بررسی اثرات عروقی تجویز مزمن ۲ داروی سولفونیل اوره از نسل اول(کلرپروپامید) و نسل دوم(گلی‌بن‌کلامید) بر عمل‌کرد آئورت سینه‌ای موش صحرایی سالم

***دکتر معصومه شفیعی** I

دکتر همایون همایونفر II

اسماعیل ایزدپناه III

دکتر مسعود محمودیان IV

چکیده

داروهای سولفونیل اوره به فراوانی در درمان بیماران مبتلا به دیابت تیپ دو مصرف می‌شود. گزارش‌های ضد و نقیضی در مورد ایجاد عوارض قلبی ـ عروقی توسط این داروها وجود دارد. هم‌چنین به وجود تفاوت بین داروهای نسل اول و نسل دوم در ایجاد این عوارض اشاره شده است.در این مطالعه اثرات عروقی ۲ دارو از خانواده سولفونیل اوره به صورت تجربی(experimental) و آینده‌نگر(prospective) مورد بررسی قرار گرفت که شامل کلرپروپامید از نسل اول و گلی‌بن‌کلامید از نسل دوم بوده است و تاثیر تجویز داخل صفاقی ۱ ماهه و ۲ ماهه آن‌ها(کلرپروپامید ۸ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم در روز، گلی‌بن‌کلامید ۰/۲۸۵ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم در روز) بر پاسخ‌دهی آئورت مجزای موش‌های صحرایی نر سالم به فنیل‌افرین، استیل‌کولین، ایزوسورباید دی‌نیترات مورد مطالعه قرار گرفت و با گروه شاهد مقایسه شد. نتایج به دست آمده نشان دادند که به دنبال تجویز ۲ ماهه کلرپروپامید در موش‌های صحرایی نر سالم تغییراتی در عمل‌کرد آندوتلیوم و عضله صاف رخ می‌دهد. این تغییرات عبارت بودند از: افزایش معنی‌دار در اتساع وابسته به آندوتلیوم در پاسخ به استیل‌کولین و کاهش معنی‌دار پاسخ انقباضی به فنیل‌افرین. از آن جا که در تجویز ۱ ماهه چنین تغییراتی مشاهده نشد، به نظر می‌رسد این تغییرات وابسته به زمان باشد و این در حالی است که تجویز ۱ ماهه و ۲ ماهه گلی‌بن‌کلامید تغییری در فعالیت آندوتلیوم و عضله صاف ایجاد نکرده بود. با توجه به این که EC_{50} استیل‌کولین و فنیل‌افرین در حلقه‌های آئورت حیواناتی که برای آن‌ها به مدت ۲ ماه کلرپروپامید تجویز شده بود با گروه شاهد تفاوتی نداشت، به نظر می‌رسد تغییرات ایجاد شده به دنبال تجویز ۲ ماهه کلرپروپامید روی پاسخ آندوتلیوم و فعالیت انقباضی عضله صاف، به علت ایجاد تغییر در مشخصات گیرنده‌های موجود در آندوتلیوم و عضله صاف آئورت نباشد. احتمال دارد این دارو با ایجاد تغییر در اجزای سلولی پس از گیرنده که در انتقال پیام نقش دارند، تاثیر فارماکولوژیک خود را اعمال کرده باشد. تحریک پرولیفراسیون سلول‌های آندوتلیال توسط داروهای سولفونیل اوره و نیز اثر مهاری گلی‌بن‌کلامید بر ورود کلسیم و بر مکانیسم انقباضی با واسطه پروتئین کیناز-C گزارش شده است که می‌تواند توجیه کننده تغییرات مشاهده شده ناشی از تجویز کلرپروپامید باشد. اگر چه ذکر این نکته لازم است که احتمالاً برای بروز این اثرات توسط گلی‌بن‌کلامید مدت زمان بیش‌تری مورد نیاز است. نتایج این مطالعه نشان داد که حداقل در یک دوره تجویز ۲ ماهه این داروها، تغییراتی به نفع ایجاد پرفشاری خون در بستر عروقی مورد بررسی ایجاد نشد.

کلیدواژه‌ها: ۱ – سولفونیل اوره ۲ – گلی‌بن‌کلامید ۳ – کلرپروپامید ۴ – آئورت موش صحرایی

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان نامه آقای اسماعیل ایزدپناه جهت دریافت مدرک کارشناسی ارشد فیزیولوژی به راهنمایی دکتر همایون همایونفر و مشاوره دکتر مسعود محمودیان و دکتر معصومه شفیعی، سال ۱۳۸۰.

I) استادیار فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم دارویی رازی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران(*مولف مسئول).

II) دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران.

III) کارشناس ارشد فیزیولوژی.

IV) استاد فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم دارویی رازی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

مقدمه

بیماری‌های قلب و عروق یکی از عوامل اصلی ایجاد مرگ و میر در مبتلایان به دیابت به شمار می‌آیند. از آن جا که شواهد ارتباط دهنده عوارض قلبی ـ عروقی با بالا بودن قند خون کافی نیست، مطرح کردن هیپرگلیسمی به عنوان عامل اصلی مرگ و میر در افراد دیابتی مورد بحث می‌باشد(۱).

مطالعات نشان داده‌اند که ایجاد عوارض قلبی ـ عروقی تنها تا حدودی با کنترل قند خون قابل پیش‌گیری است(۲). بنابراین بروز عوارض قلبی ـ عروقی در بیماران دیابتی با وجود کنترل قند خون، توجه محققان را به این نکته که شاید داروهای خوراکی مورد مصرف در دیابت، خود سبب ایجاد عوارض قلبی ـ عروقی می‌شوند، جلب کرده است.

در University Group Diabetes Program(UGDP) در سال ۱۹۷۰ اثر رژیم غذایی، داروهای پایین آورنده خوراکی قند خون(تولبوتامید یا فنفورمین) و انسولین تراپی با دوز ثابت در رابطه با ایجاد عوارض عروقی در بیماران NIDDM بررسی شد و مشاهده گردید طی یک دوره ۸ ساله، در بیمارانی که تولبوتامید دریافت می‌کردند مرگ و میر ناشی از عوارض قلبی عروقی ۲ برابر بیماران درمان شده با پلاسبو یا انسولین بوده است. در رابطه با درستی این نتیجه یک اختلاف نظر ۱۰ ساله بین صاحب‌نظران وجود داشت زیرا نتایج به دست آمده غیرمنتظره بوده و این مطالعه برای بررسی این پرسش طراحی نشده بود.

اگر چه تاکنون هیچ مطالعه قابل مقایسه‌ای، این مشاهده را به طور کامل رد نکرده است، اخیراً در یک مطالعه آینده‌نگر(UK Prospective Diabetes Study Group) نشان داده شد که هیچ گونه مرگ و میر قلبی ـ عروقی اضافی در یک دوره ۱٤ ساله در بیمارانی که داروهای سولفونیل اوره نسل اول یا نسل دوم دریافت می‌کردند، ایجاد نشده است(۳).

با وجود این، نشان داده شده است که کنترل دقیق قند خون توسط سولفونیل اوره یا انسولین، خطر عوارض میکرووواسکولار را کم می‌کند اما بیماری ماکرووواسکولار را در دیابت تیپ دو کاهش نمی‌دهد(٤).

هم‌چنین در مورد شواهد آزمایشگاهی(بطور عمده از مطالعات حیوانی) مربوط به عوارض جانبی که این داروها توانایی ایجاد آن را روی قلب دارند، هنوز بحث وجود دارد و تعمیم این شواهد به شرایط کلینیکی مشکل می‌باشد(٥).

یکی از عوارض قلبی ـ عروقی داروهای سولفونیل اوره افزایش فشار خون شریانی است که بعضی از مطالعات این عارضه را به تاثیر نامطلوب این داروها روی قلب و افزایش قدرت انقباضی آن نسبت داده‌اند(٦، ۷و ۸).

در تعدادی از این مطالعات به تفاوت بین داروهای نسل اول و دوم در ایجاد این عارضه جانبی(افزایش فشار خون) اشاره شده، به طوری که نسل اول داروهای سولفونیل اوره را در ایجاد عوارض قلبی ـ عروقی مؤثرتر دانسته‌اند(۹). در هر حال سؤال این است که آیا درمان با ترکیبات سولفونیل اوره با افزایش عوارض قلبی ـ عروقی همراه است یا خیر؟ و آیا در این مورد تفاوتی بین داروهای نسل اول و دوم وجود دارد یا خیر؟ در مطالعه حاضر ۲ داروی پر مصرف از خانواده سولفونیل اوره (کلرپروپامید از نسل اول و گلی‌بن‌کلامید از نسل دوم) در یک دوره محدود، بررسی شدند و تاثیر تجویز ۱ ماهه و ۲ ماهه آن‌ها بر انقباض حاصل از یک اگونیست گیرنده آلفا ـ ۱، اتساع وابسته به آندوتلیوم و اتساع غیروابسته به آندوتلیوم آئورت موش صحرایی نر سالم مورد مطالعه قرار گرفت و با گروه شاهد مقایسه گردید.

روش بررسی

این مطالعه به صورت تجربی و آینده‌نگر طی مراحلی انجام شد که عبارت بودند از:

۱- تجویز داروهای سولفونیل اوره به حیوانات مورد آزمایش: در این مرحله موش‌های صحرایی سفید نر از نژاد Sprague Dawley با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم و سن ۵-۳ ماه، به گروه‌های مورد و شاهد تقسیم شدند.

هر یک از گروه‌ها شامل ۷ موش بود که به آن‌ها کلرپروپامید داده شد.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

گروه اول به مدت ۱ ماه بـه مـیزان ۸ میلـی‌گـرم بـه ازای کیلوگرم در روز و گروه دوم به مـدت ۲ مـاه همیـن مـیزان دارو را به صورت داخل صفاقی دریـافت کردنـد. هـم‌چنیـن برای گروه ۱ ماهـه و ۲ ماهـه، ۲ گـروه شـاهد ۱ ماهـه و ۲ ماهه که به آن‌ها حلال کلرپروپامید(نرمال سالین) داده شـده بود در نظر گرفته شد. برای گلی‌بن‌کلامید نـیز ۲ گـروه، هـر یک شامل ۷ موش وارد مطالعه شدند.

یک گروه "مورد" ۱ ماهـه کـه گلی‌بن‌کلامیـد را بـا مـیزان ۰/۲۸۵ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم در روز به صـورت داخـل صفاقی دریافت کردند و یـک گـروه "مـورد" ۲ ماهـه کـه بـا همین دوز به مدت ۲ ماه گلی‌بن‌کلامیـد بـه آن‌هـا داده شـده بود. برای گروه ۱ ماهه و ۲ ماهه، ۲ گروه شاهد ۱ ماهه و ۲ ماهه که حلال گلی‌بن‌کلامیـد(نرمـال سـالین) دریـافت کـرده بودند در نظر گرفته شد. میزان داروهـای مذکـور براسـاس حداکثر مقدار توصیه شده در انسان انتخاب شد(۱۰).

۲- انجام آزمایش روی آئورت مجزای مـوش صحرایـی: موش‌های سفید صحرایی بعد از سپری شـدن مـدت تزریـق داروهای ذکـر شـده، بـه آزمایشـگاه آورده شـده و پـس از بیهوش شدن با کلروفرم با قطـع سـرخرگ کـاروتید کشـته شدند. پس از باز کردن قفسه سینه، آئورت سینه‌ای جدا شد و در محلول کربس در دمای اتاق قرار گرفـت. ایـن محلـول فیزیولوژیک بـه طـور مرتـب بـا مخلـوط O_2٪۹۵ و CO_2٪۵ حباب‌گیری می‌شد.

ترکیب محلول کربس مورد استفاده بر حسب میلی‌مـولار شـــــامل Glucose۱۰، $NaHCO_3$ ۲۵، $MgSO_4$ ۱،۲، ۱،۲ KH_2PO_4، $CaCl_2$ ۲،۵، KCl ٤،۸ و NaCl۱۱۸ بـــــود. در داخل محلول کربس، آئـورت بـه دقـت از بافت‌هـای پیونـدی اطراف پاک شد و سپس به قطعاتی در حـدود ٤-۳ میلی‌مـتر تقسیم گردید.

در یک سری از آزمایش‌ها حلقه‌های آئورت بدون این که به آندوتلیوم آسیبی برسد به کمک سیم پلاتینی(به شـکل L) از یک سر به قلاب شیشه‌ای و از سـر دیگـر، پـس از منتقـل شدن به حمام بافت(organ bath) حاوی محلول کربـس ۳۷ درجه سانتی‌گراد، به ترانس دیوسر ایزومتریک متصل شـد. در حمام بافت محلول کربس به طور مداوم با مخلـوط O_2 و CO_2 حباب‌گیری می‌شد.

کشش اسـتراحت(resting tension) اعمـال شـده بـرای آئورت یک گرم بود و به بافت اجازه داده می‌شد تا در مـدت ۶۰ دقیقه وضعیت ثابتی پیدا کند.

محلول فیزیولوژیک داخل حمام بـافت نـیز هـر ۱۵ دقیقـه تعویـض می‌شـد. کشـش بـــافت توســط ترانــس دیوســر ایزومتریک، برای ثبت به یک فـیزیوگـراف Beckman مـدل R۵۱۱A منتقل می‌گردید.

در تعداد دیگـری از آزمایش‌هـا بـا اسـتفاده از یـک میلـه فلزی باریک و سایش آرام سطح داخلی حلقه‌های آئورت بـه مدت ۶۰ ثانیه، آندوتلیوم به روش مکانیکی برداشـته شـد و برای اطمینان یافتن از تخریب آندوتلیوم پـس از ایجـاد یـک پیـش انقبـاض توســط فنیل‌افریــن(۱ میکرومــولار) از استیل‌کولین(۱۰ میکرومولار) استفاده گردید.

با شـروع آزمایش‌هـا، انقبـاض ناشـی از یـک آگونیسـت رسپتور آلفا ـ یک(فنیل‌افرین)، اتساع ناشی از یک ماده متسع کننده عروقی وابسته به آندوتلیوم(اسـتیل کولیـن) و اتسـاع ناشـی از یـک مـاده متسـع کننـده عروقـی غیروابسـته بـــه آندوتلیـوم(ایزوسـورباید دی‌نیـترات) در آئـــورت مجـــزای موش‌های صحرایی نر (گروه‌های مـورد و شـاهد) بررسـی شد.

برای مطالعه پاسخ ناشی از اثر متسع کننده‌هـای عروقـی در تمـام حلقـه‌ها یـک پیـش انقبـاض بـا فنیل‌افریــن(۱ میکرومولار) ایجاد گردید.

منحنی‌های غلظت ـ پاسخ، برای فنیل‌افرین میانگین کشش ایجـاد شـده را بـر حسـب گـرم در مقـابل لگـاریتم غلظـــت فنیل‌افرین نشان می‌دهد.

منحنی‌های غلظت ـ پاسخ برای متسع کننده‌هـای عروقـی میانگین پاسـخ(درصـد کشـش اولیـه) را در مقـابل لگـاریتم غلظت مـواد متسـع کننـده ارائـه می‌کنـد. نتـایج بـه صـورت میانگین ±خطای معیار بیان شده‌اند.

اختـلاف بیـن مقـادیر بـه دسـت آمـده از آزمایش‌هـا بـا استفاده از Student's t test بررسی شد.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

در شرایطی که $P<0/05$ بود اختلاف بین نتایج معنی‌دار(Significant) در نظر گرفته شد.

برای محاسبه میانگین‌ها، خطای معیار و همچنین رسم نمودارها از نرم‌افزار رایانه‌ای Sigma Plot استفاده گردید.

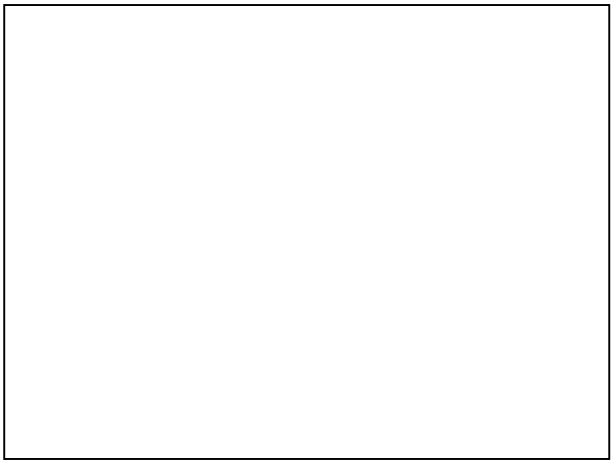
نتایج

نمودار شماره ۱ منحنی غلظت ـ پاسخ را برای فنیل‌افرین در حلقه‌های دارای آندوتلیوم آئورت در گروه‌هایی که برای آن‌ها به مدت ۲ ماه کلرپروپامید و گلی‌بن‌کلامید تجویز شده بود نشان می‌دهد.

در گروهی که ۲ ماه کلرپروپامید دریافت کرده بودند پاسخ ناشی از فنیل‌افرین نسبت به گروه شاهد به طور معنی‌داری کم‌تر بود.

محاسبه EC_{50} برای فنیل‌افرین در ۲ گروه شاهد و مورد(تجویز ۲ ماهه کلرپروپامید) تفاوت معنی‌داری را نشان نداد(داده‌ها نشان داده نشده است).

در منحنی غلظت ـ پاسخ برای فنیل‌افرین در حیواناتی که برای آن‌ها ۲ داروی سولفونیل اوره به مدت ۱ ماه تجویز شده بود تغییر معنی‌داری مشاهده نگردید.



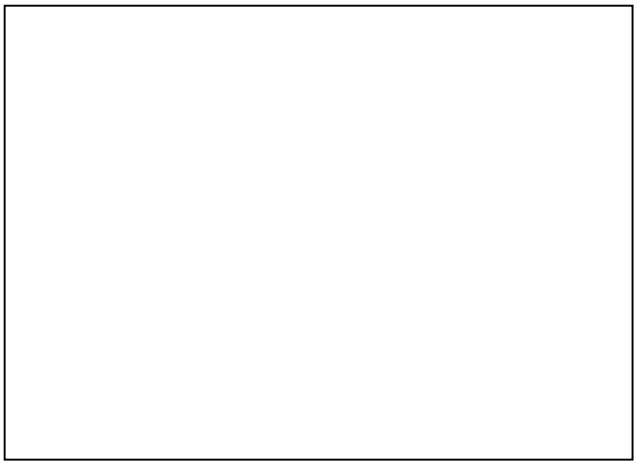
نمودار شماره ۱- منحنی‌های غلظت ـ پاسخ برای فنیل‌افرین در حلقه‌های دارای آندوتلیوم آئورت موش صحرایی در گروه‌های دریافت کننده کلرپروپامید، گلی‌بن‌کلامید به مدت ۲ ماه و گروه شاهد. نتایج به صورت کشش ایجاد شده بر حسب g/ring ناشی از غلظت‌های تجمعی فنیل‌افرین بیان شده‌اند. هر نقطه نشان‌دهنده میانگین± خطای معیار حاصل از ۷ آزمایش است($P<0/05$).

نمودار شماره ۲ نیز منحنی غلظت ـ پاسخ برای فنیل‌افرین را در حلقه‌های فاقد آندوتلیوم آئورت در گروه‌های دریافت کننده دارو به مدت ۲ ماه نشان می‌دهد.

کاهش معنی‌دار پاسخ به فنیل‌افرین در حیواناتی که ۲ ماه کلرپروپامید دریافت کرده بودند نسبت به گروه شاهد در این نمودار مشاهده می‌شود.

تفاوتی در EC_{50} محاسبه شده برای فنیل‌افرین در ۲ گروه شاهد و مورد(تجویز ۲ ماهه کلرپروپامید) مشاهده نشد(داده‌ها نشان داده نشده است).

منحنی غلظت ـ پاسخ برای فنیل‌افرین در حیواناتی که به مدت ۱ ماه به آن‌ها ۲ داروی سولفونیل اوره داده شده بود تغییر معنی‌داری را نشان نداد.



نمودار شماره ۲- منحنی‌های غلظت ـ پاسخ برای فنیل‌افرین در حلقه‌های بدون آندوتلیوم آئورت موش صحرایی در گروه‌های دریافت کننده کلرپروپامید، گلی‌بن‌کلامید به مدت ۲ ماه و گروه شاهد. نتایج به صورت کشش ایجاد شده بر حسب g/ring ناشی از غلظت‌های تجمعی فنیل‌افرین بیان شده‌اند. هر نقطه نشان‌دهنده میانگین± خطای معیار حاصل از ۷ آزمایش است($P<0/05$).

نمودار شماره ۳ منحنی غلظت ـ پاسخ برای استیل‌کولین را در ۳ گروهی که کلرپروپامید و گلی‌بن‌کلامید به مدت ۲ ماه برای آن‌ها تجویز شده بود و مقایسه آن با گروه شاهد را نشان می‌دهد.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

همان طور که مشاهده می‌شود تجویز ۲ ماهه کلروپروپامید به طور معنی‌داری در تمام غلظت‌ها اتساع وابسته به آندوتلیوم را افزایش می‌دهد در حالی که تجویز ۲ ماهه گلی‌بن‌کلامید تنها در غلظت‌های بالا و به مقدار ناچیز(اما معنی‌دار) اتساع وابسته به آندوتلیوم را کاهش داده بود.

EC_{50} استیل‌کولین در گروه شاهد و گروهی که ۲ ماه کلرپروپامید دریافت کرده بودند با استفاده از منحنی‌های غلظت ـ پاسخ به دست آمد که تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند(جدول نشان داده نشده است).

تجویز ۱ ماهه این ۲ دارو تغییر معنی‌داری در منحنی غلظت ـ پاسخ استیل‌کولین ایجاد نکرده بود.

نمودار شماره ۳- منحنی‌های غلظت ـ پاسخ برای استیل‌کولین در حلقه‌های دارای آندوتلیوم آئورت موش صحرایی در گروه‌های دریافت کننده کلرپروپامید، گلی‌بن‌کلامید به مدت ۲ ماه و گروه شاهد. نتایج به صورت درصد اتساع ایجاد شده نسبت به کشش ناشی از فنیل‌افرین بیان شده‌اند. هر نقطه نشان دهنده میانگین± خطای معیار حاصل از ۷ آزمایش است($P<0/05$).

نمودار شماره ٤ نیز منحنی غلظت ـ پاسخ برای ایزوسوربایدد دی‌نیترات را در حلقه‌های دارای آندوتلیوم آئورت در گروه‌هایی که ۲ ماه دارو گرفته بودند و مقایسه آن را با گروه شاهد نشان می‌دهد.

نمودارها بیان کننده آن هستند که تجویز ۱ ماهه و ۲ ماهه این داروها تغییری در اتساع غیروابسته به آندوتلیوم آئورت ایجاد نمی‌کند.

تجویز ۱ ماهه این ۲ دارو نیز اتساع غیروابسته به آندوتلیوم را در حلقه‌های دارای آندوتلیوم تغییر نداد.

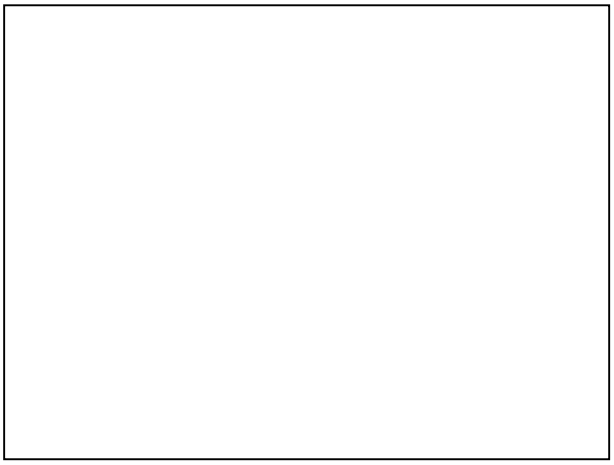
نمودار شماره ۴- منحنی‌های غلظت ـ پاسخ برای ایزوسوربایدد دی‌نیترات در حلقه‌های دارای آندوتلیوم آئورت موش صحرایی در گروه‌های دریافت کننده کلرپروپامید، گلی‌بن‌کلامید به مدت ۲ ماه و گروه شاهد. نتایج به صورت درصد اتساع ایجاد شده نسبت به کشش ناشی از فنیل‌افرین بیان شده‌اند. هر نقطه نشان دهنده میانگین± خطای معیار حاصل از ۷ آزمایش است($P<0/05$).

نمودار شماره ٥ نیز منحنی غلظت ـ پاسخ برای ایزوسوربایدد دی‌نیترات را در حلقه‌های بدون آندوتلیوم آئورت در گروه‌هایی که ۲ دارو گرفته بودند و مقایسه آن با گروه شاهد را نشان می‌دهد.

در این نمودار نیز عدم تفاوت پاسخ‌دهی به یک متسع کننده عروقی غیروابسته به آندوتلیوم در گروه‌های "مورد" نسبت به گروه شاهد مشاهده می‌گردد.

تجویز ۱ ماهه گلی‌بن‌کلامید و کلرپروپامید در حلقه‌های بدون آندوتلیوم تفاوت معنی داری در اتساع غیروابسته به آندوتلیوم ایجاد نکرده بود.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]



نمودار شماره ۵- منحنی‌های غلظت ـ پاسخ برای ایزوسورباید دی‌نیترات در حلقه‌های بدون آندوتلیوم آئورت موش صحرایی در گروه‌های دریافت کننده کلرپروپامید، گلی‌بن‌کلامید به مدت ۲ ماه و گروه شاهد. نتایج به صورت درصد اتساع ایجاد شده نسبت به کشش ناشی از فنیل‌افرین بیان شده‌اند. هر نقطه نشان دهنده میانگین± خطای معیار حاصل از ۷ آزمایش است($P<0/05$).

بحث

این نکته که عوارض قلبی ـ عروقی در بیماران دیابتی با وجود کنترل قند خون اتفاق می‌افتد، توجه محققان را به خود جلب کرده است که شاید داروهای مورد مصرف در دیابت تیپ دو(شایع‌تر از دیابت تیپ یک می‌باشد)، خود موجب ایجاد عوارض قلبی ـ عروقی می‌شوند.

یکی از عوارض قلبی ـ عروقی که برخی از گزارش‌ها آن را به داروهای سولفونیل اوره نسبت داده‌اند، افزایش فشار خون شریانی می‌باشد(۶، ۷و ۸).

در بعضی از این مطالعات به وجود تفاوت در ایجاد این عارضه جانبی(افزایش فشارخون) بین داروهای نسل اول و نسل دوم اشاره شده است، به طوری که نسل اول داروهای سولفونیل اوره را دارای عوارض قلبی ـ عروقی بیشتری معرفی کرده‌اند(۹).

در مطالعه حاضر به بررسی اثرات عروقی تجویز ۱ ماهه و ۲ ماهه ۲ داروی سولفونیل اوره یعنی کلرپروپامید(نسل اول) و گلی‌بن‌کلامید(نسل دوم) در موش‌های صحرایی سالم پرداخته شده است.

در بخشی از آزمایش‌ها اثرات منقبض‌کننده فنیل‌افرین روی حلقه‌های دارای آندوتلیوم و بدون آندوتلیوم آئورت موش صحرایی سالم بررسی شد.

نتایج نشان دهنده آن بود که در گروهی که به مدت ۱ ماه گلی‌بن‌کلامید و کلرپروپامید دریافت کرده بودند، پاسخ انقباضی در حلقه‌های دارای آندوتلیوم و بدون آندوتلیوم آئورت نسبت به فنیل‌افرین اختلاف معنی‌داری با گروه شاهد ندارد.

هم چنین در گروهی که به مدت ۲ ماه گلی‌بن‌کلامید برای آن‌ها تجویز شده بود، اختلاف معنی‌داری با گروه شاهد مشاهده نگردید اما در گروهی که به مدت ۲ ماه کلرپروپامید دریافت کرده بودند، در حلقه‌های دارای آندوتلیوم و بدون آندوتلیوم در مورد پاسخ انقباضی ایجاد شده توسط غلظت‌های بالاتر فنیل‌افرین کاهش معنی‌داری وجود داشت(نمودار شماره ۱و ۲) اما چون EC_{50} فنیل‌افرین نسبت به گروه شاهد تغییر نکرده بود، بیان کننده عدم تغییر در مشخصات گیرنده آلفا ـ ۱ می‌باشد بنابراین احتمال دارد کلرپروپامید روی اجزای داخل سلولی بعد از رسپتور که در روند انتقال پیام شرکت دارند تاثیر داشته باشد.

داروهای سولفونیل اوره از طریق بلوک کانال‌های پتاسیم حساس به ATP اثر خود را اعمال می‌کنند و فعالیت کانال‌های پتاسیمی در ماهیچه صاف عروق اثر عمده‌ای روی پتانسیل غشایی و تون آن‌ها دارد(۱۱).

از آن جا که ترکیبات سولفونیل اوره موجب بسته شدن این کانال‌ها می‌شوند می‌توان انتظار داشت که در صورت حضور روی گیرنده روی تون عروقی تاثیر داشته باشند اما در این مطالعه شست و شوی بافت برای حداقل ۱ ساعت سبب گردید تا داروی تجویز شده به طور کامل از بافت شسته شود.

از سوی دیگر نتایج نشان دهنده آن بود که تجویز ۲ ماهه کلرپروپامید پاسخ‌دهی به فنیل‌افرین را در حلقه‌های آئورت کاهش می‌دهد بنابراین پاسخ مشاهده شده، احتمالاً ناشی از ایجاد تغییر به دنبال تجویز مزمن این دارو می‌باشد.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

به نظـر می‌رسد ایجاد انقبـاض پـس از تحریـک گـیرنده آلفا ـ یک به علت ورود کلسیم بـه داخـل سـلول و نـیز آزاد شدن کلسیم از ذخایر داخل سلولی باشد(۱۲).

هم چنیـن نشـان داده شـده اسـت کـه گلی‌بن‌کلامیـد در آئورت مجزای موش صحرایی(۱۳) و عـروق مزانـتر(۱٤) اثـر مهاری بر ورود کلسیم از طریق کانال کلسـیم دارد واز ایـن طریق روی مـیزان کلسـیم داخـل سـلولی در عضلـه صـاف عروق موثر خواهد بود که این اثر به کاهش قابلیت انقبـاض عضله صاف منجر می‌شود(۱٤). علاوه بـر آن گلی‌بن‌کلامیـد دارای اثر مهاری بر مکانیسم انقباضی بـا واسـطه پروتئیـن کیناز C اسـت(۱٤) که در انقباض ناشی از تحریـک گـیرنده آلفا ـ یک دخالت دارد(۱۵و ۱٦) بنـابراین اگـر چـه در مطالعـه حاضر گلی‌بن‌کلامید تغییر معنی‌داری را در پاسخ انقبـاضی نسبت به فنیل‌افرین ایجاد نکرده بود، ممکـن اسـت تجویـز ۲ ماهه کلرپـروپـامید نـیز از ایـن راه پاسـخ بـه فنیل‌افریـن را کاهش داده باشد و ایجاد چنین اثری در گروهی از حیوانات کـه گلی‌بن‌کلامیـد دریـافت کـرده بودنـد بـــه علـت قـدرت اثر(Potency) بیش‌تر این دارو و در نتیجـه تجویـز مقـادیر کم‌تر آن نیاز به زمان طولانی‌تری دارد.

در بخـش دیگـری از ایـن مطالعـه اتسـاع وابسـته بـه آندوتلیوم مورد بررسی قرار گرفت که نتـایج حـاصل از آن نشان داد که در حلقـه‌های دارای آندوتلیـوم آئـورت مـوش صحرایـی کـه توسـط فنیل‌افریـن منقبـض شـده بودنـد، در گروه‌هایی که به مدت ۱ ماه گلی‌بن‌کلامیـد و کلـرپـروپـامید دریافت کرده بودند پاسخ‌دهی به استیل‌کولین در مقایسه بـا گروه شاهد اختلاف معنی‌داری پیدا نکرد.

مطالعه اثرات متسع کننده ایزوسـورباید دی‌نیـترات روی حلقه‌های دارای آندوتلیوم آئورت موش‌های صحرایی سـالم نیز که به مدت ۱ ماه کلرپروپامید و گلی‌بن‌کلامید برای آن‌ها تجویز شده بود، اختلاف معنی‌داری را با گروه شاهد نشـان نداد اما در گروهی که برای آن‌ها به مدت ۲ ماه کلرپروپامید تجویز شده بـود در تمـام غلظت‌هـا پاسـخ بـه اسـتیل‌کولین نسبت به گروه شاهد به طور معنی‌داری افزایش پیـدا کـرده بود(نمودار شماره ۳).

در حالی که اثرات متسع کننـده ایزوسـورباید دی‌نیـترات روی حلقـه‌های دارای آندوتلیـوم آئـورت مـوش صحرایـی سالـم بـا مصـرف ۲ ماهـه کلـرپـروپـامید و گلی‌بن‌کلامیـد، اختلاف معنـی‌داری را بـا گـروه شـاهد نشـان نـداد(نمـودار شماره ٤).

توضیح این مطلب لازم است کـه تغیـیرات پاسـخ‌دهی بـه فنیل‌افرین(همان‌طور که قبلاً اشاره شد) روی پاسخ ناشی از استیل‌کولین تاثیری ندارد زیرا این پاسخ به صورت "درصد اتساع ایجاد شده" بیان شده است.

عدم تغییر در پاسخ ایزوسـورباید دی‌نیـترات نـیز تـأکید کننده این ادعا می‌باشد.

افزایش اتساع ناشی از استیل‌کولین در گروهی که ۲ مـاه کلرپروپامید دریـافت کـرده بودنـد و عـدم تغیـیر در اتسـاع ایجاد شده توسط ایزوسورباید دی‌نیـترات، از سـوی دیگـر نشـان می‌دهـد کـه تغیـیر مشـاهده شـده در پاسـخ بـه استیل‌کولیـن مربوط به تغییـر در آندوتلیـوم می‌باشـد نـه عضلـه صـاف عـروق و ایجـاد ایـن تغیـیرات در اتسـاع وابسته بـه آندوتلیـوم، بـه طـول مـدت تجویـز ایـن داروهـا وابسته است.

از طرفـی چـون EC_{50} اسـتیل‌کولین در گـروه مـورد و شاهد تغیـیر معنـی داری را نشـان نـداد، بـه نظـر می‌رسـد کلرپروپامید روی مشخصات رسـپتور کولینـرژیکـی، مـانند تمایل اتصال، تاثیر نداشته باشد و ممکن است اجزای بعد از رسپتور در سـلول‌های آندوتلیـال تحـت تـاثیر قـرار گرفتـه باشند.

در یک مطالعه به این نکته اشاره شده است که داروهـای سـولفونیل اوره در غلظت‌هـای درمـانی، Turnover سلول‌های آندوتلیال را در عروق بزرگ تغییر می‌دهند، بدین ترتیب ممکن است به شکل وابسته به انسولین سبب تحریـک پرولیفراسیون این سلول‌ها شوند(۱۷).

در گروهی که به مدت ۲ ماه گلی‌بن‌کلامید دریـافت کـرده بودند، در غلظت‌های بالا(10^{-5} و 10^{-4} مولار) پاسـخ‌دهی بـه استیل‌کولین به میزان بسیار کم امـا معنـی‌دار کـاهش یافتـه بود.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

چون این تغییر در انتهای منحنی دوز ـ پاسخ قرار دارد، از اهمیت کمتری برخوردار می‌باشد بنابراین به نظر می‌رسد اثر تجویز کلرپروپامید و گلی‌بن‌کلامید در طی این مدت تا حدی متفاوت بوده یا آن که تغییر در اتساع وابسته به آندوتلیوم در طی زمان‌های مختلف(با تاخیر بیشتر در مورد گلی‌بن‌کلامید) بروز می‌کند.

اثرات متسع کننده ایزوسورباید دی‌نیترات روی حلقه‌های بدون آندوتلیوم آئورت موش صحرایی در گروه‌هایی که به مدت ۱ ماه و ۲ ماه کلرپروپامید و گلی‌بن‌کلامید برای آن‌ها تجویز شده بود نیز بررسی گردید و بین پاسخ‌دهی به ایزوسورباید دی‌نیترات در حلقه‌های دارای آندوتلیوم و حلقه‌های بدون آندوتلیوم در گروه‌های "مورد" نسبت به گروه شاهد اختلافی مشاهده نشد.

عدم تغییر در این پاسخ نشان دهنده آن است که تجویز ۱ ماهه و ۲ ماهه این ۲ داروی خانواده سولفونیل اوره، بر قابلیت اتساع عضله صاف تاثیری ندارد.

نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر بیان کننده آن است که با تجویز ۲ ماهه کلرپروپامید در موش‌های صحرایی سالم، تغییراتی در عمل‌کرد آندوتلیوم رخ می‌دهد و از آن‌جا که در تجویز یک ماهه چنین تغییراتی مشاهده نشد، به نظر می‌رسد افزایش پاسخ متسع کننده نسبت به استیل‌کولین، وابسته به زمان باشد در حالی که تجویز ۲ ماهه گلی‌بن‌کلامید تغییری در فعالیت آندوتلیوم ایجاد نکرده بود. هم چنین پاسخ انقباضی آئورت به فنیل‌افرین در موش‌های صحرایی که به مدت ۲ ماه کلرپروپامید دریافت کرده بودند کاهش معنی‌داری را نشان داد اما حیواناتی که گلی‌بن‌کلامید به آن‌ها داده شده بود چنین تغییراتی را نشان ندادند.

نتایج آزمایش‌ها در این بررسی نشان می‌دهد که تجویز ۲ ماهه ۲ داروی سولفونیل اوره از نسل اول و دوم نه تنها تغییراتی به نفع ایجاد پرفشاری خون در بستر عروقی مورد بررسی ایجاد نکرد بلکه تجویز کلرپروپامید به افزایش معنی‌دار اتساع وابسته به آندوتلیوم و کاهش معنی‌دار انقباض ناشی از فنیل‌افرین منجر شد.

به منظور بررسی وسیع‌تر عوارض جانبی داروهای سولفونیل اوره تجویز طولانی‌تر این داروها و نیز انجام آزمایش‌های invivo در حیوانات سالم و دیابتی پیشنهاد می‌گردد.

منابع

1- Giugliano D., Ceriello A., Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications, Diabetes Care, 1996, 19: 257-67.

2- Hayoz D., Ziegler T., Brunner HR., Ruiz J. Diabetes mellitus and vascular lesions. Metabolism, 1998, 47(12 Suppl. 1): 16-9.

3- Hordman JG., Limbird LE. Goodman & Gilman's the pharmacological Basis of therapeutics, 10 th ed., NewYork, Mc Graw-Hill, 2001, PP: 1703-4.

4- Anonymous. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in paients with type 2 diabetes(UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group, Lancet, 1998, 352: 837-53.

5- Harrower AD. Comparative tolerability of sulfonylureas in diabetes mellitus, Drug. Saf, 2000, 22: 313-20.

6- Pogasta G., Dubecz E. The direct effect of hypoglycaemic sulfonylureas on myocardial contractile force and arterial blood pressure, Diabetologia, 1977, 13: 515-519.

7- Crass MF., Spanheimer RG., Ston DB., Brown RJ. Tolbutamide-induced inotropic responses in the perfused working heart: effects of albumin. Proc. Soc, Exp. Biol. Med, 1973, 142: 861-6.

8- Ballagi-Pordany G., Koszeghy A., Koltai MZ., Aranyi Z., Pogasta G. Divergent cardiac effects of the first and second-generation hypoglycemic sulfonylureas compounds, Diabetes Res. Clin. Pract, 1990, 8: 109-14.

9- Ballagi- Pordany G., Koltai MZ., Aranyi Z., Pogasta G. Direct effects of hypoglycemic sulfonylureas on the cardiovacular system of dogs. Diabetes Res, Clin. Pract, 1991, 11: 47-52.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

10- James EF., Reynolds., Martindale. The extra pharmacpeia, Thirty-first edition, London, Royal Pharmaceutical Society, 1996, PP: 2012-4.

11- Taguchi H., Heistad DD., Chu Y., Rios CD., Ooboshi H., Farasi FM. Vascular expression of inducible nitric oxide synthase is associated with activation of Ca^{++}-dependent K^{+} channels, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996, 279: 1514-9.

12- Vanzwieten PA., Timmermans PB. Alpha-adrenoceptor stimulation and calcium movements, Blood Vessels, 1987, 24: 271-80.

13- Chan W., Yao X., Ko W., Huang Y. Nitric oxide mediated endothelium-dependent relaxation induced by glibenclamide in rat isolated aorta, Cardiovasc. Res, 2000, 46: 180-7.

14- Huang Y., Chan NW. Involvement of endothelium in relaxantaction of glibenclamide on the rat mesenteric artery, Eur. J. Pharmacol, 1998, 343: 27-33.

15- Berridge MJ. Inositole phosphate and calcium signaling, Nature, 1993, 361: 315-25.

16- Dempsey EC., Newton AC., Mochly-Rosen D., Fields AP., Reyland ME., Insel PA., et al. Protein kinase C isozymes and the regulation of diverse cell responses, Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol, 2000, 279: L429-L438.

17- Petty RG., Pearson JD. The influence of hypoglycaemic agents on the growth and metabolism of human endothelial cells, Diabet. Med, 1992, 9: 30-7.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

STUDY ON THE VASCULAR EFFECTS OF CHRONIC ADMINISTRATION OF TWO SULFONYLUREAS, CHLORPROPAMIDE AND GLIBENCLAMIDE, ON THE HEALTHY RAT THORACIC AORTA

*M. Shafiei, PhD [I] H. Homayounfar, PhD [II] E. Izadpanah, MSc [III] M. Mahmoudian, PhD [IV]

ABSTRACT

Diabetes mellitus is one of the most common endocrine disorders with increasing prevalence. Cardiovascular complications are among the major causes of death in diabetic patients. Type II diabetes mellitus is generally treated with sulfonylureas. There are controversial reports regarding adverse cardiovascular effects of these drugs. Also evidence exists about differences in side effects between first and second generation sulfonylureas. Thus, an experimental and prospective study was performed. In this study, the vascular effects of two sulfonylureas belonging to the first(chlorpropamide) and second generation(glibenclamide) were investigated in healthy male rats. Healthy rats were treated with chlorpropamide(8mg/kg/day; i.p.) and glibenclamide(0.285mg/kg/day; i.p.) for one- and two-month periods and the response of isolated aortic rings to phenylephrine, acetylcholine and isosorbide dinitrate were then examined and compared to control. The results showed that chlopropamide pretreatment after two months caused a significant reduction in contractile response to phenylephrine. Moreover, a significant increase in endothelium-dependent relaxation in response to ACh was also observed after a two-month period of pretreatment with chlorpropamide. Such changes were not observed after one month administration so it appears that these changes are time dependent. Glibenclamide did not cause such changes after one-or two-month pretreatment. Calculated EC50s for either phenylephrine or ACh did not differ in test groups compared to control. So it is suggested that changes in the characteristics of smooth muscle alpha-1 adrenoceptors or endothelial muscarinic receptors may not be involved in the observed responses. The alpha-1 adrenoceptor-induced vasocontriction appears to be caused both by the release of intracellular Ca^{2+} and by the transmembranous influx of extracellular Ca^{2+}. It has been demonstrated that glibenclamide may interfere with Ca^{2+} influx which in turn affects intracellular Ca^{2+} levels in arterial smooth muscle, leading to reduction to muscle contractility. Inhibitory effect of glibenclamide in the protein kinase-C mediated contractile mechanism has also been suggested. The observed effect of chlorpropamide on phenylephrine-induced contraction can be attributed to such mechanisms and a longer pretreatment may be needed for glibenclamide to show its inhibitory effect on contractile response to phenylephrine. On the other hand, it has been shown that sulfonylureas may stimulate the proliferation of endothelial cells from large vessels. There may be a difference between chlorpropamide and glibenclamide in the time needed to cause such an effect. Also, it is possible that vascular effects of chlorpropamide are due, at least in part, to changes in the post-receptor cellular components which are involved in signal transduction. Results obtained in this study indicate that up to two months pretreatment with chlorpropamide and glibenclamide in healthy rats did not affect the aortic function in such a way to contribute to hypertension.

Key Words: 1) Sulfonylureas 2) Glibenclamide 3) Chlorpropamide 4) Rat aorta

This article is a summary of the thesis by E.Izadpanah for the degree of MSc in Physiology under supervision of H.Homayounfar, PhD and consultation with M. Mahmoudian, PhD and M. Shafiei, PhD

I) *Assistant professor of Pharmacology, Razi Institute for Drug Research, Iran University of Medical Sciences and Health Services,Tehran, Iran(*Corresponding author).*

II) *Associate professor of Physiology, Medical School, Iran University of Medical Sciences and Health Services,Tehran, Iran.*

III) *MSc in Physiology.*

IV) *Professor of Pharmacology. Razi Institute for Drug Research. Iran University of Medical Sciences and Health Services,Tehran, Iran.*

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]