم میلیون بستری شدن ها در هرسال میشود. بیش از 12 میلیون افراد در امریکا مصاب به COPD بوده و فعلاً چهارم علت مرگ و میر در سراسر جهان است. allergic Rhinitis تقریباً 20% نفوس امریکا را مصاب نموده است. این حالت با چشم های مخرش و پرآب، انف پر آب و سرفه بدون تقشع همراه بوده که بصورت قابل ملاحظه سبب کاهش کیفیت زندگی میشود.
- هریک از آفات تنفسی فوق با ترکیب از تعدیل در طرز زندگی توصیه دوایهای تداوی شده میتواند. دوایهای مورد استعمال در تداوی امراض تنفسی از طریق انفی، استنشاقی، فمی یا زرقی توصیه شده میتواند. تطبیق موضعی دوایها مثل Nasal spray یا inhaler به دلیل رسیدن

مستقیم به انساج مورد هدف و کاهش عوارض جانبی سیستمیک ارجحیت دارند. دواهای مورد استعمال در اختلالات سیستم تنفسی در شکل 29.1 توضیح شده است.

INDICATION		INDICATION
SHORT-ACTINGβ_2 ADRENERGIC AGONISTS		
Albuterol		Asthma, COPD
Levalbuterol		Asthma, COPD
LONG-ACTINGβ_2 ADRENERGIC AGONISTS		
Aformoterol		COPD
Formoterol		Asthma, COPD
Indacaterol		COPD
Salmeterol		Asthma, COPD
INHALED CORTICOSTEROIDS		
Becloamethasone		Allergic rhinitis, Asthma, COPD
Budesonide		Allergic rhinitis, Asthma, COPD
Ciclesonide		Allergic rhinitis
Fluticasone		Allergic rhinitis, Asthma, COPD
Mometasone		Allergic rhinitis, Asthma
Triamcinolone		Allergic rhinitis
LONG-ACTINGβ_2 ADRENERGIC AGONIST/CORTICOSTEROID COMBINATION		
Formoterol/budesonide		Asthma, COPD
Formoterol/mometasone		Asthma, COPD
Salmeterol/fluticasone		Asthma, COPD
Vilanterol/fluticasone		COPD
SHORT-ACTING ANTICHOLINERGIC		
Ipratropium		Allergic rhinitis, COPD
LONG-ACTING ANTICHOLINERGIC		
Aclidinium bromide		COPD
Tiotropium		COPD
LEUKOTRIENE MODIFIERS		
Montelukast		Asthma, Allergic rhinitis
Zafirlukast		Asthma
Zileuton		Asthma
ANTIHISTAMINES (H₁ RECEPTOR BLOCKERS)		
Azelastine		Allergic rhinitis
Cetirizine		Allergic rhinitis
Desloratadine		Allergic rhinitis
Fexofenadine		Allergic rhinitis
Loratadine		Allergic rhinitis
α_1-ADRENERGIC AGONISTS		
Oxymetazoline		Allergic rhinitis
Phenylephrine		Allergic rhinitis
Pseudoephedrine		Allergic rhinitis
AGENTS FOR COUGH		
Benzonatate		Cough suppressant
Codeine (with guaifenesin)		Cough suppressant/expectorant
Dextromethorphan		Cough suppressant
Dextromethorphan (with guaifenesin)		Cough suppressant/expectorant
Guaifenesin		Expectorant
OTHER AGENTS		
Cromolyn		Asthma, Allergic rhinitis
Omalizumab		Asthma
Roflumilast		COPD
Theophylline		Asthma

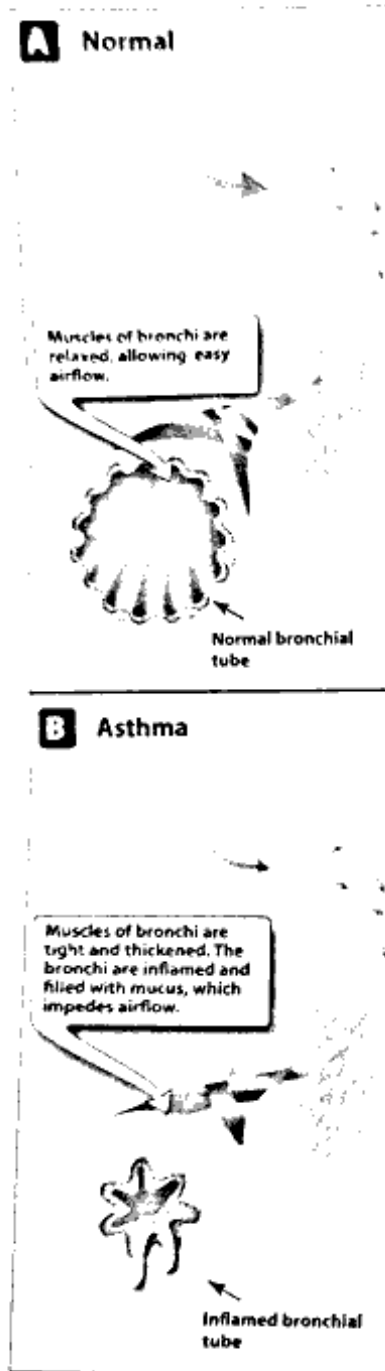
شکل 29.1 خلاصه دواهای موثر در امراض سیستم تنفسی

دوای معمول در تداوی استما

- استما یک مرض التهابی مزمن طرق هوائی است که با دوره های تقبض حاد قصبی مشخص میشود و سبب عسرت تنفس، سرفه، تنگی سینه، ویزنگ و تنفس سریع میشود.

A. پتوفزیولوژی استما

- انسداد طرق هوائی در استما ناشی از انقباض قصبی بوده که در نتیجه تقلص عضلات ملساء قصبی، التهاب جدار قصبی و افزایش ترشح مخاط بوجود میاید (شکل ۲۹،۲). التهاب زمینه ای طرق هوائی سبب فرط عکس العمل طرق هوائی، کاهش جریان هوا، اعراض تنفسی و مزمن بودن مریضی میشود. حملات استما در صورت مواجه شدن با الرژن ها، ورزش سترس و انتانات تنفسی تحریک شده میتواند. برخلاف Cystic fibrosis, COPD و توسع قصبی (Bronchiectasis) استما یک مریضی پیشرونده نمیباشد (یعنی سبب کاهش ظرفیت طرق هوائی نمیشود) به هر حال در صورت عدم تداوی، استما سبب ریمودلنگ طرق هوائی شده و در نتیجه شدت و قوع وخامت های



شکل 29.2: مقایسه قصبه نارمل با قصبه مریضان مصاب به استما

استما افزایش نموده مریض را با خطر مرگ مواجهه میسازد.

B. اهداف تداوی:

- اهداف تداوی استما شامل کاهش شدت و فریکونسی اعراض استما و کاهش درجه که مریض به دلیل این امراض به محدودیت ها دچار شده است میباشد. تمام مریضان باید از دواهای Quick relief به خاطر تداوی اعراض حاد استما استفاده کنند. تداوی دوائی بخاطر کنترل طولانی مدت استما طوری طرح شده اند که سبب اعاده و جلوگیری از التهاب طرق هوائی شوند. دواهای خط اول تداوی نظربه تصنیف مریضی در جدول 29.3 ارائه شده است.

CLASSIFICATION	BRONCHOSPASTIC EPISODES	RESULTS OF PEAK FLOW OR SPIROMETRY	LONG-TERM CONTROL	QUICK RELIEF OF SYMPTOMS
Intermittent	Less than 2 days per week	Near normal*	No daily medication	Short-acting β_2 agonist
Mild persistent	More than 2 days per week, not daily	Near normal*	Low-dose ICS	Short-acting β_2 agonist
Moderate persistent	Daily	60% to 80% of normal	Low-dose ICS + LABA OR Medium-dose ICS	Short-acting β_2 agonist
Severe persistent	Continual	Less than 60% of normal	Medium-dose ICS + LABA OR High-dose ICS + LABA	Short-acting β_2 agonist

ICS = inhaled corticosteroid; LABA = long-acting β_2 agonist.

شکل 29.3: رهنمود های تداوی استما

C. اگونست های β_2 -adrenergic

- اگونست های انشاقی β_2 -adrenergic مستقیماً سبب استرخای عضلات ملساء طرق هوائی میشود. این دواها بخاطر بهبود سریع اعراض استما و یکجا با سایر دواها بخاطر کنترل درازمدت مریضی استفاده میشوند.

1. بهبود سریع: بیتا دو اگونست های کوتاه الاثر (SABA) در جریان 5 تا 30 دقیقه اثر نموده و برای 4 تا 6 ادامه میابد. این دواها بخاطر

تداوی عرضی سپازم قصبی و بهبود سریع تقبض حاد قصبی استفاده میشود. به تمام مریضان مصاب به استما باید انهلرهای SABA توصیه شود. β_2 آگونیست ها فاقد اثرات ضد التهابی بوده و نباید به تنهایی به مریضان با استمای متداوم (persistent) استفاده شود. هرچند توصیه تنهایی SABA در مریضان با استمای متناوب (intermittent) یا سپازم قصبی مرتبط به ورزش مناسب میباشد. آگونیست های اختصاصی بیتا دو مستقیم الاثر شامل albuterol و Levalbuterol است. این دواها زمینه را برای توسع قابل ملاحظه قصبی تقریباً بدون اثرات ناخوشاننده بالای آخذة های الفاء و بیتا یک مهیا میسازد. عوارض جانبی مثل تکی کاردیا، Hyperglycemia, hypokalemia, hypomagnesemia در تطبیق انشاقی نسبت به تطبیق سیستمیک کمترین میباشد. این دواها سبب رعشه عضلات اسکلتی مرتبط به آخذة های بیتا دو شده میتواند.

2. کنترل طولانی مدت: Formoterol و Salmeterol از جمله بیتا دو آگونیست های طولانی الاثر (LABA) و انالوگ های کیمیاوی Albuterol است. Formoterol و Salmeterol اثرات طولانی مدت داشته و توسع قصبی حد اقل ۱۲ ساعته را مهیا میسازد. Formoterol و Salmeterol نباید بخاطر برطرف ساختن حمله حاد استما استفاده شوند. استفاده به تنهایی LABA ها مضاد استطباب است و LABA ها صرف باید بصورت ترکیبی با دواهای کنترل کننده استما استفاده شود. کورتیکوستیروئیدهای انشاقی (ICS) از جمله کنترل کننده های انتخابی طولانی مدت در استما است. و LABA بخاطر کنترل بهتر استما به شکل مستحضرات ترکیبی با ICS قابل دسترس است (شکل 29.1). عوارض جانبی LABA ها مشابه به SABA ها میباشد.

Corticosteroids .D

- کورتیکوستیروئید های انشاقی (ICS) دواهای انتخابی در کنترل طولانی مدت استمای متداوم با شدت های مختلف میباشد (شکل 29.3). کورتیکوستیروئید ها با نهی Phospholipase-A2 مانع آزاد شدن Arachidonic acid میشود در نتیجه در طرق هوایی مستقیماً اثرات ضد التهابی وارد مینماید (شکل 29.4).
 - ICS از جمله موثرترین دواهای کنترل کننده طولانی مدت در اطفال و کاهلان است. بخاطر حفظ موثریت آن باید بصورت منظم اخذ گردد. در صورت شدت استمای متداوم (Persistent) نیاز به علاوه نمودن فمی کورتیکوستیروئیدها میباشد.
1. اثر دوا بالای ریه: ICS مستقیماً بالای عضلات ملساء طوق هوایی اثر نمکنند. در عوض ICS با کاهش پروسه التهابی (نهی ایزونونیل ها، مگروفاژها و T-lymphocyte) مستقیماً بالای التهاب طرق هوایی اثر مینماید، سبب اعاده اذیمای مخاطی، کاهش قابلیت نفوذیه وعائی و نهی آزاد سازی leukotrienes میشود. در جریان ماهای مصرف منظم کورتیکوستیروئیدها؛ ICS ها سبب کاهش فرط عکس العمل عضلات ملساء طرق هوایی در مقابل عوامل مختلف تقبض دهنده قصبی مثل الرژن ها، هوایی سرد و ورزش میشود.
 2. طریق تجویز
 - a. طریق انشاقی یا بواسطه انهلر: تولید مستحضرات انشاقی ستیروئیدها امروز ضرورت توصیه سستمیک را نهایت کم ساخته است. هرچند در تمام اشکال انشاقی، تخنیک استنشاق ادویه نهایت با ارزش است.
 - b. فمی یا سستمیک: مریضان با وخامت های شدید استما

فارمکولوژی

(Status asthmaticus) شاید نیاز به تطبیق وریدی Methylprednisolone یا گرفتن Prednisone فمی بخاطر کاهش التهاب طرق هوایی داشته باشند. در اکثریت واقعات انحطاط Hypothalamic-Pituitary-Adrenal-Cortex axis چون در جریان تداوی کوتاه مدت وخامت استما واقع نمیشود؛ بناءً نیاز به قطع تدریجی Prednisone فمی محسوس نمیشود. از آنجائیکه تداوی فمی با عوارض متعدد جانبی همراه است بناءً تداوی طولانی مدت صرف برای مریضان مدنظر باشد که در مقابل ICS جواب نمی دهند.

3. عوارض جانبی: کورتیکوسیتروئیدهای فمی یا وریدی دواهای با عوارض متعدد جانبی میباشد؛ درحالیکه ICS درصورت که توسط Spacer استفاده شود دارای عوارض جانبی کمتر میباشد. اثرات ICS بالای مخاط فمی یا بلعومی سبب ایجاد یک سلسله عوارض شده میتواند مثل Oropharyngeal Candidiasis ناشی از انحطاط معافیتی موضعی و خشن شدن آواز (Hoarseness). به مریضان باید توصیه شود تا دهن خود را پس از مصرف دوا شستشو نموده تا از وقوع این عوارض کاسته شود.

دواهای مکمل در تداوی استما

- این دواها بخاطر تداوی استما به مریضان توصیه میشود که مریضی شان توسط تداوی های متداول بخوبی کنترل شدن نتواند یا با عوارض جانبی جدی همراه باشد. این دواها در اکثریت مریضان باید با ICS یکجا توصیه شود نه اینکه به تنهایی توصیه شود.

A. تعدیل کننده گان leukotrienes

- لیکوترائین (LT)₄، B₄، cysteinyl leukotrienes، LTC₄، LTD₄ و

LTB_4 محصولات طریق 5-Lipoxygenase میتابولیزم Arachidonic acid و بخش از سلسله التهابی میباشد. 5-Lipoxygenase در حشرات با منشاء سلسله Myeloid دریافت میشود. مثل mast cell ها، Basophil ها، Eosinophil ها و Neutrophil ها.

- LTB_4 جذب کننده قوی neutrophil ها و Eosinophils است. در حالیکه Cystienyl Leukotriene سبب انقباض عضلات ملساء قصبی، افزایش نفوذ پذیری اندوتیل و افزایش افراز مخاط میشود.
- Zileuton نهی کننده اختصاصی و انتخابی 5-Lipoxygenase بوده که از تشکیل Cysteine leukotriene و LTB_4 جلوگیری میکند.
- Zafirlukast و mantelukast از جمله انتاگونست های انتخابی آخذه Cysteine leukotriene-1 است. که اثرات Cysteine leukotrienes را بلاک میکند (شکل 29.4).

● هر سه ادویه فوق در وقایه از اعراض استما موثریت دارد. از این دواها در حالات که نیاز به توسع عاجل قصبی باشد نباید استفاده شود. انتاگونست آخذه های لیکوترائین ها در وقایه از سپازم قصبی ناشی از ورزش موثر است.

۱. فارماکوکنتیک: هر سه دوا از طریق فمی توصیه شده و در پلازما با پروتین وصل میشود. غذا امتصاص Zafirlukast را مختل مینماید. ادویه وسیعاً توسط کبد به استقلاب میرسد. Zileuton و میتابولیت های آن در ادارار اطراح میشود، در حالیکه Zafirlukast، mantelukast و میتابولیت های شان از طریق صفرا اطراح میشود.

۲. عوارض جانبی: صعود انزایم های کبدی با هر سه دوا دیده شده میتواند که نیاز به نظارت متناوب داشته و در صورت صعود ۳ تا ۵

فارمکولوژی

مراثیه بلند تر از حدود نورمال، دوا باید قطع شود. سایر اثرات شامل سردردی و سوءهاضمه است. Zafirlukast نهی کننده ایزوانزایم های CYP_{4A10} , $2C_{19}$, $2C_{9}$, $3A_1$ بوده و Zileuton سبب نهی CYP_{1A2} میشود.

B. Cromolyn

- Cromolyn یک مستحضر ضدالتهابی وقایوی است که از Degranulation و آزاد شدن هستامین از حجرات Mast جلوگیری می نماید. این دوا به حیث دواي معاضوی در تداوی استمء خفیف متداوم مصرف میشود، هرچند این دوا در تداوی حمله حاد استمء ارزش ندارد زیرا فاقد اثرات توسع دهنده قصبی است.

- cromolyn در مستحضرات Nebulizer بخاطر تداوی استما قابل دریافت است. مدت زمان عمل این دوا کوتاه است. بنأ روزانه سه یا چهار بار توصیه میشود. عوارض جانبی این دوا کم بوده که شامل سرفه، تحریک پذیری و ذایقه ناپسند میباشد.

C. انتاگونست های کولینرژنیک

- دواهای انتی کولینرژینک تقلص عضلات ملساء قصبی توسط عصب واگوس را نهی نموده و مانع افراز مخاط میشود.

- Ipratropium bromide یک مشتق Atropine است. این دوا بصورت روتین در تداوی سپازم قصبی در استما مصرف نمیشود زیرا شروع عمل آن نسبت به SABAها بطی تر است. هرچند این دوا در مریضان که در مقابل SABAها عدم تحمل نشان میدهد یا مریضان که همزمان مصاب به COPD باشند، با ارزش است.

- Ipratropium در وخامت های استما اگر با SABAها همزمان توصیه شود بهتر است.

- عوارض جانبی آن *Xerostomia* و *dry* باخ می باشد. آن اینها را مرگردد به اثرات موضعی گوارش می کند.

D. Theophylline

- *Theophylline* خاصیت توسع دهنده قدامی داشته که استناد طرق هوایی را در استمای مزمن بردارف نموده و سبب کاهش اعراض میشود. این دوا با یک میکافیزم نامعادم فعالیت خود التهابی دارد. اما امروز در عوض آن بخاطر زیاد بودن عوارض جانبی و تداخلات دوائی و سایر عوارض کمتر استفاده میشود. دوز افراطی آن سبب اختلاجات یا ارتها های کشنده شده میتواند. تیوفیلین در کبد توسط CYP_{1A2} و $3A_4$ به استقلاب میرسد. تیوفیلین نیاز به نظارت دقیق سویه های آن در خون دارد.

E. Omalizumab

- *Omalizumab* یک انتی بادی *Monoclonal* است که بصورت اختصاصی با *IgE* وصل میشود. این عمل مانع اتصال *IgE* با آخذه های سطحی *mast cells* و بزوفیل ها شده در نتیجه از آزاد سازی میدیاتورهای التهابی در عکس العمل ها جلوگیری میشود.
- *Omalizumab* در مریضان با استمای پایدار متوسط تا شدید که در مقابل تداوی های معمول جواب نمی دهد، استطبیب دارد. مصرف این دوا بخاطر قیمت بلند، طریق تطبیق تحت الجلدی و عوارض جانبی آن کمتر مصرف میشود.
- عوارض جانبی آن شامل عکس العمل های *Anaphylactic* (نادراً)، دردهای مفصلی، تب و اندفاعات جلدی است. حادثات ثانوی خبیثه نیز راپور داده شده است.

دوایهای مورد استفاده در COPD

- Chronic Obstructive Pulmonary Disease یا COPD یک بیماری مزمن است که با انسداد غیر رجعی جریان هوا همراه و سیر پیشرونده دارد. اعراض آن شامل سرفه، تقشع، سنگینی صدر، اختلالات در خواب و خستگی است. اگرچه اعراض مشابهت به استما دارد؛ اما خصوصیت غیر رجعی بودن انسداد طرق هوایی تفاوت عمده بین این دو بیماری است.
- سگرت کشیدن رسک فکتور عمده برای COPD بوده و با کاهش پیشرونده عملکرد ریوی که توسط FEV_1 نشان داده میشود، ارتباط مستقیم دارد. قطع نمودن سگرت و عدم مواجه شدن با آن باید بدون در نظر داشت شدت بیماری و سن مریض مدنظر گرفته میشود.
- تداوی دوائی در COPD بخاطر کاهش اعراض و جلوگیری از پیشرفت بیماری عیار میشود. متأسفانه با مراقبت های فعلی بیشتر مریضان با گذشت زمان با کاهش پیشرونده عملکرد ریوی مواجه اند.
- A. ادویه توسعه دهنده قصبی
- Inhaled bronchodilator بشمول اگونست های بیتا ادرینرجیک و ضد کولینرجیک (Ipratropium و Tiotropium) اساس تداوی COPD را تشکیل میدهد (شکل ۲۹،۵).
- این دواها جریان هوا را بهتر ساخته، اعراض را برطرف نموده و وخامت های مریضی را کاهش میدهد.
- مستحضرات طولانی الاثر مثل LABA و Tiotropium از جمله خط اول تداوی در اکثریت مریضان با COPD است مگر اینکه اعراض کمتر باشد و رسک پائین باشد. ترکیب انتی کولینرجیک ها

و بینا دو آگوستها در مریضان که در مقابل یکی از اینها درست جواب نمیدهند کمک کننده است.

A Low risk Less symptoms	Short acting anticholinergic when necessary or Short acting β_2 agonist when necessary	Long acting anticholinergic or Long acting β_2 agonist or Short acting β_2 agonist and short acting anticholinergic
B Low risk More symptoms	Long acting anticholinergic or Long acting β_2 agonist	Long acting anticholinergic and long acting β_2 agonist
C High risk Less symptoms	Inhaled corticosteroid + long acting β_2 agonist or Long acting anticholinergic	Long acting anticholinergic and long acting β_2 agonist or Long acting anticholinergic and PDE-4 inhibitor or Long acting β_2 agonist and PDE-4 inhibitor
D High risk More symptoms	ICS + long acting β_2 agonist and/or Long acting anticholinergic	ICS + long acting β_2 agonist and long acting anticholinergic or ICS + long acting β_2 agonist and PDE-4 inhibitor or Long acting anticholinergic and long acting β_2 agonist or Long acting anticholinergic and PDE-4 inhibitor

COPD = chronic obstructive pulmonary disease, ICS = inhaled corticosteroid, PDE-4 = phosphodiesterase-4
Note: Risk denotes risk of COPD exacerbations

شکل ۲۹،۵: رهنمودهای تداوی دوایی *stable COPD*

B. Corticosteroids

- علاوه نمودن ICS به توسع دهنده گان قصبی طولانی الاثر سبب بهبود اعراض عملکرد ریوی و کیفیت زندگی در مریضان مصاب به COPD که FEV_1 شان پائینتر از 60% predicted باشد، میشود. بهر حال، مصرف ICS با رسک بلند نمونیا همراه بوده و بنأء صرف در مریضان با اوصاف فوق باید مصرف شود.

- کورتیکوستیروئیدهای فمی یا زرقی بصورت کوتاه مدت در تداوی وخامت های حاد مصرف شده میتواند.

C. سایر دواها

- Roflumilast یک نهی کننده فمی Phosphodiesterase-4 است که بخاطر کاهش وخامت ها در مریضان با برانشیت مزمن استفاده میشود. اگرچه میکانیزم عمل آن در COPD درست مطالعه نشده

فارمکولوژی

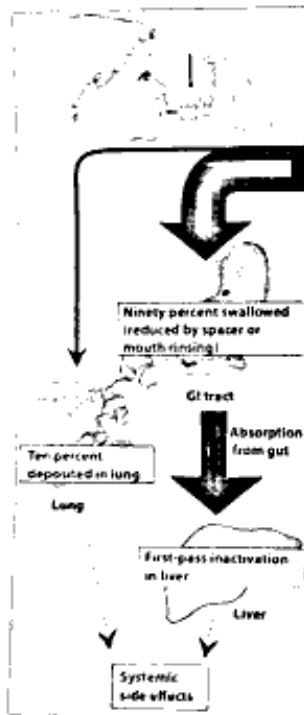
است اما از نظر تیوری با افزایش cAMP در داخل حجرات ریوی سبب کاهش التهاب میشود. Roflumilast اثرات توسع دهنده قصبی نداشته و بنأء بخاطر رفع سپازم حاد قصبی توصیه نمیشود. مصرف این دوا بخاطر موجودیت عوارض جانبی معمول مثل دلبدی استفراغ، اسهال و سردردی کمتر است.

• Theophylline مانند استما در COPD نیز کمتر استفاده میشود.

تخنیک انهلر

• تخنیک انهلر شامل metered-dose inhalers (MDI) و (DPI) dry-Powder inhalers ارزیابی های متکرر هر دونوع تخنیک در کامیابی تداوی حیاتی است.

A. MDI و DPI



شکل ۲۹،۶: فارمکوکینتیک گلوکوکورتیکوئیدهای انشاقی

• MDIها یک پیشران دارد که دواها فعال را از محفظه به پیش میراند. به مریضان باید فهمانده شود که قبل و در جریان کارکردگی انهلر نفس عمیق و آهسته بگیرند تا از گیرماندن دوا در مخاط حنجره و گلو جلوگیری شود. قسمت زیاد گلوکورتیکوئیدها 80 تا 90% در دهن و بلعوم ترسب مینماید یا بلعیده میشود (شکل 29.6). قسمت باقیمانده 10 تا 20% دوز انتنشاق شده کورتیکوسیتروئیدها به داخل طرق هوائی راه میابد. درصورت انتنشاق نادرست ICSها امتصاص سیستمیک و عوارض جانبی زیادتر واقع شده میتواند.

- DPIها نیاز به تخنیک متفاوت استنشاق دارد. به مریض باید فهمانده شود تا استنشاق عمیق و سریع انجام دهند.

B. Spacers

- Spacers یک جعبه بزرگ است که با MDI وصل می‌باشد جعبه متذکره سرعت Aerosolها را قبل از داخل شدن به دهن کاهش داده و اجازه می‌دهد تا ذرات بزرگ دوائی در آله متذکره باقی بماند. ذرات کوچکتر دوائی در دهن ترسب ننموده و تمایل دارند تا به طرق هوایی برسد شکل (29.7).
- Spacersها استنشاق کورتیکوستیروئیدها را بهتر نموده و بنأء به تمام مریضان توصیه میشود. به مریضان باید تفهیم شود تا بعد از استفاده Spacers را شستشو نموده تا از خطر نموی باکتریها و فنگسها جلوگیری نموده و مانع تحریک حمله استما میشود.

دوای مورد استعمال در تداوی Allergic Rhinitis

- Rhinitis عبارت از التهاب غشاهای مخاطی انف است که با عطسه، خارش انف و چشم‌ها، افرازات ابگین، احتقان انفی و بعضاً سرفه‌های بدون تقشع مشخص میشود.
- حمله معمولاً توسط استنشاق الرژن، گرد، غبار، گرده موها یا پوست حیوانات تحریک میشود. مواد خارجی با mast cells که قبلاً با IgE در نتیجه عکس‌العمل مقابل الرژن پوش شده است، اتصال مینماید. mast cells در مقابل میدیاتورهای مثل هستامین، لیکوترائین‌ها و عوامل chemotactic را آزاد می‌سازد که سپازم قصبات و ضخیم شدن طبقه مخاطی توسط اذیما و ارتشاح حجروی میشود. انتی هستامین‌ها ویا کورتیکوستیروئیدهای داخل انفی تداوی مرجح Rhinitis

Allergic است.

۸. انتی هستامین ها (بلاک کننده گان آخذ H_1)

- انتی هستامین ها در تداوی اعراض Allergic Rhinitis که توسط هستامین ایجاد شده باشد (عطسه، افرازات آبگین، خارش چشم و انف) موثر است. هرچند، انتی هستامین ها در وقایه از اعراض اهمیت زیاد دارد، وقت اعراض انکشاف نموده باشد موثریت این ها کمتر است.
- ابراز انتی هستامین ها بصورت عینی و انفی در دسترس است و اجازه میدهد تا ادویه به نسج مورد هدف مستقیماً برسد.
- انتی هستامین های نسل اول مثل diphenhydramine و chlorpheniramine با داشتن عوارض جانبی زیاد مثل Sedation، اختلالات عملکردی و سایر اثرات کولینرجیک کمتر استفاده میشود.
- انتی هستامین های نسل دوم مثل loratadine, fexofenadine, desloratadine, Cetirizine و azelastine داخل انفی عموماً بهتر تحمل میشود. ترکیب انتی هستامین ها با دواهای ضد احتقانی در صورت موجودیت احتقان انفی موثریت دارد.

B. Corticosteroids

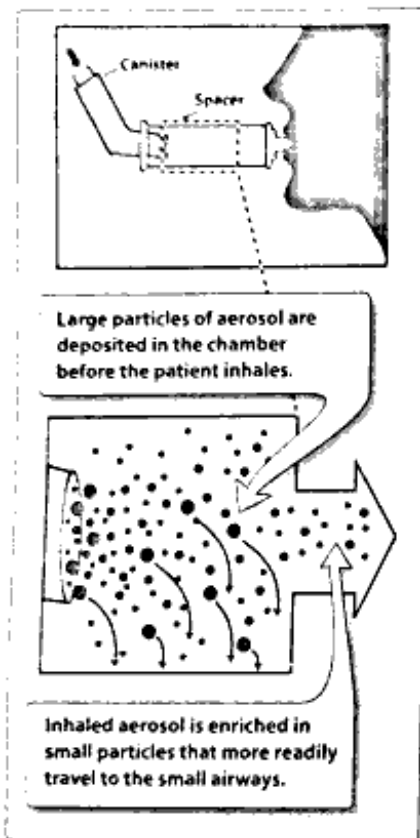
- Corticosteroids های داخل انفی مثل Beclamethasone, budesonide, Fluticasone, Ciclesonide, mometasone و triamcinolone از جمله موثرترین دواهای Allergic Rhinitis است. این دواها سبب برطرف شدن عطسه، خارش، افرازات آبگین و احتقان انفی میشود. امتصاص سیستمیک حداقل بوده، و عوارض جانبی کورتیکوستیروئیدهای انفی موضعی است. که شامل تخریش غشای مخاطی انفی، خونریزی انفی، گلو دردی و نادراً

Candidiasis است. به خاطر کاهش اثرات سیستمیک به مریض باید فهمانده شود که در زمان استفاده از این دواها تنفس عمیق انجام ندهند.

- در مریضان با Rhinitis مزمن بهبود در جریان ۱ الی ۲ هفته با تاخیر دیده میشود.
- C. آگونست های الفا ادرینرجیک
 - آگونست های الفا ادرینرجیک کوتاه الاثر (ادویه احتقان انفی) مثل Phenylephrine سبب کاهش تقبض شریان های متوسع شده در مخاط انفی شده و مقاومت طرق هوایی را کم میسازد.
 - Oxymetazoline طولانی الاثر نیز قابل ملاحظه است. زمانیکه بشکل aerosol توصیه شود. شروع عمل آن سریع بوده و عوارض جانبی سیستمیک آن کم است.
 - متاسفانه دواهای داخل انفی آگونست های الفا ادرینرجیک نباید بیشتر از سه روز استعمال شود زیرا خطر عود انفی بلند است که بنام Rhinitis Medicamentosa یاد میشود. به همین دلیل است. دواهای الفا ادرینرجیک در تداوی طولانی مدت Allergic Rhinitis اهمیت ندارد.
 - دواهای فمی آگونست های الفا ادرینرجیک اثرات طولانی داشته و دارایی اثرات بیشتر سیستمیک نیز میباشد.
 - مثل مستحضرات داخل انفی مصرف مستقیم آگونست های الفا ادرینرجیک (pseudoephedrine و Phenylephrine) به تنهایی با انتی هستامین ها توصیه نمیشود.

سایر دواها

- cromolyn داخل انف در Allergic Rhinitis خصوصاً اگر قبل از مواجه شدن با الرژن توصیه شود موثر است. بخاطر بهتر ساختن اثرات آن باید حداقل ۱ الی ۲ هفته قبل از مواجه شدن الرژن آغاز گردد.



- بعضی از انتاگونیست های لیکوترائین به تنهایی یا به شکل ترکیبی با سایر دواها موثر است. در مریضان که مصاب به استمای مترافقه باشند انتخاب بهتر است.

- مستحضر داخل انفی ipratropium در تداوی Rhinorrhea مترافق با Common Allergic Rhinitis یا Cold موثریت دارد. این دوا در بهبود عطسه یا احتقاق انفی موثریت ندارد.

دواهای موثر در تداوی سرفه

- سرفه یک میکانیزم مهم دفاعی سیستم تنفسی در مقابل مواد مخرش است که سبب مراجعه مریض به مراکز صحتی میشود. سرفه آزاردهنده میتواند اسباب داشته باشد؛ مثل Common Cold, Sinusitis و بیماریهای مزمن زمینه ای تنفس.
- در بعضی واقعات سرفه به حیث عکسه موثر دفاعی در مقابل انتانات باکتریای عمل مینماید و بنأء نباید سرکوب شود. قبل از آغاز تداوی، شناخت اسباب آن مهم است تا اطمینان حاصل شود که تداوی ضد

شکل ۲۹،۷: نقش اسپیسر در انتقال ابروسول ها

سرفه مناسب است. همچنان مهم است تا در صورت ممکن سبب آن نیز تداوی شود.

A. Opioids

- Opioids از جمله اوپیوئیدهاست که با کاهش حساسیت سیستم عصبی مرکزی در مقابل تنبه محیطی و کاهش افرازات مخاطی عمل مینماید. این اثرات معالجه کننده با دوزهای پائینتر از دوزهای ضد درد آن حاصل شده میتواند. هرچند عوارض جانبی آن مثل قبضیت، dysphoria و خستگی هنوز هم دیده میشود، علاوه بر خطر اعتیاد نیز وجود دارد.
- Dextromethorphan یک مشتق سیستمیک مورفین است که در دوزهای ضد سرفه آن اثرات آنلجژیک ندارد. در دوزهای پائین اعتیاد کمتر واقع میشود. هرچند این دوا از جمله دواهای اعتیاد آور است، زیرا در دوزهای بلند سبب dysphoria شده میتواند. این دوا نسبت به Codeine دارای عوارض جانبی کمتر است.
- Guaifenesin از جمله دواهای مقشع یا Expectorant است که بشکل تنهائی و ترکیبی با Codeine و Dextromethorphan قابل دریافت است.

B. Benzonatate

- برخلاف Opioidها، Benzonatate عکسه سرفه را از طریق محیطی سرکوب مینماید. این دوا سبب بی حس شدن آخذه های stretch در طرق تنفسی، ریه ها و پلورا میشود. عوارض جانبی آن شامل گنسیت، گرختی زبان، دهن و گلو است. این عوارض در صورت که کپسول جویده شود یا دوا در تماس مستقیم با مخاط دهن مواجه شود جدیتر میباشد.

دواهای ضد هستامین

Antihistamines

عمومیات

- هستامین یک پیام رسان کیمیاوی است که عمدتاً در Mast cell تولید میشود. هستامین از طریق سیستم های آخذوی متعدد عکس العمل های وسیع حجروی را وساطت مینماید؛ که شامل عکس العمل های الرژیک و التهابی، افراز اسید معدوی و انتقال سیالات در بخش های از دماغ است. هستامین هیچ کاربرد کلینیکی ندارد، اما دواهای که عمل هستامین را نهی مینماید (انتهی هستامین ها یا بلاک کننده گان اخذه هستامین) استطبایات مهم کلینیکی را دارد. شکل 30.1 ارایه کننده انتهی هستامین ها به شکل مختصر است.

A. موقعیت تولید و افراز هستامین

1. موقعیت: هستامین عمداً در تمام انساج موجود است. مقادیر زیاد آن در ریه ها، جلد، اوعیه دموی و طرق معدی معائی وجود دارد. هستامین با غلظت های بلند در Mast cell و Basophil ها وجود دارد. هستامین در دماغ به عنوان یک نیوروترانسمیتر عمل مینماید. همچنان بحیث یک جز از زهر مار و حشرات نیز واقع میشود.
2. سنتیز: هستامین یک امین است که توسط Decarboxylation امینواسید Histidine در حجرات سرتاسر بدن تشکیل میشود، مثل نیورون ها، حجرات جداری معدوی، Mast cell و بازوفیل ها (شکل 30.2). در مست سیل هستامین در گرانول های ذخیره میشود؛ اگر

H1 ANTIHISTAMINES

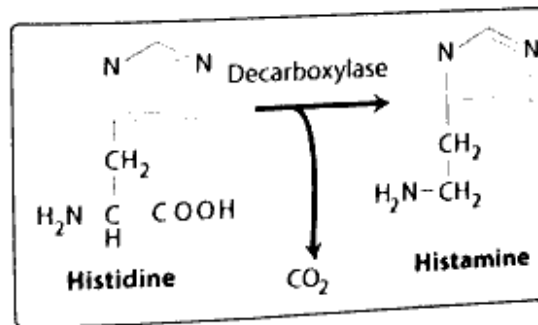
- Alcaftadine** LASTACAFET
- Azelastine** ASTELIN, OPTIVAR
- Bepotastine** BEPREVE
- Brompheniramine** TO FIRST, VAZOL
- Cetirizine** ZYRTEC
- Chlorpheniramine** CHLOR-TRIMETON
- Clemastine** TAVIST ALLERGY
- Cyclizine** MAREZINE
- Cyproheptadine**
- Desloratadine** CLARINEX
- Diphenhydramine** BENADRYL
- Dimenhydrinate** DRAMAMINE
- Doxylamine** UNISOM SLEEPTABS
- Emedastine** EMADINE
- Fexofenadine** ALLEGRA
- Hydroxyzine** VISTARIL, ATARAX
- Ketotifen** ALAWAY, ZADITOR
- Levocetirizine** XYZAL
- Loratadine** CLARITIN
- Meclizine** BONINE, ANTIVERT
- Olopatadine** PATANASE, PATANOL
- Promethazine** PHENERGAN

شکل 30.1: انتی هستامین ها

فصل ۳۰/دوای ضد هیستامین

هستامین ذخیره نشود
سریعاً توسط انزایم
Amine-oxidase غیر
فعال میشود.

3. آزاد شدن هستامین:
اکثراً هستامین یکی از
جمله وساطت کننده
های کیمیاوی است که
در مقابل تنبه آزاد
میشود. تنبه آزاد سازی
هستامین از انساج شامل
تخریب حشرات ناشی از
سردی، توکسین های
ارگانیزم ها، زهر حشرات
و عنکبوت ها و ترضیض
باشد. الرژی و
Anaphylaxis نیز آزاد
سازی هستامین را تنبه
مینماید.



شکل 30.2: بیوسنتیز هستامین

۱۱. میکانیزم عمل:

H₁ Receptors

EXOCRINE EXCRETION

Increased production of nasal and bronchial mucus, resulting in respiratory symptoms.

BRONCHIAL SMOOTH MUSCLE

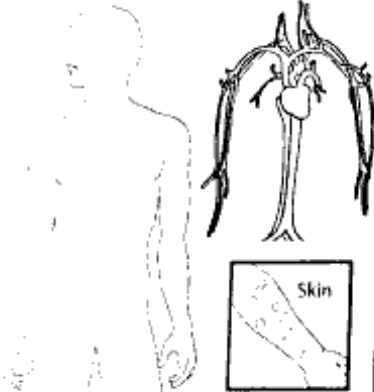
Constriction of bronchioles results in symptoms of asthma and decreased lung capacity.

INTESTINAL SMOOTH MUSCLE

Constriction results in intestinal cramps and diarrhea.

SENSORY NERVE ENDINGS

Causes itching and pain.



H₁ and H₂ Receptors

CARDIOVASCULAR SYSTEM

Lowers systemic blood pressure by reducing peripheral resistance. Causes positive chronotropism (mediated by H₂ receptors) and a positive inotropism (mediated by both H₁ and H₂ receptors).

SKIN

Dilation and increased permeability of the capillaries results in leakage of proteins and fluid into the tissues. In the skin, this results in the classic "triple response": wheal formation, reddening due to local vasodilation, and flare ("halo").

H₂ Receptors

STOMACH

Stimulation of gastric hydrochloric acid secretion.

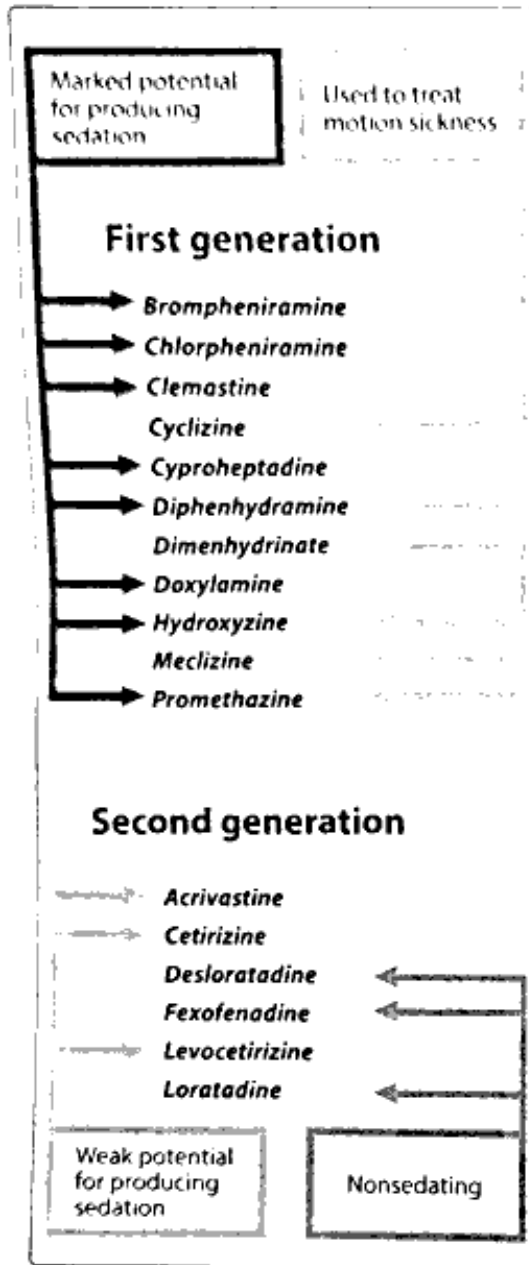
• هیستامین که در مقابل تنبه خاص آزاد میشود اثرات خود را از طریق اتصال با آخذه متعدد هیستامین (H₁, H₂, H₃, H₄) وارد مینماید. H₁ و H₂ وسیعاً در عضویت وجود دارد که هدف برای دوای کلینیکی قرار میگیرد. هیستامین دارای اثرات وسیع فارمکوکوژیک است که توسط آخذه های H₁ و H₂ وساطت میشود، طور مثال آخذه های H₁ در تقلص عضله ملساء مهم بوده و سبب افزایش نفوذ پذیری عروق شریه میشود (شکل ۳۰،۳). هیستامین با تحریک اندوتیلیوم بخاطر آزاد سازی Nitric oxide سبب توسع اوویه های کوچک میشود. علاوهً هیستامین در انواع مختلف حجرات وانساج سبب تحریک آزاد سازی سایتوکین های التهابی میشود. آخذه H₁ هیستامین پروسه های سایتولوژیک متعدد را وساطت میکند، که شامل Allergic rhinitis, Atopic dermatitis, conjunctivitis, urticaria، تقبض

شکل ۳۰،۳: اعمال هیستامین

قصبی در استما و anaphylaxis است. از طرف دیگر هیستامین در معده حجرات جداری را تحریک نموده سبب افزایش اطراح اسید از طریق فعال سازی آخذه های H_1 میشود.

C. نقش هیستامین در الرژی و Anaphylaxis

- اعراض که در نتیجه تزریق داخل وریدی هیستامین بوجود میاید، مشابه به اعراض است که در شاک Anaphylactic و عکس العمل های الرژیک دیده میشود. این ها شامل تقبض عضلات ملساء طرق هوائی، تنبه افرازات، توسع و نفوذپذیری عروق شعریه و تنبه نهايات حسی عصبی است.
- اعراض مترافق با الرژی و شاک Anaphylactic ناشی از آزاد شدن وساطت کننده گان از محل های ذخیروی شان است. این میدیاتورها شامل هیستامین، سیروتونین، Leukotriene ها و Eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis است. در بعضی واقعات این میدیاتورها سبب ایجاد عکس العمل الرژیک موضعی میشود، مثلاً در جلد یا طرق تنفسی در سایر واقعات این میدیاتورها سبب ایجاد عکس العمل کامل Anaphylactic میشود. تفاوت میان این دو حالت ناشی از تفاوت در محل افرازی میدیاتور و اندازه افراز شان است. طور مثال اگر افراز هیستامین به اندازه کافی بطی باشد، که حتی قبل از داخل شدن به جریان خون غیر فعال شود عکس العمل الرژیک موضعی ایجاد میشود. گرچه در آزاد سازی هیستامین سریعتر از آن باشد که غیر فعال شود، عکس العمل کامل Anaphylactic ایجاد شده میتواند.

دوای انتی هیستامین آخذه های H_1 

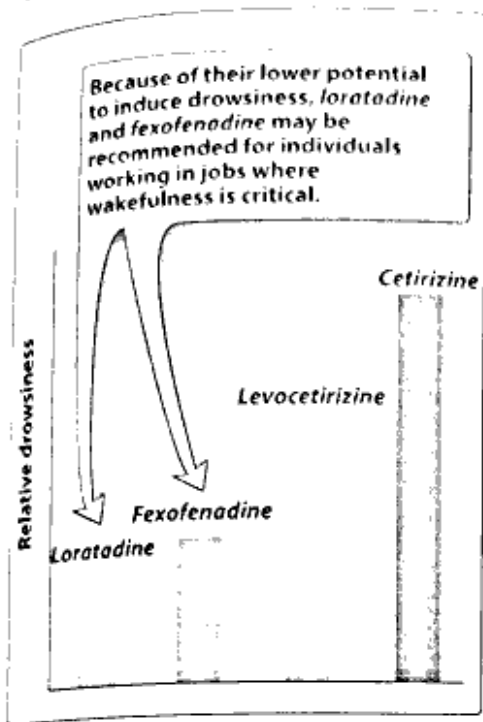
شکل 30.4: خلاصه ارجحیت و عدم ارجحیت دوای های بلاک کننده H_1

- کلمه انتی هیستامین به بلاک کننده گان کلاسیک آخذه H_1 راجع میشود. بلاک کننده گان آخذه H_1 به دوای نسل اول و دوم تقسیم میشوند (شکل ۳۰،۴).

- دوای سابقه نسل اول هنوز هم وسیعاً استفاده میشود، زیرا موثر بوده و ارزان میباشد. اگرچه اکثریت این دوای به داخل CNS نفوذ نموده سبب Sedation (تسکین) میشود. علاوه برین این دوای با سایر آخذه ها عکس العمل نشان داده و یک سلسله عوارض جانبی را سبب میشود.

- دوای نسل دوم در مقابل آخذه های H_1 محیطی اختصاصی هستند زیرا با علاوه شدن گروپ

کاربوکسیل خاصیت قطبی دارد. طور مثال Cetirizine یک مشتق Carboxylated هایدروکسیزین است. دوای این گروپ از مانعه



شکل ۳۰.۵: اثرات تسکین کننده بالقوه نسبی انتی هیستامین های نسل دوم

دموی دماغی (BBB) عبور نتوانسته و بناء نسبت به دواهای نسل اول کمتر سبب انحطاط CNS میشود. از میان دواهای نسل دوم Desloratadine, Fexofenadine, loratadine کمترین اثرات مسکن بالای دماغ دارد (شکل 30.5). از میان دواهای نسل دوم cetirizine و Levocetirizine اثرات مسکن نسبی دارند.

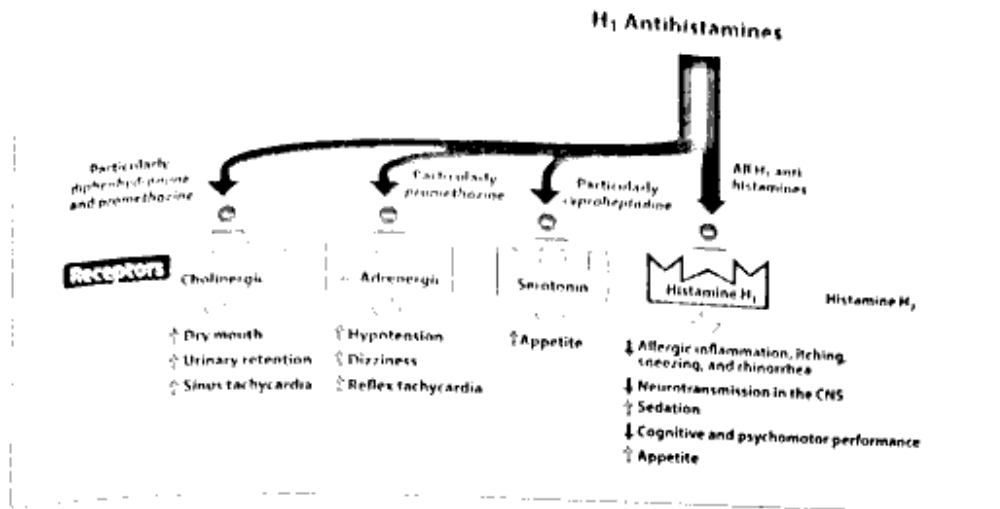
A. میکانیزم فعالیت:

- عمل تمام بلاک گنندگان آخذه H₁ از نظر کیفی مشابه است. اکثریت این مرکبات بالای تشکل یا آزاد شدن هیستامین اثر ندارد، بلکه عکس العمل نسج مورد هدف را با وساطت آخذه ها بلاک میکند. این دواها در وقایه از انکشاف اعراض نسبت اعاده آنها وقت واقع میشود بیشتر موثر است. با این حال اکثر این دواها دارای اثرات اضافی غیر مرتبط به بلاک کردن آخذه های H₁ نیز میباشند. این اثرات شامل اتصال بلاک کننده های H₁ با آخذه های cholinergic, Adrenergic, serotonin است (شکل 30.6). طور مثال cypheptadine با عمل انتاگونست Serotonin بالای مرکز اشتها بعضاً به حیث دواى اشتها آور استفاده میشود و در بی اشتهاى ناشی از مصرف دواهای SSRI موثریت دارد. انتی هیستامین های مثل Ketotifen و azelastin

علاوه بر اثرات بلاک کنندگی آخذه های هیستامین سبب تثبیت mast cell نیز میشوند.

B. موارد استعمال:

۱. حالات الرژیک و التهابی: بلاک کننده گان H_1 در تداوی و وقایه عکس العمل های الرژیک ناشی از عمل انتی جن ها بالای انتی بادی IgE استفاده میشود. طور مثال انتی هیستامین های فمی از جمله دوای انتخابی در کنترل اعراض Urticaria, allergic rhinitis میباشد. زیرا هیستامین اساسی ترین میدیاتور است که توسط مست سیل تولید میشود. انتی هیستامین های عینی مثل ketotifine, olopatadine, azelastine و غیره (شکل 30.1)، در تداوی Allergic Conjunctivitis موثر هستند. با این حال بلاک کننده های H_1 در تداوی استمای قصبی استطباب ندارد زیرا هیستامین یکی از میدیاتور های متعدد است که سبب عکس العمل قصبی میشود (یادداشت: Epinephrine اثرات بالای عضلات ملساء را دارد که مخالف هیستامین است. از طریق آخذه های بیا 2 سبب استرخای عضله ملساء با وساطت cAMP میشود. بنابراین Epinephrine از جمله دواي انتخابی در تداوی Systemic anaphylaxis و سایر حالات که با افراز کتلوی هیستامین همراه است میباشد. اکثریت انتی هیستامین های نسل دوم داخل دماغ نمی شوند بنآء کمتری اثرات CNS را دارند.



شکل ۳۰،۶: اثرات انتی هیستامین های H_1 بالای آخذه های مختلف

2. دلبدی و **motion sickness**: یکجا با دواهای antimuscarinic مثل Slopolamine، Diphenhydramine، dimenhydrinate (diphenhydramine + theophylline derivative)، cyclizine، meclizine، Promethazine (شکل 30.4)، از جمله موثرترین دوا وقایوی از اعراض Motion sickness میباشد. در صورت موجودیت اعراض موثریت ندارد، و بنأ باید قبل از سفر گرفته شوند. انتی هیستامین با وساطت هر دو طریق vestibular و Chemoreceptor سبب کاهش یا جلوگیری از دلبدی و استفراغ میشود. اثرات ضد استفراغ این دواها ناشی از بلاک کردن آخذه های H_1 و M_1 موسکارینیک میباشد. Meclizine در تداوی Vertigo مترافق با اختلالات Vestibular نیز موثریت دارد.

3. اثرات خواب آور

- اگرچه این دواها از جمله دواهای خواب آور انتخابی نمیشد، اما اکثریت انتی هیستامین ها نسل اول مثل Doxylamine و

diphenhydramine دارای اثرات قوی تسکین دهنده میباشد و در تداوی بی خوابی مصرف میشود (شکل 30.4). این دواها بدون نسخه قابل دسترس است. دواهای نسل اول انتی هیستامین H_1 در افراد با وظایف که نیاز به بیداری جدی دارد مضاد استتباب است. انتی هیستامین های نسل دوم در تداوی بی خوابی ارزش ندارد.

۴. فارمکوکنتیک

- نهی کنندگان اخذه H_1 از طریق فمی خوب جذب شده، در جریان یک الی ۲ ساعت اثرات اعظمی خود را وارد مینماید. نصف عمر متوسط اکثریت دواها ۴ الی ۶ ساعت و از Meclizine و دواهای نسل دوم ۱۲ الی ۲۴ ساعت است.
- بلاک کننده گان H_1 در تمام انساج بدن بشمول CNS توزیع میشود. تمام انتی هیستامین های H_1 نسل اول بعضی از نسل دوم Loratadine, Desloratadine توسط Cytochrome P450 کبدی به استقلال میرسد. Cetirizine و levocetirizine (یک Enantiometer فعال Cetirizine) بدون تغییر در ادرار و Fexofenadine بدون تغییر شکل در مواد غایطه اطراح میشود.
- متعاقب دوز واحد فمی شروع عمل در جریان یک الی سه ساعت صورت میگیرد، مدت عمل اکثریت انتی هیستامین های فمی ۲۴ ساعت است بناءً روزانه یکمرتبه توصیه میشود.
- Alcaftadine, ketotifen, Olopatadine, Azelastine, Bepotastine, emedastine بشکل مستحضرات عینی وجود دارد که در الرژی چشم کاربرد دارد. Olopatadine و Azelastine بشکل مستحضرات انفی قابل دریافت است.

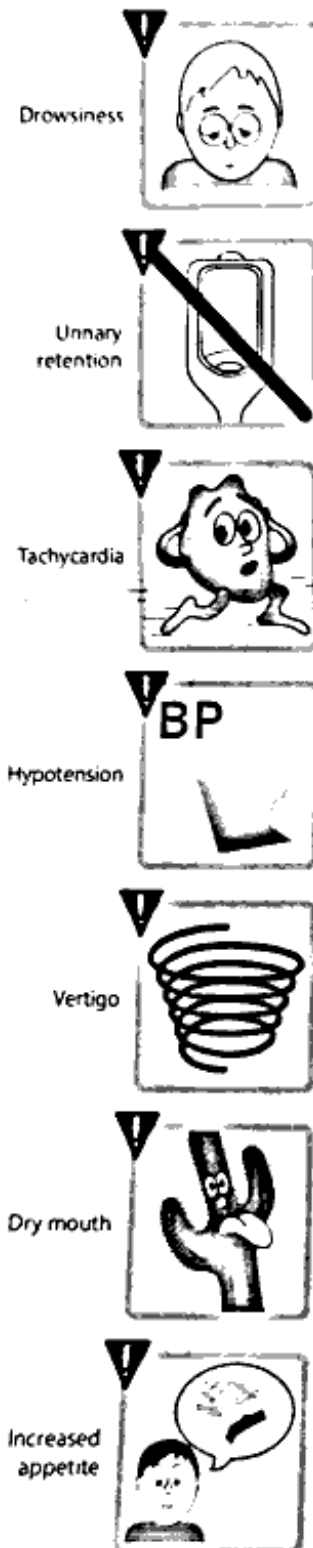
۵. عوارض جانبی:

• بلاک کنندگان نسل اول H1 اختصاصیت پائین دارد. علاوه بر آخذه های هیستامین در مقابل آخذه های α -adernergic, muscarinic cholinergic, Serotonine نیز عکس العمل نشان میدهد (شکل 30.6). وسعت عکس العمل در مقابل این آخذه ها متفاوت است، بنأء طبیعت عوارض جانبی ارتباط میگیرد به ساختمان دوا.

• بعضی از عوارض جانبی شاید ناخوشایند باشد و بعضی شان شاید ارزش تداوی کننده داشته باشد. علاوه تاً وقوع و شدت عوارض جانبی دارد در افراد متفاوت است

۱. اثرات مسکن: انتی هیستامین های نسل اول H1 مثل Promethazine, Hydroxyzine, Diphenhydramine, chlorpheniramine با آخذه های H1 وصل شده و مانع اثرات نیوترانسمیتر هیستامین در CNS میشود. معمولترین عارضه جانبی sedation است (شکل 30.7). Diphenhydramine در اطفال کوچک به شکل معکوس سبب فرط فعالیت شده میتواند. سایر اثرات مرکزی این دوا شامل خستگی، گنسیت، عدم هماهنگی و رعشه است. اثرات مسکن در دوا های نسل دوم کمتر است زیرا بداخل CNS نفوذ نمی کنند. دوای نسل دوم H1 Blockers در مقابل آخذه H1 محیطی اختصاصی عمل می کنند.

۲. سایر اثرات: دوای نسل اول با وارد نمودن اثرات ضد کولینرجنیک سبب خشکی انف و جوف دهن میشود. سبب اختلال رویت (Blurred Vision) و احتباس ادرار نیز شده میتواند. معمولترین عوارض جانبی با نسل دوم سردردی است. مستحضرات تطبیقی جلدی Dipherhydramine سبب عکس العمل های فرط حساسیت



شکل 30.7: عوارض جانبی
انتهی هیستامین ها

در جلد مثل Contact dermatitis شده
میتواند.

۳. تداخلات دوائی: تداخلات یا Interaction

بلاک کنندگان H1 با سایر دواها سبب
عواقب بد شده میتواند، مثلاً تشدید
اثرات انحطاط دهندگان CNS، مثل
الکحول. مریضان که از نهی کنندگان
(MAOIs) Monoamine oxidase
استفاده میکنند نباید از دواهای نهی
کننده H1 استفاده کنند زیرا MAOIs ها
تشدید اثرات انتهی کولینرژیک انتهی
هیستامین ها میشود. علاوهً انتهی
هیستامین های نسل اول با عمل انتهی
کولینرژیک (Muscarinic) سبب کاهش
اثرات نهی کنندگان choline esterase
(donepezil, rivastigmine و
galantamine) در تداوی مریضی
Alzheimer میشود.

۴. مصرف بیش از حد: گرچه محدوده
مصونیت بلاک کنندگان H1 نسبتاً بلند
است و سمیت مزمن نادر است. اما
تسممات حاد نسبتاً عام است، خصوصاً
در اطفال کوچک معمولترین و
خطرناکترین اثرات تسمم حاد بالای CNS

است، که شامل توهم، هیجان، Ataxia و تشنجات است. در صورت عدم تداوی مریض بطرف کومای عمیق و کولپس سیستم قلبی تنفسی می‌رود.

بلاک کنندگان اخذه های H_2 هیستامین

- نهی کننده گان H_2 تمایل کمتری به اخذه های H_1 دارد. هرچند انتاگونست های اخذه های H_2 هیستامین سبب بلاک شدن اعمال هیستامین بالای تمام اخذه های H_2 میشود، بنأء در کلینیک عمدتاً به حیث نهی کننده افراز اسید معدوی در تداوی حرکات معدوی و سوزش معدوی (heart burn) استفاده میشود.
- چهار بلاک کننده H_2 شامل Cemitidine, ranitidine, famotidine, nizatidene است.

دوای‌های مورد استعمال در اختلالات عظام

Drugs for bone disorders

عمومیات

- Osteoporosis، بیماری Paget و Osteomalacia از جمله اختلالات معمول عظام است.
- Osteoporosis با ضیاع پیشرونده کتله عظمی و کسرهای عظام مشخص میشود. مریضان مصاب به Osteoporosis (پوکی استخوان) در خطر بلند کسرها قرار دارند، که سبب معیوبیت‌های شدید شده میتواند. Osteoporosis در مردها و خانم‌های مسن واقع میشود، اما در خانم‌های بعد قطع طمث زیادتر دیده میشود.
- بیماری Paget یک اختلال Remodeling (تغییر شکل) عظام است که سبب تشکل عظام غیر منظم، بزرگ و بدشکل میشود. برخلاف Osteoporosis، بیماری Paget معمولاً محدود به یک یا چند عظم میباشد. درین حالت مریض از دردهای عظمی، سوءشکل عظمی یا کسرها شاکی میباشد.
- Osteomalacia (نرمی عظام) عبارت از نرم شدن استخوانها است، که اکثراً به علت فقدان ویتامین دی (D) میباشد (در اطفال Rickets خوانده میشود).

- از جمله امراض فوق Osteoporosis بیشتر معمول است، بناءً تداوی دوائی آن درین فصل توضیح میشود (شکل 35.1).

DRUGS FOR OSTEOPOROSIS

Alendronate FOSAMAX, BINOSTO

Calcitonin FORTICAL, MIACALCIN

Denosumab PROLIA

Ibandronate BONIVA

Risedronate ACTONEL, ATELVIA

Raloxifene EVISTA

Teriparatide FORTEO

Zoledronic acid RECLAST, ZOMETA

DRUGS FOR DISORDERS OF BONE REMODELING

Etidronate

Pamidronate

Tiludronate SKELID

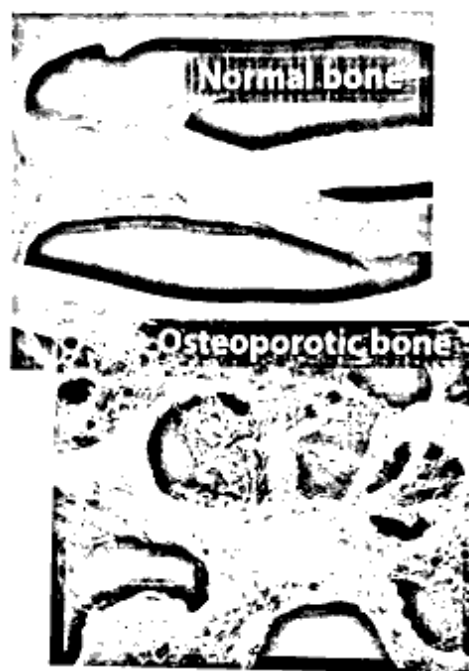
شکل 35.1: دواهای مورد استعمال در امراض عظام

Remodeling عظام

- در طول حیات انسان، عظام بصورت متداوم دچار Remodeling میشوند. طوریکه تقریباً 10% اسکلت کاهلان سالانه تعویض میشود. هدف Remodeling عظمی برطرف ساختن و تعویض عظام صدمه دیده و حفظ هوموستاز کلسیم است.
- Osteoclastها حجرات اند که سبب تخریب عظام طی پروسه ای بنام جذب عظمی میشود. متعاقب جذب عظمی حجرات بنام Osteoblast یا حجرات ترمیم کننده عظمی، سبب شکل عظم جدید میشود. کرسنال های Calcium Phosphate که بنام Hydroxyapatite یاد میشود، در ماترکس جدید عظمی طی پروسه

منزلیزیشن عظمی جاگزین میشود. منزلیزیشن عظمی بخاطر حفظ قدرت عظمی ضروری میباشد. بالاخره عظم، تا زمانیکه سیکل بعدی Remodeling دوباره آغاز شود داخل مرحله استراحت میشود.

- ضیاع عظمی زمان واقع میشود که جذب عظمی نسبت به ترمیم عظمی در جریان پروسه Remodeling سریعتر باشد. شکل 35.2 نشاندهنده تغییرات در شکل عظمی در Osteoporosis است.



شکل 35.2: تغییر مورفولوژیک عظمی در Osteoporosis

تداوی Osteoporosis

- روش‌های غیر دوائی در خانم‌های با قطع طمث بخاطر کاهش ضیاع عظمی شامل رژیم غنی از کلسیم و ویتامین D، اجرای ورزش تحمل کننده وزن و ترک سگری است. علاوه بر مریضان با خطر انکشاف Osteoporosis باید از گرفتن دواهای که سبب افزایش ضیاع عظمی میشود (مثل glucocorticoids) خودداری نمایند (نکته: مصرف

glucocorticoids مثل پردنیزون برای 3 ماه یا بیشتر یک رسک فکتور مهم برای انکشاف Osteoporosis است).

- جدول 35.3 خلاصه کننده دواهای است که با ضیاع عظمی و افزایش خطر کسرها همراه است.
- تداوی دوائی Osteoporosis در خانم های با قطع طمث و مردان با سنین بالاتر از 50 سال، افراد با تاریخچه قبلی کسر Osteoporotic، افراد با کثافت منزالی عظمی با انحراف 2.5 یا پائینتر یا پائین بودن کتله عظمی با احتمال بلند کسرها در آینده ها؛ توصیه میشود.

Aluminum antacids
Anticonvulsants (e.g., phenytoin)
Aromatase inhibitors
Furosemide
Glucocorticoids
Heparin
Medroxyprogesterone acetate
Proton pump inhibitors
Selective serotonin reuptake inhibitors
Thiazolidinediones
Thyroid (excessive replacement)

جدول 35.3: دواهای که سبب ضیاع عظمی یا افزایش خطر کسرها میشود

A. Bisphosphonates

- Alendronate, ibandronate, risedronate, zoledronic acid
دواهای موثر در وقایه و تداوی Osteoporosis در خانم ها بعد از

قطع عادت ماهوار است. این Bisphosphonates یکجا با Etidronate و Pamidronate و Tiludronate گروه مهم دوائی را بخاطر تداوی اختلالات عظمی مثل Osteoporosis، بیماری Paget، میتاستازها و hypercalcemia ناشی از سرطانها تشکیل میدهد.

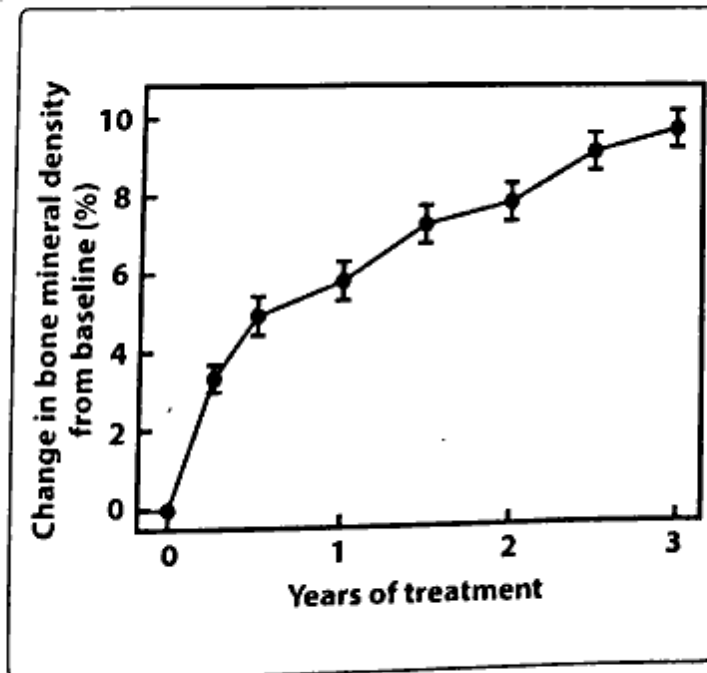
- میکانیزم عمل: Bisphosphonates سبب کاهش جذب عظام توسط Osteoclastها عمدتاً با افزایش Osteoclastic apoptosis (مرگ پروگرام شده حجروی) و نهی cholestrol biosynthetic pathway که بخاطر عملکرد Osteoclastها ضروری میباشد، میشود. کاهش جذب عظام توسط Osteoclastها سبب افزایش ناچیز در کتله عظمی شده و خطر کسرها را در مریضان با Osteoporosis کم میسازد. اثرات موثر Alendronate برای چندین سال باقی میماند (شکل 35.4)، اما قطع شدن آن سبب ضیاع تدریجی اثرات آن میشود.

- فارماکوکنتیک: Bisphosphonates فمی مثل alendronate، risedronate و ibandronate نظریه هر دو در دوزهای روزانه، هفته وار یا ماهانه تنظیم شده میتواند (شکل 35.5). جذب دوا ازین طریق ضعیف میباشد، کمتر از 1% دوا جذب میشود. غذا و سایر دواها بصورت قابل ملاحظه ی جذب با جذب Bisphosphonates های فمی مداخله مینماید، و رهنمودهای اختصاصی باید بخاطر جذب اعظمی در زمان توصیه آن پیروی شود (شکل 35.5).

- Bisphosphonates به علت میل ترکیبی شدیدی که برای اتصال به hydroxyapatite در عظام دارد، سریعاً از پلازما پاکسازی میشوند. وقت با عظام اتصال نمود، در جریان ساعت ها تا سالها پاکسازی میشود. محو آن بصورت ابتدائی از طریق کلیه ها صورت می گیرد، و Bisphosphonates باید در اختلال شدید کلیوی توصیه نشود. در نزد

مریضان با عدم تحمل bisphosphonate های فمی، *ibandronate* و *Zoledronic acid* از طریق وریدی توصیه شده می‌تواند.

• عوارض جانبی: شامل اسهال، درد بطنی و دردهای عضلی-اسکلتی است. *Risedronate*، *Alendronate* و *ibandronate* با *Esophagitis* و قرحات مری مترافق می‌باشد. بخاطر کاهش تخریش مری، مریض پس از گرفتن Bisphosphonate های فمی راست قرار گیرند. *Osteonecrosis* فک با Bisphosphonates دیده شده می‌تواند، اما معمولاً با دوز های بلند داخل وریدی بخاطر تداوی هایپرکلسمیای سرطانی مترافق می‌باشد. کسرهای غیر وصفی نیز نادراً دیده شده می‌تواند. خطر کسرهای غیر وصفی با مصرف طولانی مدت bisphosphonates بلند می‌باشد. *Etidronate* یگانه Bisphosphonate است که در صورت توصیه طولانی مدت و دوامدار سبب *Osteomalatia* شده می‌تواند. شکل 35.6 قدرت اثر نسبی Bisphosphonate ها را نشان می‌دهد.



شکل 35.4: اثر تداوی *alendronate* بالای کثافت منزالی عظمی *lumber spine*

BISPHOSPHONATE	FORMULATION	Dosage / Frequency
Alendronate	Oral tablet	Daily or weekly
Ibandronate	Oral tablet Intravenous	Daily or monthly Every 3 months
Risedronate	Oral tablet Oral delayed release tablet	Daily or weekly Twice monthly or monthly
Zoledronic acid	Intravenous	Yearly

USING INSTRUCTIONS FOR ORAL BISPHOSPHONATES:

- Take with 4 to 8 ounces of plain water only
[Note: Take risedronate delayed release tablet with at least 4 ounces of plain water]
- Take at least 30 minutes (60 minutes for ibandronate) BEFORE other food, drink, or medications
[Note: Take risedronate delayed release tablet immediately AFTER breakfast]
- Remain upright and do not lie down or recline for at least 30 minutes (60 minutes for ibandronate) after taking

شکل 35.5: دوز و طرز توصیه Bisphosphonates در تداوی Osteoporosis

Bisphosphonate	Antiresorptive activity
<i>Etidronate</i>	1
<i>Tiludronate</i>	10
<i>Pamidronate</i>	100
<i>Alendronate</i>	1000
<i>Risedronate</i>	5000
<i>Ibandronate</i>	10,000
<i>Zoledronic acid</i>	10,000

شکل 35.6: اثرات ضد جذب کننده مفصلی Bisphosphonates

B. تعدیل کننده های انتخابی آخذة استروجن

- سويه های پائين استروجن پس از قطع عادت ماهوار سبب تکثير و فعال شدن Osteoclastها شده و کتله عظمی میتواند سريعاً سقوط نماید. تعویض استروجن در وقایه از ضیاع عظمی پس از قطع طمث موثریت دارد. گرچه استروجن خطر کانسر اندومتريوم (زمانیکه بدون یک Progestin درخانم ها با رحم غير حامله شده توصیه شود) کانسر ثديوی، stroke، ترومبو امبوليزم وریدی و اختلالات اکليلی را افزایش میدهد. بنابراین در osteoporosis منحيث تداوی وقایوی ابتدائی بعد از این کاربرد ندارد.

- Raloxifene از جمله تعدیل کننده مجوز اخذة استروجن در وقایه و تداوی Osteoporosis است. بالای عظام اثرات مشابه به استروجن داشته و بالای نسج ثديوی و اندومتريوم اثرات انتاگونست استروجن دارد. این دوا در صورت عدم تحمل bisphosphonates در خانم های Post menopausal Osteoporosis دواي بدیل است.

- Raloxifene سبب افزایش کثافت عظمی بدون افزایش خطر کانسر اندومتريوم میشود. علاوهً این دوا سبب کاهش خطر کانسر تهاجمی ثديوی شده و همچنان سبب کاهش کولسترول کلی LDL میشود. عوارض جانبی شامل Hot flashes، درد پاها و خطر ترومبوامبوليزم مشابه به استروجن است.

C. Calcitonin

- Salmon calcitonin بخاطر تداوی Osteoporosis در خانم های که حداقل پنج سال از قطع عادت ماهوارشان گذشته باشد، استطباب دارد. این دوا سبب کاهش جذب عظمی میشود، اما

فارماکولوژی

نسبت به bisphosphonateها کمتر موثریت دارد. خصوصیت
 بالخاصه Calcitonin عبارت از پرطرف ساختن درد مترافقی یا
کسرهای Osteoporotic است. بنابراین Calcitonin ممکن است
 در مریضان که اخیراً دچار کسر فقری شده اند، موثر باشند.

● Calcitonin بشکل مستحضرات داخل انفی و زرقی وجود دارد، اما
 مستحضرات زرقی آن در تداوی Osteoporosis نادراً کاربرد دارد.
 عوارض جانبی معمول داخل انفی شامل Rhinitis و سایر عوارض
 انفی است. مقاومت در مقابل Calcitonin در مصرف دراز مدت
 در بیماری Paget دیده میشود. به علت افزایش خطر سرطانها، این
 دوا باید برای مریضان مورد استفاده قرار گیرد که نمی توانند سایر
 دواهای مستعمل در Osteoporosis را تحمل نمایند.

D. Denosumab

● Denosumab یک انتی بادی monoclonal است که فعال کننده
 اخذه فکتور هستوی Kappa B ligand را هدف قرار داده، مانع
 تشکل و عملکرد Osteoclastها میشود.

● Denosumab در تداوی Postmenopausal osteoporosis در
 خانم های با خطر بلند کسرهای استطبیب دارد. این دوا از طریق
 زرق تحت الجلدی هر 6 ماه بعد استفاده میشود. این دوا باخطر
 بلند انتانات، عکس العمل های جلدی، Osteonecrosis فک،
 Hypocalcemia و کسرهای غیر وصفی همراه است. این دوا باید
 برای خانم های با خطر بلند کسرهای آن های که تحمل تداوی
 Osteoporosis را نداشته یا در مقابل آن جواب نمی دهند استفاد
 شود.

.E Teriparatide

- Teriparatide شکل Recombinant هورمون پاراتایراید انسانی است که در تداوی Osteoporosis روزانه از طریق تحت الجلدی توصیه میشود.
- Teriparatide اولین تداوی مجوز در Osteoporosis است که سبب تحریک تشکل عظمی میشود. درحالیکه سایر دواهای Osteoporosis مانع جذب عظام میشود. Teriparatide با تحریک فعالیت Osteoblastها سبب انکشاف تشکل عظمی میشود.
- Teriparatide با ریت بلند Osteosarcoma در موش ها ارتباط داشته است. مصونیت و موثریت این دوا در تداوی بیشتر از 2 سال ارزیابی نشده است.
- Teriparatide باید به مریضان با خطر بلند کسرها و آن های که سایر تداویهای Osteoporosis را تحمل نکرده اند یا موثریت نداشته توصیه شود.

CURATIVE MEDICINE

Telegram : >>> @khu_medical