

مکانیسم اثر داروهای ممانعت کننده ورود کلسیم به داخل سلول درمعالجه آنژین صدری

- ❁ دکتر فریدون بهرامی
- ❁ دکتر جواد حسن زاده
- ❁ دکتر محمد دانش پزوه
- ❁ دکتر منوچهر رزم آرا

داروهای بلوک کننده گیرنده های β و داروهای ضد ورود Ca^{++} نیز از همین راه یعنی کاهش کار قلب مؤثر هستند. داروهایی که گیرنده های β سمپاتیک را بلوک مینمایند مانع تحریک آنها بوسیله کاتکول آمینها میگرددند و در نتیجه آن باعث :
کندی ضربان قلب ، سرعت انقباض ، کم شدن دبی و کار قلب میشوند. حاصل این تغییرات کم شدن مصرف اکسیژن عضله قلب میباشد. این داروها دارای اثرات مخالفی نیز هستند که عبارتند از بالا بردن مقاومت عروق محیطی و کم نمودن فلوی کرونر (۲) که هر دو از عوامل بالا برنده کار قلب میباشد ؛ ولی در مقام مقایسه با اثر کاهش دهنده مصرف اکسیژن ضعیف تر بوده و حاصل این اثرات موافق و مخالف ، پائین آمدن مصرف اکسیژن عضله قلب است. داروهای مورد نظر این مقاله نیز اثر ضد آنژیینی شان بطور کلی شباهت به داروهای بلوک کننده گیرنده های β سمپاتیک دارد. بدین معنی که آنها نیز مصرف اکسیژن عضله قلب را کاهش میدهند ولی مکانیسم اثر آنها با داروهای بلوک کننده β فرق مینماید (هر چند که پاره ای از داروهای بلوک کننده β دارای اثر مانع کننده از ورود کلسیم به سلول نیز هستند).

برای اینکه چگونه اثر این داروها روشن گردد بایستی قبلاً بطور خلاصه نقش یون کلسیم را — که ظاهراً بوسیله آن این داروها اثر خود را مینمایند — یادآوری نمائیم. بنظر میرسد انقباض عضله قلب حاصل اثر دو پروتئین انقباضی (آکتین میوزین) بر یکدیگر است. این انقباض احتیاج به انرژی دارد که از طریق A.T.P در دسترس پروتئینها قرار میگیرد و سلول برای ایجاد مجدد A.T.P احتیاج بمصرف اکسیژن دارد. اثر آکتین و میوزین بوسیله یک سیستم پروتئینی دیگر (تروپو-

برای بررسی چگونگی اثر این دسته از داروها لازمست ابتدا یادآور شویم که آنژین صدری وقتی بوجود میآید که یک حالت عدم تعادل بین مصرف اکسیژن عضله قلب و خونی که باید آنرا تأمین نماید وجود داشته باشد. در اکثر موارد این عدم تعادل بین عرضه و تقاضا بعلت آنزواسکلروز شریانی کرونر میباشد. تصلب شریانی باعث تنگی با درجات مختلف (تا حد انسداد کامل) بوده و خون — تاحدی که قطر مجرای باقی مانده اجازه میدهد — به عضله قلب میرسد ؛ به آن مقدار که میوکارد به آن احتیاج دارد.

برای مبارزه با این حالت عدم تعادل دو راه وجود دارد :
اول آنکه کاری کرد که خون بیشتری — یعنی آنقدر که تکافوی احتیاجات عضله قلب را بنماید — به آن برسد. برای این منظور از جراحی مستقیم بر روی عروق کرونر استفاده میشود. از نظر دارویی داروهای متسع کننده عروق کرونر بکار برده شده اند ولی ظاهراً این گونه داروها موقعی مؤثر میگرددند که بر روی شریانهای سالم قابل اتساع اثر نمایند ، نه بر روی شریانی که در اثر تصلب امکان چنین عکس العملی را ندارند. واگر اینگونه داروها اثری داشته باشند ، بعلت وجود احتمالی یک حالت اسپاسم الیاف عضلانی صاف جدار شریانی میباشد (۱) ؛ که علاوه بر آنچه به تصلب مربوط است مانعی در مقابل گردش خون ایجاد نمود باشد.

دومین راه مبارزه کم کردن مصرف اکسیژن عضله قلب است. از همین راه است که ظاهراً نیترو گلیسرین اثر معجزه آسای خویش را ظاهر مینماید ؛ بدین ترتیب که با کم نمودن هم Precharge و هم Poste charge باعث تخفیف کار قلب و بدین وسیله مصرف اکسیژن میوکارد میگردد (۲).

کلسیم به سلول در آنها ضعیف تر بوده و تحت الشعاع اثرات دیگر آنها قرار دارد. همانطور که نوشته شد پاره‌ای از β بلوکاها به این دسته تعلق دارند و (۴) مورد نظر ما در اینجا نیستند.

دسته دوم داروهایی هستند که اثر ممانعت کننده آنها از ورود کلسیم به داخل سلول بارز و آشکار است و خواص دیگر آنها را - به عکس دسته قبل - تحت الشعاع خود قرار میدهد. سه دارو را در این دسته میتوان قرارداد.

- پرنیل آمین .
- ورامپامیل .
- نیفیدپین .

ظاهراً نیرومندترین آنها دارویی است که در آخر ذکر گردید؛ این دارو با جلوگیری نمودن از ورود کلسیم به داخل سلول عضلانی، از یکطرف باعث کاهش نیروی انقباض قلب و در نتیجه مصرف اکسیژن قلب میگردد (بدون اینکه پتانسیل Trans cellulaire تغییر یابد) .

از طرف دیگر با اثر نمودن بر روی عضلات صاف جدار عروقی باعث اتساع کرونر و عروق محیطی نیز میشود؛ که از این طریق هم، با کم شدن کار قلب مصرف اکسیژن کاهش مییابد (۵). پس بنظر میرسد که این داروها (بویژه Nifedipine) اثرات مشتقات نیتره و β بلوکاها را - البته آن قسمت از آنها که مربوط به اثر آنها بر دردهای آنژیینی میگردد - باهم دارا هستند. بطور خلاصه داروهایی که مانع ورود کلسیم به سلول میگرددند راه تازه‌ای برای معالجه آنژین صدری باز نموده‌اند که هنوز احتیاج به مطالعه و بررسی دارد. در میان این داروها Nifedipine بسیار امیدوار کننده میباشد و مطالعاتی که تا کنون درباره آن انجام گردیده آنرا در ردیف داروهای مؤثر برای مبارزه با انواع صور بالینی آنژین صدری قرار داده است (۶) .

میوزین + تروپونین) کنترل میگردد . بطوریکه این سیستم کنترل ، در حالت عادی مانع اثر دو پروتئین فوق الذکر بر یکدیگر است (۳) . این اثر باز دارند، در تجاوزت یون کلسیم از میان میرود . امروزه چنین گفته میشود که در اثر تحریک غشاء سلول عضلانی، تغییراتی در نفوذ پذیری آن پدید میآید که یکی از نتایج آن ورود کلسیم به داخل سلول و آزاد شدن کلسیم از مراکز داخل سلولی میباشد (رتیکولم آندوپلاسمیک) . بدین ترتیب یون کلسیم اثر باز دارند پروتئینهای کنترل کننده را خنثی نموده باعث اثر پروتئینهای انقباضی بر یکدیگر و در نتیجه انقباض عضلانی میشود .

کلسیم، عامل وابستگی پدیده الکتریکی تحریک با پدیده مکانیکی انقباض عضلانی است . لازمست یاد آوری گردد که ورود کلسیم به داخل سلول مقارن مرحله دوم منحنی الکتریکی سلول میباشد (پتانسیل ترانس ممبرنر) وابستگی قدرت انقباض سلول عضلانی به وجود کلسیم در محیط اطراف آن بوسیله آزمایش ثابت شده است . بدین ترتیب که نیروی انقباض میوکارد - در محیطی که فاقد یون کلسیم باشد - کاهش مییابد و با افزودن کلسیم قدرت انقباض دوباره بالامیرود . پس بطور خلاصه میتوان چنین نتیجه گرفت که عمل انقباض عضلانی که محتاج به A.T.P است به یون کلسیم وابستگی دارد؛ جلوگیری نسبی از ورود کلسیم به داخل سلول باعث کاهش نیروی انقباض و مصرف A.T.P و در نتیجه مصرف اکسیژن میگردد . این مکانیسم عمومیت داشته و اختصاص به میوکارد ندارد .

با در نظر گرفتن این مختصر به داروهای مورد نظر خود میپردازیم . اثر این داروها چنانکه گفته شد ممانعت از ورود کلسیم به داخل سلول عضلانی است . بطور کلی این داروها را به دو دسته تقسیم مینمایند : دسته اول که اثر بلوک کننده ورود

RESUME

Dans cet article les auteurs ont rappele les bases physiopathologiques et mecanisme d'action des antagonistes de (Ca + +) dans le traitement de l'angine de poitrine.

REFERENCES

- (1) j.r Parrat - effect cliniques et circulat oires des vaso - dilatateurs le concept de vol coronarien. La revue de medecine 1975 - 16 - 34.
- (2) A. Barrillon - a - gerbaux le traitement medical de l'angine, de poitrine La revu du praticien - 1972 - 22 - 4772
- (3) A. M. katz - physiology of the heart 98 - 1977 - Raven Press - New York.
- (4) A - fleckenstein - nifedipine and other ca + + antagonistic pharmacotherapeutic agents - basic cardio vascular effects in coronary hart disease. No-

wel - anti - anginal therapy with adalat 78 - 1975 - bayer.

(5) W. Dobbs and h.j. povalski coronary circulation, angina-pectoris and antianginal agents in cardiovascular pharmacology 461 - 521 Raven Press New York 1977

(6) Masaairo endo and al prinzmetal's variant. Form of angina pectoris re - evaluation of mechanisms Circulation 1975 - 52 - 33 - 37