

# اثرات قلبی - عروقی نوسکاپین، آکالوئید ضد سرفه تریاک

## چکیده

زمینه و هدف: نوسکاپین، یک آکالوئید فتالید ایزوکینولینی با اثرات شناخته شده ضد سرفه می‌باشد. در سال‌های اخیر بعضی اثرات فارماکولوژیکی دیگر به همراه کاربردهای بالقوه جدید بالینی برای این دارو پیشنهاد شده است. از آنجا که هیچ اطلاعاتی درباره اثرات قلبی-عروقی نوسکاپین در دست نیست، مطالعه حاضر به منظور بررسی اثرات قلبی-عروقی این دارو انجام گرفت.

روش کار: در یک مطالعه تجربی (Experimental)، تأثیر غلظت‌های بالارونده نوسکاپین بر تونوس عروقی در آئورت مجزای موش سفید صحرایی سالم و بر قدرت انقباض و تعداد ضربان قلب در دهلیز مجزای خوکچه هندی سالم در حمام بافت (Organ bath technique) مورد بررسی قرار گرفت. همچنین، در یک مطالعه مداخله‌ای (Interventional)، فشار خون سیستولیک موش‌های سفید صحرایی سالم پس از تزریق داخل صفاقی دوزهای مختلف نوسکاپین (۱، ۲، ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم) با استفاده از کاف دمی (Tail-cuff method) اندازه‌گیری شد. علاوه بر این، در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده، متقاطع، دو سو کور و کنترل شده با پلاسبو اثر دوزهای مرسوم ضد سرفه نوسکاپین (۱۵ میلی‌گرم خوراکی، سه بار در روز) بر فشار خون و تعداد نبض ۲۴ داوطلب سالم مورد ارزیابی قرار گرفت. برای مقایسه میانگین‌ها از آزمون‌های آماری Student's t-test و ANOVA استفاده گردید.

یافته‌ها: (۱) غلظت‌های بالای نوسکاپین، حلقه‌های دارای آندوتلیوم آئورت را متسع کرد. پاسخ متسع‌کنندگی آئورت به نوسکاپین در حضور یک مهارکننده آنزیم سیکلواکسیژناز (ایندومتاسین  $10^{-5}$  مولار) و یا یک مهارکننده آنزیم نیتریک اکسید سنتاز (L-NMMA  $10^{-5} \times 2$  مولار) به طور معنی‌داری کاهش یافت. (۲) قدرت انقباض دهلیز با غلظت‌های بالارونده نوسکاپین (به خصوص در غلظت‌های بالاتر) افزایش یافت، درحالی‌که تعداد ضربان خودبخودی با همین غلظت‌ها کاهش یافت. (۳) فشار خون سیستولیک موش‌های سفید صحرایی سالم به دنبال تزریق داخل صفاقی دوزهای مختلف نوسکاپین تغییری نکرد. (۴) دوز ضد سرفه نوسکاپین بر روی فشار خون و تعداد نبض داوطلبین سالم در وضعیت نشسته و خوابیده تأثیری نداشت.

نتیجه‌گیری: غلظت‌های بالای نوسکاپین باعث واژودیلاتاسیون مستقیم آئورت مجزای موش صحرایی شد. حداقل بخشی از این اتساع وابسته به مسیر نیتریک اکساید و نیز مسیر سیکلواکسیژناز بود. همچنین، غلظت‌های بالای نوسکاپین اثرات اینوتروپیک مثبت و کرونوتروپیک منفی در دهلیز مجزای خوکچه هندی ایجاد کرد. علاوه بر این، نوسکاپین بر فشار خون حیوانات یا داوطلبین سالم تأثیری نداشت، اگرچه مطالعه اثر دارو بر فشار خون در شرایط پاتولوژیک مانند پرفشاری خون در مطالعات آتی ضروری به نظر می‌رسد.

کلیدواژه‌ها: ۱-نوسکاپین ۲-فشار خون ۳-آئورت موش صحرایی ۴-دهلیز خوکچه هندی

تاریخ دریافت: ۸۷/۱۰/۱۱، تاریخ پذیرش: ۸۹/۳/۱۲

## مقدمه

نوسکاپین، یک آکالوئید فتالید ایزوکینولین است که از شیره تریاک به دست می‌آید و فاقد اثرات ضد درد، تسکین‌دهنده، تضعیف تنفس، سرخوشی آور و وابستگی‌زا می‌باشد.<sup>(۱)</sup> از دهه ۱۹۵۰ میلادی این دارو به خاطر اثرات ضد سرفه مورد استفاده بالینی قرار می‌گرفته است.<sup>(۲)</sup> در سال‌های اخیر خواص فارماکولوژیک دیگری نیز

بخشی از این مقاله خلاصه‌ای است از پایان‌نامه دکتر مجید چالیان جهت دریافت درجه دکترای عمومی با راهنمایی دکتر مسعود محمودیان و مشاوره دکتر معصومه شفیعی و دکتر احمد مورکی، سال ۱۳۸۵ و بخشی دیگر حاصل طرح تحقیقاتی مصوب دکتر معصومه شفیعی با کد ۱۵۴۵ است. این مطالعه تحت حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شده است.

(I) دانشیار و متخصص فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات دارویی رازی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی ایران، تهران، ایران  
(II) پزشک عمومی، گروه فارماکولوژی، گروه داخلی، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی ایران، تهران، ایران  
(III) استاد و فوق تخصص نفرولوژی، گروه داخلی، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی ایران، تهران، ایران  
(IV) داروساز و دانشجوی PhD فارماکولوژی، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات دارویی رازی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی ایران، تهران، ایران  
(V) داروساز، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات دارویی رازی، دانشگاه علوم پزشکی ایران و خدمات بهداشتی-درمانی، تهران، ایران  
(VI) کارشناس بیولوژی، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات دارویی رازی، دانشگاه علوم پزشکی ایران و خدمات بهداشتی-درمانی، تهران، ایران  
(VII) استاد و متخصص فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات دارویی رازی، تقاطع بزرگراه‌های شهید همت و چمران، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی ایران، تهران، ایران (\*مؤلف مسؤل)

عروقی نوسکاپین بر بافت مجزا، و نیز اثر تجویز دوزهای منفرد آن بر فشار خون حیوانات و اثر تجویز دوره کوتاه مدت این دارو بر فشار خون داوطلبین سالم مورد ارزیابی قرار گرفت.

## روش کار

### ۱- اثر نوسکاپین بر آئورت مجزای موش صحرایی سالم

در یک مطالعه تجربی (Experimental)، ۵ موش صحرایی نر یا ماده از نژاد Sprague-Dawley با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم پس از بیهوشی با کلروفورم با قطع کاروتید کشته شدند. به سرعت قفسه سینه باز شد و آئورت سینه‌ای موش صحرایی بیرون آورده و در محلول کربس دارای دمای اتاق که با مخلوط ۹۵٪ O<sub>2</sub> و ۵٪ CO<sub>2</sub> حباب دهی می‌شد، قرار گرفت. آئورت به سرعت از بافت‌های همبند و چربی اطراف پاک شد و سپس به قطعات حدود ۳ میلی متر تقسیم گردید. حلقه‌های آئورت به کمک سیم پلاتین به شکل L از یک سر به قلاب شیشه‌ای و از سر دیگر، پس از منتقل شدن به حمام بافت حاوی محلول کربس C ۳۷°، به ترانس دیوسر ایزومتریک متصل شدند. در حمام بافت، محلول کربس به طور مداوم با مخلوط ۹۵٪ O<sub>2</sub> و ۵٪ CO<sub>2</sub> حباب دهی می‌شد. کشش استراحت اعمال شده برای آئورت ۱ گرم بود. حدود یک ساعت به بافت فرصت داده می‌شد تا به وضعیت ثابت برسد و در این فاصله هر ده دقیقه یک بار محلول فیزیولوژیک داخل حمام بافت تعویض می‌شد. تغییرات تونوس آئورت بر روی یک فیزیوگراف مدل Beckman R612 ثبت می‌گردید.

منحنی غلظت-پاسخ نوسکاپین با استفاده از غلظت‌های بالارونده تجمعی (۱۰<sup>-۷</sup> تا ۱۰<sup>-۴</sup> مولار) از این دارو در حلقه‌های آئورت منقبض شده با فنیل افرین (۱۰<sup>-۶</sup> مولار) به دست آمد. برای روشن شدن نقش احتمالی مسیر سیکلواکسیژناز (Cyclooxygenase-COX) // پروستاگلاندین و مسیر آنزیم نیتریک اکساید سنتاز

برای نوسکاپین پیشنهاد شد: از جمله القاءکننده آپوپتوز در بعضی از رده‌های سلولی و توقف رشد سلول‌های تومور.<sup>(۴)</sup> همچنین نشان داده شده است که نوسکاپین می‌تواند اثرات برادی کینین را در آزمایش‌های برون تنی (in vitro) و درون تنی (in vivo) مهار نماید. از جمله به عنوان یک آنتاگونیست غیر رقابتی، اثر برادی کینین را در ایجاد انقباض در ایلئوم مجزای خوکیه هندی مهار کرده است.<sup>(۵)</sup> همچنین نشان داده شده است که باعث کاهش آسیب و ادم مغزی ناشی از ایسکمی در نوزاد موش صحرایی<sup>(۶)</sup> و نیز در بیماران مبتلا به سکته مغزی<sup>(۷)</sup> و کاهش مرگ و میر آنان شده است.

در مطالعه دیگری، نوسکاپین سرفه ایجاد شده توسط انالاپریل و FR190997 (یک آگونیست غیر پپتیدی گیرنده B<sub>2</sub> برادی کینین) را درخوکیه هندی سرکوب نمود، درحالی‌که این سرفه با نالوکسون (یک آنتاگونیست اختصاصی گیرنده اوپیویدی) بهبود پیدا نکرد.<sup>(۸)</sup> این یافته نشان داد که اثرات ضد سرفه نوسکاپین از طریق گیرنده‌های اوپیویدی واسطه‌گری نمی‌شود.

از آنجا که تجمع برادی کینین به عنوان مکانیسم مهم ایجاد سرفه با داروهای مهارکننده ACE عنوان شده است<sup>(۹)</sup>، مهار برادی کینین به عنوان مکانیسم اثر ضد سرفه نوسکاپین پیشنهاد شد.<sup>(۸)</sup> در مطالعه‌ای که توسط مورکی و همکاران<sup>(۱۰)</sup> انجام شد، در ۹۰٪ از بیماران مبتلا به پرفشاری خون، نوسکاپین سرفه ناشی از مصرف مهارکننده‌های ACE را سرکوب کرد. نکته جالب آن که در تعدادی از این بیماران، با تجویز نوسکاپین دوز کمتری از داروهای ضد فشار خون مورد نیاز واقع شد.

از آنجا که مشاهده اخیر، احتمال تأثیر نوسکاپین را بر فشار خون به ذهن متبادر می‌ساخت و نیز به علت آن که کاربردهای جدید این دارو<sup>(۱۱)</sup>، شناخت همه جانبه اثرات فارماکولوژیک آن را ضروری می‌نمود و از طرفی هیچ گونه اطلاعاتی درباره اثرات قلبی-عروقی این دارو در دسترس نبود، در مطالعه حاضر اثرات مستقیم قلبی و

مورد ارزیابی قرار گرفت. در یک گروه هفت تایی از موش‌های صحرایی (گروه کنترل) نیز تنها حامل نوسکاپین تزریق شد. نتایج گروه‌های آزمایش با گروه کنترل مقایسه گردید. به عنوان گروه کنترل مثبت، در یک گروه هفت تایی دیگر از موش‌های سفید صحرایی یک دوز خوراکی ایزوسورباید دی نیترات (۱۰۰ mg/kg) استفاده شد.

#### ۴- اثر نوسکاپین بر فشار خون داوطلبین سالم

در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده، متقاطع، دو سو کور و کنترل شده با پلاسبو اثر دوزهای مرسوم ضد سرفه نوسکاپین (۱۵ میلی‌گرم خوراکی، سه بار در روز به مدت ۳ روز) بر فشار خون و تعداد نبض ۲۴ داوطلب مرد سالم با میانگین سنی ۶/۱±۲۳ سال مورد ارزیابی قرار گرفت.

داوطلبین، دارای یافته‌های طبیعی در معاینه فیزیکی و نتایج آزمایش‌های بالینی بودند. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: کشیدن سیگار در شش ماه گذشته، شاخص توده بدنی < ۳۰ کیلوگرم / مترمربع، شواهدی از بیماری قلبی بر اساس تاریخچه، معاینه فیزیکی و الکتروکاردیوگرام، دیابت، فشار خون < ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه، مصرف داروهای ضد فشار خون یا هر داروی دیگر، و کلسترول تام < ۷/۵ میلی‌مول در لیتر. داوطلبین، فرم موافقت نامه کتبی را امضاء نمودند. پروتکل آزمایش از نظر ملاحظات اخلاقی توسط معاونت تحقیقات و فن آوری دانشگاه به تصویب رسید.

در طول دوره سه روزه آزمایش از داوطلبین خواسته شد رژیم غذایی معمول خود را ادامه دهند، مصرف چای خود را محدود کنند (یک تا دو فنجان در روز)، از مصرف مکمل‌های آنتی‌اکسیدان، داروهای OTC، انجام ورزش شدید و نوشیدن فرآورده‌های حاوی الکل خودداری کنند.

در مرحله اول آزمایش، داوطلبین به طور تصادفی به

(Nitric Oxide Synthase-NOS) / نیتریک اکساید در پاسخ ناشی از نوسکاپین، منحنی غلظت-پاسخ برای نوسکاپین در حضور ایندومتاسین (یک مهارکننده COX) ( $10^{-6}$  مولار) و L-NMMA یا (N<sup>G</sup>-monomethyl- arginine) (یک مهارکننده آنزیم NOS) نیز به دست آمد.

#### ۲- اثرات اینوتروپیک و کرونتروپیک نوسکاپین در

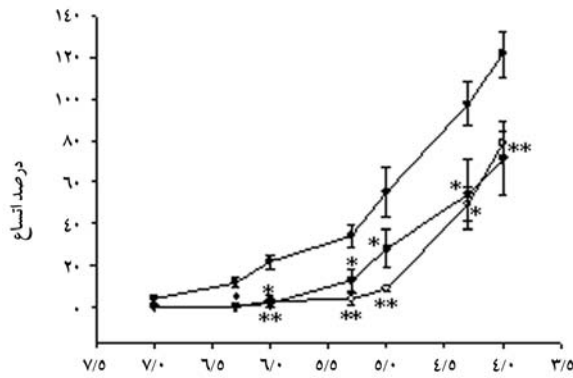
##### دهلیز مجزای خوکچه هندی سالم

باز هم در یک مطالعه تجربی (Experimental)، ۹ خوکچه هندی سالم نر یا ماده با وزن تقریبی ۳۰۰ تا ۵۰۰ گرم پس از بیهوش شدن توسط کلروفورم با قطع کاروتید کشته شدند. بلافاصله قلب بیرون آورده شد و در محلول کربس قرار گرفت. بعد از جدا کردن عروق خونی اضافی و بطن‌ها، دهلیز مجزا که شامل دهلیز چپ و راست و گره SA بود، در داخل حمام بافت حاوی محلول کربس C که با مخلوط ۹۵٪ O<sub>2</sub> و ۵٪ CO<sub>2</sub> حباب دهی می‌شد، قرار گرفت.

تغییرات کرونتروپیک و اینوتروپیک تحت کشش استراحت معادل ۰/۵ گرم به وسیله یک ترانس دیوسر ایزومتریک بر روی فیزیوگراف مدل Beckman R612 ثبت می‌شد. برای یک ساعت به بافت اجازه داده می‌شد تا به وضعیت ثابت برسد و در طول این مدت هر ۱۵ دقیقه سرم داخل حمام بافت تعویض می‌گردید. بعد از اتمام این مدت، غلظت‌های بالارونده نوسکاپین ( $10^{-4}$  -  $10^{-9}$  مولار) به صورت تجمعی به حمام بافت اضافه شد.

#### ۳- اثر نوسکاپین بر فشار خون موش‌های صحرایی سالم

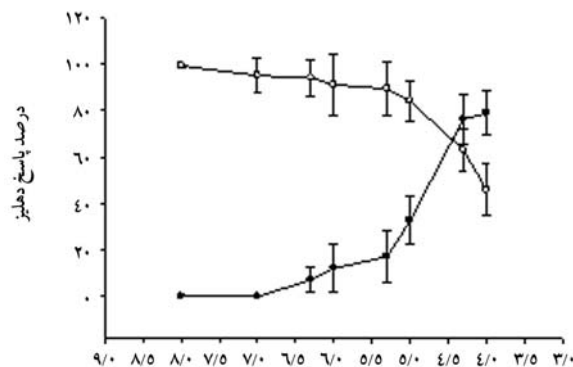
در یک مطالعه مداخله‌ای (Interventional) و با استفاده از روش غیر تهاجمی Power Lab NIBP (روش کاف دمی Tail cuff)، فشار خون سیستولیک ۴ گروه هفت تایی از موش‌های صحرایی سالم هوشیار با وزن تقریبی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم، قبل و بعد از تزریق داخل صفاقی دوزهای ۰/۵، ۱، ۲ و ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم نوسکاپین



لگاریتم معکوس غلظت نوسکاپین (مولار)

شکل شماره ۱- منحنی غلظت- پاسخ برای نوسکاپین به تنهایی (●) و در حضور L-NMMA با غلظت  $2 \times 10^{-4}$  مولار (▼) و یا ایندومتاسین با غلظت  $10^{-6}$  مولار (○) در حلقه‌های آئورت با آندوتلیوم موش صحرایی سالم. هر نقطه نشانگر میانگین  $\pm$  خطای معیار به دست آمده از آزمایش بر روی ۵ حیوان است ( $p > 0.05$ ,  $***p > 0.01$ ) در مقایسه با پاسخ به همان غلظت از نوسکاپین به تنهایی)

اما غلظت‌های تجمعی نوسکاپین ( $10^{-8}$  تا  $10^{-4}$  مولار) قدرت انقباضی دهلیز را افزایش و تعداد ضربان‌های خودبخودی دهلیز را کاهش داد (شکل شماره ۲). این اثرات در غلظت‌های بالاتر قابل توجه‌تر بود.



لگاریتم معکوس غلظت نوسکاپین (مولار)

شکل شماره ۲- منحنی‌های غلظت- پاسخ برای اثرات اینوتروپیک (●) و کروئوتروپیک (○) نوسکاپین در دهلیز مجرای دارای انقباضات خودبخودی کوچک هندی سالم. هر نقطه نشانگر میانگین  $\pm$  خطای معیار به دست آمده از آزمایش بر روی ۹ حیوان است.

شکل شماره ۳ نیز فشار خون سیستولیک موش‌های صحرایی سالم را قبل و بعد از تزریق داخل صفاقی چهار دوز نوسکاپین ( $0.5$ ,  $1$ ,  $2$  و  $3$  میلی‌گرم بر کیلوگرم) و در

دو گروه آزمایش و پلاسیبو تقسیم شدند. به گروه آزمایش به مدت ۳ روز ۱۵ میلی‌گرم قرص خوراکی نوسکاپین (سه بار در روز) و به گروه دوم نیز پلاسیبو تجویز شد. تعداد نبض و فشار خون داوطلبین، پیش از مصرف دوز اول (به عنوان مقادیر پایه) و سپس ساعت ۳ بعد از ظهر (۲ ساعت پس از صرف غذا) در روز اول، دوم و سوم اندازه‌گیری شد.<sup>(۱۲)</sup> اندازه‌گیری فشار خون و تعداد نبض، پس از ده دقیقه استراحت در حال خوابیده و نشسته، دو بار به فاصله پنج دقیقه انجام گردید. پس از یک دوره دو هفته‌ای خالی از دارو، گروه آزمایش و پلاسیبو جای خود را عوض کردند.

## ۵- داروها

نوسکاپین از داروسازی البرز دارو، فنیل آفرین هیدروکلراید و استیل کولین بروماید از شرکت مرک، ایندومتاسین از شرکت داروپخش و L-NMMA از سیگما خریداری شد.

## تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار ارائه شدند و میانگین نتایج با استفاده از آزمون آماری Student's t-test و ANOVA مقایسه شدند. مقادیر  $p < 0.05$  دلیل بر معنی‌دار بودن اختلاف بین میانگین‌ها تلقی شد.

## یافته‌ها

شکل شماره ۱ منحنی غلظت- پاسخ را برای غلظت‌های تجمعی نوسکاپین ( $10^{-7}$  تا  $10^{-4}$  مولار) به تنهایی و در حضور ایندومتاسین ( $10^{-6}$  مولار) و یا L-NMMA ( $10^{-4}$  مولار) در حلقه‌های آئورت با آندوتلیوم منقبض شده با فنیل آفرین ( $10^{-6}$  مولار) نشان می‌دهد. کاهش معنی‌داری در پاسخ متسع‌کننده نوسکاپین در حضور این مهارکننده‌ها ایجاد شد. نوسکاپین به تنهایی بر تونوس حلقه‌های مجرای آئورت دارای آندوتلیوم تغییری ایجاد نکرد.

**جدول شماره ۲-** فشار خون داوطلبین سالم (در وضعیت نشسته) تحت تجویز نوسکاپین و پلاسبو. اطلاعات به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شده است.

روز سوم	روز دوم	روز اول	میزان پایه	فشار خون (mmHg)
۱۱۸ $\pm$ ۱۳	۱۲۰ $\pm$ ۱۳	۱۱۶ $\pm$ ۱۱	۱۲۲ $\pm$ ۹	سیستولیک گروه پلاسبو (n=۱۲)
۷۲ $\pm$ ۱۲	۷۳ $\pm$ ۱۱	۷۲ $\pm$ ۱۳	۷۳ $\pm$ ۸	دیاستولیک
۱۱۹ $\pm$ ۱۳	۱۲۴ $\pm$ ۱۳	۱۱۹ $\pm$ ۱۶	۱۲۲ $\pm$ ۹	سیستولیک گروه نوسکاپین (n=۱۲)
۷۴ $\pm$ ۱۰	۷۶ $\pm$ ۱۰	۷۵ $\pm$ ۸	۷۳ $\pm$ ۸	دیاستولیک
NS	NS	NS	----	تفاوت آماری

NS: عدم وجود تفاوت معنی دار (Non-Significant); p value < ۰/۰۵

**جدول شماره ۳-** تعداد نبض داوطلبین سالم (در وضعیت نشسته و خوابیده) تحت تجویز نوسکاپین و پلاسبو. اطلاعات به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شده است.

روز سوم	روز دوم	روز اول	میزان پایه	تعداد نبض در دقیقه
۶۸ $\pm$ ۸	۷۰ $\pm$ ۷	۶۶ $\pm$ ۷	۶۹ $\pm$ ۹	خوابیده گروه پلاسبو (n=۱۲)
۷۳ $\pm$ ۷	۷۴ $\pm$ ۷	۷۱ $\pm$ ۷	۷۱ $\pm$ ۱۰	نشسته
۶۹ $\pm$ ۷	۶۸ $\pm$ ۶	۶۷ $\pm$ ۵	۶۹ $\pm$ ۷	خوابیده گروه نوسکاپین (n=۱۲)
۷۴ $\pm$ ۷	۷۴ $\pm$ ۷	۷۱ $\pm$ ۸	۷۱ $\pm$ ۱۰	نشسته
NS	NS	NS	----	تفاوت آماری

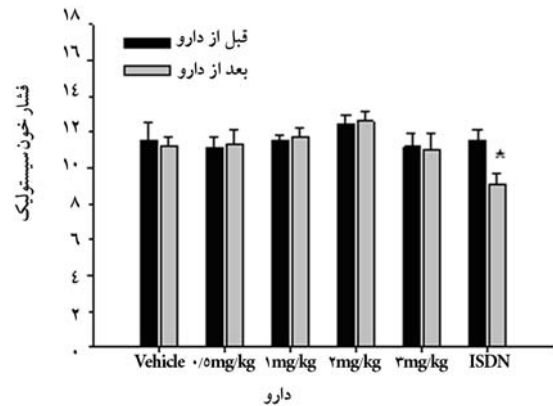
NS: عدم وجود تفاوت معنی دار (Non-Significant); p value > ۰/۰۵

### بحث و نتیجه گیری

با توجه به کاربردهای بالقوه‌ای که برای نوسکاپین پیشنهاد شده است آگاهی از اثرات قلبی-عروقی این دارو حائز اهمیت می باشد.

نتایج حاصل از بررسی حاضر نشان داد که نوسکاپین در غلظت‌های بالا به طور مستقیم اثرات گشادکنندگی عروقی دارد. این اثر نوسکاپین در حلقه‌های مجزای آنورت موش صحرایی سالم توسط یک مهارکننده مسیر NOS/نیتریک اکساید (ایندومتاسین) و یک مهارکننده مسیر COX/پروستاگلاندین (L-NMMA) به طور معنی داری کاهش یافت. این نتایج حاکی از آن است که حداقل بخشی از اتساع ناشی از نوسکاپین در حلقه‌های مجزای آنورت موش صحرایی وابسته به

مقایسه با گروه کنترل نشان می دهد. نوسکاپین در دوزهای مورد آزمایش فشار خون سیستولیک موش‌های صحرایی را تغییر نداد.



**شکل شماره ۳-** فشار خون سیستولیک موش‌های صحرایی سالم قبل و بعد از تجویز داخل صفاقی غلظت‌های مختلف نوسکاپین (۱، ۲، ۳ و ۵/۰، ۲، ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) که با تزریق داخل صفاقی ایزوسورباید دی نترات (ISDN) به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و تزریق حامل نوسکاپین مقایسه شده است (۰/۰۵ > p). هر میانگین از اندازه‌گیری فشار خون ۷ حیوان به دست آمده است.

فشار خون سیستولیک و دیاستولیک داوطلبین سالم در دو گروه دارو و پلاسبو در وضعیت خوابیده (جدول شماره ۱) و نشسته (جدول شماره ۲) نشان داده شده است. تعداد نبض داوطلبین نیز در دو گروه دارو و پلاسبو در دو وضعیت خوابیده و نشسته تفاوت معنی داری نداشت (جدول شماره ۳).

**جدول شماره ۱-** فشار خون داوطلبین سالم (در وضعیت خوابیده) تحت تجویز نوسکاپین و پلاسبو. اطلاعات به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شده است.

روز سوم	روز دوم	روز اول	میزان پایه	فشار خون (mmHg)
۱۲۱ $\pm$ ۱۳	۱۲۱ $\pm$ ۱۲	۱۲۰ $\pm$ ۱۱	۱۲۳ $\pm$ ۸	سیستولیک گروه پلاسبو (n=۱۲)
۶۷ $\pm$ ۱۴	۶۸ $\pm$ ۱۲	۷۰ $\pm$ ۱۳	۷۳ $\pm$ ۹	دیاستولیک
۱۲۳ $\pm$ ۱۱	۱۲۴ $\pm$ ۱۲	۱۲۱ $\pm$ ۱۵	۱۲۳ $\pm$ ۸	سیستولیک گروه نوسکاپین (n=۱۲)
۷۰ $\pm$ ۱۱	۷۲ $\pm$ ۱۰	۷۲ $\pm$ ۷	۷۳ $\pm$ ۹	دیاستولیک
NS	NS	NS	----	تفاوت آماری

NS: عدم وجود تفاوت معنی دار (Non-Significant); p value < ۰/۰۵

مسیرهای COX و NO می‌باشد.

همچنین نتایج این مطالعه نشان داد که نوسکاپین در دهلیز مجزای دارای انقباضات خودبخودی کوچک‌هندی سالم، اثرات اینوتروپیک مثبت و کرونوتروپیک منفی ایجاد می‌کند.

مطالعه بر روی اثرات احتمالی نوسکاپین بر روی فشار خون نیز، هم بر روی موش‌های صحرایی سالم و هم بر روی داوطلبین سالم انسانی صورت گرفت. دوزهای منفرد داخل صفاقی این دارو در موش‌های صحرایی سالم فشار خون سیستولیک این حیوانات را تغییر نداد. همچنین تجویز کوتاه مدت دوز مرسوم ضد سرفه (برای یک دوره ۳ روزه) نوسکاپین در داوطلبین سالم تغییری در فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و تعداد نبض ایجاد نکرد.

اما چگونه ممکن است با وجود داشتن اثرات وازودیلاتوری و اثرات اینوتروپیک و کرونوتروپیک، نوسکاپین فشار خون را تغییر ندهد. با توجه به منحنی‌های پاسخ به غلظت نوسکاپین که در این مطالعه به دست آمد، اثرات متسع‌کنندگی دارو در آنورت مجزای موش صحرایی و نیز اثرات اینوتروپیک و کرونوتروپیک این دارو در دهلیز مجزای کوچک‌هندی در غلظت‌های بالا (بالا‌تر از  $10^{-6}$  مولار) قابل توجه بود.

به نظر می‌رسد که غلظت‌های خونی نوسکاپین که در آزمایش‌های درون تنی (در موش‌های صحرایی و داوطلبین انسانی سالم) برای مطالعه تأثیر دارو بر فشار خون در این مطالعه به دست آمدند، آن قدر بالا نبوده‌اند، تا اثر قابل توجهی بر روی تونوس عروق و کار قلب ایجاد کنند؛ چرا که تغییری در فشار خون حیوانات و داوطلبین سالم و نیز تعداد نبض داوطلبین انسانی ایجاد نکرده‌اند. در یک گزارش قبلی، پس از تجویز یک دوز خوراکی ۱۵۰ میلی‌گرمی نوسکاپین به پنج داوطلب سالم که به طور تصادفی انتخاب شده بودند، اوج غلظت خونی اندازه‌گیری شده به طور میانگین ۰/۲۷ میکروگرم در

میلی لیتر (حدود  $10^{-7} \times 6/5$  مولار) بوده است.<sup>(۱۳)</sup>

بنابراین احتمالاً دوزاژ مرسوم نوسکاپین (۱۰mg-tid) که در مطالعه حاضر بر روی داوطلبین سالم مورد استفاده قرار گرفت، غلظت‌های خونی به مراتب پایین تری ایجاد کرده و به همین دلیل اثر قابل توجهی بر روی قطر عروق و فعالیت قلب نداشته است. علاوه بر این، حتی دوزهای داخل صفاقی نوسکاپین در موش‌های صحرایی نیز هر چند مقادیری بالاتر از دوزاژ مرسوم داشتند (۰/۵، ۱، ۲ و ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، قادر به ایجاد تغییر در فشار خون نبودند. این نکته نیز حاکی از نرسیدن غلظت‌های خونی به سطوحی است که بر روی تونوس عروق و قدرت انقباضی و تعداد ضربان قلب مؤثر باشد.

بنابراین، به نظر می‌رسد برای تغییر فشار خون توسط نوسکاپین، به دوزهایی به مراتب بالاتر از دوز درمانی نیاز است.

در مطالعات قلبی بر روی بیماران مبتلا به سکتة مغزی<sup>(۱۴)</sup> و بیماران مبتلا به پرفشاری خون<sup>(۱۵)</sup> هم نوسکاپین با دوزاژ مرسوم تجویز شده بود. بنابراین قابل پیش بینی است که در آن مطالعات نیز احتمالاً نوسکاپین قادر به ایجاد تغییر در فشار خون بیماران نبوده است. به این ترتیب، لزوم کاهش دوز داروی ضد فشار خون که در مطالعه دکتر مورکی و همکاران<sup>(۱۶)</sup> به آن اشاره شده، احتمالاً ارتباطی با تجویز نوسکاپین نداشته است.

با این وجود، در این مطالعه اثرات مستقیم نوسکاپین بر روی سیستم قلبی-عروقی مورد بررسی قرار گرفت. اما همان گونه که در مقدمه اشاره شد نوسکاپین قادر است پاسخ‌های ناشی از برادی کینین را در مطالعات درون تنی و برون تنی مهار کند. در مطالعه حاضر، تجویز نوسکاپین در داوطلبین انسانی و موش‌های صحرایی سالم، تغییری در فشار خون ایجاد نکرد که این نکته با آنچه درباره نقش برادی کینین در تنظیم فشار خون طبیعی گفته شده است، قابل توجیه می‌باشد.

مطالعات نشان داده‌اند که در شرایط طبیعی برادی کینین

دوزهای درمانی قادر به ایجاد اثرات قلبی-عروقی قابل توجهی نیست و در بسیاری از موارد بالینی می‌تواند بدون نگرانی از عوارض جانبی بر روی سیستم قلب و عروق تجویز گردد. با این وجود، در برخی از حالت‌های پاتولوژیک مثل پر فشاری خون که برادی کینین ممکن است نقش قابل توجهی در آن داشته باشد، به دلیل احتمال آنتاگونیسم شدن عمل برادی کینین توسط نوسکاپین، بررسی اثرات قلبی-عروقی این دارو ضروری می‌نماید.

### تقدیر و تشکر

این بررسی با حمایت مالی و معنوی معاونت تحقیقات و فن آوری دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی ایران انجام شد و بدین وسیله نویسندگان مقاله از مسئولین محترم کمال سپاسگزاری را دارند.

نقش قابل توجهی در تنظیم فشار خون ندارد<sup>(۱۴)</sup>، درحالی‌که در فرآیندهای پاتوفیزیولوژیک<sup>(۱۵)</sup> مانند پرفشاری خون<sup>(۱۴)</sup>، برادی کینین نقش عمده‌ای ایفاء می‌کند. بنابراین، برای ارزیابی اثرات فارماکولوژیک نوسکاپین در شرایط پاتولوژیک، باید در مدل‌های حیوانی مبتلا به پرفشاری خون، مطالعات بیشتری در آینده صورت بگیرد.

بنابراین یافته‌های این مطالعه نشان داد که نوسکاپین به طور مستقیم و با قدرت اثر (Potency) پایینی در مطالعات برون تنی اثرات وازودیلاتوری و اثرات اینوتروپیک مثبت و کرونوتروپیک منفی اعمال می‌کند.

مطالعه درون تنی بر روی داوطلبین انسانی سالم نیز حاکی از عدم تأثیر دوزهای مرسوم این دارو بر روی فشار خون بود. حتی دوزهای بالاتر از دوز مرسوم نوسکاپین در موش‌های صحرایی، فشار خون سیستولیک این حیوانات را تغییر نداد. به این ترتیب، به نظر می‌رسد این دارو در

### فهرست منابع

1- Karlsson MO, Dahlstrom B, Eckernas SA, Johansson M, Alm AT. Pharmacokinetics of oral noscapine. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 275-79.

2- Parfitt K. Martindale. 32th ed. London: The Pharmaceutical Press; 1999: p.1250.

3- Karlsson MO, Dahlstrom B, Neil A. Characterization of high affinity binding sites for the antitussive [3H] noscapine in guinea pig brain tissue. *Eur J Pharmacol*; 1988. 145: 195-203.

4- Ke Y, Ye K, Grossniklaus HE, Archer DR, Joshi HC, Kappa JA. Noscapine inhibits tumor growth with little toxicity to normal tissues or inhibition of immune response. *Cancer Immunol Immunother*; 2000. 49: 217-25.

5- Mahmoudian M, Mojaverian N. Effect of noscapine, the antitussive opioid alkaloid, on bradykinin-induced smooth muscle contraction in the isolated ileum of the guinea-pig. *Acta Physiol Hung*; 2001. 88: 231-7.

6- Mahmoudian M, Siadatpour Z, Ziai SA, Mehrpour M, Benaissa F, Nobakht M. Reduction of the prenatal

hypoxic-ischemic brain edema with noscapine. *Acta Physiol Hung*; 2003. 90: 313-8.

7- Mahmoudian M, Mehrpour M, Benaissa F, Siadatpour Z. A preliminary report on the application of noscapine in the treatment of stroke. *Eur J Clin Pharmacol*; 2003. 59: 579-81.

8- Ebrahimi SA, Zareie MR, Rostami P, Mahmoudian M. Interaction of noscapine with the bradykinin mediation of the cough response. *Acta Physiol Hung*; 2003. 90: 147-55.

9- Fox AJ, Lalloo UG, Belvisi MG, Bernareggi M, Chung KF, Barnes PJ. Bradykinin-evoked sensitization of airway sensory nerves: a mechanism for ACE-inhibitor cough. *Nat Med*; 1996. 2: 814-7.

10- Mooraki M, Jenabi A, Jabbari M, Zolfaghari M, Javanmardi S, Mahmoudian M, et al. Noscapine suppresses angiotensin converting enzyme inhibitors-induced cough. *Nephrology*; 2005. 10: 348-50.

11- Mahmoudian M. Recent progress in clinical application of noscapine: a review. *Cur Topics Pharmacol*; 2006. 10: 81-6.

12- Jamieson MJ, Webster J, Philips S, Jeffers TA, Scott AK, Robb OJ, et al. The measurement of blood pressure: sitting or supine, once or twice? *J Hypertens*; 1990. 8: 635-40.

13- Dahlstrom B, Mellstrand T, Lofdahl CG, Johnsson M. Pharmacokinetic properties of noscapine. *Eur J Clin Pharmacol* ; 1982. 22: 535-9.

14- Brunton LL, Lazo JS, Parker KL.. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th Ed. New York : McGraw Hill; 2006. p. 647.

15- Sharma JN, Al-Sherif GJ. Pharmacologic targets and prototype therapeutics in kallikrein-kinin system: bradykinin receptor agonists or antagonists. *Scientific World Journal*; 2006. 6: 1247-61.



## Cardiovascular Effects of Noscapine, the Anti-Tussive Opioid Alkaloid

M. Shafiei, PhD<sup>I</sup> M. Chalian, MD<sup>II</sup> A. Mooraki, MD<sup>III</sup>  
 S. Rayegan, PharmD<sup>IV</sup>  
 M. Ghane, PharmD<sup>V</sup> A. Sadaat Moazzam, BSc<sup>VI</sup>  
 \*M. Mahmoudian, PhD<sup>VII</sup>

### Abstract

**Background:** Noscapine is a phtalideisoquinoline alkaloid with known anti-tussive properties. Recently, some other pharmacological effects and new potential clinical applications have been proposed for the drug. Since there is no data regarding its cardiovascular effects, cardiovascular actions of Noscapine were investigated in the present study.

**Methods:** In this experimental study, the effects of cumulative concentrations of Noscapine on the vascular tone in rat isolated aorta and atrial rate and force of contraction in guinea pig isolated atria were evaluated using organ bath technique. Also, the Systolic Blood Pressure (SBP) was assessed after administration of different single doses of Noscapine (0.5, 1, 2 and 3 mg/kg, i.p.) by tail-cuff method in rats. Moreover, in a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, the effect of conventional anti-tussive dosage of Noscapine (15 mg, p.o., t.i.d) on the blood pressure and pulse rate of 24 healthy volunteers was assessed. For data analysis Student's t-test and ANOVA were used.

**Results:** 1) High concentrations of Noscapine relaxed endothelium-lined rat aortic segments. Significant reduction in the dilatory response (%) of aortic segments was shown in the presence of Indomethacin ( $10^{-5}$  M), a cyclooxygenase (COX) inhibitor, or L-NMMA ( $2 \times 10^{-4}$  M), a nitric oxide synthase (NOS) inhibitor, 2) Atrial contractility increased progressively with higher concentrations of Noscapine. Conversely, there was a trend for a decrease in spontaneous atrial contraction rate with the same concentrations of the drug, 3) No changes in SBP were demonstrated in rats receiving different doses of Noscapine and 4) Noscapine did not affect the blood pressure and pulse rate of healthy volunteers in both supine and upright positions.

**Conclusion:** High concentrations of Noscapine caused a direct vasodilation, partly dependent to the COX and NO pathways in rat isolated aorta, and exerted positive inotropic and negative chronotropic effects in guinea pig isolated atria. Also, the drug did not affect the blood pressure either in healthy animal model or human volunteers, but further studies seems to be necessary to evaluate its effects in pathophysiological processes such as hypertension.

**Keywords:** 1) Noscapine 2) Blood Pressure 3) Rat Aorta 4) Guinea Pig Atria

*This article is a summary of the thesis by M. Chalian, MD under supervision of M. Mahmoudian, MD and consultation with M. Shafiei Ph.D. and A. Mooraki, MD (2006) and the findings of a research project done by M. Shafiei Ph.D. with code No. 545.*

*This study has been conducted under the financial support of Iran University of Medical Sciences and Health Services.*

*I) Associate Professor of Pharmacology, Razi Pharmacology Research Center, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran*

*II) General Physician, Department of Pharmacology, Hazrat-e-Rasool Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran*

*III) Professor of Nephrology, Hazrat-e-Rasool Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran*

*IV) Pharmacist & PhD student of Pharmacology, Razi Pharmacology Research Center, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran*

*V) Pharmacist, Razi Pharmacology Research Center, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran*

*VI) BSc in Biology, Razi Pharmacology Research Center, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran*

*VII) Professor of Pharmacology, Razi Pharmacology Research Center, School of Medicine, Crossing of Shahid Hemmat and Chamran Expressways, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran (\*Corresponding Author)*