

# Some pharmacological studies of lacidipine in some experimental animals

Taysser Gamal El Dine Abd El-Rahman

يعتبر عقار اللاسيديبين واحداً من مغلقات قنوات الكالسيوم التي ظهرت حديثاً والذي يتميز بطول مدة المفعول وبأن له تأثيراً قوياً مضاداً للأكسدة<sup>0</sup> وقد أجريت هذه الدراسة لمعرفة تأثير عقار اللاسيديبين على بعض الأعضاء المعزولة مثل الوعاء الأورطي المعزول وقلب الأرنب المعزول وأيضاً تم دراسة تأثير اللاسيديبين على تصلب الشرايين المستحدث في الأرانب وعلى ارتفاع ضغط الدم المحدث بواسطة مادة نيترو- ل - أرجينين ميثيل إستر في فئران التجارب<sup>0</sup> وأيضاً على هبوط عضلة القلب المعملية المحدث باستخدام مادة الأيزوبرينالين والتأثير السام لعقار السيكلوسبورين على الكلى في فئران التجارب<sup>0</sup> وقد أظهرت النتائج أن عقار اللاسيديبين له تأثير مثبط على الزيادة في الانقباضات المحدثه بواسطة مادة كلوريد البوتاسيوم ومادة النورأدرينالين وأيضاً مادة الأنجيوتنسين 2 على الوعاء الأورطي المنعزل كما أن له تأثير مثبط على انقباضات عضلة القلب وهذا التأثير يتميز بأنه أقل حدة من التأثير المثبط لعقار النيفيديبين على عضلة القلب<sup>0</sup> وفي هذه الدراسة تم إحداث مرض تصلب الشرايين في الأرانب بواسطة إعطاء مادة الكوليستيرول (100 مجم/ كجم) عن طريق الفم يومياً لمدة 10 أسابيع<sup>0</sup> وقد تم تقسيم الأرانب إلى ثلاث مجموعات :- مجموعة لم تعالج بأي أدوية لمدة 10 أسابيع<sup>0</sup> - مجموعة أخذت الكوليستيرول في جرعة يومية 100 مجم / كجم<sup>0</sup> - مجموعة أخذت عقار اللاسيديبين في جرعة يومية 1 مجم/ كجم، بالإضافة إلى مادة الكوليستيرول<sup>0</sup> لأخذت عينات من الدم في نهاية فترة الدراسة واستعملت البلازما لتقدير مستوى الكوليستيرول الكلى والبروتينات الدهنية عالية الكثافة والبروتينات الدهنية منخفضة الكثافة والجلسريدات الثلاثية<sup>0</sup> ومن ناحية أخرى تم أخذ شرائح من الشريان الأورطي من الأرانب الطبيعية والمحدث فيها تصلب الشرايين وكذلك المعالجة بعقار اللاسيديبين لدراسة التغيرات الباثولوجية ميكروسكوبياً التي حدثت في جدار الشريان الأورطي<sup>0</sup> وقد أوضحت النتائج أن إعطاء مادة الكوليستيرول (100مجم/ كجم) يومياً لمدة 10 أسابيع أدى إلى زيادة في مستوى الكوليستيرول الكلى والبروتينات الدهنية منخفضة الكثافة والجلسريدات الثلاثية ونقص طفيف في مستوى البروتينات الدهنية عالية الكثافة بالنسبة إلى مستواهم في بلازما الأرانب الطبيعية<sup>0</sup> كما أظهرت النتائج أن إعطاء عقار اللاسيديبين لمدة 10 أسابيع في جرعة يومية 1 مجم/ كجم لم يؤدي إلى تغيرات ذو فائدة بالنسبة إلى الأرانب التي أخذت كوليستيرول فقط<sup>0</sup> وأن التغيرات الباثولوجية التي حدثت في جدار الشريان الأورطي نتيجة لإعطاء مادة الكوليستيرول لم توجد في شرايين الأرانب المعالجة بعقار اللاسيديبين<sup>0</sup> كما تم إحداث ارتفاع في ضغط الدم في فئران التجارب بواسطة إعطاء مادة ن - نيترو- ل - أرجينين ميثيل إستر في جرعة 400 مجم/ لتر في مياه الشرب لمدة 5 أسابيع<sup>0</sup> وقد تم تقسيم الفئران إلى 3 مجموعات :- مجموعة أساسية تم إعطاؤها مياه شرب عادية خالية من أي أدوية<sup>0</sup> - مجموعة أخذت مياه الشرب المحتوية على مادة ن - نيترو- ل - أرجينين ميثيل إستر ولم تعالج بأي أدوية<sup>0</sup> - مجموعة بالإضافة إلى مياه الشرب التي تحتوي على مادة ن - نيترو- ل - أرجينين ميثيل إستر تم إعطاؤها عقار اللاسيديبين في جرعة يومية 1مجم/ كجم ابتداءً من بداية الأسبوع الثالث للتجربة<sup>0</sup> وفي نهاية مدة الدراسة أوضحت نتائج قياسات ضغط الدم أن هناك ارتفاعاً كبيراً في ضغط دم الفئران التي تم إعطاؤها مياه الشرب المحتوية على مادة ن - نيترو- ل - أرجينين ميثيل إستر ولم تعالج بأي أدوية أخرى بالنسبة للفئران الطبيعية<sup>0</sup> كما أن الفحص الميكروسكوبى أظهر وجود زيادة كبيرة في ترسب البروتينات الكولاجين والألياف خارج الخلايا في النسيج الكلوي للفئران التي أخذت مادة ن - نيترو- ل - أرجينين ميثيل إستر ولم تعالج بأي أدوية بالمقارنة بالفئران الطبيعية<sup>0</sup> وقد أظهرت هذه الدراسة أن

إعطاء عقار اللاسيديبين ابتداء من بداية الأسبوع الثالث فى جرعة يومية 1 مجم/ كجم أدى إلى انخفاض ملحوظ فى ضغط الدم مقارنة بالفئران التى تم إعطائها مادة ن - نيترو- ل - أرجينين ميثيل إستر فى مياه الشرب ولم يتم معالجتها بأى أدوية، كما أن عقار اللاسيديبين أدى إلى قلة ترسب البروتينات بما فيها مادة الكولاجين خارج خلايا النسيج الكلوى بنسبة كبيرة مقارنة بالفئران التى أخذت مادة إل-نام فى مياه الشرب ولم تعالج بأى أدوية0 كما تم فى هذه الدراسة إحداث هبوط معملى فى عضلة القلب فى فئران التجارب بواسطة حقن مادة الأيزوبرينالين تحت الجلد فى جرعة واحدة 150 مجم/ كجم وتم تقسيم الفئران إلى ثلاث مجموعات كل واحدة تحتوى على ستة فئران0-مجموعة أساسية لم تحقن بمادة الأيزوبرينالين ولم تعالج بأى أدوية0-مجموعة تم حقنها بمادة الأيزوبرينالين فى جرعة واحدة 150 مجم/ كجم0-مجموعة معالجة بعقار اللاسيديبين فى جرعة يومية 1 مجم/ كجم لمدة أسبوعين بعد أن تم حقنها بمادة الأيزوبرينالين0 وقد أظهرت النتائج أن مادة الأيزوبرينالين أدى إلى انخفاض ملحوظ فى ضغط الدم وفى معدل سريان الدم فى الشريان الأورطى كما أنه لم يؤثر على سرعة ضربات القلب ولا على معدل سريان الدم فى الشريان الكلوى0 كما أن دراسة التأثيرات الباثولوجية فى المقاطع المأخوذة من عضلة القلب من الفئران التى تم إعطائها ايزوبرينالين ولم تعالج بأى أدوية أظهرت وجود بؤر تالفة وتليف فى عضلة القلب0 إعطاء عقار اللاسيديبين فى جرعة يومية 1 مجم/ كجم لمدة أسبوعين أدى إلى زيادة ملحوظة فى معدل سريان الدم فى الشريان الأورطى وكذلك فى الشريان الكلوى ولكنه لم يؤثر على انخفاض ضغط الدم ولا على سرعة ضربات القلب مقارنة بالفئران التى تم حقنها بالأيزوبرينالين لم تتلقى أى علاج كما أنه أدى إلى تحسن ملحوظ فى التغيرات الباثولوجية التى ظهرت نتيجة لحقن الفئران بمادة الأيزوبرينالين0 ولمعرفة مدى قدرة عقار اللاسيديبين على وقاية الكلى من الأثر السمي لعقار السيكلوسبورين، تم إعطاء عقار السيكلوسبورين فى جرعة يومية 50 مجم/ كجم عن طريق الفم لمدة أسبوعين لمجموعة من فئران التجارب كما تم إعطاء مجموعة أخرى من الفئران عقار اللاسيديبين فى جرعة يومية 1 مجم/كجم لمدة 3 أيام قبل وأسبوعين مع عقار السيكلوسبورين0 وفى نهاية مدة التجربة لوحظ أن هناك ارتفاعاً ملحوظاً فى مستوى اليوريا والكرياتينين فى بلازما الفئران التى تم إعطائها عقار السيكلوسبورين ولم تعالج بأى أدوية مقارنة بالفئران الطبيعية كما لوحظ أن عقار السيكلوسبورين تحدث العديد من التغيرات الباثولوجية فى النسيج الكلوى ومن أهمها ظهور تكلس فى الأنابيب الكلوية0 وقد أظهرت النتائج أن استخدام عقار اللاسيديبين فى جرعة يومية 1 مجم/كجم أدى إلى انخفاض مستوى اليوريا والكرياتينين فى بلازما الفئران كما لوحظ أن التغيرات الباثولوجية التى حدثت فى النسيج الكلوى للفئران نتيجة لعقار السيكلوسبورين لا توجد فى النسيج الكلوى للفئران المعالجة بعقار اللاسيديبين0 والخلاصة : أن عقار اللاسيديبين يقلل من الإستجابة الإنقباضية للوعاء الأورطى المعزول المحدث بمادة كلوريد البوتاسيوم ومادة النورأدرينالين وكذلك بمادة الأنجيوتنسين 2 كما أن له تأثير مثبط لعضلة القلب أقل بكثير من التأثير المثبط لعقار النيفيديبين كما أن عقار اللاسيديبين يقى من مرض تصلب الشرايين ويقلل من ارتفاع ضغط الدم المحدث باستخدام مادة ن - نيترو- ل - أرجينين ميثيل إستر فى الفئران كما 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 السمي لعقار السيكلوسبورين فى فئران التجارب