

داروهای بازدارنده گیرنده‌های بتا آدرنرژیک و موارد استعمال آنها در بیماریهای قلبی - عروقی

دکتر کامران رفیع زاده *

سال ۲، شماره ۲-۱، صفحه ۴۸، ۱۳۵۰

Cannon سعی کردند که این دوگانگی اثر را بر پایه تشکیل دو نوع ماده نوروهومورال Neurohumoral توجیه کنند: یک ماده تحریک کننده که آنرا سمپاتین E (Sympathine) نامیدند و یک ماده وقفه دهنده که آنرا سمپاتین I نامگذاری کردند. ولی این نظریه نمیتوانست عدم تأثیر مشتقات ارگورا برواکنشهای قلبی بیان و توجیه نماید.

در سال ۱۹۴۸ Ahlquist تئوری گیرندههای آلفا و بتا را در اعضای دریافت کننده رشتههای آدرنرژیک شرح داد که با تغییرات جزئی تا به امروز مورد قبول قرار گرفته است.

بموجب این فرضیه، اعضاء دریافت کننده رشتههای عصبی آدرنرژیک دو نوع گیرنده دارند: گیرندههای آلفا و بتا. تأثیر کته کل آمینها (Catecholamines) که مدیاتور رشتههای آدرنرژیک هستند بر گیرندههای آلفا موجب تحریک میشود مثل تنگ کردن رگ، در حالیکه اثر همان مدیاتور بر گیرندههای بتا موجب وقفه است مثل گشاد کردن رگ. در این مورد گیرندههای بتای عضله قلب وضعیت استثنائی دارند، زیرا تحریک رشتههای آدرنرژیک قلب ایجاد اثرات تحریکی مینماید. (اثر اینوتروپیک و کرنوتروپیک مثبت) و این اثر با مشتقات ارگو معکوس و خنثی نخواهد شد.

صحت این فرضیه وقتی بیشتر معلوم شد که محققین توانستند دو دسته عوامل دارویی را کشف کنند: یکدسته از این داروها بطور انتخابی موجب وقفه گیرندههای آلفا شده و در نتیجه اثرات تحریکی رشتههای آدرنرژیک را معکوس و خنثی میکنند مثل:

Ergotamine, phenoxybenzamine (Dibenzilin) و phentolamine (Regitine) و دسته دیگر اثر وقفه‌ای بر گیرندههای

داروهای وقفه دهنده گیرندههای بتا آدرنرژیک (۱) که در سالهای اخیر عرضه شده اند، هر روز موارد استعمال بیشتری در درمان بیماریهای قلبی، عروقی پیدا میکنند.

در این مقاله سعی میشود که: اولاً عقیده جاری در مورد این گیرندهها و عوامل بازدارنده آنها بررسی شود سپس به اختصار به موارد استعمال کلینیکی این عوامل خواهیم پرداخت. از مدتها پیش محققین متوجه شده بودند که اثر داروهای «مدیاتور» سلسله اعصاب نباتی سمپاتیک هستند مثل اپینفرین و نوراپینفرین، بر دستگاهها و احشاء مختلف بدن متفاوت است. مثلاً اپینفرین Isoproterenol باعث اتساع عروق عضلات مخطط بدن میشوند در حالیکه نوراپینفرین موجب انقباض عروق پوست و کلیه می گردد.

بعبارت دیگر تحریک رشتههای آدرنرژیک که موجب آزاد شدن یک نوع مدیاتور مثلاً اپینفرین است، درجائی اثر تحریکی (Excitatory) یعنی تنگ کننده رگ و درجای دیگر اثر وقفه‌ای (Inhibitory) یعنی گشاد کننده رگ دارد.

این دوگانگی در اثرات تحریک رشتههای آدرنرژیک در سال ۱۹۰۶ توسط محقق به اسم Henry Dale شناخته شد. محقق نامبرده متوجه شد که اثرات تحریکی اپینفرین را (باستثنای اثرات آن بر قلب) میتوان بتوسط مشتقات ارگو (Ergot Derivatives) معکوس کرد در حالیکه مشتقات ارگو تأثیری بر اثرات وقفه‌ای اپینفرین نداشتند.

معذالك علت این دوگانگی در اثر تحریک رشتههای آدرنرژیک معلوم نبود، بطوریکه دو نفر محقق بنامهای Rosenblueth و

Beta - Adrenergie Receptor Blocking Drugs. (۱)

* تهران - بولوار الیزابت دوم - شماره ۱۰

منجر به ساختن داروی جدیدی با نام Pronethalol (Nethalide) شد. ولی چون این دارو بندرت باعث پیدایش لنفوسارکوم نزد موشها شده بود لذا مورد استعمال کلینیکی پیدا نکرد. محققین سعی کردند دارویی پیدا کنند که عاری از اثرات سرطان‌زا باشد و اولین دارویی که از نتیجه این کوششها بدست آمد - Propranolol بود. تجربیات فراوانی که در انسان بعمل آمده تقریباً منحصرأ با داروی اخیر بوده و اثرات آن در بسیاری از بیماریهای قلبی- عروقی مورد مطالعه قرار گرفته است.

هر چند این داروها میتوانند مستقیماً بر قلب اثر کرده سبب دپرسیون میوکارد بشوند ولی این تأثیر فقط با مقادیری از دارو که بمراتب بیشتر از مقدار لازم برای وقفه ریسپتورهای بتا هست، ایجاد میشود. بطوریکه قبلاً اشاره شد در حالیکه این داروها میتوانند اثرات وازودیلاتاتور و نیز اثرات تحریک‌کننده قلبی ناشی از Isoproterenol را خنثی کنند ولی قادر به جلوگیری از وازوکنستریکسیون ناشی از نور اپینفرین نیستند. این نتایج با فرضیه اثرات بازدارنده این داروها بر گیرنده‌های بتا قابل تطبیق است.

با این مقدمه اکنون باختصار به بررسی موارد استعمال عمده این داروها در درمان بیماریهای قلبی- عروقی میپردازیم:

آریتمی‌های قلبی

بتحقیق معلوم شده است که این داروها میتوانند آریتمی‌های حاصل از ازدیاد ترشح کته‌کل آمین‌ها (Catecholamines) و یا تحریک سمپاتیک را اصلاح نموده و یا از پیدایش آنها جلوگیری کنند. با وجود تأکید روی خاصیت وقفه دهنده بتا، بزودی روشن شد که بعضی از خواص ضد آریتمی این داروها مستقل از اثرات وقفه دهنده بتای آنهاست و از این نظر شباهت‌هایی بین اثرات Pronethalol با اثرات Quinidine و پروکائین آمید وجود دارد. بنظر میرسد که دپرسیونی که این داروها بر خواص تحریک‌پذیری و هدایت سلولهای Pacemaker والیاف هدایت‌کننده داخل قلبی اعمال می‌کنند، نتیجه اثر مستقیم آنها بر غشاء سلولی بوده و رابطه‌ای با اثرات بازدارنده بتا نداشته باشد. دلایل زیادی بطور مستقیم و غیر مستقیم برله این فرضیه وجود دارد که ذکر آن خارج از حوصله این مقاله است.

معذالك از اثرات بازدارنده بتای این داروها میتوان در موارد معینی استفاده درمانی کرد، مثل تاکیکاردیهای که در نتیجه فعالیت بدنی و ورزش بوجود می‌آید، چه ثابت شده که بعضی از عکس- عملهای قلبی در برابر ورزش و فعالیت بدنی در نتیجه تحریک

بتا دارند و در حقیقت این دسته اخیر مورد بحث ما است. نظریه وجود گیرنده‌های سلولی را میتوان در مورد تأثیر داروهای دیگری مثل دیژیتال و هرمها نیز تعمیم و گسترش داد. از آنجا که ماهیت حقیقی گیرنده‌ها کاملاً شناخته نشده میتوان تصور کرد که آنها اجزاء سلولی هستند که در جدار سلول و یا داخل آن قرار دارند و با ملکول دارو یا هرمون ترکیب شده و یا برخورد (Interaction) میکنند. هر گیرنده میل ترکیبی نسبت به یک نوع مدیاتور و یا عامل شیمیائی معین دارد (آگونست) که از برخورد گیرنده با آن عامل شیمیائی ترکیب یا کمپلکس جدیدی ایجاد میشود که مقدمه یک سلسله عکس‌العملهای داخل سلولی شده و به اثر فیزیولوژیک یا فارماکولوژیک معینی منتهی میگردد. عوامل بازدارنده یا مهارکننده گیرنده.

(Receptor Blocking Agents) یعنی آنتاگونست نیز میل ترکیبی با گیرنده‌ها دارند ولی از ترکیب آندو با هم اثر مورد نظر بوجود نمی‌آید و باین ترتیب گیرنده دیگر آزاد نیست تا با عامل مؤثر مثلاً مدیاتور مورد نظر ترکیب شود و لذا میتوان تصور کرد که عوامل مهارکننده برای اشغال گیرنده معینی با مدیاتورهای مربوط رقابت میکنند. این تصور موقعی بحقیقت نزدیک میشود که می‌بینیم تشابه زیادی بین مدیاتور یعنی آگونست و عامل وقفه دهنده یعنی آنتاگونست از نظر فرمول شیمیائی وجود دارد.

معذالك عوامل وقفه دهنده گیرنده منحصراً و الزاماً از این راه عمل نکرده بلکه ممکن است مانع پیدایش یکی از واکنشهایی گردند که از ترکیب گیرنده با مدیاتور بوجود می‌آید که البته نتیجه فیزیولوژیک و فارماکولوژیک آن بهر حال یکی است.

داروهای وقفه دهنده ریسپتورهای آلفا آدرنرژیک از سالها پیش شناخته شده و در کلینیک مصرف میشده‌اند. یکی از این موارد، استعمال Phentolamine (Regtine) برای پائین آوردن فشار خون در بیماران مبتلا به فئو کرموسیتوم است که برای تشخیص بیماری و نیز بعنوان درمان در موارد حملات شدید فشار خون مصرف میشده است. ولی داروهای مهارکننده یا وقفه دهنده گیرنده‌های بتا در سالهای اخیر شناخته شده و فقط چند سالی است که در کلینیک مورد استعمال قرار گرفته‌اند.

اولین دارو از این نوع Dichloroisoproterenol یا DCI بود که در سال ۱۹۵۸ اثرات فارماکولوژیک آن توسط Powell و Slater شرح داده شد. هر چند که اثرات این دارو در وقفه گیرنده‌های بتا نسبتاً قویست ولی در عین حال چون بعضی اثرات سمپاتومیمتیک نیز دارد لذا یک داروی وقفه دهنده بتای ایده‌آل نمیتوانست باشد. جستجو برای کشف عوامل وقفه دهنده بتا ادامه یافت تا اینکه

فلوتر دهلیزی : هر چند که Propranolol در بعضی موارد ممکن است فلوتر دهلیزی را به ریتم سینوسی تبدیل نماید ولی بارزترین اثر آن در این آریتمی افزایش بلوک دهلیزی - بطنی است که در اغلب موارد حاصل می‌شود . معذک مورد استعمال این دارو در درمان فلوتر محدود است زیرا Cardioversion الکتریکی، درمان انتخابی این آریتمی شناخته شده است .

در موارد نادری که لازم شود انقباضات بطنی را قبل از Cardioversion کنند نمود، استعمال این دارو بر دیژیتال ارجح است . و نیز میتوان داروی نامبرده را توأم با دیژیتال، برای کند کردن انقباضات بطنی، در آندسته از بیمارانی که Cardioversion میسر و یا مصلحت نبوده و دیژیتال بمقادیر معمولی قادر بکنند کردن انقباضات بطنی نباشد، بکاربرد .

ضربانات نابهنگام بطنی (اکستراسیستولهای بطنی): تأثیر دارو بستگی کامل به اتیولوژی انقباضات نابهنگام بطنی دارد. در مواردی که این ضربات نتیجه مسمومیت با دیژیتال باشد، اغلب نتایج بدست آمده مثبت است. ولی در موارد غیر مسمومیت با دیژیتال نتیجه قابل پیش بینی نیست و بهر حال نتایج مثبت خیلی کمتر مشاهده شده است.

در مواردی که اکستراسیستولهای بطنی در ضمن آنستزی با داروی Halothane پیش می‌آید، نتیجه فوق‌العاده خوب است.

تاکیکاردی بطنی: نتیجه درمان با Propranolol در تاکیکاردی 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 در حالی که در موارد دیگر، نتایج حاصل نسبی است.

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

نارسائی کرونر و آثرین صدی

یکی از اولین موارد استعمال بالینی داروهای وقفه‌دهنده رسپتورهای بتا در نرژیک در درمان بیماران مبتلی به آثرین صدی بوده است.

رشته‌های آدرنرژیک ایجاد می‌شود. همچنین بعضی داروهای هوش‌بر مثل: Halothane و Cyclopropane قلب را به اثرات آریتمی‌زای کته‌کل‌آمین‌ها حساس میکنند و با وقفه گیرنده‌های بتا میتوان از چنین عکس‌العملهایی جلوگیری کرد. اهمیت عملی این موضوع در درمان موارد نادر آریتمی‌های بطنی است که ممکن است در ضمن آنستزی با داروهای فوق پیش‌آمد کنند .

اثرات ضد آریتمی داروهای وقفه‌دهنده بتا که مستقل از عمل باز-دارنده بتای آنهاست، بخصوص در درمان آریتمی‌های حاصل شده از مسمومیت با دیژیتال، پیشرفت درمانی مهمی بوده است. در حقیقت Propranolol و Pronethalol در درمان عده‌ای از آریتمی‌ها، از جمله تاکیکاردی حمله‌ای دهلیزی با بلوک، اکستراسیستولهای بطنی و نیز تاکیکاردی بطنی، موقعی که این اختلالات ریتم در نتیجه مسمومیت با دیژیتال باشند، تا حد زیادی اثر درمانی اختصاصی دارند. مکانیسم عمل آنها در این مورد خاص کاملاً روشن نشده ولی ممکن است به‌اثر آنها بر کاهش سرعت دیپلاریزاسیون و شاید به جلوگیری از خروج پتاسیم داخل سلولی مربوط باشد.

اثرات Propranolol بر بعضی آریتمی‌های خاص

تاکیکاردی حمله‌ای فوق بطنی: داروی فوق برای درمان و نیز در پیش‌گیری از حملات این آریتمی با نتایج نسبتاً خوب بکار برده شده ولی در حال حاضر نمیتوان آنرا داروی انتخابی دانست.

تاکیکاردی حمله‌ای دهلیزی با بلوک: در بسیاری از موارد، این آریتمی نتیجه مسمومیت با دیژیتال است. ولی موارد غیر مربوط به دیژیتال نیز وجود دارد. تجربیاتی که تاکنون انجام شده نشان میدهد که داروهای بازدارنده گیرنده‌های بتا، در مواردیکه این آریتمی نتیجه مسمومیت با دیژیتال باشد، خیلی مؤثرتر است تا موارد غیر مربوط به دیژیتال.

فیبریلاسیون دهلیزی : در گزارش‌های مختلف، اثر این دارو در اصلاح فیبریلاسیون دهلیزی متفاوت ذکر شده است. آنچه بطور کلی میتوان نتیجه‌گیری نمود اینست که این دارو بندرت میتواند فیبریلاسیون دهلیزی را به ریتم سینوسی تبدیل نماید، بخصوص در مواردیکه فیبریلاسیون دهلیزی مزمن و کهنه باشد. در حالیکه برای کند کردن انقباضات بطنی اغلب مؤثر است و بخصوص در مواردیکه کند کردن انقباضات بطن با دیژیتال و حتی مقادیر کمی آن غیر ممکن باشد، این دارو را میتوان بکاربرد. نکته مهم آنکه در فیبریلاسیون دهلیزی توأم با تنگی دریچه میترال، استعمال این دارو بعلت خاصیت اینوتروپیک منفی آن باید با احتیاط زیاد انجام گیرد

در عروق کرونر می‌شوند و از وویلا تاسیونی را که بتوسط تزریق داخل عروقی اپینفرین و نوراپینفرین در بستر کرونر بوجود می‌آید معکوس می‌کنند و لذا با توجه باینکه Propranolol باعث بهبود (سمپتوماتیک) بیماران مبتلی به آنژین صدری می‌شود این مشاهده یک تناقض ظاهری است. چنین بنظر میرسد که افزایش مقاومت در عروق کرونر و نیز کم شدن جریان خون کرونر که در تعقیب مصرف داروهای مهارکننده بتا آدرنرژیک بوجود می‌آید، نتیجه مستقیم کم شدن احتیاج قلب به اکسیژن است تا بهم خوردن تعادل بین درجه تحریک و فعالیت رستپتورهای آلفا و بتا. (تحریک اولی موجب وازوکنستریکسیون و تحریک دومی موجب وازو دیلاتاسیون است). Robinson نشان داده که از حاصل ضرب تعداد ضربانات قلب در فشارخون شریانی، می‌توان بطور تقریب بعنوان فاکتوری برای تعیین میزان احتیاجات عضله قلب به اکسیژن استفاده کرد و باین ترتیب مشاهده نمود که برای هر بیمار در رقم معینی از این حاصل ضرب آنژین صدری نمودار می‌شود. اگر بتوان هر یک از فاکتورهای ضربانات قلب (Heart Rate) و یا فشارخون شریانی را در ضمن کار و ورزش پائین نگهداشت رقم حاصل ضرب بالانرفته و لذا تحمل بیمار نسبت به کار و ورزش از نظر پیش گیری از حملات آنژین صدری افزایش می‌یابد.

Propranolol باین دلیل که هم تعداد ضربانات قلب و هم فشارخون شریانی را کم می‌کند باعث افزایش تحمل بیمار نسبت به کار و حرکت خواهد شد. و با توجه باینکه نیتر و گلیسرین نیز فشار خون شریانی را کاهش می‌دهد لذا توأم نمودن این دو دارو اثرات باهم بیشتری در کنترل حملات آنژین صدری و افزایش تحمل بیمار نسبت به کار و ورزش بوجود می‌آورد.

البته بکار بردن حاصل ضرب تعداد ضربانات قلب در فشارخون شریانی فقط یک نمودار تقریبی برای در نظر گرفتن میزان احتیاج میوکارد به اکسیژن است زیرا این نمودار، عوامل دیگری مثل اندازه قلب و مدت زمان سیستول بطن را بحساب نمی‌آورد که هر دو آنها بتوسط داروهای مهارکننده بتا آدرنرژیک و نیز نیتر و گلیسرین متأثر می‌شوند.

خلاصه چنین بنظر میرسد که Propranolol قطعاً باعث بهبود سمپتوماتیک آندسته از بیماران مبتلی به آترواسکلروز عروق کرونر که میزان کار و حرکت آنها بعلت حملات آنژین صدری محدود شده، خواهد شد. علت این بهبود آنست که داروی نامبرده تعادل بین اکسیژن در دسترس و اکسیژن مورد احتیاج عضله قلب را بنحوی بهم می‌زند که نتیجه آن کاهش احتیاج قلب به اکسیژن در سطح معینی از کار بدنی و ورزش است. و نیز توأم کردن این دارو با نیتر و

دو نفر محقق بنام‌های Dornhorst و Robinson بسال ۱۹۶۲ نشان دادند که درمان با Pronethalol در عده‌ای از بیماران مبتلی به آنژین صدری، قدرت تحمل این بیماران را نسبت به کار و حرکت افزایش داده است. در عده زیادی از این بیماران، بعد از درمان با Pronethalol الکتروکاردیوگرام حین ورزش اختلالات کمتری در مقایسه با قبل از درمان نشان می‌داد. ولی تجربه با Pronethalol، بعلت اثرات سرطان‌زای آن در موش متوقف شد تا اینکه تجربیات مشابهی با Propranolol شروع گردید که اثر وقفه دهنده بتا آدرنرژیک آن ده مرتبه قویتر از داروی قبلی ولی در عین حال عاری از خواص سرطان‌زا بود.

تجربیات نخستین با این دارو اثرات مفیدی را بهمراه نداشت و این شاید بعلت کمی مقادیر دارو بود که در ابتدا بکار برده می‌شد و بین ۳۰ تا ۱۲۰ میلی گرم متغیر بود. بتدریج که تجربیات بیشتری با داروی فوق بدست آمد مقادیر بیشتر آن بکار برده شد، بطوری که محققین بعدی مقادیری در حدود ۲۰۰ تا ۲۴۰ میلی گرم و در بعضی موارد حداکثر تا ۴۰۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت بکار بردند و با این مقادیر Propranolol، همگی نشان دادند که تعداد حملات آنژین صدری، میزان احتیاج بیمار به نیتر و گلیسرین و یا هر دو این عوامل کاهش می‌یابد.

از نظر فیزیولوژی گردش خون قلب، طرز تأثیر این دارو را می‌توان بر پایه تعادل نسبی بین میزان اکسیژن در دسترس و اکسیژن مورد احتیاج عضله قلب، توجیه کرد. از آنجا که حملات آنژین صدری موقعی ایجاد می‌شود که احتیاجات عضله قلب به اکسیژن بیش از ظرفیت عروق کرونر برای حمل اکسیژن باشد لذا موقعت هر نوع عامل درمانی بستگی به تغییر این عدم تعادل در جهت مفید دارد: یعنی افزایش ظرفیت عروق کرونر برای حمل اکسیژن بیشتر. و یا کاهش احتیاج عضله قلب به اکسیژن.

داروهای وقفه دهنده رستپورهای بتا آدرنرژیک باعث جلوگیری از افزایش تعداد ضربانات قلب ضمن حرکت، کاهش فشار خون و کم شدن سرعت انقباض میوکارد می‌شوند که همه این تغییرات موجب کم شدن احتیاج قلب به اکسیژن خواهد شد. در عین حال این داروها موجب پیدایش تغییرات همودینامیک دیگری نیز در قلب میشود که در جهت افزایش مصرف اکسیژن آن می‌باشد. ولی این حقیقت که Propranolol اثر مساعدی در درمان آنژین صدری دارد نشان می‌دهد که جمع جبری این اثرات در جهت کاهش مصرف اکسیژن توسط عضله قلب در ضمن حرکت و ورزش است.

از سوی دیگر نشان داده شده که این داروها موجب افزایش مقاومت

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

بیماری ازدیاد فشارخون شریانی

داروهای وقفه دهنده گیرنده های بتا آدرنرژیک بوسیله عده ای از محققین در درمان بیماری ازدیاد فشارخون شریانی بکار رفته و باعث پائین آوردن فشارخون شده است. گرچه محققین اولیه این کاهش فشارخون را نتیجه پائین آمدن مقاومت محیطی میدانستند و در نتیجه بازده قلب ثابت فرض می شد ولی محققین بعدی نشان دادند که سقوط فشارخون نتیجه کاهش در بازده قلب بوده، مقاومت محیطی نه تنها کم نشده بلکه برعکس کمی نیز افزایش می یابد . البته این اندازه گیریها همزمان با تزریق دارو در داخل شریان انجام شده و ممکن است تجویز دارو از راه های دیگر و به مدت طولانی اثرات کاردیو واسکولر دیگری داشته باشد که نتیجه نهائی آن کاهش مقاومت محیطی میباشد.

بهر حال بکار بردن این دارو در درمان فشارخون شریانی تاکنون تنها جنبه تجربی و تحقیقی داشته و مورد استعمال بالینی پیدا نکرده است .

تنگی ایدیوپاتیک و هیپرتروفیک زیر دریچه آئورت

Idiopathic Hypertrophic Subaortic Stenosis

این بیماری بعلت هیپرتروفی عضلانی مجرای خروجی بطن چپ (Outflow Tract) در زیر دریچه آئورت بوجود می آید و در نتیجه یک تفاوت فشار (Gradient) بین حفره بطن چپ و قسمت زیر دریچه ای مجرای خروجی آن ایجاد می شود .

Propranolol را بعضی محققین در درمان این بیماری بکار برده و نتیجه خوب گرفته اند، هم از نظر کاهش درجه تفاوت فشار (Gradient) موجود در بطن چپ و هم از جهت کم شدن حملات آنژین صدری و حملات سنکوپ و افزایش تحمل بیماران نسبت به کار عضلانی و ورزش، در آن دسته از بیمارانی که دارای نشانه های بیماری بوده اند .

تترالوژی فالو (Tetralogy of Fallot)

از آنجا که داروهای وقفه دهنده رسپتورهای بتا آدرنرژیک در درمان تنگی هیپرتروفیک زیر دریچه آئورت نسبتاً مؤثر بوده باین دلیل تصور شده است که شاید بکار بردن این دارو در تترالوژی فالو که در آن انسدادی در مجرای خروجی بطن راست وجود دارد، نیز مؤثر واقع شود بخصوص در حملات سیانوزی این بیماران که

بعلت اسپاسم عضلانی در مجرای خروجی بطن راست ایجاد می شود .

محققینی که Pronethalol را در درمان این بیماری بکار برده اند نشان داده اند که داروی فوق بطور نسبی از کم شدن درجه اشباع خون شریانی از اکسیژن در ضمن کار و حرکت که معمولاً در این بیماران دیده می شود، جلوگیری می نماید . نتایج فوق مؤید این فرضیه است که انسداد موجود در تترالوژی فالو با افزایش تنوسمپاتیک تشدید می شود و لذا مهار کردن رسپتورهای بتا آدرنرژیک آنرا تعدیل می نماید.

ولی از آنجا که جریان خون ریوی در تترالوژی فالو علاوه بر رابطه معکوس با شدت انسداد در بطن راست، رابطه مستقیم با میزان مقاومت در گردش خون محیطی نیز دارد، لذا ممکن است افزایش حاصل شده در گردش خون ریوی نتیجه افزایش مقاومت در گردش خون عمومی باشد که خود بسبب وقفه رسپتورهای بتا آدرنرژیک حاصل می شود .

فتوکروموسیتوم (Pheochromocytoma)

در حالی که داروهای وقفه دهنده رسپتورهای آلفا آدرنرژیک هیپرتانسیون حاصل شده از ازدیاد ترشح کته کل آمین ها را در بیماران مبتلی به فتوکروموسیتوم تعدیل و یا اصلاح می نماید ولی این عوامل قادر به جلوگیری از اثرات قلبی کته کل آمین ها یعنی تاکیکاردی سینوس و یا آریتمی های شدیدتری که ممکن است بوجود آید نیستند . با این مقدمه عده ای از محققین داروهای وقفه دهنده رسپتورهای بتا آدرنرژیک را توأم با عوامل مهارکننده رسپتورهای آلفا آدرنرژیک در مراحل قبل و بعد از عمل جراحی برای درمان این بیماران بکار برده و در جلوگیری و کنترل عوارض قلبی نتایج خوبی بدست آورده اند .

نکته جالب آنکه در بعضی از این بیماران استعمال منحصر داروهای مهارکننده رسپتورهای بتا آدرنرژیک نه تنها باعث پائین آمدن فشار خون نمی شود بلکه برعکس تاحدی فشار خون را بالا میبرد . این افزایش فشارخون را میتوان باین گونه توجیه کرد که با بهم خوردن تعادل موجود بین تنوسمپاتیک رسپتورهای آلفا و بتا (در نتیجه وقفه رسپتورهای بتا) اثرات ناشی از تحریک رسپتورهای بتا که موجب انبساط عروق است از بین میرود ولی اثرات ناشی از تحریک رسپتورهای آلفا بدون رقیب اعمال می شود .

هیپرتیر و تیئیدسم

چون بعضی از تظاهرات بالینی هیپرتیر و تیئیدسم شباهت زیادی

کم کردن احتیاج عضله قلب به اکسیژن حاصل می‌شود. توأم کردن داروی فوق با داروهای منبسط‌کننده عروق کرر نتایج باز هم بهتری را به همراه دارد.

در فئو کرومیستوم توأم کردن این دارو با یکی از داروهای وقفه دهنده رسپتورهای آلفا آدرنرژیک مراقبت قبل و بعد از عمل جراحی را در این بیماران آسان کرده، حملات فشارخون و اثرات قلبی کته کل آمین‌ها یعنی تاکیکاردی سینوسی و سایر آرتیمی‌ها را بخوبی کنترل می‌کند.

در سایر بیماریهای قلبی - عروقی از قبیل هیپر تانسیون شریانی، تترالوژی فالو، و تنگی ایدیوپاتیک عضلانی زیر دریچه آئورت نتایج حاصل شده بررسی شد. در هیپر تیروئیدسم برخلاف تصورات اولیه، این دارو نتیجه درمانی مهمی ندارد.

بالاخره پزشک باید بسایر خواص و اثرات جانبی این دارو که در بعضی موارد ممکن است مضر و ناه مطلوب باشد کاملاً آگاه شود و در مواردی از استعمال آن خودداری نماید. این موارد عبارتند از:

بیماران دیابتیک که انسولین و یا داروهای هیپو گلیسمیک خوراکی را مصرف می‌نمایند بعلت احتمال حملات هیپو گلیسمی.

در بیماران مبتلی به آسم بر نشیک بعلت احتمال پیدایش بر نکواسپاسم. در نارساییهای پیشرفته قلب این دارو ممکن است خطر ناک باشد و بازده قلب را بنحوی غیر قابل برگشت سقوط دهد. و نیز در بلوک درجه سوم دهلیزی - بطنی ممکن است هر نوع فعالیت الکتریکی مراکز خودکار قلب در زیر گره دهلیزی - بطنی را متوقف ساخته و باعث توقف کامل قلب گردد. نزد بعضی بیماران باعث هیپوتانسیونهای شدید همراه با شوک و یا بدون شوک خواهد شد.

نزد بیمارانی که داروهای ضد سمپاتیک قوی مثل Reserpine و Guanethidine مصرف می‌نمایند باید از استعمال آن خودداری شود.

ولذا Propranolol گرچه در جای خود داروی بسیار مؤثره مفیدی می‌تواند باشد ولی بعلت خطرات بالقوه و عوارض احتمالی آن، پزشک باید با خواص فارماکولوژیک و اثرات جانبی آن کاملاً توجه کرده، و با دقت، احتیاط، و هوشیاری کامل آنرا تجویز کند.

به تحریک سیستم سمپاتیک دارد، لذا با بطه احتمالی بین هیپر تیروئیدسم و تحریک سمپاتیک مورد بحث و مطالعه قرار گرفته است بخصوص اینکه بعضی تظاهرات بالینی هیپر تیروئیدسم با استعمال داروهای مثل Reserpine و Guanethidine تا حدی تعدیل و خنثی می‌شود.

ولی در مطالعات اخیر که درباره اثر داروهای وقفه دهنده رسپتورهای بتا آدرنرژیک در درمان هیپر تیروئیدسم بکار برده اند نتایج قابل توجهی بدست نیامده و لذا بنظر میرسد که این داروها ارزش درمانی مهمی در بیماران مبتلی به هیپر تیروئیدسم نداشته باشند و احتمالاً مؤثر بودن داروهای مثل Guanethidine و Reserpine رابطه‌ای با تغییر تنوس رسپتورهای بتا آدرنرژیک ندارد.

خلاصه و نتیجه

فرضیه وجود دو نوع رسپتورهای آلفا و بتا در اعضاء گیرنده رشته‌های آدرنرژیک بررسی، و داروی مهار کننده رسپتورهای بتا آدرنرژیک بنام Propranolol و موارد استعمال عمده آن در بیماریهای قلبی - عروقی شرح داده شد.

بنظر میرسد که این دارو نتایج مفیدی در درمان بعضی از آرتیمی‌های قلبی بخصوص آرتیمی‌های حاصل شده از سمومیت با دیژیتال مثل: تاکیکاردی حمله‌ای دهلیزی با بلوک، اکستراسیستولهای بطنی و تاکیکاردی بطنی دارد. با توجه بوخامت بعضی از این آرتیمی‌ها و محدود بودن عوامل درمانی میتوان نتیجه گرفت که پیدایش این دارو افق تازه‌ای را در درمان آرتیمی‌های قلبی گشوده است.

در درمان آرتیمی‌های دیگر مثل فیبر پلاسیون دهلیزی و فلوتر دهلیزی گرچه اصلاح کامل آرتیمی و برقراری ریتم سینوسی ندرتاً حاصل می‌شود، ولی از این دارو میتوان بعنوان عامل مؤثری در کند کردن ضربانات بطن استفاده نمود بخصوص در مواردی که این نتیجه با مقادیر سمی دیژیتال بدست نیامده باشد. در تاکیکاردیهای توأم با سندرم ولف - پارکینسون - وایت (W. P. W.) بعنوان پیش گیری وهم درمانی مؤثر بوده است. در آرتیمی‌های توأم با انفارکتوس حاد میوگارد معمولاً کمک زیادی نمی‌کند و استعمال آن بطور معمول توصیه نمی‌شود.

در بیماران مبتلی به آترواسکلروز عروق کرر که میزان کار و حرکت آنها بعلت حملات آئزین صدری محدود شده است باعث افزایش تحمل بیمار نسبت به کار و حرکت خواهد شد و این تأثیر از راه

REFERENCES:

- 1- Dale, H.H. On some physiological 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.
- 12 Gillam, 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.