

Some pharmacological studies of lacidipine in some experimental animals

Taysser Gamal El Dine Abd El-Rahman

يعتبر عقار اللاسيديبيين واحداً من مغلقات قنوات الكالسيوم التي ظهرت حديثاً والذى يتميز بطول مدة المفعول وبأن له تأثيراً قوياً مضاداً للأكسدة وقد أجريت هذه الدراسة لمعرفة تأثير عقار اللاسيديبيين على بعض الأعضاء المعزولة مثل الوعاء الأورطي المعزول وقلب الأرنب المعزول وأيضاً تم دراسة تأثير اللاسيديبيين على تصلب الشرايين المستحدث في الأرانب وعلى ارتفاع ضغط الدم المحدث بواسطة مادة ن-نيترو- ل - أرجينين ميثيل إستر في فئران التجار، وأيضاً على هبوط عضلة القلب المعملى المحدث باستخدام مادة الأيزوبرينالين والتأثير السام لعقار السيكلوسوربين على الكلى في فئران التجار، وقد أظهرت النتائج أن عقار اللاسيديبيين له تأثير مثبط على الزيادة في الانقباضات المحدثة بواسطة مادة كلوريد البوتاسيوم ومادة النورأدرينالين وأيضاً مادة الأنгиوتونسين 2 على الوعاء الأورطي المنعزل كما أن له تأثير مثبط على انقباضات عضلة القلب وهذا التأثير يتميز بأنه أقل حدة من التأثير المثبط لعقار النيفیدیپین على عضلة القلب وفي هذه الدراسة تم إحداث مرض تصلب الشرايين في الأرانب بواسطة إعطاء مادة الكوليستيرول (100 مجم / كجم) عن طريق الفم يومياً لمدة 10 أسابيع وقد تم تقسيم الأرانب إلى ثلاث مجموعات : - مجموعة لم تعالج بأى أدوية لمدة 10 أسابيع - مجموعة أخذت الكوليستيرول في جرعة يومية 100 مجم / كجم - مجموعة أخذت عقار اللاسيديبيين في جرعة يومية 1 مجم / كجم، بالإضافة إلى مادة الكوليستيرول لأخذت عينات من الدم في نهاية فترة الدراسة واستعملت البلازم لتقدير مستوى الكوليستيرول الكلى والبروتينات الدهنية منخفضة الكثافة والجلسریدات الثلاثية ومن ناحية أخرى تمأخذ شرائح من الشريان الأورطي من الأرانب الطبيعية والمحدث فيها تصلب الشرايين وكذلك المعالجة بعقار اللاسيديبيين لدراسة التغيرات الباثولوجية ميكروسكوبياً التي حدثت في جدار الشريان الأورطي وقد أوضحت النتائج أن إعطاء مادة الكوليستيرول (100 مجم / كجم) يومياً لمدة 10 أسابيع أدى إلى زيادة في مستوى الكوليستيرول الكلى والبروتينات الدهنية منخفضة الكثافة والجلسریدات الثلاثية ونقص طفيف في مستوى البروتينات الدهنية عالية الكثافة بالنسبة إلى مستواهم في بلازما الأرانب الطبيعية كما أظهرت النتائج أن إعطاء عقار اللاسيديبيين لمدة 10 أسابيع في جرعة يومية 1 مجم / كجم لم يؤدي إلى تغيرات ذو فائدة بالنسبة إلى الأرانب التي أخذت كوليستيرول فقط وأن التغيرات الباثولوجية التي حدثت في جدار الشريان الأورطي نتيجة لإعطاء مادة الكوليستيرول لم توجد في شرايين الأرانب المعالجة بعقار اللاسيديبيين كما تم إحداث ارتفاع في ضغط الدم في فئران التجار بواسطة إعطاء مادة ن-نيترو- ل - أرجينين ميثيل إستر في جرعة 400 مجم / لتر في مياه الشرب لمدة 5 أسابيع وقد تم تقسيم الفئران إلى 3 مجموعات : - مجموعة أساسية تم إعطائها مياه شرب عادية خالية من أي أدوية - مجموعة أخذت مياه الشرب المحتوية على مادة ن - نيترو- ل - أرجينين ميثيل إستر ولم تعالج بأى أدوية - مجموعة بالإضافة إلى مياه الشرب التي تحتوى على مادة ن - نيترو- ل - أرجينين ميثيل إستر تم إعطائهما عقار اللاسيديبيين في جرعة يومية 1 مجم / كجم إبتداءً من بداية الأسبوع الثالث للتجربة وفي نهاية مدة الدراسة أوضحت نتائج قياسات ضغط الدم أن هناك ارتفاعاً كبيراً في ضغط دم الفئران التي تم إعطائهما مياه الشرب المحتوية على مادة ن - نيترو- ل - أرجينين ميثيل إستر ولم تعالج بأى أدوية أخرى بالنسبة للفئران الطبيعية كما أن الفحص الميكروسكوبى أظهر وجود زيادة كبيرة فى ترسب البروتينات كالكولاجين والألياف خارج الخلايا فى النسيج الكلوى للفئران التي أخذت مادة ن - نيترو- ل - أرجينين ميثيل إستر ولم تعالج بأى أدوية بالمقارنة بالفئران الطبيعية وقد أظهرت هذه الدراسة أن

إعطاء عقار اللاسيديبين ابتداءً من بداية الأسبوع الثالث في جرعة يومية 1 مجم / كجم أدى إلى انخفاض ملحوظ في ضغط الدم مقارنة بالفثاران التي تم إعطائهما مادة ن - نيترو- ل - أرجينين ميشيل إستر في مياه الشرب ولم يتم معالجتها بأى أدوية، كما أن عقار اللاسيديبين أدى إلى قلة ترسب البروتينات بما فيها مادة الكولاجين خارج خلايا النسيج الكلوي بنسبة كبيرة مقارنة بالفثاران التي أخذت مادة إل-نام في مياه الشرب ولم تعالج بأى أدوية⁰ كما تم في هذه الدراسة إحداث هبوط معملى في عضلة القلب في فثاران التجارب بواسطة حقن مادة الأيزوبرينالين تحت الجلد في جرعة واحدة 150 مجم / كجم وتم تقسيم الفثاران إلى ثلاثمجموعات كل واحدة تحتوى على ستة فثاران⁰-مجموعه أساسية لم تحقن بمادة الأيزوبرينالين ولم تعالج بأى أدوية⁰-مجموعه تم حقنها بمادة الأيزوبرينالين في جرعة واحدة 150 مجم / كجم-مجموعه معالجة بعقار اللاسيديبين في جرعة يومية 1 مجم / كجم لمدة أسبوعين بعد أن تم حقنها بمادة الأيزوبرينالين⁰ وقد أظهرت النتائج أن مادة الأيزوبرينالين أدى إلى انخفاض ملحوظ في ضغط الدم وفي معدل سريان الدم في الشريان الأورطي كما أنه لم يؤثر على سرعة ضربات القلب ولا على معدل سريان الدم في الشريان الكلوي⁰ كما أن دراسة التأثيرات الباثولوجية في المقاطع الماخوذة من عضلة القلب من الفثاران التي تم إعطائهما إيزوبرينالين ولم تعالج بأى أدوية أظهرت وجود بؤر تالفة وتليف في عضلة القلب⁰ إعطاء عقار اللاسيديبين في جرعة يومية 1 مجم / كجم لمدة أسبوعين أدى إلى زيادة ملحوظة في معدل سريان الدم في الشريان الأورطي وكذلك في الشريان الكلوي ولكنه لم يؤثر على انخفاض ضغط الدم ولا على سرعة ضربات القلب مقارنة بالفثاران التي تم حقنها بالأيزوبرينالين لم تتلقى أي علاج كما أنه أدى إلى تحسن ملحوظ في التغيرات الباثولوجية التي ظهرت نتيجة لحقن الفثاران بمادة الأيزوبرينالين⁰ ولمعرفة مدى قدرة عقار اللاسيديبين على وقاية الكلى من الأثر السمى لعقار السيكلوسبيورين، تم إعطاء عقار السيكلوسبيورين في جرعة يومية 50 مجم / كجم عن طريق الفم لمدة أسبوعين لمجموعة من فثاران التجارب كما تم إعطاء مجموعة أخرى من الفثاران عقار اللاسيديبين في جرعة يومية 1 مجم / كجم لمدة 3 أيام قبل وأسبوعين مع عقار السيكلوسبيورين⁰ وفي نهاية مدة التجربة لوحظ أن هناك ارتفاعاً ملحوظاً في مستوى اليوريا والكرياتينين في بلازما الفثاران التي تم إعطائهما عقار السيكلوسبيورين ولم تعالج بأى أدوية مقارنة بالفثاران الطبيعية كما لوحظ أن عقار السيكلوسبيورين تحدث العديد من التغيرات الباثولوجية في النسيج الكلوى ومن أهمها ظهور تكليس في الأنابيب الكلوية⁰ وقد أظهرت النتائج أن استخدام عقار اللاسيديبين في جرعة يومية 1 مجم / كجم أدى إلى انخفاض مستوى اليوريا والكرياتينين في بلازما الفثاران كما لوحظ أن التغيرات الباثولوجية التي حدثت في النسيج الكلوى للفثاران نتيجة لعقار السيكلوسبيورين لا توجد في النسيج الكلوى للفثاران المعالجة بعقار اللاسيديبين⁰ والخلاصة: أن عقار اللاسيديبين يقلل من الإستجابة الإنقباضية للوعاء الأورطي المعزول المحدثة بمادة كلوريد البوتاسيوم ومادة النورادرينالين وكذلك بمادة الأنجيوتنسين 2 كما أن له تأثير مبسط لعضلة القلب أقل بكثير من التأثير المبسط لعقار التيفيديبين كما أن عقار اللاسيديبين يقى من مرض تصلب الشرايين ويقلل من ارتفاع ضغط الدم المحدث باستخدام مادة ن - نيترو- ل - أرجينين ميشيل إستر في الفثاران كا يحمى الكلى من التليف الكلوى الذى تحدثه هذه المادة زيادة على ذلك فإن عقار اللاسيديبين يحمى عضلة القلب من الهبوط المعملى المحدث بمادة الأيزوبرينالين وكذلك يحمى الكلى من التأثير السمى لعقار السيكلوسبيورين في فثاران التجارب