داروهای بازدارنده گیرنده های بتاآدرنرژیك
وموارد استعمال آنها در بیماریهای قلبی ـ عروقی

مجله علمی نظام پزشکی

سال۲ ، شماره ۲-۱، صفحه ۴۸ ، ۱۳۵۰

دکتر کامران رفیع زاده *

داروهای وقفه دهنده گیرنده‌های بتاآدرنرژیك (۱) که در سالهای‌اخیرعرضه‌شده‌اند، هرروزموارد استعمال بیشتری دردرمان بیماریهای قلبی، عروقی پیدا میکنند .

در این مقاله سعی میشود که : اولا عقیده جاری در مورد این گیرنده‌ها وعوامل بازدارنده آنها بررسی شود سپس به‌اختصار به موارد استعمال کلینیکی این عوامل خواهیم پرداخت .

از مدتها پیش محققین متوجه شده بودنـد که اثر داروهائی که «مدیاتور» سلسله اعصاب نبـاتی سمپاتیك هستند مثـل اپینفرین و نوراپینفرین، بر دستگاهها و احشاء مختلف بدن متفاوتست . مثلا اپینفرین وIsoproterenol باعث اتساع عروق عضلات مخطط بدن میشوند درحالیکه نوراپینفرین موجب انقباض عروق پوست وکلیه می گردد .

بعبارت‌دیگر تحریك‌رشته‌های آدرنرژیك که‌موجب آزادشدن یك‌نوع مدیاتور مثلا اپینفرین‌است، درجائی اثرتحریکی (Excitaory) یعنی تنگ‌کنندهٔ رگ ودرجای دیگر اثروقفه‌ای(Inhibitory) یعنی گشادکننده رگ دارد.

این دوگانگی در اثرات تحریك رشته‌هـای آدرنرژیك در سال ۱۹۰۶ توسط محققی‌به‌اسم Henry Dale شناخته شد . محقـق نامبرده متوجه‌شدکه اثرات تحریکی‌اپینفرین‌را(باستثنای‌اثرات آن برقلب) میتوان بتوسط مشتقات‌ارگو(Ergot Derivatives) معکوس کرد درحالیکه مشتقات ارگو تأثیری براثرات وقفه‌ای اپینفرین نداشتند .

معذالك علت این دوگانگی در اثرتحریك رشته های آدرنرژیك معلوم نبود، بطوریکه دو نفر محقق بنامهـای Rosenblueth و Cannon سعی کردندکه این دوگانگی اثررا برپایه تشکیل دو نوع ماده نوروهومورال Neurohumoral توجیه‌کنند: یك ماده تحریك‌کننده که‌آنرا سمپاتینE (Sympathine) نامیدند و یك ماده وقفه دهنده‌که آنرا سمپاتین I نامگذاری‌کردند . ولی این نظریه نمیتوانست عدم تأثیرمشتقات ارگورا برواکنش‌های قلبی بیان وتوجیه نماید .

درسال۱۹۴۸ Ahlquist تئوری گیرنده‌های‌آلفا وبتارا دراعضای دریافت‌کننده رشته‌های‌آدرنرژیك شرح دادکه با تغییرات جزئی تا به‌امروز مورد قبول قرار گرفته است.

بموجب‌این‌فرضیه،اعضاء دریافت‌کننده رشته‌های عصبی‌آدرنرژیك دونوع گیرنده دارند: گیرنده‌های‌آلفاوبتا. تأثیر کته‌کل‌آمین‌ها (Catecholamines) که مدیاتور رشته‌های آدرنرژیك هستند برگیرنده‌های‌آلفا موجب تحریك میشود مثل تنگ‌کردن رگ، درحالیکه اثرهمان مدیاتور برگیرنده‌های بتا موجب وقفه است مثل گشاد کردن رگ. دراین مورد گیرنده‌های بتای عضله قلب وضعیت استثنائی دارند ، زیرا تحریك رشته‌های آدرنرژیك قلب ایجاد اثرات تحریکی مینماید. (اثراینوتروپیك و کرنوتروپیك مثبت) واین اثر با مشتقات ارگو معکوس و خنثی نخواهد شد .

صحت این فرضیه وقتی بیشتر معلوم شد که محققین توانستند دو دسته عوامل داروئی راکشف‌کنند : یکدسته از این داروها بطور انتخابی موجب وقفه گیرنده های آلفا شده ودر نتیجه اثـرات تحریکی رشته‌های‌آدرنرژیك را معکوس وخنثی میکنند مثل : Ergotamine . phenoxybenzamine (Dibenzilin) وphentolamine (Regitine) ودستهٔ‌دیگراثروقفه‌ای‌برگیرنده‌های

(۱) Beta - Adrenergie Receptor Blocking Drugs.

* تهران ـ بولوار الیزابت دوم ـ شماره ۱۰

[Downloaded from jmciri.ir on 2024-10-12]

بتا دارند ودرحقیقت این دستهٔ اخیر مورد بحث ما است .
نظریه وجود گیرنده‌های سلولی‌را میتوان درمورد تأثیر داروهای دیگری مثل دیژیتال وهرمنها نیز تعمیم و گسترش داد . ازآنجا که ماهیت حقیقی گیرنده‌ها کاملا شناخته نشده میتوان تصور کرد که آنها اجزاء سلولی هستندکه در جدار سلول و یا داخل آن قراردارند و با ملکول دارو یا هرمون ترکیب شده ویا برخورد (Interaction) میکنند. هر گیرنده میل‌ترکیبی‌نسبت به‌یکنوع مدیاتور ویا عامل شیمیائی معین‌دارد (آگونیست) که‌از برخورد گیرنده با آن عامل شیمیائی ترکیب یا کمپلکس جدیدی ایجاد میشودکه مقدمه یك سلسله عکس العملهای داخل سلولی شده و به اثر فیزیولوژیك یا فارماکولوژیك معینی منتهی میگردد . عوامل بازدارنده یا مهارکننده گیرنده.

(Receptor Blocking Agents) یعنی آنتاگونیست نیز میل ترکیبی باگیرنده‌را دارند ولی‌ازترکیب‌آندو باهم اثرموردنظر بوجود نمی‌آید وباین ترتیب گیرنده دیگرآزاد نیست تا باعامل مؤثر مثلا مدیاتور مورد نظر ترکیب شود ولذا میتوان تصورکرد که عوامل مهارکننده برای اشغال گیرنده معینی با مدیاتورهای مربوط رقابت میکنند.این‌تصور موقعی بحقیقت نزدیك میشودکه می‌بینیم‌تشابه زیادی‌بین‌مدیاتوریعنی‌آگونیست وعامل وقفه دهنده یعنی آنتاگونیست ازنظر فرمول شیمیائی وجود دارد .
معذالك عوامل وقفه دهنده گیرنده منحصراً والزاماًازاین راه‌عمل نکرده بلکه ممکن‌است مانع پیدایش‌یکی ازواکنشهائی گردند که از ترکیب گیرنده با مدیاتور بوجود می‌آیند که البته نتیجهٔ فیزیولوژیك و فارماکولوژیك‌آن بهرحال یکی‌است.
داروهای وقفه دهنده رسپتور های آلفا آدرنرژیك از سالها پیش شناخته شده ودرکلینیك مصرف میشده‌اند . یکی از این موارد ، استعمال (Phentolamine(Reg tine برای پائین آوردن فشار خون در بیماران مبتلا به فئوکرموسیتوم است که برای تشخیص بیماری ونیز بعنوان درمان در موارد حملات شدید فشار خون مصرف میشده است . ولی داروهای مهارکننده یا وقفه دهنده گیرنده‌های بتا درسالهای اخیرشناخته شده وفقط چند سالی‌است که درکلینیك مورد استعمال قرارگرفته‌اند .
اولین دارو ازاین نوع Dichloroisoproterenol یا DCI بود که در سال ۱۹۵۸ اثرات فارماکولوژیك آن توسط powel و Slater شرح‌داده‌شد.هرچندکه‌اثرات‌این‌دارو دروقفه گیرنده‌های بتا نسبتاً قویست ولی‌درعین‌حال چون بعضی‌اثرات سمپاتومیمتیك نیزدارد لذا یك داروی وقفه‌دهنده بتای ایده‌آل نمیتوانست‌باشد.
جستجو برای کشف عوامل وقفه دهنده بتا ادامه یافت تا اینکه منجر به‌ساختن‌داروی جدیدی باسم Pronethalol (Nethalide) شد . ولی چون این دارو بندرت باعث پیدایش لنفوسارکوم نزد موشها شده‌بود لذا مورد استعمال کلینیکی پیدا نکرد.
محققین سعی کردند داروئی پیداکنندکه عاری ازاثرات سرطان زا باشد و اولین داروئی‌که ازنتیجهٔ این کوششها بدست آمد ـ Propranolol بود . تجربیات فراوانی‌که در انسان بعمل آمده تقریباً منحصراً با داروی اخیر بوده و اثرات آن دربسیاری از بیماریهای قلبی‌ـ عروقی‌مورد مطالعه قرارگرفته است.
هرچند این داروها میتوانند مستقیماً بر قلب اثر کرده سبب دپرسیون میوکارد بشوند ولی این‌تأثیر فقط با مقادیری از دارو که بمراتب بیشترازمقدار لازم برای وقفه رسپتورهای بتا هست، ایجاد میشود . بطوریکه قبلا اشاره شد در حالیکه این داروها میتوانند اثرات وازودیلاتاتور ونیزاثرات‌تحریك‌کننده‌قلبی‌ناشی از Isoproterenol را خنثی کنند ولی قادر به جلوگیری از وازوکنستریکسیون ناشی از نور اپینفرین نیستند. این نتایج با فرضیه اثرات بازدارنده این‌داروها برگیرنده‌های بتا قابل‌تطبیق است .
با این‌مقدمه اکنون باختصار به‌بررسی موارد استعمال عمده این داروها در درمان بیماریهای قلبی‌ـ عروقی‌میپردازیم:

آریتمی‌های قلبی

بتحقیق معلوم شده‌است‌که این‌داروها میتوانند آرتیمی‌های‌حاصل از ازدیاد ترشح کته‌کل آمین ها (Catecholamines) و یا تحریك سمپاتیك را اصلاح نموده ویا ازپیدایش آنها جلوگیری کنند . با وجود تأکید روی خاصیت وقفه دهنده بتا ، بزودی روشن شدکه بعضی از خواص ضد آریتمی این‌داروها مستقل از اثرات وقفه دهنده بتای‌آنهاست و از این نظر شباهت هائی بین اثرات Pronethalol با اثرات Quinidine و پروکائین آمید وجود دارد . بنظرمیرسدکه دپرسیونی‌که این داروها برخواص تحریك‌پذیری وهدایت سلولهای Pacemaker والیاف هدایت ـ کننده داخل قلبی‌اعمال می‌کنند ، نتیجه اثرمستقیم آنها برغشاء سلولی بوده و رابطه‌ای با اثرات بازدارنده بتا نداشته باشد . دلائل زیادی بطورمستقیم وغیرمستقیم برله این‌فرضیه وجود دارد که ذکرآن خارج ازحوصله این‌مقال‌است.
معذالك ازاثرات بازدارنده بتای این داروها میتوان در موارد معینی‌استفادهٔ درمانی‌کرد، مثل تاکیکاردیهائی‌که درنتیجه‌فعالیت بدنی و ورزش بوجود می‌آید، چه ثابت شده‌که بعضی ازعکس ـ العملهای قلبی در برابر ورزش و فعالیت بدنی درنتیجه تحریك

[Downloaded from jmciri.ir on 2024-10-12]

رشته‌های آدرنرژیك ایجاد می‌شود. همچنین بعضی داروهای هوش‌بر مثل: Halothane و Cycloropane قلب را به‌اثرات آریتمی‌زای کته‌کل‌آمین‌ها حساس میکنند و با وقفه گیرنده‌های بتا میتوان‌از چنین عکس‌العملهائی جلوگیری کرد. اهمیت عملی این‌موضوع در درمان موارد نادر آریتمی‌های بطنی است که ممکن‌است در ضمن آنستزی باداروهای فوق پیش‌آمد کند.

اثرات ضدآریتمی داروهای وقفه‌دهنده بتا که مستقل ازعمل باز- دارنده بتای آنهاست، بخصوص در درمان آریتمی های حاصل شده ازمسمومیت با دیژیتال، پیشرفت درمانی مهمی بوده است. در حقیقت Pronethalol و Propranolol در درمان عده‌ای از آریتمی ها، از جمله تاکیکاردی حمله‌ای دهلیزی با بلوك، اکستراسیستولهای بطنی و نیز تاکیکاردی بطنی، موقعی که این اختلالات ریتم درنتیجه مسمومیت بادیژیتال باشند، تاحدزیادی اثردرمانی اختصاصی‌دارند. مکانیسم عمل آنها دراین مورد خاص کاملا روشن نشده ولی ممکن است به‌اثر آنها برکاهش سرعت دپلاریزاسیون وشاید به جلوگیری ازخروج پتاسیم داخل‌سلولی مربوط باشد.

اثرات Propranolol بر بعضی آریتمی‌های خاص

تاکیکاردی حمله‌ای فوق بطنی: داروی فوق‌برای درمان و نیز در پیش‌گیری از حملات این آریتمی بانتایج نسبتاً خوب بکار برده شده ولی درحال حاضر نمیتوان آنرا داروی انتخابی‌دانست.

تاکیکاردی حمله‌ای دهلیزی بابلوك: در بسیاری ازموارد، این آریتمی‌نتیجهٔ مسمومیت با دیژیتال‌است. ولی‌موارد غیرمربوط‌به دیژیتال نیز وجود دارد. تجربیاتی که تاکنون انجام شده نشان میدهد که داروهای بازدارنده گیرنده‌های بتا، درمواردیکه این آرتیمی نتیجه مسمومیت بادیژیتال باشد، خیلی مؤثرتر است تا موارد غیرمربوط به دیژیتال.

فیبریلاسیون دهلیزی: در گزارش‌های مختلف، اثر این دارو در اصلاح فیبریلاسیون دهلیزی متفاوت ذکرشده‌است. آنچه بطور کلی‌میتوان نتیجه‌گیری نمود اینست که این دارو بندرت‌میتواند فیبریلاسیون دهلیزی را به‌ریتم سینوسی‌تبدیل نماید، بخصوص در مواردیکه فیبریلاسیون دهلیزی مزمن و کهنه باشد. در حالیکه برای کندکردن انقباضات بطنی اغلب مؤثر است و بخصوص در مواردیکه کندکردن انقباضات بطن بادیژیتال وحتی مقادیرسمی آن غیرممکن باشد، این‌دارو را میتوان بکاربرد. نکته مهم آنکه درفیبریلاسیون دهلیزی توأم باتنگی دریچه میترال، استعمال‌این دارو بعلت‌خاصیت‌اینوتروپیك‌منفی آن باید بااحتیاط‌زیادانجام گیرد

فلوتر دهلیزی: هرچندکه Propranolol دربعضی موارد ممکن است فلوتر دهلیزی‌را به‌ریتم سینوسی‌تبدیل نماید ولی بارزترین اثرآن دراین آریتمی افزایش بلوك دهلیزی ـ بطنی است‌که در اغلب موارد حاصل می‌شود. معذلك مورد استعمال این دارو در درمان‌فلوترمحدوداست زیرا Cardioversion الکتریکی، درمان انتخابی این‌آرتیمی شناخته شده است.

درمواردنادری که‌لازم‌شودانقباضات‌بطنی‌راقبل ازCardioversion کند نمود، استعمال این‌دارو بردیژیتال ارجح‌است. و نیزمیتوان داروی نامبرده راتوأم‌بادیژیتال، برای کندکردن‌انقباضات بطنی، درآندسته‌ازبیمارانی که Cardioversion میسر ویامصلحت‌نبوده ودیژیتال بمقادیرمعمولی قادربکندکردن انقباضات بطنی نباشد، بکاربرد.

ضربانات نابهنگام بطنی (اکستراسیستولهای بطنی): تأثیر دارو بستگی‌کامل‌به‌اتیولوژی انقباضات‌نابهنگام بطنی‌دارد. درمواردی که این ضرباتات نتیجه مسمومیت با دیژیتال باشد، اغلب نتایج بدست‌آمده مثبت است. ولی در موارد غیرمسمومیت با دیژیتال نتیجه قابل پیش‌بینی‌نیست و بهرحال‌نتایج‌مثبت خیلی کمترمشاهده شده است.

درمواردی‌که اکستراسیستولهای بطنی درضمن‌آنستزی با داروی Halothane پیش می‌آید، نتیجه فوق‌العاده خوبست.

تاکیکاردی بطنی: نتیجهٔ درمان با Propranolol درتاکیکاردی بطنی نیز تابع اتیولوژی آریتمی است و چنانکه می‌توان حدس زد از این نظر شباهت به اکستراسیستولهای بطنی دارد. در تاکیکاردیهای حاصل از مسمومیت با دیژیتال، نتیجه درمان همیشه خوب می‌باشد درحالی‌که در موارد دیگر، نتایج حاصل نسبی است.

آریتمی های توأم با انفارکتوس میوکارد: عده‌ای از محققین Propranolol را بطور عادی برای پیش‌گیری‌آریتمی‌های‌حاصل شده از انفارکتوس میوکارد بکار برده‌اند ولی نتایج بدست آمده قابل توجه و رضایت بخش نبوده است. با توجه به‌تجربیات فوق‌الذکر و خطر بالقوه این دارو در انفارکتوس حاد میوکارد که ناشی از اثرات اینوتروپیك منفی‌آن بوده و ممکن است این درمان به‌نارسائی قلب منجر گردد، استعمال آن باین منظور توصیه نمی‌شود مگر آنکه مورد استعمال خاص و معینی در کار باشد.

نارسائی‌کرنر وآنژین صدری

یکی‌ازاولین موارد استعمال‌بالینی‌داروهای‌وقفه‌دهنده رسپتورهای بتاآدرنرژیك در درمان‌بیماران مبتلی‌به‌آنژین صدری‌بوده‌است.

[Downloaded from jmciri.ir on 2024-10-12]

دو نفر محقق بنام‌های Dornhorst و Robinson بسال ۱۹۶۲ نشان‌دادندکه درمان با Pronethalol درعده‌ای ازبیماران مبتلی به‌آنژین‌صدری، قدرت تحمل‌این‌بیماران را نسبت به‌کار وحرکت افزایش داده‌است. درعده زیادی ازاین بیماران، بعداز درمان با Pronethalol الکتروکاردیوگرام حین ورزش اختلالات کمتری در مقایسه با قبل از درمان نشان می‌داد. ولی تجربه با Pronethalol، بعلت اثرات سرطان‌زای‌آن‌درموش متوقف شد تا اینکه تجربیات مشابهی با Propranolol شروع گردیدکه اثر وقفه دهنده بتاآدرنرژیك‌آن ده مرتبه قویتر از داروی قبلی ولی درعین‌حال عاری ازخواص سرطان‌زا بود.

تجربیات نخستین بااین دارو اثرات مفیدی را بهمراه نداشت و این‌شاید بعلت کمی‌مقادیر دارو بودکه درابتدا بکاربرده می‌شدوبین ۳۰تا۱۲۰میلی گرم متغیر بود. بتدریج‌که تجربیات بیشتری با داروی فوق بدست‌آمد مقادیر بیشترآن بکاربرده شد، بطوری‌که محققین بعدی مقادیری در حدود ۲۰۰ تا ۲۴۰ میلی گرم و در بعضی موارد حداکثر تا ۴۰۰ میلی گرم در۲۴ ساعت بکاربردند وبا این مقادیر Propranolol، همگی‌نشان دادندکه‌تعدادحملات آنژین صدری، میزان احتیاج بیمار به‌نیتروگلیسرین ویا هردو این‌عوامل کاهش می‌یابد.

ازنظرفیزیولوژی گردش‌خون قلب، طرزتأثیراین دارو رامیتوان برپایه تعادل نسبی بین میزان اکسیژن دردسترس واکسیژن‌مورد احتیاج‌عضله‌قلب، توجیه‌کرد. ازآنجاکه‌حملات آنژین‌صدری‌موقعی ایجادمی‌شودکه‌احتیاجات عضلهٔ قلب‌به‌اکسیژن‌بیش‌ازظرفیت‌عروق کرنر برای‌حمل‌اکسیژن‌باشدلذاموفقیت‌هرنوع‌عامل‌درمانی‌بستگی به‌تغییر این عدم تعادل درجهت مفید دارد: یعنی افزایش ظرفیت عروق‌کرنر برای حمل اکسیژن بیشتر- و یاکاهش احتیاج عضله قلب به‌اکسیژن.

داروهای وقفه دهنده رستپورهای بتاآدرنرژیك باعث جلوگیری از افزایش تعداد ضربانات قلب ضمن حرکت، کاهش فشار خون و کم شدن سرعت انقباض میوکارد می‌شوندکه همه این تغییرات موجب‌کم شدن احتیاج قلب به‌اکسیژن خواهد شد. در عین‌حال این‌داروها موجب پیدایش‌تغییرات همودینامیك دیگری نیز درقلب میشودکه درجهت‌افزایش‌مصرف اکسیژن‌آن می‌باشد. ولی این حقیقت‌که Proprarnolol اثرمساعدی در درمان‌آنژین صدری دارد نشان می‌دهدکه جمع جبری این اثرات در جهت کاهش مصرف اکسیژن توسط عضله قلب درضمن حرکت و ورزش است.

ازسوی دیگر نشان‌داده شده‌که این‌داروها موجب افزایش‌مقاومت در عروق‌کرنر می‌شوندو وازوویلا تاسیونی را که بتوسط تزریق داخل عروقی اپینفرین و نوراپینفرین در بستر کرنر بوجود می‌آید معکوس‌می‌کنند ولذا باتوجه باینکه Propranolol باعث بهبود (سمپتوماتیك) بیماران مبتلی به‌آنژین صدری می‌شود این مشاهدهٔ یك تناقض ظاهری است. چنین بنظر میرسدکه افزایش مقاومت در عروق‌کرنر و نیزکم شدن جریان خون‌کرنرکه در تعقیب مصرف داروهای مهارکننده بتاآدرنرژیك‌بوجود می‌آید، نتیجه مستقیم‌کم شدن احتیاج قلب به‌اکسیژن است تا بهم خوردن تعادل بین درجهٔ تحریك وفعالیت‌رسپتورهای‌آلفا وبتا. (تحریك اولی موجب وازوکنستریکسیون و تحریك دومی موجب وازو دیلاتاسیون است). Robinson نشان داده‌که ازحاصل‌ضرب تعداد ضربانات قلب درفشارخون شریانی، می‌توان بطورتقریب بعنوان فاکتوری برای تعیین میزان احتیاجات عضله قلب به اکسیژن استفاده‌کرد وباین ترتیب مشاهده نمودکه برای هربیمار در رقم معینی ازاین‌حاصلضرب‌آنژین صدری نمودار می‌شود. اگربتوان هریك ازفاکتورهای ضربانات‌قلب (Heart Rate) ویافشارخون شریانی را در ضمن‌کار و ورزش پائین نگهداشت رقم حاصلضرب بالانرفته ولذا تحمل بیمار نسبت به‌کار وورزش ازنظرپیش‌گیری ازحملات‌آنژین‌صدری‌افزایش می‌یابد.

Propranolol باین‌دلیل‌که‌هم‌تعداد ضربانات قلب‌وهم فشارخون شریانی راکم می‌کند باعث افزایش تحمل بیمار نسبت به‌کار و حرکت خواهد شد. و با توجه باینکه نیتروگلیسرین نیز فشار خون شریانی راکاهش‌می‌دهد لذا توأم نمودن این دو دارواثرات بازهم بیشتری درکنترل حملات آنژین صدری و افزایش تحمل بیمارنسبت به‌کار وورزش بوجود می‌آورد.

البته‌بکاربردن‌حاصلضرب تعداد ضربانات‌قلب درفشارخون‌شریانی فقط یك نمودار تقریبی برای در نظرگرفتن میزان احتیاج میوکارد به‌اکسیژن است زیرا این نمودار، عوامل دیگری مثل اندازه قلب ومدت زمان سیستول بطن را بحساب نمی‌آورد که هردوآنها بتوسط داروهای مهارکننده بتا آدرنرژیك ونیز نیترو گلیسرین متأثر می‌شوند.

خلاصه چنین بنظر میرسدکه Propranolol قطعاً باعث بهبود سمپتوماتیك‌آندسته ازبیماران مبتلی به‌آترواسکلروزعروق‌کرنر که میزان‌کاروحرکت‌آنها بعلت‌حملات‌آنژین‌صدری محدودشده، خواهد شد. علت این بهبود آنست‌که داروی نامبرده تعادل بین اکسیژن در دسترس واکسیژن‌مورد احتیاج عضله قلب را بنحوی بهم میزندکه نتیجه‌آن‌کاهش احتیاج قلب‌به‌اکسیژن درسطح‌معینی ازکار بدنی و ورزش است. و نیز توأم‌کردن این دارو با نیترو

[Downloaded from jmciri.ir on 2024-10-12]

گلیسرین و داروهای مشابه تأثیر بازهم بیشتری در بهبود این بیماران خواهد داشت .

بیماری ازدیاد فشارخون شریانی

داروهای وقفه دهنده گیرنده‌های بتا آدرنرژیك بوسیله عده‌ای ازمحققین در درمان بیماری ازدیاد فشارخون شریانی بکار رفته و باعث پائین‌آوردن فشارخون شده‌است. گرچه محققین اولیه‌این، کاهش فشارخون را نتیجه پائین‌آمدن مقاومت محیطی میدانستند و درنتیجه بازده قلب ثابت فرض می‌شد ولی محققین بعدی نشان دادندکه سقوط فشارخون نتیجهٔ‌کاهش دربازده قلب بوده، مقاومت محیطی نه‌تنهاکم نشده بلکه برعکس‌کمی نیز افزایش می‌یابد . البته این اندازه‌گیریها همزمان با تزریق دارو در داخل شریان انجام‌شده وممکن‌است تجویزدارو ازراه‌های‌دیگروبمدت طولانی اثرات‌کاردیو واسکولر دیگری داشته باشدکه نتیجهٔ نهائی آن کاهش‌مقاومت محیطی‌میباشد.

بهرحال بکاربردن این‌دارو در درمان فشارخون شریانی تاکنون تنها جنبه تجربی‌وتحقیقی‌داشته ومورد استعمال بالینی‌پیدانکرده است .

تنگی ایدیوپاتیك وهیپرتروفیك زیر دریچه‌آئورت

Idiopathic Hypertrophic Subaortic Stenosis

این بیماری بعلت هیپرتروفی عضلانی مجرای خروجی بطن چپ (Outflow Tract) در زیر دریچه‌آئورت بوجود می‌آید و در نتیجه یك تفاوت فشار (Gradient) بین حفره بطن چپ وقسمت زیر دریچه‌ای مجرای خروجی‌آن ایجاد می‌شود .

Propranolol را بعضی محققین در درمان این بیماری بکار برده و نتیجه خوب گرفته‌اند، هم از نظر کاهش درجه تفاوت فشار (Gradient) موجود در بطن چپ وهم از جهت‌کم شدن حملات آنژین صدری و حملات سنکوپ و افزایش تحمل بیماران نسبت به‌کار عضلانی و ورزش، درآندسته ازبیمارانی‌که دارای‌نشانه‌های بیماری بوده‌اند .

تترالوژی فالو (Tetralogy of Fallot)

ازآنجا که داروهای وقفه دهنده رسپتورهای بتا آدرنرژیك در درمان تنگی هیپرتروفیك زیردریچه‌آئورت نسبتاً مؤثربوده‌باین دلیل تصور شده است‌که شاید بکاربردن این دارو در تترالوژی فالوکه درآن‌انسدادی درمجرای خروجی‌بطن‌راست وجود دارد، نیز مؤثر واقع شود بخصوص درحملات سیانوزی این بیماران‌که بعلت اسپاسم عضلانی در مجرای خروجی بطن راست ایجاد می‌شود .

محققینی‌که Pronethalol را در درمان این بیماری بکاربرده‌اند نشان داده‌اندکه داروی فوق بطور نسبی ازکم شدن درجه اشباع خون شریانی از اکسیژن در ضمن‌کار وحرکت‌که معمولاً دراین بیماران دیده‌می‌شود، جلوگیری می‌نماید . نتایج فوق مؤید این فرضیه است‌که انسداد موجود درتترالوژی فالو باافزایش تنوس سمپاتیك‌تشدید می‌شود ولذا مهارکردن‌رسپتورهای بتاآدرنرژیك آنرا تعدیل می‌نماید.

ولی ازآنجاکه جریان خون ریوی درتترالوژی فالو علاوه بر رابطه معکوس با شدت انسداد در بطن راست، رابطهٔ مستقیم با میزان مقاومت درگردش خون محیطی نیز دارد، لذا ممکن‌است افزایش حاصل شده درگردش خون ریوی نتیجه افزایش مقاومت درگردش خون عمومی باشدکه خود بسبب وقفه رسپتورهای بتا آدرنرژیك حاصل می‌شود .

فئوکرموسیتوم (Pheochromocytoma)

در حالی که داروهای وقفه دهنده رسپتورهای آلفا آدرنرژیك هیپرتانسیون حاصل شده از ازدیاد ترشح کته‌کل‌آمین‌ها را در بیماران مبتلی به فئوکرموسیتوم تعدیل و یا اصلاح می‌نماید ولی این عوامل قادر به‌جلوگیری از اثرات قلبی کته‌کل‌آمین‌ها یعنی تاکیکاردی سینوس و یا آریتمی‌های شدیدتری که ممکن است بوجودآید نیستند . بااین مقدمه عده‌ای ازمحققین داروهای وقفه دهنده رسپتورهای بتاآدرنرژیك‌را توأم با عوامل‌مهارکننده رسپتورهای‌آلفا آدرنرژیك درمراحل قبل و بعدازعمل جراحی برای درمان این‌بیماران بکاربرده ودرجلوگیری وکنترل‌عوارض قلبی نتایج خوبی بدست آورده‌اند .

نکته جالب‌آنکه دربعضی ازاین‌بیماران استعمال منحصرداروهای مهارکننده رسپتورهای بتاآدرنرژیك نه‌تنها باعث‌پائین‌آمدن‌فشار خون نمی‌شود بلکه برعکس تاحدی فشار خون را بالا میبرد . این افزایش فشارخون را میتوان باین‌گونه توجیه‌کردکه با بهم خوردن تعادل‌موجود بین تنوس‌رسپتورهای‌آلفا وبتا (درنتیجه‌وقفه رسپتورهای بتا) اثرات ناشی‌ازتحریك رسپتورهای بتاکه موجب انبساط‌عروق‌است‌ازبین‌میرود ولی‌اثرات‌ناشی‌ازتحریك‌رسپتورهای آلفا بدون رقیب اعمال‌می‌شود .

هیپرتیروئیدیسم

چون بعضی ازتظاهرات بالینی هیپرتیروئیدیسم شباهت زیادی

[Downloaded from jmciri.ir on 2024-10-12]

به‌تحریك‌سیستم‌سمپاتیك‌دارد، لذارابطه‌احتمالی بین‌هیپرتیروئیدیسم وتحریك سمپاتیك مورد بحث ومطالعه قرار گرفته است بخصوص اینکه بعضی‌تظاهرات بالینی هیپرتیروئیدیسم‌بااستعمال داروهائی مثل : Reserpine و Guanethidine تا حدی تعدیل و خنثی می‌شود .

ولی درمطالعات اخیری‌که دربارهٔ اثـر داروهـای وقفه دهنـده رسپتورهای بتاآدرنرژیك دردرمان هیپرتیروئیدیسم بکار برده‌اند نتایج قابل‌توجهی بدست نیامده و لذا بنظرمیرسدکه این داروها ارزش درمانی مهمی در بیماران مبتلی به‌هیپرتیروئیدیسم نداشته باشند و احتمالا مؤثر بودن داروهائی مثل Guanethidine و Reserpine رابطه‌ای با تغییر تنوس رسپتورهای بتـاآدنرژیك ندارد .

خلاصه و نتیجه

فرضیه وجوددو نوع رسپتورهای‌آلفاوبتا دراعضاء گیرنده‌رشته‌های آدرنرژیك بـررسی ، و داروی مهـار کننده رسپتورهای بتـا آدرنرژیك بنام Propranolol و موارد استعمال عمـده آن در بیماریهای قلبی ـ عروقی شرح داده شد .

بنظرمیرسدکه این‌دارو نتایج‌مفیدی در درمان بعضی‌ازآریتمی‌های قلبی‌بخصوص‌آریتمی‌های حاصل‌شده ازمسمومیت با دیژیتال مثل: تاکیکاردی حمله‌ای دهلیزی با بلوك ، اکستراسیستولهای بطنی‌و تاکیکاردی بطنی دارد. باتوجه بوخامت بعضی ازاین‌آریتمی‌ها و محدود بودن عوامل درمانی میتوان نتیجه گرفت‌که پیدایش این دارو افق تازه‌ای را در درمان‌آریتمی‌های قلبی گشوده است .

در درمان آریتمی‌هـای دیگرمثل فیبرپلاسیون دهلیزی و فلوتر دهلیزی گرچه اصلاح‌کامل‌آریتمی و برقراری ریتم سینوسی ندرتاً حاصل می‌شود، ولی ازاین دارو میتوان بعنوان عامل مؤثری در کندکردن ضربانات بطن استفاده نمود بخصوص در مواردی‌کـه این نتیجه بـا مقادیر سمی دیژیتال بدست نیامـده باشـد . در تاکیکاردیهای توأم بـا سندرم ولف ـ پارکینسون ـ وایـت (W . P . W.) بعنوان پیش‌گیری وهم درمانی‌مؤثر بوده است .

در آریتمی‌های توأم بـا انفارکتوس حـاد میوکارد معمولا کمك زیادی نمی‌کند واستعمال‌آن بطور معمول توصیه نمی‌شود.

در بیماران مبتلی به‌آترواسکلروز عروق کرنرکه میزان کار و حرکت آنها بعلت حملات آنژین صدری محدود شده است باعث افزایش‌تحمل‌بیمارنسبت به‌کاروحرکت خواهد شد واین‌تأثیرازراه کم‌کردن احتیاج عضله قلب به‌اکسیژن حاصل می‌شود. توأم‌کردن داروی فوق با داروهای منبسط‌کننده عروق‌کرنر نتایج باز هـم بهتری را بهمراه دارد .

درفئوکرموسیتوم توأم‌کردن این دارو بایکی از داروهای وقفه دهنده رسپتورهای‌آلفاآدرنرژیك مراقبت قبل‌وبعد ازعمل‌جراحی را دراین بیماران آسان‌کرده، حملات فشارخون و اثرات قلبی کته‌کل‌آمین‌ها یعنی‌تاکیکاردی‌سینوسی‌وسایرآرتیمی‌ها را بخوبی کنترل‌میکند .

در سایر بیماریهای قلبی ـ عروقی از قبیل هیپرتانسیون‌شریانی، تترالوژی فالو، وتنگی ایدیوپاتیك عضلانی زیر دریچـه آئورت نتایج حاصل‌شده بررسی‌شد. درهیپرتیروئیدیسم‌برخلاف تصورات اولیه،این دارو نتیجه درمانی مهمی ندارد.

بالاخره پزشك باید بسایرخواص و اثرات جانبی این داروکه‌در بعضی موارد ممکن است مضر ونامطلوب باشد کاملا آگاه شود و در مـواردی از استعمال آن خودداری نمایـد . این مـوارد عبارتنداز:

بیماران دیابتیك‌که‌انسولین ویاداروهای‌هیپوگلیسمیك خوراکی‌را مصرف می‌نمایند بعلت احتمال حملات‌هیپوگلیسمی .

دربیماران مبتلی‌به‌آسم‌برنشیك بعلت‌احتمال‌پیدایش‌برنکواسپاسم.

در نارسائیهای پیشرفته قلب این دارو ممکن است خطرناك باشد و بازده قلب را بنحوی غیرقابل برگشت سقوط دهد . و نیز در بلوك درجه سوم دهلیزی ـ بطنی ممکن است هر نوع فعـالیت الکتریکی مراکز خودکار قلب در زیرگره دهلیـزی ـ بطنی را متوقف ساخته و باعث توقف‌کامل قلب‌گردد . نزد بعضی بیماران باعث هیپوتانسیونهای شدید همراه با شوك ویا بدون شوك خواهد شد .

نزد بیمارانی‌که داروهای ضد سمپاتیك قوی مثل Reserpine و Guanethidine مصرف می‌نمایند باید از استعمال‌آن خودداری شود .

ولذا Propranolol گرچه درجای خود داروی بسیارمؤثرمفیدی می‌تواند باشد ولی بعلت خطرات بالقوه و عوارض احتمالی آن، پزشك باید با خواص فارماکولوژیك و اثـرات جانبی آن کاملا توجه‌کرده، و با دقت ، احتیاط ، و هوشیاری‌کامل آنرا تجویز کند .

[Downloaded from jmciri.ir on 2024-10-12]

REFERENCES:

1- Dale, H.H. On some physio'ogical actions of Ergot. J. Physiol. 34: 163-206, 1906.

2- Ahlquist, R.P. Study of Adrenotropic receptors. Am. J. physiol. 153: 586-600, 1948.

3- Black, J.W., Crowther, A.F., Shanks, R.G., Smith, L.H., and Dornhorst, A.C. New adrenergic beta-receptor antagonist. Lancet 1: 1080, 1964.

4- Epstein, S.E., and Braunwald, E. Beta - adrenergic receptor blocking drugs. New Eng. J. Med. 275 : 1106-1112, 1966.

5- Epstein, S.E. and Braunwa'd, E. Beta - adrenergic receptor blocking drugs. New Eng. J. Med. 275: 1175-1183, 1966.

6- MORAN, N.C.: The Development of beta - adrenergic blocking drugs: A retrospective and prospective evaluation. Ann. N.Y. Acad. Sci., 139: 541, 1967.

7- Ginn, W.M. Irons, G.V., and Orgaine, E.S.: Use of Propranolol in cardiac arrhythmias. Circulation, 32: 11-97, 1965.

8- Snow, P.J.D. : Effect of Propranolol in myocardial infarction. Lancet, 2:551, 1965.

9- Harris, A.:Long-term treatment of paroxysmal cardiac arrhythmias with propranolol. Amer. J. Cardiol. 18 : 431, 1966.

10- Sloman, G., and Sannard, M.: Beta-adrenergic blockade and cardiac ar.hythmias. Brit. Med. J. 4:508,1967

11- MacAlpin, R.N. Et. Al.: Effect of beta - adrenergic blocking agent (Nethalide) and nitroglycerin on the exercise tolerance in angina pectoris. Circ., 31: 869, 1965.

12Gillam, P.M.S. and Prichard, B.N.C.: Propranolol in the therapy of angina pectoris. Amer. J.Cardiol. 18: 366, 1966.

13- Sowton, E., and Hamer, J.: Hemodynamic changes after beta - adrenergic blockade. Amer. J. Cardiol. 18: 317, 1966.

14- Richards, F.A. Proprano'ol in hypertension. Am. J. cardiol. 18: 384-386, 1966.

15- Harrison, D.C., Et. Al. Effects of beta - adrenergic blockade on circulation, with particular reference to observations in patients with hypertrophic subaortic stenosis. Circulation 29: 84-98, 1964:

16- Honey, M. Et. Al. Effet of Beta-Sympathetic blockade on arterial oxygen saturation in Fallot's tetralogy. Circulation, 30: 501-510, 1964.

17- Prichard, B.N.C., and Ross, E.J.: Use of Propranolol in conjunction with alpha-receptor blocking drugs in pheochromocytoma. Am. J. Cardiol. 18: 394-398, 1966.

18- Howitt, G., and Rowlands, D. J. : Beta -Sympathetic blockade in hyperthyroidism. Lancet 1 : 628 - 631, 1966.

19- Abboud, F. M. Concepts of adrenergic receptors. The Medical Clinics of North America. 52: 1009-1016, 1968.

20- Epstein, S. E. and Braunwald, E. Inhibition of the adrenergic nervous system in the treatment of angina pectoris. The Medical Clinics of North America. 52: 1031-1039, 1968.

[Downloaded from jmciri.ir on 2024-10-12]