

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه:

برای دریافت درجه دکتری

موضوع:

بررسی اثرات چنددیورتیک بر روی دهلیز مجرای

خوکچه هندی

براهنمائی:

استادارجمندجناب آقای دکتر عباس پوستنی

نگارش:

معصومه جرجانی

شماره پایان نامه: ۲۵۲۶

سال تحصیلی: ۶۷ - ۱۳۶۶

۱۱۶۳۰

در گریه شمع دست پائی زده ایم

سردار سید و را صدائی زده ایم

در شعر آسمان بیاب سحر

بر قلب ستاره می دوانی زده ایم

تقدیم به :

پیشگاه حق و حقیقت که بدرستی منت این موهبت را

بر من گذاشت .

تقدیم به :

"پدر و مادر فداکارم"

تقدیم به :

استاد ارجمند جناب آقای دکتر عباس پوستی کوهدر

تهیه و تنظیم این رساله مرایاری دادند.

باتشکراز :

اساتیدارجمند جناب آقای دکتر جهانگیری ، جناب آقای
دکتر زرین دست ، جناب آقای دکتر دهپور و نیز جناب
آقای دکتر روشن ضمیر ، رزیدنت محترم بخش فارماکولوژی .
و با تعدیر از راهنماییهای بیدریغشان .

باتشکراز :

سرکار خانم طاهره حسینی نیا و با تقدیر از مساعدتهای
بیدریغ ایشان در انجام تستهای آماری این رساله .

باتشکراز :

جناب آقای با فکر ، سرکار خانم زندیه و سرکار خانم
مافسی و سایر کارکنان بخش فارماکولوژی .

“ فهرست مطالب ”

صفحه	عنوان
۱	مقدمه
	ساختمان قلب در رابطه با عمل آن
۵	سلول میوکارد
۷	قابلیت انقباض
۷	رابطه تحریک و انقباض
۹	حفره های قلبی
۹	پتانسیل عمل
۱۱	هدایت دهلیزی
۱۴	کنترل عصبی قلب
۱۵	مسیر سمپاتیک
۱۷	مسیر پاراسمپاتیک
	کنترل شیمیائی
۱۸	الف - هورمونها
۱۹	ب - گازهای خون
۱۹	تنظیم ذاتی عمل قلب
۲۰	تنظیم خارج قلبی عمل قلب
۲۰	گیرنده های قلبی
۲۳	رسپتورهای α_1 قلب
۲۵	رسپتورهای آدنوزین

صفحه	عنوان
	کا تکولامین ها
۲۶	سا ختمان و خواص فیزیکیوشیمیائی
۲۷	بیوسنتز
۲۹	متابولیسم
۳۰	نقش رسپتور آدرنرژیک در ارتباط با کا تکولامین ها
	دیورتیک ها
۳۲	کلیات
۳۳	عوارض جانبی
۳۴	دستجات مختلف دیورتیک ها
	خواص فارماکولوژیک داروهای مورد مطالعه
	الف - اینداکرینون
۳۵	فرمول و نام شیمیائی
۳۵	رابطه سا ختمان و فعالیت
۳۶	جذب ، پخش و دفع
۳۷	مکانیسم عمل دیورتیکی
۳۹	اثرات اینداکرینون بر روی ترکیب مایعات سلولی
۳۹	مقایسه اثرات اینداکرینون با سایر دیورتیک ها
۳۹	عوارض جانبی
	ب - پروپرانولول
۴۰	سا ختمان شیمیائی و ارتباط آن با فعالیت
۴۰	مکانیسم اثر

صفحہ	عنوان
۴۱	کاربرد درمانی
۴۱	اثرات پروپرانولول بر قلب
۴۲	متابولیزم
۴۲	ج - رزربین
۴۳	د - کوکائین
۴۴	ه - فوروسماید
۴۵	مکانیزم عمل دیورتیکی
۴۵	خواص فارما کولوژیک دیگر
۴۶	اثرات قلبی - عروقی فوروسماید
۴۸	عوارض جانبی
۴۸	و - بومتانید
۴۹	خواص فارما کولوژیک
۵۱	عوارض جانبی
۵۱	ز - ہیدروکلرتیا زید
۵۳	اثرات کارڈیوواسکولار
۵۴	عوارض جانبی
	روش کار عملی
۵۵	الف - آمادہ ساختن دہلیزایزولہ
۵۶	ب - تهیه محلول رینگر لاک
۵۷	ج - داروہا
۵۸	ملاحظات آزمائش

صفحه	عنوان
	محاسبات
۶۰	محاسبات آماری
	نتایج
۶۱	الف - اینداکرینون
۷۳	ب - فوروسماید
۷۸	ج - بومتانید
۸۳	د - هیدروکلرتیازید
۸۸	بحث
۹۰	خلاصه

مقدمه :

=====

یکی از مهمترین عواملی که در جامعه امروزین بشر، جان و سلامت انسانها را به مخاطره انداخته است بیماریهای قلبی عروقی است که بسیار هم شایع میباشد. در کشور ما اولین علت مرگ افراد بالاتر از ۳۵ سال را بیماریهای قلبی عروقی دانسته اند (69) نارسانی احتقانی قلب (Congestive heart Failure, C.H.F) نیز یکی از شایعترین این بیماریهاست. در CHF به علت کم شدن بازده قلبی مقدار جریان پلاسمای کلیه و میزان تصفیه گلو مری کاهش یافته و در نتیجه احتباس آب و نمک و افزایش فشار وریدی و کاپیلری بوجود خواهد آمد که منجر به بروز ادم میشود. بنابراین در درمان CHF پس از مصرف گلیکوزیدهای قلبی میتوان از دیورتیکها بعنوان دومین اقدام درمان دارویی نام برد. پرواضح است که تجویز این ترکیبات به منظور کاهش ادم حاصله از بیماریهای قلبی میباشد.

دیورتیکها ترکیباتی هستند که با جلوگیری از جذب مجدد آب و یونهای مثل سدیم، پتاسیم و... از بخشهای مختلف لوله های کلیوی سبب افزایش دیورز و در نتیجه کاهش ادم میشوند اما در بسیاری موارد این ترکیبات علاوه بر افزایش ادرار و اثر بر کلیه اثرات دیگری نیز از خود نشان داده اند. بعنوان مثال میتوان از اسید اتا کرینیک نام برد که یک دیورتیک لوپ قوی است و از جذب مجدد یونهای سدیم و کلر در شاخه صعودی قوس هنله جلوگیری میکند و نتیجتاً " میزان ادرار را افزایش میدهد. اسید اتا کرینیک (Ethacrynic acid, EA) علاوه بر داشتن خاصیت دیورتیک قادر است با انسداد فسفریلاسیون ATP_{ase} و جلوگیری از تبدیل ADP به ATP آنزیم آدنوزین تری فسفات را مهار کند. از آنجا که

این آنزیم در میکروزومهای سلولهای کلیه پیدا شده است (55) و احتمالاً " در احتباس آب و املاح نیز دخالت دارد ثابت شده که EA ممکن است اثر دیورتیک خود را از طریق مهار آنزیم ATP_{ase} ظاهر سازد. (2) همچنین مشخص شده که EA وازدفران کوچک هندی را منقبض میکند و از آنجا که رزروپین از راه تخلیه ذخائر نوراپی نفرین از این انقباض جلوگیری کرده است ثابت شد انقباض حاصله بعلت آزاد شدن کاتکولامین های داخلی توسط EA بوده است. (31) بعدها نشان داده شد که مصرف مکرر EA موجب ایجاد تاکی فیلاکسی میشود که این تاکی فیلاکسی با اثرات ایباثین داخلی نداشت (70).

ویا از فوروسماید میتوان نام برد که علاوه بر خاصیت دیورتیکی قادر است از طریق آزاد ساختن یک هورمون کلیوی بر روی توشیسیسته عروق خونی اثر گذاشته و وریدها را گشاد کند (26).

همانطور که در ابتدا گفته شد دیورتیکها در کاهش آدام ناشی از نارسائی قلب داروهای پرمصرفی هستند و بدین لحاظ بررسی اثرات اختصاصی آنها بر روی عضله قلب احتمالاً " یافته‌هایی را بدست خواهد داد که میتواند راه گشائی برای درمان بهتر و موثرتر بیماریهای قلبی باشد. در جهت نیل به این مقصود مطالعات بسیاری بر روی اثرات اختصاصی دیورتیکها در عضله قلب انجام شده است بنا بر نتایج حاصله روشن شد که :

- فوروسماید و تیا بوتازید بر روی عضله پاپیلاری ایزوله کوچک هندی اثرات مشخصی نداشتند در حالیکه تریامترن موجب طولانی شدن پتانسیل عمل میشود. در مقادیر بالا میپوراید و تریامترن اریستروز اکستراسیستول بطنی جلوگیری میکنند. (36)

- اثرات فوروسماید و EA در اتصال آبائین به رسپتورونیز Na-K ATP_{ase} فعال شده غشاء سلولهای قلبی مطالعه شد. دیورتیک های مذکور در غلظت های معمولی از اتصال آبائین به غشاء سلول قلب جلوگیری کردند در حالیکه در غلظت های بالا برای اتصال و جایگزینی آبائین وجود دیورتیک ها ضروری بنظر میرسید، همچنین این دیورتیک ها مانع عمل ATP_{ase} شده و از آنجا که پتاسیم از اتصال آبائین و ATP_{ase} فعال شده به رسپتور مانع می کند دیورتیک های که باعث افزایش غلظت پتاسیم میشوند با یستی اثرات سمی آبائین را در پیوند با رسپتور گلیکوزیدی کاهش دهند، بنا بر این بنظر میرسد که دیورتیک های نگهدارنده پتاسیم در آریتمی ناشی از دیژیتالیس بیش از دیورتیک های که موجب هیپوکالمی میشوند، مفید باشند (15).

در ادامه همین مطالعات دیده شد که تریامترن جلوی مسمومیت با ترکیبات دیژیتال را میگیرد، (53)،

- مطالعه بر روی اثر EA بر انقباضات خودبخودی دهلیز جدا شده خوکچه هندی نشان داد EA با غلظت ۲۰۰ میکروگرم / میلی لیتر بطور مشخص موجب افزایش نیروی انقباضی (حدود ۷۱%) و تعداد ضربانات (حدود ۳۲%) میشود. با توجه به اینکه تجویز قبلی پروبرانولول به مقسدار ۲ میکروگرم / میلی لیتر،

جلو اثرات ایسندروتروپیسیم و کرونوتروپیسیم EA را گرفته است و مشاهده اینکه تزریق داخل صفاقی رزربین به مقدار ۵ میلیگرم / کیلوگرم ۲۴ ساعت قبل به حیوان موجب عدم بروز اثرات EA شده است، میتوان نتیجه گرفت تغییرات ناشی از EA در دهلیز خوکچه هندی مربوط به آزاد کردن کاتکولامین های داخلی قلب است. (45)

– پدیده تاکی فیلاکسی نسبت به EA بر روی دهلیز جدا شده خوگچه

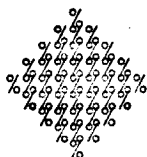
هندی نیز مشاهده شده است. (30)

مطالعات زیادی بر روی اثرات قلبی دیورتیک ها انجام شده است که ذکر نتایج تمامی آنها در این مختصر نمی گنجد و ما در اینجا تنها اشاره ای به مسئله داشتیم.

تحقیقات انجام شده در جهت تهیه و گردآوری این رساله نیز تلاشی

بوده است در جهت گشودن روزنه ای دیگر به سوی دنیای ناشناخته این مهم.

" والسلام "



ساختمان قلب در رابطه با عمل آن

سلول میوکارد :

عضله قلب از تعدادی رشته‌های عضلانی تشکیل شده که قطراین رشته‌ها ۱۰-۱۰۰ میکرون بوده و اغلب در سرتا سر طول عضله کشیده شده‌اند. هر رشته عضلانی حاوی چند صد تا چندین هزار میوفیبریل میباشد (تصویر شماره ۱) هر یک از میوفیبریلها بنوبه خود دارای ۲۵۰۰ رشته میوزین و اکتین - تروپو- میوزین میباشد که پهلوی یکدیگر قرار گرفته‌اند، این رشته‌ها مولکولهای درشت پروتئینی هستند که مسئول انقباض عضله میباشند (تصویر ۱) در زیر میکروسکوپ معمولی عضله قلب بصورت نمای مخطط عرضی میباشد، به همین دلیل عضله قلب را جزء عضلات مخطط محسوب میکنند.

نوارهای روشنی رشته‌های عضلانی مخطط نسبت به نور پلاریزه ایزوتروپ بوده و به نام نوارهای I معروفند. نوارهای تیره نسبت به نور پلاریزه غیر ایزوتروپ بوده و به نام نوارهای A نامیده میشوند. مجموع یک نوار A و یک نوار I را یک سارکومر میگویند که طول آن حدود ۲ میکرون است. هر فیبریل از چندین سارکومر تشکیل شده است همچنین یک منطقه H در وسط نوار A دیده میشود که محل قرار گرفتن فیلامانهای میوزین و اکتین - تروپو میوزین در میوفیبریل میباشد و نمای نگر این است که نوارهای A اصولاً مجموعه‌ای از فیلامانهای میوزین بوده و نوارهای I از فیلامانهای اکتین تشکیل شده، ولی فیلامان اکتین داخل نوار A نمیشود و یک غشاء باریک Z از وسط نوار I عبور میکند که از یک فیبریل به فیبریل دیگر امتداد یافته و آنها را به یکدیگر وصل میکند. (تصویر ۲).

بک اختلاف با رز در شکل ظاهری عضله قلب و در رابطه اسکلتی و جرد اسکلت