

اثرات مهاری کتوتیفن در مقایسه با تربوتالین، دیازاکسید و دیکلوفناک بر روی انقباضات خودبخودی رحم در رات هوشیار

دکتر حسن صدراپی*، دکتر ولی اله حاج هاشمی*، احمد قاسمی**

چکیده:

کتوتیفن یک بنزوسیکلوپنتانوفن با فعالیتهای متعدد فارماکولوژیکی از جمله اثرات رفع انقباضی بر روی انقباضات ناشی از KCl، استیل کولین و اکسی توسین در بافت ایزوله شده رحم رات است. از آنجا که اساس درمان زایمانهای زودرس بر مهار انقباضات زود رس رحم استوار است، در صورتی که کتوتیفن اثرات مشابهی بر روی رحم در *in vivo* هم داشته باشد، این دارو ممکن است برای درمان این عارضه مفید باشد. به همین دلیل اثرات این دارو بر روی انقباضات رحم در موش هوشیار بررسی شد و با آگونیست β_2 -آدرنوسپتور "تربوتالین" و مهار کننده سنتز پروستاگلاندینها "دیکلوفناک" و فعال کننده کانالهای پتاسیمی وابسته به ATP "دیازاکسید" مقایسه گردید. علاوه بر این، اثرات داروهای فوق بر روی فشار خون و ضربان قلب در شرایط مشابهی نیز بررسی شد. برای این منظور راتهای ماده غیر حامله با کتامین بیهوش و اورکتومی گردیدند. سپس میکروبالون در رحم راتها قرار داده شد و ورید ژاگولار نیز کانوله گردید. یک روز بعد از عمل جراحی که راتها آزادانه مشغول به تغذیه شدند، کانوله ژاگولار به سرنگ پمپ انفوزیون حاوی دارو و کانوله میکروبالون به Pressure transducer جهت ثبت انقباضات رحم با دستگاه فیزیوگراف متصل گردید. تجویز تربوتالین ($400 \mu\text{g/kg}$) اثر مهاری سریعی بر روی انقباضات رحم داشت و پس از اتمام تجویز دارو (۱۵ دقیقه) میزان انقباضات به $6 \pm 3\%$ کنترل رسید. این اثرات مهاری تا ۲ ساعت بعد هنوز ادامه داشت. دیازاکسید (45 mg/kg) نیز اثر مهاری بر روی انقباضات رحم در موش هوشیار داشت و در زمان فوق انقباضات به ترتیب به $13 \pm 5\%$ میزان کنترل تقلیل یافت. ولی کتوتیفن در دوز بالا هم نتوانست انقباضات خود بخودی رحم در rat هوشیار را مهار کند و تفاوت معنی داری بین نرمال سالین و کتوتیفن (15 mg/kg) مشاهده نشد. از طرف دیگر دیکلوفناک (75 mg/kg) اثر مهاری خوبی بر روی انقباضات رحم rat هوشیار داشت و در پایان آزمایش مقدار انقباضات هنوز $23 \pm 7\%$ میزان کنترل قبل از دارو بود. دیازاکسید نیز اثر مهاری واضحی بر روی انقباضات رحم داشت. کتوتیفن و دیکلوفناک تغییر معنی داری در فشار خون به وجود نیاوردند ولی دیازاکسید و تربوتالین موجب کاهش فشار خون شدند. تربوتالین همچنین موجب افزایش ضربان قلب و دیازاکسید در دوزهایی که اثرات مهاری بر روی انقباضات رحم داشت موجب کاهش ضربان قلب گردیدند. اثر مهاری دیکلوفناک بر روی انقباضات رحم *in vivo* مبین این است که سنتز و آزاد سازی پروستاگلاندینها در تولید انقباضات خود بخودی رحم rat در روش بکار برده شده نقش مهمی دارد و ممکن است که کتوتیفن نتواند انقباضات ناشی از پروستاگلاندینها را مهار کند. از این مطالعه می توان نتیجه گیری کرد که این روش راه مناسبی برای بررسی اثرات داروها بر روی انقباضات رحم ناشی از آزاد سازی پروستاگلاندینها در *in vivo* است و از آنجا که پروستاگلاندینها نقش عمده ای در شروع زایمانهای زودرس دارند کتوتیفن احتمالاً داروی مناسبی برای کنترل انقباضات زود رس رحم در *in vivo* نیست.

واژه های کلیدی: رحم، کتوتیفن، تربوتالین، دیازاکسید، دیکلوفناک، عضلات صاف، فشار خون.

* استادیار گروه فارماکولوژی - دانشکده دارو سازی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (مؤلف مسئول)

* استادیار گروه فارماکولوژی - دانشکده دارو سازی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

** استاد گروه فارماکولوژی - دانشکده دارو سازی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

مقدمه:

مهاری می‌کند و موجب ۲۵ برابر جابجائی منحنی غلظت - پاسخ استیل کولین به سمت راست در غلظت $5 \mu M$ می‌شود (۲). اثر کتوتیفن بر روی انقباضات ناشی از KCl مشابه اثر متاپروترونول است و موجب مهار انقباضات با غلظتهای مختلف KCl و کاهش حداکثر پاسخ ایجاد شده در بافت می‌گردید (۲). علاوه بر این کتوتیفن همچنین انقباضات خود به خودی رحم و انقباضات ناشی از اکسی‌توسین را در *in vitro* مهار می‌کند (۱). این نتایج بیانگر اثرات مهاری کتوتیفن بر روی انقباضات رحم ایزوله شده است، در حالی که اثرات کتوتیفن بر روی رحم در *in vivo* گزارش نشده است. شرایط و انقباضات ایجاد شده در عضله ایزوله (*in vitro*) با انقباضات خود بخودی رحم در *in vivo* متفاوت است. بنابراین، قبل از هر گونه استنتاج در مورد کارآیی و سودمندی دارو لازم است اثرات دارو در *in vitro* و *in vivo* با هم مقایسه گردند. بنابراین، هدف این تحقیق مطالعه اثرات مهاری کتوتیفن و دیازاکسید در *rat* هوشیار برای مقایسه با آگونیست β_2 -آدرنوسپتور "تربوتالین" و مهارکننده سنتز پروستاگلاندینها "دیکلوفناک" است. علاوه بر این، اثرات این داروها در غلظتهایی که اثر مهاری بر روی رحم دارند بر روی فشار خون و ضربان قلب نیز سنجیده شد.

مواد و روشها:

راتهای ماده غیر حامله (g ۲۲۰-۱۸۰) نژاد ویستار تکثیر شده در دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با کتامین (mg/kg ۱۵۰) بیهوش و اورکتومی گردیدند. سپس یک میکروبالون در رحم قرار داده شد و ورید ژاگولار نیز کانوله گردید. هر دو کانوله ژاگولار و میکروبالون از زیر پوست عبور و از پس گردن خارج و به بیرون قفس منتقل گردیدند. در گروهی دیگر از راتها شریان کاروتید و ورید ژاگولار کانوله شدند. یک روز بعد از عمل جراحی که راتها کاملاً بهبود یافته‌اند و

زایمانهای زودرس (Pre-term labour) یکی از عمده‌ترین علل مرگ و میر در نوزادان و معلولیت‌های دائمی است. با وجود پیشرفتهای چشمگیر در کمک به نوزادان زود رس، مناسب‌ترین و کم هزینه‌ترین روش هنوز هم جلوگیری از زایمانهای زودرس از طریق مهار انقباضات نابجای رحم است. برای این منظور از آگونیستهای β_2 -آدرنوسپتور مثل تربوتالین، ریتودرین و سالبوتامول برای کنترل انقباضات نابجای رحم استفاده می‌شود (۱۱،۱۰). ولی به علت بروز تاکی فلاکسی سریع کارآیی واقعی این داروها در دراز مدت زیر سؤال است. به همین سبب مطالعات گسترده‌ای برای یافتن داروهای مؤثرتر کماکان در حال انجام است ولی تاکنون داروی ایده‌آل برای کنترل زایمانهای زودرس یافت نشده است. بلوکه کننده کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ "نیفدپین" دارای اثری همانند آگونیستهای β_2 -آدرنوسپتور است (۱۵) ولی اثرات قلبی عروقی آن قابل قبول نیست. مهار کننده‌های سنتز ایکوزانوئیدها از قبیل ایندومتاسین نیز مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (۱۴) ولی عوارض متعددی را به دنبال دارند. آنتاگونیست اکسی‌توسین مثل اتوسیبان نیز تحت بررسی است (۸). به هر حال این دارو یک پپتید است و فقط می‌تواند انقباضات ناشی از ترشح اکسی‌توسین را مهار کند. فعال کننده‌های کانالهای پتاسیمی وابسته به ATP مثل کروموکالیم و اپریکالیم نیز قادر به مهار انقباضات رحم هستند (۱۹،۱۶) ولی همزمان افت فشار خون و تاکیکاردی رفلکسی را به دنبال دارند. ریلکسین پپتیدی است که در حاملگی از جسم زرد ترشح می‌شود و توانایی جلوگیری از انقباضات رحم را دارد (۲۰) ولی تاکنون مورد بهره برداری بالینی قرار نگرفته است. گزارشاتی وجود دارد که بیانگر اثرات مهاری کتوتیفن بر روی انقباضات رحم جدا شده رات در *in vitro* (۲،۱) است. کتوتیفن انقباضات ناشی از KCl را به صورت وابسته به غلظت

کتوتیفن فومارات (Sigma)، آمپول دیازاکسید (Schering-Plough)، پودر تربوتالین سولفات (Sigma)، آمپول دیکلوفناک سدیم (I.P.D.I.C ایران-رشت)، مستادون (دارو پخش)، هپارین (B.Braun Medical). داروها در آب دوبار تقطیر حل و در محلول نرمال سالین رقیق شدند و حجم فلوئید تجویزی برای همه آزمایشات برابر ۶ ml بود.

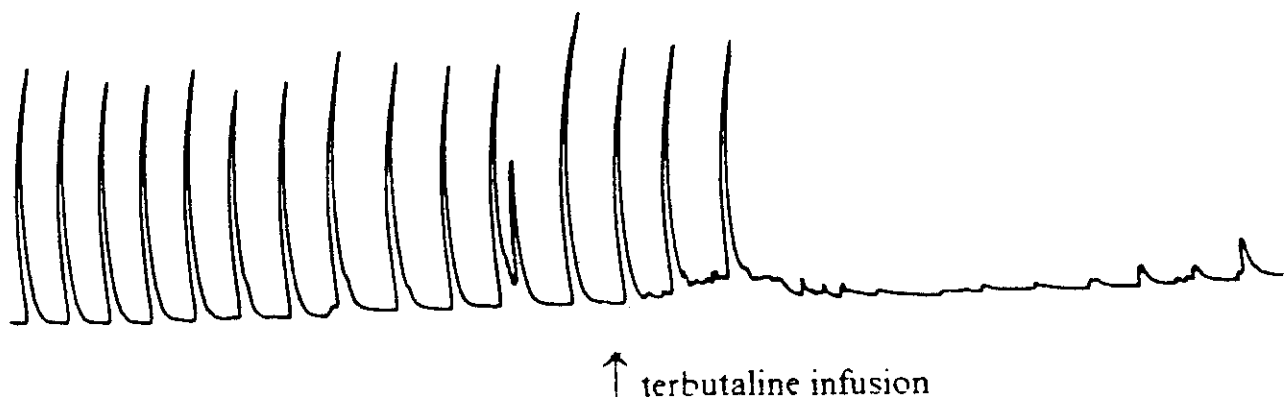
اندازه‌گیری انقباضات و آنالیز آماری:

انقباضات رحم *in vivo* بر اساس سطح زیر منحنی انقباضات در فواصل ۵ دقیقه‌ای اندازه‌گیری و بر حسب میانگین درصد انقباضات قبل از تجویز دارو بیان گردید. فشار خون بر حسب میلی‌متر جیوه اندازه‌گیری و ضربان قلب بر حسب ضربه در دقیقه در فواصل ۱۰ دقیقه‌ای محاسبه گردید. تغییرات فشار خون و ضربان قلب قبل از تجویز دارو، در ۱۰ دقیقه آخر انفوزیون دارو و در ۱۰ دقیقه انتهایی آزمایش بر حسب درصد میزان کنترل (قبل از تجویز دارو) محاسبه گردید. میانگین و خطای انحراف معیار (s.e.mean) برای هر گروه از نتایج محاسبه و مقایسه درون‌گروهی با استفاده از آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) و مقایسه بین‌گروهی با استفاده از روش آماری Unpaired Student's t-test انجام گرفت.

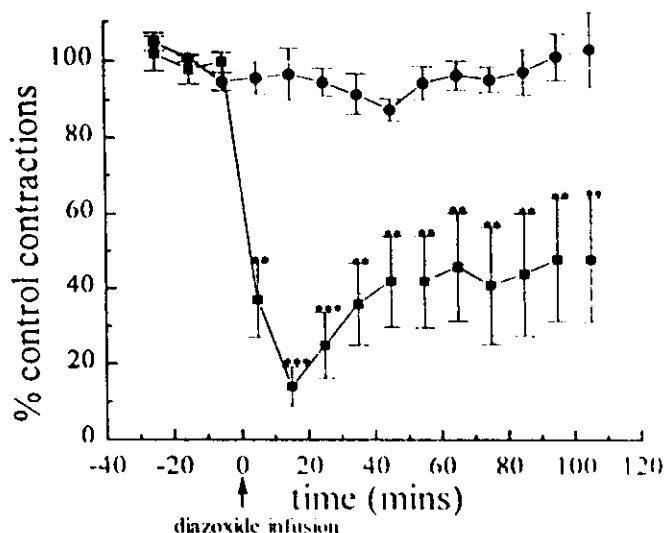
آزادانه مشغول به تغذیه شدند، کانوله ژاگولار به سرنگ پمپ انفوزیون (JMS SP-100s) حاوی دارو و کانوله میکروبالون به pressure transducer جهت ثبت انقباضات با دستگاه فیزیوگراف (Harvard Universal Osillograph) که قبلاً بر حسب میلی‌متر جیوه کالیبره شده بود، متصل گردید. انقباضات رحم ابتدا برای مدت ۳۰ دقیقه ثبت گردید. سپس یکی از داروهای مورد مطالعه کتوتیفن (۱۵ mg/kg)، دیازاکسید (۴۵ mg/kg)، تربوتالین (۴۰۰ μg/kg)، دیکلوفناک (۷۵ mg/kg) یا معادل حجمی نرمال سالین (حامل دارو) ظرف مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۲۴ ml/h تجویز گردید و ثبت انقباضات برای ۱۲۰ دقیقه دیگر ادامه یافت. به همین ترتیب برای ثبت فشار خون و ضربان قلب کانوله کاروتید به pressure transducer متصل گردید و دوزهای فوق داروها از طریق ورید ژاگولار تجویز شدند. برای جلوگیری از منعقد شدن خون در کانوله کاروتید، به محلول نرمال سالین کانوله هپارین (۲۰۰U/۱۰۰g) اضافه گردید.

دارو و محلولها:

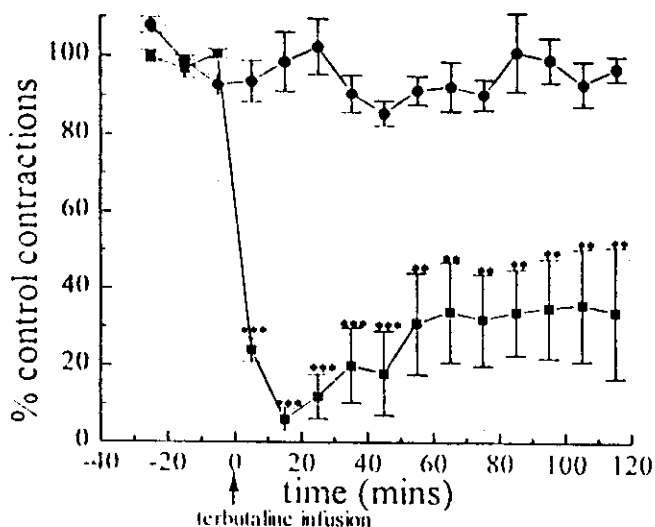
داروهای مورد استفاده در این مطالعه عبارت‌اند از: آمپول کتامین هیدروکلرید (Parke-Davis)، پودر



نمودار شماره ۱: انقباضات خود به خودی رحم در موش هوشیار یک روز بعد از اوراکتومی و قرار دادن میکروبالون در درون رحم. در این آزمایش اثرات سریع مهارتی تربوتالین (400 μg/kg) مشاهده می‌شود.



نمودار شماره ۳: اثر مهاری دیازاکسید (۴۵ mg/kg مربع) بر روی انقباضات رحم در رات هوشیار در مقایسه به معادل حجمی نرمال سالین (دایره). دیازاکسید و نرمال سالین ظرف ۱۵ دقیقه از طریق انفوزیون وریدی تجویز شدند. انقباضات بر اساس سطح زیر منحنی انقباضات در فواصل ۵ دقیقه‌ای محاسبه و بر حسب میانگین درصد انقباضات رحم قبل از تجویز دارو یا نرمال سالین بیان شده است. (** $P < 0.01$ ، *** $P < 0.001$ ، $n=6$)



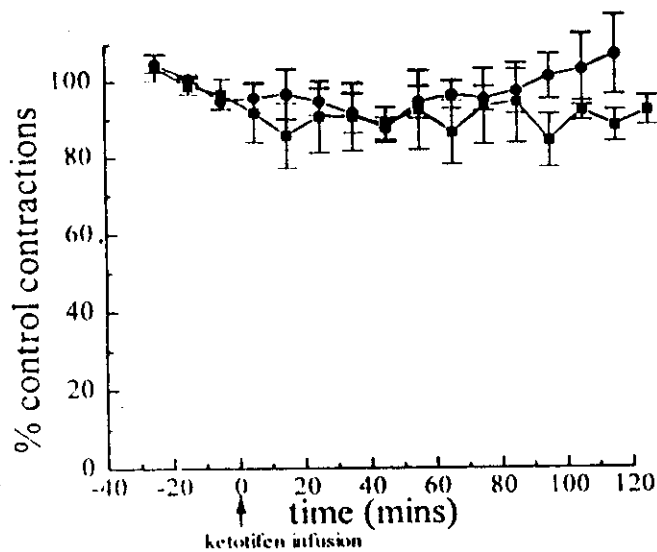
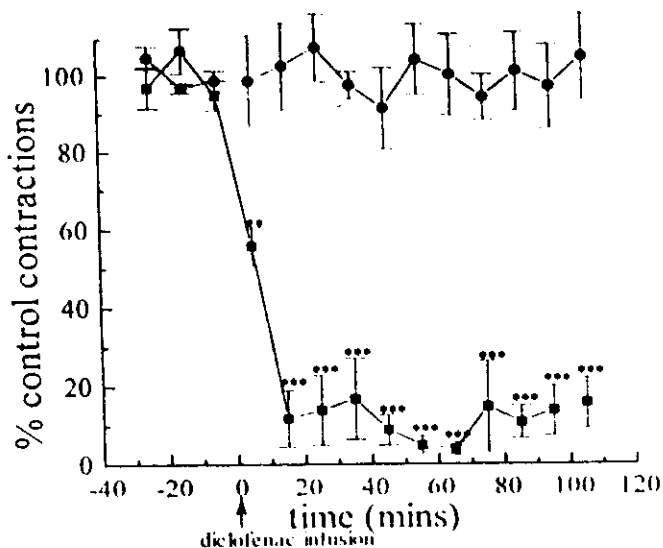
نمودار شماره ۲: اثر مهاری تربوتالین (۴۰۰ μ g/kg مربع) بر روی انقباضات رحم در رات هوشیار در مقایسه به معادل حجمی نرمال سالین (دایره). تربوتالین و نرمال سالین ظرف ۱۵ دقیقه از طریق انفوزیون وریدی تجویز شدند. انقباضات بر اساس سطح زیر منحنی انقباضات در فواصل ۵ دقیقه‌ای محاسبه و بر حسب میانگین درصد انقباضات رحم قبل از تجویز دارو یا نرمال سالین بیان شده است. (** $P < 0.01$ ، *** $P < 0.001$ ، $n=6$)

انقباضات داشت (نمودار شماره ۱) و پس از اتمام تجویز دارو میزان انقباضات به $3 \pm 6\%$ کنترل رسید ($n=6$). این اثرات مهاری در پایان آزمایش هنوز ادامه داشت ($15 \pm 36\%$) (نمودار شماره ۲). دیازاکسید (۴۵ mg/kg) نیز اثر مهاری بر روی انقباضات رحم در موش هوشیار داشت و در زمانهای فوق انقباضات رحم به ترتیب به $3/5 \pm 13\%$ و $7/16 \pm 48\%$ میزان کنترل تقلیل یافت (نمودار شماره ۳). ولی کتوتیفن در دوز بالا هم نتوانست انقباضات خود بخودی رحم در rat هوشیار را مهار کند و تفاوت معنی‌داری بین نرمال سالین و کتوتیفن (۱۵ mg/kg) مشاهده نشد (نمودار شماره ۴). دوزهای بالاتر کتوتیفن اثر مهلک بر روی رات داشتند. از طرف دیگر دیکلوفناک (۷۵ mg/kg) اثر مهاری خوبی بر روی انقباضات رحم rat هوشیار داشت و در پایان آزمایش

اختلافاتی که در آن مقدار $P < 0.05$ بود معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج:

یک روز پس از عمل جراحی انقباضات نسبتاً منظم و متداوم رحم در rat هوشیار مشهود بود. تفاوت‌های زیادی بین انقباضات در رات‌های مختلف مشاهده می‌شد و انقباضات از لحاظ تواتر، دامنه و طول مدت انقباض با هم متفاوت بودند (نمودار شماره ۱). بنابراین، برای سنجش میزان انقباضات سطح زیر منحنی انقباضات که در برگیرنده تمام متغیرهای فوق است به عنوان شاخص بکار گرفته شد. تجویز معادل حجمی نرمال سالین تأثیری بر روی انقباضات نداشت در حالی که تجویز تربوتالین (۴۰۰ μ g/kg) اثر مهاری سریعی بر روی



نمودار شماره ۵: اثر مهاری دیکلوفناک (۷۵ mg/kg مربع) بر روی انقباضات رحم در رات هوشیار در مقایسه به معادل حجمی نرمال سالین (دایره) دیکلوفناک و نرمال سالین ظرف ۱۵ دقیقه از طریق انفوزیون وریدی تجویز شدند. انقباضات بر اساس سطح زیر منحنی انقباضات در فواصل ۵ دقیقه‌ای محاسبه و بر حسب میانگین درصد انقباضات رحم قبل از تجویز دارو یا نرمال سالین بیان شده است. ($n=6$ ، $***P<0/001$ ، $**P<0/01$)

نمودار شماره ۴: اثر کتوتیفن (۱۵ mg/kg مربع) بر روی انقباضات رحم در رات هوشیار در مقایسه به معادل حجمی نرمال سالین (دایره) کتوتیفن و نرمال سالین ظرف ۱۵ دقیقه از طریق انفوزیون وریدی تجویز شدند. انقباضات بر اساس سطح زیر منحنی انقباضات در فواصل ۵ دقیقه‌ای محاسبه و بر حسب میانگین درصد انقباضات رحم قبل از تجویز دارو یا نرمال سالین بیان شده است. ($n=6$)

مقایسه با نرمال سالین تأثیر چندانی بر روی میانگین ضربان قلب و فشار خون نداشت (جدول شماره ۱ و ۲). دیکلوفناک موجب کاهش اندکی در فشار خون و ضربان قلب گردید (۱۵-۱۰٪) در حالی که، دیازاکسید

مقدار انقباضات هنوز $7 \pm 23\%$ میزان کنترل قبل از دارو بود (نمودار شماره ۵).

مطالعه اثرات دوزهای فوق داروها بر روی پارامترهای قلب و عروق نشان می‌دهد که کتوتیفن در

جدول شماره ۱: درصد تغییرات میانگین فشار خون قبل و بعد از انفوزیون وریدی کتوتیفن (۱۵ mg/kg)، دیکلوفناک (۷۵ mg/kg)، دیازاکسید (۴۵ mg/kg)، تربوتالین (۴۰۰ μg/kg) و نرمال سالین.

دارو	% قبل از انفوزیون	% هنگام انفوزیون	% بعد از انفوزیون
کتوتیفن ($n=6$)	$101 \pm 2/6$	$101 \pm 2/5$	$102 \pm 4/3$
دیکلوفناک ($n=6$)	97 ± 1	87 ± 9	85 ± 10
دیازاکسید ($n=4$)	104 ± 2	$41 \pm 8^{**}$	$37 \pm 2^{**}$
تربوتالین ($n=6$)	101 ± 1	$73 \pm 3^*$	$79 \pm 5^*$
نرمال سالین ($n=6$)	$99 \pm 1/8$	105 ± 5	104 ± 4

داروها و نرمال سالین در حجم، زمان و سرعت برابر تجویز گردیدند. ($*P<0/05$ ، $**P<0/01$)

جدول شماره ۲: درصد تغییرات ضربان قلب قبل و بعد از انفوزیون وریدی کتوتیفن (۱۵ mg/kg)، دیکلوفناک (۷۵ mg/kg)، دیازاکسید (۴۵ mg/kg)، تربوتالین (۴۰۰ µg/kg) و نرمال سالین

دارو	% قبل از انفوزیون	% هنگام انفوزیون	% بعد از انفوزیون
کتوتیفن (n=۶)	۱۰۴±۲/۳	۹۵±۸	۹۷±۶
دیکلوفناک (n=۶)	۱۰۱±۱/۵	۸۱±۸	۸۰±۸
دیازاکسید (n=۴)	۹۷±۳	**۵۵±۲۰	**۵۷±۲۱
تربوتالین (n=۶)	۹۹±۲	*۱۱۴±۹	*۱۱۸±۶
نرمال سالین (n=۶)	۱۰۱±۱/۴	۹۷±۳	۹۸±۳

داروها و نرمال سالین در حجم، زمان و سرعت برابر تجویز گردیدند. ($P < 0/05$ ، $**P < 0/01$)

دارو می‌تواند فعالیت آنزیم نیتریک اکسید سنتتاز را افزایش دهد (۱۲) که ممکن است توجیه‌کننده برخی از اثرات آن باشد. پس به نظر می‌رسد که بسیاری از اثرات کتوتیفن غیر انتخابی است و اگر توانایی مهار انقباضات رحم را هم داشته باشد ممکن است داروی مناسبی برای زایمانهای زود رس باشد، زیرا این دارو فاقد عوارض قلبی عروقی است و عمده‌ترین عوارض آن سداتیوتی است که در این بیماران نباید مشکل عمده‌ای به وجود آورد زیرا استراحت برای کنترل انقباضات نابجای رحم همواره توصیه شده است. لذا هدف این پروژه تحقیقاتی بررسی اثرات رفع انقباضی کتوتیفن بر روی رحم با استفاده از روشهای علمی استاندارد برای غربالگری (screening) داروهای توکولیتیک (tocolytic) است (۱۶).

سنجش انقباضات رحم در موش هوشیار نشان می‌دهد که متد مورد استفاده در این تحقیق، روش مناسبی برای سنجش اثرات مهارى داروها بر روی انقباضات رحم در *in vivo* است. زیرا اولاً انقباضات نسبتاً منظمی برای چند ساعت قابل ثبت است و در ثانی اثرات مهارى آگونیست β_2 -آدرنوسپتور که برای مهار انقباضات رحم در زایمانهای زودرس استفاده بالینی دارد را به خوبی نشان می‌دهد.

موجب افت شدید فشار خون (۶۰٪) و ضربان قلب (۴۵٪) شد. تربوتالین در دوزهایی که اثرات رفع انقباضی بر روی انقباضات رحم در رات هوشیار داشت نیز موجب کاهش فشار خون (۲۵٪) و افزایش ضربان قلب (۱۵٪) گردید.

بحث:

کتوتیفن یک بنزوسیکلوهاپتوفن است که ابتدا به عنوان یک داروی ضد آسم به بازار عرضه شد (۹) ولی این دارو دارای اثرات متعددی از جمله اثرات آنتاگونیستی بر روی رسپتورهای موسکارینی، هیستامینی و سروتوینی است (۷). علاوه بر اثرات ضد آسمی نشان داده شده است که کتوتیفن دارای اثر ضد التهابی بر روی معده و روده بزرگ است (۱۷) و می‌تواند مانع از آسیبهای گوارشی ناشی از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) گردد (۶). کتوتیفن همچنین قادر به مهار انقباضات عضله صاف رودهٔ خوکیچه (۳)، وازدفران (۷) و مثانه رات (۱۸) و انقباضات رحم در بافت ایزوله شده رات است (۲۰۱). با این وجود مکانیسم دقیق عمل این دارو روشن نیست، اگر چه پیشنهاد شده است که اثرات ضد التهابی آن ممکن است مشابه عمل کرومولین سدیم باشد (۹). به هر حال این

آدرنوسپتورها که معمولاً بعد از تجویز آگونیستهای β_2 -آدرنوسپتور به تنهایی رخ می‌دهد شده است (۴)، بنابراین به نظر می‌رسد که کتوتیفن مانع از تاکی فلاکسی رسپتورها می‌شود (۹). تاکی فلاکسی هم یک مشکل استفاده از آگونیستهای β_2 -آدرنوسپتور در زایمانهای زودرس است و ما هنوز نمی‌دانیم که کتوتیفن دارای اثرات مشابهی بر روی رحم در *in vivo* هست یا نه؟

بررسی فیزیوپاتولوژی زایمان زودرس نشان می‌دهد که احتمالاً تولید و ریلیز (آزاد سازی) بیش از حد پروستاگلاندینها در انقباضات زودرس رحم نقش دارند و به همین دلیل هم مهارکننده‌های سنتز پروستاگلاندین‌ها مانند ایندومتاسین در زایمانهای زودرس تا حدودی مفیدند (۱۴). در اواخر حاملگی به علت تجمع مواد مشتق شده جنین، به خصوص فاکتور فعال‌کننده پلاکتی (PAF)، در مایع آمنیوتیک تولید پروستاگلاندین‌ها به تدریج افزایش می‌یابد. PAF مستقیماً توانایی انقباض عضله رحم را هم دارند. از آنجا که در سه ماهه آخر حاملگی میزان آنزیم هیدرولیز کننده PAF در پلاسمای خون مادر کاهش می‌یابد این احتمال وجود دارد که میزان PAF و پروستاگلاندین‌هایی که به میومتریم می‌رسند وقتی به حد کافی رسند زایمان شروع می‌شود (۱۰). کتوتیفن یک پایدار کننده سلولهای ماستوسیت است و مانع عمل بسیار از واسطه‌های التهابی و به خصوص یک مهارکننده قوی PAF است (۹). بنابراین، در تئوری کتوتیفن علاوه بر اثرات رفع انقباضی که بر روی بافت ایزوله شده دارد، باید بتواند مانع از عمل بعضی از هورمونهای موضعی (local hormones) شود که در شروع انقباضات زودرس رحم نقش دارند. اگر چه دیکلوفناک انقباضات رحم را به خوبی مهار کرد ولی دیکلوفناک در اطفال و زنان باردار مصرف دارد. بنابراین داروی مناسبی برای کنترل زایمانهای زودرس نیست (۱۳).

اثر دیکلوفناک بر روی انقباضات رحم در موش

دیازاکسید نیز اثر مهاری واضحی بر روی انقباضات رحم داشت، ولی در این غلظت افت شدید فشار خون را به دنبال داشت. دیازاکسید و تربوتالین هر دو به خوبی انقباضات رحم در *in vivo* را مهار کردند ولی کاهش فشار خون نشان دهنده اثرات غیر انتخابی در دوزهایی است که اثرات رفع انقباضی بر روی رحم دارند. لازم به ذکر است که مهار کامل انقباضات فقط برای مدت کوتاهی (در طول مدت انفوزیون) به وجود آمد و بر خلاف اثرات مشاهده شده در *in vitro* (۲،۱) هیچ یک از این داروها انقباضات رحم در *in vivo* را ۱۰۰٪ مهار نکردند.

کاهش فشار خون با دیازاکسید و تربوتالین قابل پیش‌بینی بود. دیازاکسید با فعال کردن کانالهای پتاسیمی وابسته به ATP موجب رفع انقباض عضلات صاف عروق خونی و نهایتاً افت فشار خون می‌شود (۵، ۲۲). از آنجا که غلظت دیازاکسید به کار برده شده برای مهار انقباضات رحم نسبتاً بالاست، اثرات مهاری دیازاکسید بر روی میوکارد قلبی نیز نمایان شده است که خود موجب کاهش ضربان قلب و برون ده قلب و نهایتاً کاهش شدیدتر فشار خون شده است. بنابراین با این شرایط دیازاکسید نمی‌تواند داروی مناسبی برای کنترل انقباضات نابجای رحم باشد. تربوتالین با فعال کردن β_2 -آدرنوسپتورها موجود در عروق خونی موجب وازودیلاتاسیون و افت فشار خون می‌شود (۱۱). افزایش ضربان قلب نیز ناشی از تاکیکاردی رفلکسی به دنبال افت فشار خون است. اثر مهاری آگونیستهای β_2 -آدرنوسپتور بر روی رحم و عروق در نتیجه فعال شدن آنزیم آدنیلات سیکلاز سلولی و افزایش غلظت داخل سلولی cAMP است (۲۱). به همین دلیل این دارو قادر به مهار انقباضات ناشی از اسپاسموژنهای مختلف است. گزارشاتی در بیماران آسمی وجود دارد که حاکی از آن است که تجویز کتوتیفن به همراه تربوتالین (یک آگونیست β_2 -آدرنوسپتور) مانع از کاهش تعداد

کتوتیفن برای جلوگیری از بروز تاکی فلاکسی علیه اثرات آگونیست‌های β_2 -آدرنوسپتور انجام نگرفته است. بنابراین، بررسی اثرات کتوتیفن برای جلوگیری از انقباضات نابجای رحم به همراه داروهای دیگر در دراز مدت کماکان جای مطالعه دارد.

تشکر و قدردانی:

هزینه این تحقیق توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی فراهم شده است.

هوشیار نشان می‌دهد که روش بکار رفته برای ثبت انقباضات رحم در *in vivo* راه مناسبی برای بررسی اثرات داروها بر روی انقباضات رحم ناشی از ریلیز پروستاگلاندین‌ها است. از آنجا که پروستاگلاندین‌ها نقش عمده‌ای در شروع زایمانهای زودرس دارند و با وجود این که کتوتیفن یک مهارکننده خوب انقباضات رحم ناشی از استیل کولین و اکسی‌توسین و KCL است ولی داروی مناسبی برای کنترل انقباضات زودرس رحم در *in vivo* نیست. البته در این تحقیق اثرات دراز مدت

منابع:

- 1- آزادبخت م؛ صدراپی ح؛ جمشیدی ح.ر. بررسی اثر رفع انقباضی کتوتیفن بر روی رحم ایزوله موش سفید آزمایشگاهی و مقایسه اثر آن با دیازاکسید و تربوتالین. فیزیولوژی و فارماکولوژی. ۲(۲): ۹-۱۴۴، ۱۳۷۷.
- 2- صدراپی ح. بررسی اثرات کتوتیفن در مقایسه با متاپروتونول و دیازاکسید بر روی انقباضات رحم جدا شده رات. مجله دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد. ۱(۴): ۲۶-۱۹، ۱۳۷۸.
- 3- Abu-Dalu R.; Zhang JM.; Hanni M. The action of ketotifen on intestinal smooth muscle. *Eur J Pharmacol*, 306: 189-93, 1996.
- 4- Brodde OE.; Howe V.; Egerszegi S.; Konietzko N.; et al. Effect of prednisolone and ketotifen on β_2 -adrenoceptors in asthmatic patients receiving β_2 -bronchodilators. *Eur J Clinical Pharmacol*, 34: 145-50, 1988.
- 5- Edwards G.; Weston AH. The pharmacology of ATP sensitive potassium channels. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 33: 597-637, 1993.
- 6- Eliakim R.; Karmeli F.; Okon E.; Rachmilewitz D. Ketotifen-old drug, new indication: reduction of gastric mucosal injury. *Scand J Gastroenterol*, 28: 202-4, 1993.
- 7- Eltze M.; Mutsschler E.; Lambercht G. Affinity profile to pizotifen. Ketotifen and other tricyclic antimuscarinic receptor subtypes M_1 , M_2 and M_3 . *Eur J Pharmacol*, 211: 283-93, 1992.
- 8- Goodwin TM.; Raul R.; Silver H.; Spellacy W.; et al. The effect of oxytocin antagonist atosiben on preterm uterine activity in human. *Am J Obstet Gynecol*, 170: 474-8, 1994.
- 9- Grant SM.; Goa KL.; Fitton A.; Sorkin EM. Ketotifen: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in asthma and allergic disorder. *Drugs*, 40: 412-48, 1990.
- 10- Graves CR. Agents that contraction or relaxation of the uterus. In: Hardman JH.; Limbird LE.; Molinoff PB.; Ruddon RW.; et al (eds.). *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics: From McGraw-Hill. New York: USA, 9th ed. 939-47, 1996.*
- 11- Hadi HA.; Abdulla AM.; Fadel HE.; Stefadouros MA.; et al. Cardiovascular effect of ritodrine tocolysis: a new noninvasive method to measure pulmonary capillary pressure during pregnancy. *Obstet Gynecol*, 70: 608-12, 1987.

- 12- Hayman SN.; Karmeli F.; Brezies M.; Rachmilewitz D. The effect of ketotifen on nitric oxide synthase activity. *Br J Pharmacol*, 120: 1545-51, 1997.
- 13- Insel PA.; Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Hardman JH.; Limbird LE.; Molinoff PB.; Ruddon RW.; et al. (eds.). *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics: From McGraw-Hill. New York: USA, 9th ed.* 615, 617, 657, 1996.
- 14- Morales WJ.; Smith SG.; Angel JS.; O'Brien WF.; et al. Efficacy and safety of indomethacin versus ritodrine in the management of preterm labour: a randomised study. *Obstet Gynecol*, 74: 567-72, 1989
- 15- Murray C.; Haverkamp AD.; Orleans M.; Berga S.; et al. Nifedipine for the treatment of preterm labour: a historic prospective study. *Am J Obstet Gynecol*, 167: 52-6, 1992.
- 16- Piper I.; Minshall S.; Downing SJ.; Hollingsworth M.; et al. Effects of several potassium channel openers and glibenclamide on the uterus of the rat. *Br J Pharmacol*, 101: 901-7, 1990.
- 17- Pothoulakis C.; Karmeli F.; Kelly CP.; Eliakim R.; et al. Ketotifen inhibits clostridium difficile Toxin-A induced enteritis in rat ileum. *Gastroenterology*, 105: 701-7, 1993.
- 18- Sadraei H.; Hajhashemi V. Inhibitory effect of ketotifen on rat isolated bladder. In press in *M J I R I*, 2000.
- 19- Sadraei H.; Downing SJ.; Hollingsworth M. Gromakalim RP49356 and rat uterus *in vivo*: antagonism by glibenclamide. *Br J Pharmacol*, 98: 887-92, 1989.
- 20- Sarah G.; Hollingsworth M. Cellular localization of the inhibitory action of relaxin against uterine spasm. *Br J Pharmacol*, 116: 3028-34, 1995.
- 21- Taussing R.; Gilman AG. Mammalian membrane bound adenylyl cyclase. *J Biol Chem*, 270: 104, 1995.
- 22- Winquist RJ.; Heaney LA.; Wallace AA.; Baskin EP.; et al. Glyburide blocks the relaxant response to BRL 34915 (cromakalim), minoxidil sulphate and diazoxide in vascular smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther*, 248: 149-56, 1989.
- 21- Taussing R.; Gilman AG. Mammalian membrane bound adenylyl cyclase. *J Biol Chem*, 270: 104, 1995.