

# مقایسه تأثیر کلرپروپامید و گلی بن کلامید بر فعالیت انقباضی آنورت سینه‌ای موش صحرائی

دکتر معصومه شفیعی<sup>۱</sup>، اسماعیل ایزدپناه<sup>۲\*</sup>، دکتر مسعود محمودیان<sup>۳</sup>، دکتر همایون همایونفر<sup>۴</sup>

## چکیده

**مقدمه:** دیابت قندی از شایعترین بیماریهای آندوکراین است و شیوع آن روز به روز افزایش می‌یابد. بیماریهای قلب و عروق یکی از عوامل اصلی ایجاد مرگ و میر در مبتلایان به دیابت به شمار می‌آیند. داروهای سولفونیل اوره به طور فراوانی برای درمان بیماران مبتلا به دیابت تیپ II مصرف می‌شود. گزارشات ضد و نقیضی در مورد ایجاد عوارض قلبی - عروقی توسط این داروها وجود دارد و همچنین به تفاوت در ایجاد این عوارض بین داروهای نسل اول و نسل دوم هم اشاراتی شده است. در مطالعه حاضر دو داروی پر مصرف در کشورمان از خانواده سولفونیل اوره مورد بررسی قرار گرفتند.

**مواد و روشها:** در این بررسی دو داروی کلرپروپامید از نسل اول و گلی بن کلامید از نسل دوم سولفونیل اوره مورد استفاده قرار گرفتند و تأثیر تجویز یک ماهه و دو ماهه آنها بر پاسخدهی آنورت مجزای موشهای صحرائی نر سالم به فنیل افرین مورد مطالعه قرار گرفت و با گروه شاهد مقایسه شد.

**نتایج:** نتایج بدست آمده از مطالعه حاضر نشان داد که به دنبال تجویز دو ماهه کلرپروپامید در موشهای صحرائی نر سالم تغییراتی در عضله صاف اتفاق می‌افتد. این تغییرات عبارتند از کاهش معنی‌دار پاسخ انقباضی به فنیل افرین، اما در تجویز یک ماهه چنین تغییراتی مشاهده نشد، این در حالی است که تجویز یک ماهه و دو ماهه گلی بن کلامید تغییری در فعالیت عضله صاف ایجاد نکرد.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به اینکه EC50 فنیل افرین در ایجاد پاسخ انقباضی در آنورت با کنترل تفاوت نداشت به نظر می‌رسد تغییرات ایجاد شده ناشی از تجویز دو ماهه کلرپروپامید بر روی فعالیت انقباضی عضله صاف به دلیل ایجاد تغییرات در گیرنده‌های آلفا - یک آدرنرژیک موجود در غشاء سلولهای عضله صاف آنورت نمی‌باشد. احتمال دارد این دارو با ایجاد تغییرات در اجزاء سلولی پس از گیرنده که در انتقال پیام نقش دارند، تأثیر فارماکولوژیک خود را اعمال کرده باشد.

**واژه‌های کلیدی:** کلرپروپامید، گلی بن کلامید، آنورت سینه‌ای، موش صحرائی

۱- استادیار فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

\*۲- کارشناس ارشد فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، بیمارستان شهید بهشتی، قروه، مؤلف مسئول

۳- استاد فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران

۴- دانشیار فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران

## مقدمه

داروهای سولفونیل اوره افزایش فشارخون شریانی است که بعضی مطالعات این عارضه را به تأثیر نامطلوب این داروها بر روی قلب و افزایش قدرت انقباضی آن نسبت داده‌اند (۱۰،۹،۸). در بعضی از این مطالعات به تفاوت در ایجاد این عارضه جانبی (افزایش فشارخون) بین داروهای نسل اول و نسل دوم اشاره شده، بطوریکه نسل اول داروهای سولفونیل اوره را دارای عوارض قلبی - عروقی بیشتری معرفی کرده‌اند (۱۱).

به هر حال یک معمای حل نشده اینست که آیا درمان با ترکیبات سولفونیل اوره با افزایش عوارض قلبی - عروقی همراه است یا نه؟ و آیا در این مورد تفاوتی بین داروهای نسل اول و دوم سولفونیل اوره وجود دارد یا خیر.

برای یافتن پاسخ این سؤال هر چند به طور محدود، در مطالعه حاضر دو داروی پر مصرف در کشورمان از خانواده سولفونیل اوره مورد بررسی قرار گرفتند. این داروها کلرپروپامید از نسل اول و گلی‌بن‌کلامید از نسل دوم بودند که تأثیر تجویز یک ماهه و دو ماهه آنها بر آئورت موش صحرایی نر سالم مورد مطالعه قرار گرفت و با گروه شاهد مقایسه شد.

## مواد و روشها

تجویز داروهای سولفونیل اوره به حیوانات مورد آزمایش:

در این مطالعه چگونگی پاسخدهی آئورت مجزای موش صحرایی سفید سالم که در یک سری از آزمایشها حیوانات به مدت یک ماه و در سری دیگر به مدت دو ماه یک داروی سولفونیل اوره از نسل اول (کلرپروپامید با دوز ۸ mg/kg در روز بصورت داخل صفاقی) و در گروه دیگر یک داروی سولفونیل اوره از نسل دوم (گلی‌بن‌کلامید با دوز ۰/۲۸۵mg/kg در روز بصورت داخل صفاقی) دریافت کردند، بررسی و با گروه شاهد مقایسه شد (۱۲). حیوانات، موش صحرایی سفید نر از نژاد Sprague Dawley با وزن ۲۰-۲۵۰ گرم بودند که از لحاظ وزن و سن با گروه شاهد یکسان انتخاب شده بودند.

در ضمن برای گروه یک ماهه و دو ماهه دو گروه شاهد یک ماهه و دو ماهه که حلال کلرپروپامید و گلی‌بن‌کلامید (نرمال سالین) را دریافت می‌کردند در نظر گرفته شده بود که با گروه آزمایش مقایسه می‌شدند و تعداد حیوانات در هر گروه هفت سر موش صحرایی بود. دوز داروهای مذکور حداکثر دوز روزانه در آدمی می‌باشد و تجویز دوز بالاتر از این مقدار برای درمان دیابت غیروابسته به انسولین پیشنهاد نمی‌شود و اثر ضد دیابتی بیشتری هم ایجاد نخواهد کرد (۱۲).

بعد از سپری شدن مدت تزریق (یک ماه و دو ماه) داروهای مزبور، موشها به آزمایشگاه آورده شده، با کلروفرم بیهوش گردیدند (۱۴،۱۳) و سپس با قطع سرخرگ کاروتید کشته شدند. پس از باز کردن قفسه سینه، آئورت سینه‌ای جدا شده و بلافاصله در محلول کربس در دمای اتاق قرار گرفت. این محلول فیزیولوژیک بطور مرتب با مخلوط  $O_2$  ۹۵٪ و  $CO_2$  ۵٪ حبابتگیری می‌شد. ترکیب محلول کربس مورد استفاده در تمام مراحل کار به این قرار بود (برحسب میلی مولار):

داروهای سولفونیل اوره برای کنترل هیپرگلیسمی در بیماران دارای دیابت تیپ II که به تنهایی توسط رژیم غذایی قند آنها کنترل نمی‌شود استفاده می‌گردد (۱).

در حال حاضر تقریباً ۱۶ میلیون نفر از جمعیت امریکا به دیابت مبتلا هستند (۲) و شیوع آن روز به روز افزایش می‌یابد (۳). بیماریهای قلب و عروق یکی از عوامل اصلی ایجاد مرگ و میر در مبتلایان به دیابت به شمار می‌آیند و یکی از عوارض مهم دیابت روی سیستم قلبی - عروقی آترواسکلروز عروق کرونر است که شایعترین علت مرگ و میر در دیابت تیپ II بوده و نقش قابل توجهی در مرگ و میر مبتلایان به تیپ I را نیز داراست. از آنجایی که شواهد ارتباط دهنده عوارض قلبی - عروقی با بالا بودن قندخون کافی نمی‌باشد لذا مطرح کردن هیپرگلیسمی بعنوان عامل اصلی مرگ و میر در افراد دیابتی مورد بحث می‌باشد (۴). مطالعات نشان داده است که ایجاد عوارض قلبی - عروقی تا حدودی با کنترل قند خون قابل پیشگیری است (۵).

بنابراین با مشاهده اینکه عوارض قلبی - عروقی در بیماران دیابتی علی‌رغم کنترل قند خون اتفاق می‌افتد، توجه محققین به این نکته جلب شده است که شاید داروهای مورد مصرف در دیابت تیپ II (که شایعتر از دیابت تیپ I می‌باشد) خود باعث ایجاد عوارض قلبی - عروقی می‌شوند. University Group Diabetes Program (UGDP) اثر رژیم غذایی، داروهای پایین‌آورنده خوراکی قندخون (تولبوتامید یا فنفورمین) و انسولین تراپی با دوز ثابت را از جهت ایجاد عوارض عروقی در بیماران NIDDM بررسی کرده است. در طی یک دوره هشت ساله، در بیمارانی که تولبوتامید دریافت می‌کردند مرگ و میر ناشی از عوارض ناشی از عوارض قلبی عروقی دو برابر بیماران درمان شده با پلاسیبو یا انسولین گزارش شد (سال ۱۹۷۰). یک مجادله ده ساله بر روی درستی این نتیجه میان صاحبان نظر وجود داشته است زیرا نتایج بدست آمده غیره منتظره بود و این مطالعه برای آزمایش این پرسش طراحی نشده بود. اگرچه تا این اواخر هیچ مطالعه قابل مقایسه‌ای این مشاهده را بطور کامل رد نکرده بود ولی اخیراً در یک مطالعه آینده‌نگر نشان داده شده است که هیچگونه مرگ و میر قلبی - عروقی اضافی در یک دوره ۱۴ ساله در بیمارانی که داروهای سولفونیل اوره نسل اول یا نسل دوم دریافت می‌کنند ایجاد نشده است (۱). با وجود این مطالعه دیگری نشان داده است که کنترل دقیق قندخون بوسیله سولفونیل اوره یا انسولین خطر عوارض میکروواسکولار را کم می‌کند ولی بیماری ماکروواسکولار را در دیابت تیپ II کم نمی‌کند (۶). همچنین هنوز مجادلاتی بر روی شواهد آزمایشگاهی (عمدتاً از مطالعات حیوانی) از عوارض جانبی بالقوه این داروها روی قلب وجود دارد اگرچه تعمیم این شواهد به حالات کلینیکی مشکل است (۷). یکی از عوارض قلبی - عروقی

## نتایج

اثرات منقبض کننده فنیل افرین بر روی آنورت دارای آندوتلیوم موشهای صحرایی که به یک گروه گلی بن کلامید و به گروه دیگر کلرپروپامید برای یک ماه و دو ماه داده شده بود: برای بررسی اثرات منقبض کننده فنیل افرین غلظتهای بالا رونده این دارو ( $10^{-6}$  -  $10^{-9}$  مولار) بصورت تجمعی در حمام بافت بر حلقه‌های دارای آندوتلیوم آنورت موش صحرایی اثر داده شدند و این مراحل برای گروههای دارو گرفته و شاهد عیناً انجام شد و نمودار غلظت - پاسخ برای فنیل افرین رسم گردید (نمودار ۱ و ۲).

نمودار ۱- منحنی غلظت - پاسخ برای فنیل افرین در حلقه‌های دارای آندوتلیوم آنورت موش صحرایی در گروه تحت تجویز یک ماهه کلرپروپامید (●) و گروه تحت تجویز یک ماهه گلی بن کلامید (■) و گروه شاهد (√). نتایج به صورت کشش ایجاد شده بر حسب g/ring ناشی از غلظتهای تجمعی فنیل افرین بیان شده‌اند. هر نقطه نمایانگر میانگین  $\pm$  خطای معیار حاصل از ۷ آزمایش است.

نمودار ۲- منحنی غلظت - پاسخ برای فنیل افرین در حلقه‌های دارای آندوتلیوم آنورت موش صحرایی در گروه تحت تجویز دو ماهه کلرپروپامید (●) و گروه تحت تجویز دو ماهه گلی بن کلامید (■) و گروه شاهد (√). نتایج به صورت کشش ایجاد شده بر حسب g/ring ناشی از غلظتهای تجمعی فنیل افرین بیان شده‌اند. هر نقطه نمایانگر میانگین  $\pm$  خطای معیار حاصل از ۷ آزمایش است ( $P < 0.05$ ).

اثرات منقبض کننده فنیل افرین بر روی آنورت بدون آندوتلیوم موشهای صحرایی که به یک گروه گلی بن کلامید و به گروه دیگر کلرپروپامید برای یک ماه و دو ماه داده شده بود: برای بررسی اثرات منقبض کننده فنیل افرین غلظتهای بالا رونده این دارو ( $10^{-6}$  -  $10^{-9}$  مولار) بصورت تجمعی در حمام

NaCl 118, KCl 4.8, CaCl<sub>2</sub> 2.5, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, MgSO<sub>4</sub> 1.2, NaHCO<sub>3</sub> 25, Glucose 10 در داخل محلول کربس، آنورت بدقت از بافتهای پیوندی اطراف پاک شد و سپس به قطعاتی در حدود ۳-۴ میلیمتر تقسیم گردید. آنگاه در یک سری آزمایشها حلقه‌های آنورت بدون اینکه به آندوتلیوم آسیبی برسد به کمک سیم پلاتینی (به شکل L) که بطور موازی قرار می‌گرفتند از یک سر به قلاب شیشه‌ای و از سر دیگر، پس از منتقل شدن به حمام بافت (organ bath) حاوی محلول کربس ۳۷ درجه سانتیگراد، به ترانس دیوسر ایزومتریک متصل شدند. در حمام بافت محلول کربس بطور مداوم با مخلوط O<sub>2</sub> و CO<sub>2</sub> حبیبگیری می‌شد. کشش استراحت (resting tension) اعمال شده برای آنورت یک گرم بود و به مدت ۶۰ دقیقه به بافت اجازه داده می‌شد تا وضعیت ثابتی پیدا کند. محلول فیزیولوژیک داخل حمام بافت هم هر ۱۵ دقیقه تعویض می‌شد. کشش بافت توسط ترانس دیوسر ایزومتریک، برای ثبت به یک فیزیوگراف Beckman مدل R511A منتقل می‌گردید. در یک سری دیگر از آزمایشها با استفاده از یک میله فلزی باریک و سایش آرام سطح داخلی حلقه‌های آنورت به مدت ۶۰ ثانیه، آندوتلیوم به روش مکانیکی برداشته شد (۱۵) و مراحل بعدی تکرار شد. برای حصول اطمینان از تخریب آندوتلیوم از استیل کولین (۱۰ میکرومولار) استفاده شد. در مرحله بعد پاسخ انقباضی به یک آگونیست رسپتورهای آلفا - یک (فنیل افرین) در آنورت مجزای موشهای صحرایی (گروههای آزمایش و کنترل) بررسی شد و منحنی غلظت - پاسخ رسم گردید.

مواد و داروها:

موادی که در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفتند عبارت بودند از: استیل کولین بروماید، فنیل افرین هیدروکلراید، کلرپروپامید و گلی بن کلامید. غلظتهای مورد استفاده از فنیل افرین در محلول کربس تهیه شد و غلظتهای مورد استفاده از استیل کولین در نرمال سالین آماده گردید. برای حل کردن گلی بن کلامید و کلرپروپامید از توئین ۸۰ استفاده شد.

تجزیه و تحلیل اطلاعات و روشهای آماری:

نمونه‌گیری بصورت تصادفی و ساده انجام شد. در مورد فنیل افرین منحنی‌های غلظت - پاسخ، میانگین پاسخ (درصد کشش تولید شده) را بر حسب گرم در مقابل لگاریتم غلظت فنیل افرین نشان می‌دهد. نتایج بصورت میانگین  $\pm$  خطای معیار بیان شده‌اند. اختلاف بین مقادیر بدست آمده از آزمایشها با استفاده از Student's test بررسی شد. در شرایطی که مقدار  $P < 0.05$  بدست آمد اختلاف بین نتایج حاصله، معنی‌دار (Significant) در نظر گرفته شد.

آنورت موش صحرایی که تحت تجویز یک ماهه گلی‌بن‌کلامید و کلرپروپامید قرار گرفته بودند پاسخ انقباضی به فنیل‌افرین اختلاف معنی‌داری با گروه شاهد نشان نداد (نمودار ۱).

همچنین در گروه تحت تجویز دو ماهه گلی‌بن‌کلامید اختلاف معنی‌داری با گروه شاهد مشاهده نشد. اما در گروه تحت تجویز دو ماهه کلرپروپامید در غلظت‌های ۱۰<sup>-۶</sup>، ۱۰<sup>-۵</sup> و ۱۰<sup>-۴</sup> مولار فنیل‌افرین در پاسخ ایجاد شده در حلقه‌های حاوی آندوتلیوم آنورت با شاهد اختلاف معنی‌دار وجود داشت و پاسخ نسبت به این دارو کاهش پیدا کرده بود (نمودار ۲).

در حلقه‌های بدون آندوتلیوم آنورت موش‌های صحرایی تحت تجویز یک ماهه کلرپروپامید و گلی‌بن‌کلامید در پاسخ به فنیل‌افرین اختلاف معنی‌داری با شاهد مشاهده نشد (نمودار ۳). همچنین در گروه تحت تجویز دو ماهه گلی‌بن‌کلامید اختلاف معنی‌داری با شاهد در پاسخ به فنیل‌افرین مشاهده نشد.

اما در گروه تحت تجویز دو ماهه کلرپروپامید پاسخ‌دهی به فنیل‌افرین کم شده بود و اختلاف معنی‌داری با شاهد داشت (نمودار ۴) اختلاف نمودار ۲ و ۴ مؤید تأثیر آندوتلیوم سالم بر خاصیت انقباضی عضله صاف می‌باشد و چون EC50 فنیل‌افرین نسبت به گروه کنترل تغییر نکرده بود احتمال دارد کلرپروپامید بر روی اجزای داخل سلولی پس از رسپتور (مانند G پروتئین و ... ) که در روند انتقال پیام مشارکت دارند تأثیر داشته باشد. داروهای سولفونیل‌اوره از طریق بلوک کانالهای پتاسیم حساس به ATP اثر خود را اعمال می‌کنند و این کانالهای پتاسیمی حساس به ATP علاوه بر سلولهای بتای پانکراس در قلب، عضله اسکلتی و عضله صاف جدار عروق نیز وجود دارند (۱۶). فعالیت کانالهای پتاسیمی در ماهیچه صاف یک اثر عمده روی پتانسیل غشایی و تون عروقی دارد (۱۷). نقش کانالهای پتاسیمی حساس به ATP در تنظیم تون عروقی در پاسخ به عوامل تغییردهنده تون بسیار مهم است بطوری که مشخص شده است که وازودیلاتورهای هیپرپلازیه‌کننده روی کانال پتاسیمی حساس به ATP اثر می‌کنند (۱۸) و ممکن است فعال شدن کانالهای پتاسیمی حساس به ATP بوسیله داروها و نروپپتیدها یک مکانیسم عمده هیپرپلازیاسیون غشاء و اتساع عروقی باشد (۱۹). چون ترکیبات سولفونیل‌اوره مسدود این کانالها هستند می‌توان انتظار داشت که در تون عروقی تأثیر داشته باشند و در این مطالعه چون کلرپروپامید پاسخ‌دهی به فنیل‌افرین را تغییر داده است احتمال دارد حداقل بخشی از این تغییر از طریق تأثیر بر تون عروقی اتفاق افتاده باشد ولی توسط این مطالعه آن را نمی‌توان اثبات کرد و پیشنهاد می‌شود برای اثبات آن از مطالعات پرفیوژن عروقی استفاده شود.

نتایج بدست آمده از مطالعه حاضر حاکی از آن است که در تجویز دو ماهه کلرپروپامید در موش‌های صحرایی سالم تغییراتی در عملکرد عضله صاف اتفاق می‌افتد و از آنجا که در تجویز یک ماهه چنین تغییراتی مشاهده نشد، به نظر می‌رسد این کاهش معنی‌دار پاسخ انقباضی به فنیل‌افرین وابسته به زمان باشد و این در حالی است که تجویز دو ماهه

باقت بر حلقه‌های بدون آندوتلیوم آنورت موش صحرایی اثر داده شدند و این مراحل برای گروه‌های دارو گرفته و شاهد عیناً انجام شد. نمودار غلظت - پاسخ برای فنیل‌افرین رسم گردید (نمودار ۴، ۳).

نمودار ۳- منحنی غلظت - پاسخ برای فنیل‌افرین در حلقه‌های بدون آندوتلیوم آنورت موش صحرایی در گروه تحت تجویز یک ماهه کلرپروپامید (●) و گروه تحت تجویز یک ماهه گلی‌بن‌کلامید (■) و گروه شاهد (√). نتایج به صورت کشش ایجاد شده بر حسب  $g/ring$  ناشی از غلظت‌های جمعی فنیل‌افرین بیان شده‌اند. هر نقطه نمایانگر میانگین  $\pm$  خطای معیار حاصل از ۷ آزمایش است.

نمودار ۴- منحنی غلظت - پاسخ برای فنیل‌افرین در حلقه‌های بدون آندوتلیوم آنورت موش صحرایی در گروه تحت تجویز دو ماهه کلرپروپامید (●) و گروه تحت تجویز دو ماهه گلی‌بن‌کلامید (■) و گروه شاهد (√). نتایج به صورت کشش ایجاد شده بر حسب  $g/ring$  ناشی از غلظت‌های جمعی فنیل‌افرین بیان شده‌اند. هر نقطه نمایانگر میانگین  $\pm$  خطای معیار حاصل از ۷ آزمایش است ( $P < 0.05$ ).

## بحث

در حال حاضر حاضر شیوع بیماری دیابت روز به روز افزایش می‌یابد (۲) و با مشاهده اینکه عوارض قلبی - عروقی در بیماران دیابتی علی‌رغم کنترل قند خون اتفاق می‌افتد، توجه ما به این نکته جلب شده است که شاید داروهای سولفونیل‌اوره مورد مصرف در دیابت تیپ II (که شایعتر از دیابت تیپ I می‌باشد) خود باعث ایجاد عوارض قلبی - عروقی می‌شوند. در بعضی از مطالعات نسل اول داروهای سولفونیل‌اوره را دارای عوارض قلبی - عروقی بیشتری معرفی کرده‌اند (۱۱) و با توجه به این مسائل مطالعه حاضر طرح ریزی شد و نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که در حلقه‌های دارای آندوتلیوم

9. Crass, M.F., spaheimer, R.G., Ston, D.B., Brown, R.J. Tolbutamide-induced inotropic responses in the perfused working heart: effects of albumin. Proc Soc Exp Biol Med 1973; 142: 861-866.
10. Ballagipordancy, G., Koszeghy, A., Kolfai, M.Zs., Aranyi, Z., Pogasta, G. Divergent cardiac effects of the first and second generation hypoglycemic sulfonylureas compounds. Diabetes Res Clin Pract 1990; 8: 109-114.
11. Ballgi Pordancy, G., Kolfai, M.ZS., Aranyi, Z., Pogatsa, G. Direct effect of hypoglycemic sulfonylureas on the cardiovascular system of dogs. Digetes Res Clin Pract 1991; 11: 47-52.
12. Martindale, The extra pharmacopoeia, 31 ed. London, Pharmaceutical press. 1999. P. 319.
13. Orowo, M.A. Different atypical beta-adrenoceptors mediate isoprenaline-induced relaxation in vascular and non-vascular smooth muscle. Life Sci 1995; 56; PL-269-75.
14. Bernard, F., Jouqey, S. & Hamon, G. Study of the vasodilating activity of salbutamol on dog coronary arteries: Unexpected effects of methylene blue. Pharmacology 1991; 42: 246-51.
15. Byrne, N.G. & Large, W.A. Membrane ionic mechanisms activated by noradrenaline in cells isolated from the rabbit portal vein. J Physiol 1988; 404: 557-73.
16. Loffler, C. Quast, U. Pharmacological characterization of the sulfonylurea receptor in isolated aorta. Brithi J Pharmacol 1997; 120(3): 476-80.
17. Taguchi, H., Heistad, D.D., Chu, Y., Rios, C. D., Ooboshi, H., Farasi, F. M. Vascular expression of inducible nitric oxide synthase is associated with activation of  $Ca^{++}$  - Dependent  $K^{+}$  channels. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1996; 279 (3): 1514-1519.
18. Eggermont, J.A., Vrolix, M., Raemaekers, K., Wuytach, F., Casteels, R.  $Ca^{2+}$  - transport ATP ases of vascular smooth mascle. Circ Res 1988, 62: 266-78.
19. Nelson, M.T; Patlak, J. B., Worley, J.F. Standen, N. B. Calcium channels, potassium channels, and voltage dependence of arterial smooth muscle tone. Am Physiol Soci: 1990; 259: C3-C18.

گلی بن کلامید تغییری در فعالیت انقباضی عضله صاف ایجاد نکرد.

با توجه به اینکه EC50 فنیل افرین در ایجاد پاسخ انقباضی در آئورت با کنترل تفاوت نداشت به نظر می رسد تغییرات ایجاد شده ناشی از تجویز دو ماهه کلرپروپامید بر روی فعالیت انقباضی عضله صاف به دلیل ایجاد تغییرات در مشخصات گیرنده های آلفا - یک آدرنژیک موجود در غشاء سلولهای عضله صاف آئورت نمی باشد. احتمال دارد این دارو با ایجاد تغییرات در اجزاء سلولی پس از گیرنده (مانند پروتئین G، فسفولیپاز، I3P، کانالهای کلسیمی و ...) که در انتقال پیام نقش دارند، تأثیر فارماکولوژیک خود را اعمال کرده باشد. همچنین احتمال دارد این دارو تون پایه عروقی را بالا برده باشد که این افزایش تون پایه عروقی منجر به کاهش دامنه پاسخ انقباضی به فنیل افرین شده است و افزایش تون پایه عروقی می تواند عوارض قلبی - عروقی زیادی به همراه داشته باشد. یک مسأله دیگر اینست که این دارو احتمال دارد روی فیلامانهای انقباضی سلولهای عضله صاف اثر کرده باشد که باید توسط مطالعات هیستولوژیک بررسی شود. لذا نتایج آزمایشات ما نشان می دهد که حداقل در یک دوره تجویز دو ماهه، گلی بن کلامید تغییرات انقباضی کمتری در مقایسه با کلرپروپامید ایجاد می کند.

## References:

1. Hordman, J.G., Limbird, L.E. Goodman & Gilman's: The pharmacological basic of therapeutics, New York, Mc Graw-Hill, 2001.P. 1701-1704.
2. Kazi, A., Blonde, L. Classification of diabetes mellitus. Clin Lab Med 2001; 21: 1-13.
3. Goldman, L., Bennett, J.C, Cecil, R. Cecil textbook of medicin, 21 st ed. Philadelphia, Saunders, 2000. P. 1265.
4. Giugliano, D., Ceriello, A., Paolisso, G. Oxidative Stress and diabetic vascular complications. Diabetes Care 1996; 19(3): 257-267. (13H)
5. Hayoz, D., Ziegler, T., Brunner, H.R., Ruiz, J. Diabetes mellitus and vascular lesions. Metabolism 1998; 47(12): 16-19.
6. Anonymous, A. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352 (9131): 837-53.
7. Harrower, A.D. Comparative tolerability of sufonylureas in diabetes mellitus. Drug Saf 2000; 22(4): 313-20.
8. Pogatsa, G., Dubescz, E. The direct effect of hypoglycemic sulfonylureas on myocardial contractile force and arterial blood pressure. Diabetologia 1997; 13: 515-519.