

## موارد استعمال درمانی داروهای مسد

### گیرنده بتای سیستم آدرنرژیک

مجله نظام پزشکی

سال چهارم، شماره ۴، صفحه ۳۱۸، ۱۳۵۴

دکتر جمال صادقی میبیدی - دکتر مهدی سلیمی\*

در این مقاله پس از تعریف و ذکر خصوصیات یک گیرنده، موارد استعمال مهم بالینی داروهای مسد گیرنده بتا را بطور خلاصه مورد بحث قرار می‌دهیم.

یک گیرنده اختصاصی در یک نسج وقتی مورد قبول است که:

۱- آن نسج در برابر یک داروی محرك (Agonist) و یاداروهای

این گروه یک واکنش اختصاصی از خود نشان دهد.

۲- امکان انسداد آن گیرنده بطور اختصاصی وجود داشته باشد.

مثلاً در مورد گیرنده بتا اثر اینوتروپ حاصل از تحریک رشته‌های سمپاتیک و یا تزریق آمین‌های سمپاتومیمتیک را مسدود کند، لیکن اثر اینوتروپسم حاصل از کلسمیم، تنوفیلین و یادیگوکسین باقی بماند. در حالیکه اثر تضعیف قلبی باریتوریکها در برابر اینوتروپسم مثبت همه داروها یکسان است.

تضاد یا انسداد رقابتی: در مواردی است که محرك و مسد (Agonist and Antagonist) بنحو قابل برگشت برای تثبیت بر روی

گیرنده رقابت کنند بنا بر این افزایش میزان داروی آگونیست در

برابر گیرنده ممکن است بر انسداد حاصل از تأثیر یک آنتاگونیست

غلبه کند و انسداد بر طرف شود. بدیهی است با افزایش مجدد داروی

آنتاگونیست انسداد برقرار خواهد شد و این نشانه مکانیسم یک

انسداد و تضاد رقابتی است.

داروهای مسد گیرنده بتا که تاکنون شناخته شده‌اند از راه

رقابتی عمل میکنند و داروی مسد از نوع غیر رقابتی برای

گیرنده بتا تاکنون شناخته نشده است. بعکس برای گیرنده‌های

مقدمه: چنانکه میدانیم واسطه شیمیائی رشته‌های عصبی سمپاتیک یعنی نور آدرنالین و هرمون قسمت میانی غده فوق کلیوی که خود یک عقده عصبی سمپاتیک است یعنی آدرنالین و نیز داروهای که دارای اثر مقلد ایندو میباشد، جهت انجام اعمال فیزیولوژیک و فارماکودینامیک بر روی جدار سلولهای بدن با واسطه دونوع گیرنده تأثیر میکنند که آلکویست در سال ۱۹۴۸ بنام گیرنده‌های آلفا و بتا نام گذاری کرده است و هنوز هم مورد قبول عموم میباشد (۱۳). تا سال ۱۹۵۸ تمام داروهای مسد دستگاہ سمپاتیک آنها بی‌بودند که بر روی گیرنده‌های آلفا تأثیر میکردند و اثری بر روی جواب گیرنده بتا (اعمالی نظیر افزایش تعداد ضربان‌های، افزایش نیروی انقباضی و بازده قلب، افزایش میزان قند، اسید چربی آزاد و اسیدلاکتیک در خون، انقباض عضلات صاف جدار برنشها، اتساع عروق عضلات مخطط و غیره) نداشتند.

در ده سال اخیر پس از کشف و استعمال داروهای مسد گیرنده بتا که مدت کوتاهی از استعمال آنها در کلینیک میگذرد، بیش از ۲۰۰ مقاله درباره اثرات مختلف آنها در مجلات جهان منتشر شده است. باید دانست که اهمیت این داروها بین سایر داروهای که در این مدت شناخته شده‌اند فوق‌العاده است. این اهمیت نه بخاطر موارد استعمال بالینی و احتیاجات درمانی آنهاست بلکه بخاطر اثراتی است که از حدود بروز دادند و در شناسائی مکانیسم آدرنرژیک عده‌ای از بیماریها، بعلم پزشکی رونق تازه‌ای بخشیدند. معهداً هنوز طیف تأثیر سیستم آدرنرژیک در فیزیولوژی و فیزیوپاتولوژی انسانی کاملاً روشن نشده است.

\* گروه فارماکولوژی دانشگاه تهران.

داد که ایزوپروترنول (با داشتن ریشه ایزوپروپیل) اثر تحرکی اش روی گیرنده های بتا بیشتر است از آدرنالین (باریشه متیل) و بیشتر است از نورآدرنالین که هیدروژن روی عامل ازت دارد. برای داروهای مسدود کننده بتا هم همین قضیه صادق است.

عامل ئیدروکسیل موجود روی کربن بتا باعث بوجود آمدن دو ایزومر راست بر و چپ بر میشود. در آگونیست و آنتاگونیست شکل چپ بر فعال است.

**خواص بیحس کننده موضعی یا فعالیت عمومی دارو در جدا رسول:**

Membrane Activity و یا خاصیت شبه کینیدین (Quinidine like Action) نیز در يك داروی مسدود کننده بتا باید مورد نظر قرار گیرد و مشاهده شده که در دوایزومر راست بر و چپ بر مثلا پروپرانولول این اثر شبیه بهم است و بنابراین خواص فارما-کودینامیکی است که به ایزومر و کربن غیر قرینه آن بستگی ندارد.

وجود این فعالیت اساس عمل و خواص ضد آریتمی این داروها را در درمان انواع آریتمی تشکیل میدهد، گوا اینکه اغلب داروهای مسدود کننده بتا دارای خاصیت ضد آریتمی میباشد. ولی ملکولی که علاوه بر دارا بودن خاصیت اصلی خاصیت شبه کینیدین هم دارا باشد از نظر اثر ضد آریتمی تأثیر بیشتری دارد.

**طرح ساختمانی که در آن فعالیت ذاتی (Intrinsic Activity)**

برای گیرنده بتا بیشتر موجود است: مناسبترین طرح وجود دو عامل ئیدروکسیل (OH) روی حلقه کاتکول در کربن ۳ و ۴ میباشد (مثل ایزوپروترنول) چنانکه در اورسپرنالین (Allupent) با قرار گرفتن یکی از عوامل ئیدروکسیل روی کربن ۵ اثر محرك بتای آن ۴۰ مرتبه نسبت به ایزوپروترنول کاهش می یابد. حذف این دو عامل موجب از بین رفتن فعالیت ذاتی (I.A.) آن ملکول خواهد شد. چنانکه در D.C.I جانشین شدن دو اتم کلر بجای دو عامل ئیدروکسیل در حلقه کاتکول و با توسط دو عامل متیل در داروی H13/57 فعالیت ذاتی آنها از بین رفته و به آنتاگونیست تبدیل شده اند.

در پروپرانولول و پروتالول يك حلقه بنزنی به حلقه کاتکول متصل شده و جای عوامل ئیدروکسیل را اشغال کرده، در حالیکه ریشه جانبی تقریباً شبیه ساختمان ایزوپروترنول است و این دو دارو بیک آنتاگونیست کامل تبدیل شده اند.

افزایش فاصله موجود بین رأس آمین و حلقه کاتکول باعث شدت اثر مسدود کننده بتای آن ملکول میشود. چنانکه در پروپرانولول و ICI 50172 اضافه کردن يك ریشه  $-O-CH_2-$  و طول کردن این فاصله موجب افزایش قدرت مسدود بتای آنها شده است (۵).

آلفا داروی مسدود غیر رقابتی مانند (فنوکسی بنزامین = PBZ) وجود دارد.

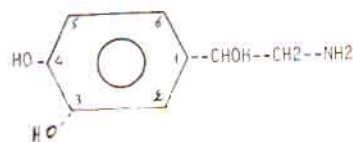
دو اصطلاح میل ترکیبی و فعالیت ذاتی (Affinity and Intrinsic Activity) يك دارو را باید بشناسیم.

میل ترکیبی (Affinity) چنانچه از اصطلاح آن پیداست درجه سهولت ترکیب و تداخل يك داروی آگونیست و یا آنتاگونیست را با گیرنده خود نمایان میسازد ولی نماینده درجه و شدت اثر آن دارو نیست. شدت اثر دارو با تعیین فعالیت ذاتی آن دارو (Intrinsic Activity) و کمپلکس دارو - گیرنده تعیین میشود.

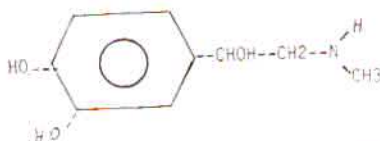
داروهائی را که دارای فعالیت ذاتی زیادی باشند محرك یا آگونیست (Agonist) ( ایزوپرنالین در مورد گیرنده بتا ) و داروهائی را که دارای فعالیت ذاتی کم و یا هیچ بوده باشند آنتاگونیست یا مسدود (Antagonist) نامند (دی کلرو ایزوپرنالین- پروپرانولول).

**رابطه ساختمانی و فعالیت يك داروی آگونیست و آنتاگونیست:**

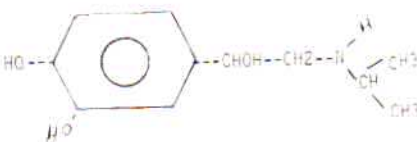
با جانشین شدن عامل الکیل بجای هیدروژن اتم ازت (عامل آمین) میل ترکیبی آن نسبت به گیرنده آلفا کمتر و نسبت به گیرنده بتا زیادتر میشود و عوامل ایزوپروپیل و بوتیل چنانچه جانشین شوند باز میل ترکیبی دارو با گیرنده بتا زیادتر میشود و آلکویست نشان



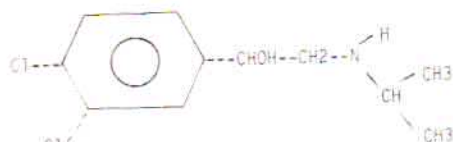
Noradrenaline = Norepinephrine



Adrenaline = Epinephrine



Isuprenaline = Isopropylnoradrenaline



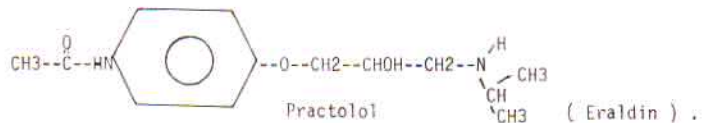
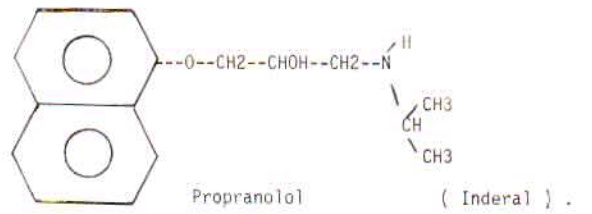
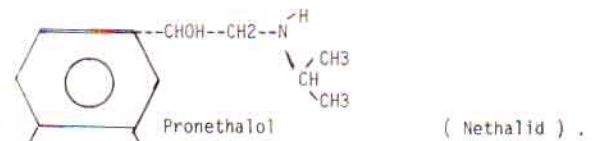
Difenclorofisuprenaline (D.C.I.).

تعداد ضربانها و نیروی انقباضی در قلب که با افزایش میزان مصرف اکسیژن در نسج همراه است، بدیهی است که بازده و اندکس قلبی نیز افزایش مییابد. در برونش تحریک این گیرندهها موجب انبساط عضلات صاف و اتساع فضای داخل نای و نایژهها میشود. اثرات متابولیک حاصل از تحریک گیرنده بتا در بدن عبارتند از تحریک لیپاز در نسج چربی بدن و تجزیه آن که منجر به افزایش میزان اسید چربی آزاد (Free Fatty Acid = FFA) میشود.

در عضلات گلیکوژنولیز و افزایش میزان قند و اسیدلاکتیک خون ایجاد میشود (گلیکوژنولیز کبدی گیرندهاش از نوع آلفاست). علاوه بر این عروق عضلات مخطط بدن هم دارای گیرنده بتا میباشد که تحریک آنها موجب اتساع و افزایش گردش خون در آنها میشود. باید دانست که عروق کورونر قلب هم گیرندههای از نوع بتا میباشد و داروهای محرک این گیرندهها موجب اتساع و افزایش گردش خون در عروق عضله قلب میشوند.

در رحم آبستن انسان تحریک این گیرندهها موجب انبساط میشود. بنابر آنچه گفته شد انسداد گیرندههای بتا در بدن توسط داروهای مسدود کننده این گیرندهها اثرات زیر را در بر خواهند داشت:

در قلب: کاهش تعداد ضربانها، کاهش نیروی انقباضی، کاهش سرعت بیرون راندن خون از بطنها (Ejection Rate) و کاهش حجم ضربهای (Stroke-Volume). بدیهی است که نتیجه کلی این اثرات کاهش بازده قلب است. این کاهش بازده همراه با افزایش مقاومت عروق کورونر که در اثر انسداد گیرندههای بتای آن پیش می آید منجر به کاهش شدت جریان خون در این عروق خواهد شد. مجموع اثرات فوق منجر به کاهش فشار خون شریانی بطور عموم خواهد شد. گوا اینکه انسداد توأم گیرندههای بتای عروق عضلات مخطط موجب افزایش مقاومت عروق در محیط میشود که به نفع افزایش فشار خون شریانی است ولی در اکثر موارد جمع جبری حاصل از این دو کیفیت به نفع کاهش فشار خون است. نتیجه متابولیک حاصل در قلب منجر به کاهش مصرف اکسیژن بعلت انجام کار کمتر خواهد بود. از نظر کاربرد بالینی در این مدت کوتاه داروهای مسدود کننده بتا را در بسیاری از امراض قلبی و غیر قلبی بکار برده اند و نتایج کمی و بیش موفقیت آمیز گزارش شده است. مهمترین مواردیکه تاکنون مفید شناخته شده اند عبارتند از: درمان افزایش فشارخونهای اصلی متوسط، آنژین صدری، انفارکتوس میوکارد، انواع آریتمی قلبی، تنگی آئورت هیپرتروفیک (Idiopathic Hypertrophic-Subaortic Stenosis = I.H.S.S)، تترالوزی فالوت (Tetralogy of Fallot)، درحالاتیکه بنظر میرسد گیرندههای قلبی حساس تر شده اند (Hyperdynamic-beta-adrenergic state)، در کمک بدرمان آنوریسم آئورت سینه ای (Dissecting Thoracic



**گروههای فرعی در گیرندههای بتای اعضاء:** از مدتها قبل ملاحظه شده بود که نور آدرنالین باعث تحریک گیرندههای قلبی میشود و تأثیری روی گیرندههای بتای موجود در عروق عضلات مخطط ندارد ولی بعدها که داروهای مسدود کننده بتا مورد مطالعه قرار گرفتند مشاهده شد که فعالیت ذاتی (I.A.) متفاوتی بر روی انواع گیرنده بتا در بدن دارند و از آنجا که گیرندههای بتا را به گروههای فرعی بتایک (در قلب و نسج چربی) و بتا دو (در عروق و برونش) تقسیم کرده اند (۸).

امروزه داروهای محرک اختصاصی برای گیرنده بتا دو مانند (Salbutamol) در دسترس قرار دارد.

جدیداً داروی: ICI 50172 = Practolol = Eraldin به بازار عرضه شده است که اثر انتخابی در انسداد گیرندههای قلبی بتایک را دارد و گیرندههای بتای برونش را مسدود نمیکند. خاصیت تحریک گیرنده بتا هم ممکن است (Intrinsic Sympa-thomimetic Activity) در یک داروی مسدود باقی بماند و پس از استعمال دارو در عین حال انسداد گیرنده نسبت به آگونستها اثرات تحریک گیرنده بتا را ظاهر سازد، بعبارت دیگر مجموعه حاصل از ترکیب داروی مسدود کننده کافی است که باعث بروز فعالیت ذاتی (I.A.) هم بشود.

D.C.I. - پروتالول - Practolol و تعدادی داروی دیگر در عین حال که مسدود کننده بتا میباشد دارای خاصیت تحریکی هم هستند در حالیکه پروپرانولول فاقد خاصیت محرک میباشد و انسدادی خالص ایجاد میکند. اثرات حاصل از تحریک گیرنده بتا در بدن عبارتند از: افزایش

(Aortic Aneurysm) در پیش گیری از عوارض تحریک قلبی داروهایی که بامکانیم آدرنژیک در بدن اثرات فارما کودینامیک و درمانی خود را اعمال میکنند (پیش گیری طپش قلب در طول تجویز داروهای روان افزا). در ضمن درمان بالادوپا (L-DOPA) آریتمی قلبی مشاهده شده که پروپرانولول مؤثر واقع شده است. سایر موارد استعمال غیر قلبی عبارتند از: در درمان فئو کروموسیتوم، تیروتوکسیکوز، پارکینسونیسم و بالاخره در تسکین عوارض حاصل از قطع هروئین و سایر اعتیادها نیز این داروها بکار رفته و مفید بوده اند (۵).

**داروهای مسدود کننده بتا در درمان افزایش فشارخون شریانی:** پروپرانولول و سایر داروهای مسدود کننده بتا بطور وسیع و با مقادیر مختلف در انواع افزایش فشار خون شریانی به تنهایی و یا توأم با تعداد زیادی از داروهای دیگر مؤثر در درمان این بیماری بکار رفته اند. مخصوصاً این داروها با داروهای مدر تیازیدی و مسدودهای رشته های عصبی سمپاتیک (گوانتیدین) اثر همکاری و تجمعی خوبی دارند. مکانیسم تأثیر پروپرانولول در درمان افزایش فشار خون شریانی هنوز بخوبی روشن نشده است ولی بنظر میرسد از راههای زیر بوده باشد: کاهش تعداد ضربانهای قلب، کاهش بازده قلب و بالاخره اثرات دارو بر روی سلسله اعصاب مرکزی و مهار گیرنده های بتای مغزی که در حلقه افزایش فشارخون شریانی نقشی بعهده دارند (۶). تجربیاتی که بر روی گربه بیدار انجام شده نشان داده است که تحریک گیرنده بتای مغزی حیوان وسیله تزریق داخل بطنی ایزوپرنالین موجب افزایش فشار خون شریانی (بعکس اثر محیطی دارو) و تند شدن ضربانهای قلب میشود. تزریق قلبی داخل بطنی پروپرانولول مانع بروز این اثرات مغزی دارو میشود در حالیکه اثرات تزریق دارو در ورید محیطی حیوان باقی است. علاوه بر این تزریق پروپرانولول بتهنایی در داخل بطنها موجب آهسته شدن ضربانهای قلب و کاهش فشار خون با ارزش آماری شده است (۴). در اینجا بی مناسب نیست که از گزارشهای جالب و جدید مبنی بر مطالعات تجربی در تحریک وانسداد گیرنده های آلفا در مغز نیز اشاره ای بمان آید. تجربیات وسیع و متعدد است ولی رویهم رفته تحریک گیرنده های آلفای موجود در هیپوتالاموس قدامی توسط داروهای مربوطه موجب آهسته شدن تعداد ضربانهای قلب و کاهش فشارخون (بعکس اثرات محیطی) میشود. داروهای آلفا سمپاتولیتیک (رژئین) مانع بروز این اثرات مغزی میشوند و مکانیسم اثر ضد فشار خون حاصل از داروی جدید کلونیدین را تحریک این گیرنده ها در مغز میدانند زیرا دارو در محیط دارای خاصیت آلفا سمپاتومیمتیک بوده و موجب افزایش فشارخون شریانی میشود (۱۲ و ۱۴).

باید دانست که پروپرانولول در همه انواع فشارخونها مؤثر نیست. اخیراً هانسون و همکاران (۷) نتیجه درمان با پروپرانولول را بر روی ۱۵ بیمار مبتلا به فشار خون شریانی متوسط منتشر کرده اند که با ارزش آماری، فشار خون ماگزیم و مینیمای بیماران را پائین آورده است و نکات زیر از یافته های جالب این محققان است: حداکثر مقدار استعمال مؤثر ۱۶۰ میلیگرم پروپرانولول در شبانه روز و از راه خوراکی بوده است. پارامترهای زیر را قبل از شروع درمان در بیماران مورد بررسی قرار داده اند: سن - وزن - تعداد ضربانهای قلب - بازده قلب - اندکس قلبی - مقاومت عروق محیطی - جواب تعداد ضربانهای قلب در برابر مقدار یکسان ایزوپرنالین در بیماران - دفع ادراری نورآدرنالین بیماران - شرح آلدوسترون و بالاخره کلیرنس کراتینی نین آنها. لیکن هیچکدام از آنها ارزشی جهت پیش گوئی در تأثیر درمان نداشته اند بنابراین نمیتوان گفت چه نوع بیمار مبتلا به فشار خون شریانی اصلی از این داروها بهره بهتری خواهد گرفت ولی رویهم رفته دارو در مورد فشار خونهای متوسط بامبداء قلبی و عصبی بیشتر مؤثر است.

**داروهای مسدود کننده بتا در درمان آنژین صدری:** در بین داروهای مسدود کننده بتا پروپرانولول تنها داروی مؤثر در درمان آنژین صدری است. این دارو ممکن است موجب بهبود آنژین بشود، اثری بر روی آن نداشته باشد و یا حتی موجب تشدید آنژین بشود. علل بروز اثرات سودمند پروپرانولول عبارتند از: کاهش فشار سیستولی پس از یک کار بدنی - کاهش فشار سیستولی توأم با آهسته شدن تعداد ضربان قلب حاصل از دارو، موجب کاهش درخواست اکسیژن توسط عضله قلب میشود. پروپرانولول باعث دارا بودن خاصیت بیحس کننده موضعی و اثر شبه کینیدین خود موجب کاهش سرعت انقباض رشته های عضله قلب و همچنین کاهش درخواست اکسیژن توسط عضله قلب میشود. چنانچه میدانیم مکانیسم تأثیر بیشتر داروهای مؤثر در درمان آنژین صدری کاهش مصرف اکسیژن و کاهش نیاز عضله قلب به اکسیژن است و نه تهیه بیشتر اکسیژن برای آن (۳).

علل بروز اثرات مضر و تشدید آنژین صدری عبارتند از: آهسته شدن تعداد ضربانهای قلب، موجب طولانی کردن مرحله تخلیه سیستولی میشود که منجر با افزایش درخواست اکسیژن توسط رشته های عضلانی قلب میشود. بعلمت اثر مضعف قلبی حاصل از پروپرانولول افزایش فشار در انتهای دیاستول در بطن چپ حاصل میشود که هنگام استراحت و فعالیت هر دو موجود است. علاوه بر این کاهش نیروی انقباضی عضله قلب که همراه با کاهش اندکس قلبی و کاهش اندکس ضربان است موجب افزایش اندازه حفره بطنها و افزایش کشش

برای جلوگیری از نارسائی دارای ارزش است که شاید در انفارکتوس حاد در قلب انسان هم صادق باشد و نباید با انسداد گیرنده های آن چنین رفلکسی را حذف کرد (۵).

۲- شاید علت عدم تأثیر ساده تر از نکات فوق باشد و آن این است که بیشتر بررسی ها با مقادیر کم این داروها انجام شده است و شکی نیست همانطور که در درمان آئزین صدری برای هر فردی یک مقدار مؤثر است و نسبت بر ادیکاردی حاصل از یک مقدار ثابت دارو در بیماران مختلف خیلی متغیر است (مثلاً مشاهده شده است که با ۴۰ میلیگرم پروپرانولول در شبانه روز بر ادیکاردی شدیدی حاصل شده است) پس باید با مقادیر مختلف، بیماران انفارکتوسی را هم تحت بررسی دقیقتری قرار داد (۳۰۵).

داروهای مسدود کننده بنا در درمان انواع آریتمی: فعال شدن گیرنده های بنای قلبی تحت اثر نور آدرنالین که از انتهای رشته های عصبی سمپاتیک قلبی و در مجاورت آنها آزاد میشود منجر به بروز این اثرات بر روی اعمال قلب میشود:

۱- افزایش تولید تعداد ضربانات و امواج الکتریکی از گره سینوسی - دهلیزی (Sino-atrial-Pacemaker).

۲- افزایش عمل خودکاری در فرستنده های نهانی موجود در بطن ها (Latent Ventricula- Pacemaker).

۳- افزایش سرعت انتقال امواج از گره دهلیزی - بطنی (Atrio-Ventricular Node).

۴- افزایش موقت در پراکندگی و پخش مرحله تحریک ناپذیری هنگام برگشت کیفیت الکتریکی و رپولاریزاسیون سلولهای قلبی. تغییرات فوق موجب تسهیل در ایجاد ضربان های نابجای قلب (Extrasystol) میشود که ممکن است بعداً به لرزش قلبی منجر شوند (Fibrillation). هرگاه عواملی منجر به عدم تجانس در سلولهای قلبی بشوند این لرزش و آریتمی خیلی زودتر و راحت تر ایجاد میشود و بنابراین لرزش بطنی پس از تداخل تحریک سمپاتیک قلب و عوامل زیر سهولت ایجاد میشود: کاهش درجه حرارت بدن و قلب - تحریک مکانیکی قلب - افزایش بار قلب - افزایش میزان پتاسیم خون و یا مایع پر قوزیون - انفارکتوس و کم خونی قلب - مجاورت با مبدو کر بورهای بیهوش کننده و بالاخره داروهای دیژیتال.

بنابریافته های فوق حذف عمل گیرنده های بنا توسط تجویز یک داروی مسدود کننده این گیرنده ها مانند پروپرانولول مانع بروز آریتمی و یا درمان آن خواهد شد و این یک یافته فوق العاده جالب است. بنابراین مسدود کننده بنا مانند سایر داروهای ضد آریتمی (کینیدین و بیچس کننده های موضعی) دارای چنین خاصیتی میباشد و مکانیسم عملشان بدین شرح خلاصه میشود:

دیواره بطن ها شده که نتیجه آن افزایش مصرف اکسیژن توسط رشته های عضلانی قلب میباشد. پروپرانولول با انسداد گیرنده های بنای عروق کورونر قلب موجب افزایش مقاومت این عروق و کاهش شدت جریان خون در آنها میشود که خود منجر با افزایش اختلاف میزان اکسیژن خونی و ویدی - شریانی قلب میشود. بالاخره از اثرات مضر دیگر دارو کاهش و یا حذف علائم خیر کننده مفید در آئزین صدری است که باید مورد نظر باشد (۳۰۶).

داروهای مسدود کننده بنا در درمان انفارکتوس میوکارده: اغلب مرگ حاصل از انفارکتوس حاد قلب آریتمی و لرزش بطنی است.

رفع لرزش با جریان برق (Defibrillation) هر چند موفقیت آمیز هم باشد برای برطرف کردن این عارضه و تأمین پمپ قلبی کافی نیست. هنگام انفارکتوس میزان کاتکولامین های موجود در خون بیمار افزایش می یابند. حدس زده شده است که بین ایجاد اختلال ریتم قلب (Disrythmias) و این افزایش کاتکولامین رابطه ای موجود است. تجربیات درسگ نشان داده است که قطع سمپاتیک و یا انسداد گیرنده های بنای آن با تجویز پروپرانولول در پیشگیری از آریتمی حاصل از انسداد شرایین کورونر مؤثر بوده است. بنا بر این هرگاه انسان هم مثل سگ باشد منطقی بنظر میرسد که در درمان انفارکتوس حاد قلب داروهای مسدود کننده بنا را مورد بررسی قرار دهند. زیرا این داروها نظیر آنچه که در درمان آئزین صدری ذکر شد موجب کاهش نیاز مصرف اکسیژن در قلب شده و مانع از اثر مولد آریتمی کاتکولامین ها بر روی قلب هنگام انفارکتوس میشوند. برخلاف این تصور بر طبق آمارها و تحقیقاتی که منتشر شده است نتایج رضایت بخش نبوده اند. پروپرانولول و سایر مسدود کننده بنا نه موجب تسکین درد بیماران شده اند و نه مرگ و میر را کاهش داده اند. فقط از بروز آریتمی پس از انفارکتوس کاسته اند که دارای ارزش آماری بوده است. برای عدم تأثیر این داروها دو علت ذکر میکنند:

۱- زیان کاهش شدت جریان خون حاصل از تجویز پروپرانولول در بستر عروق کورونر قلب مبتلا به انفارکتوس بیش از آنچه که در مورد مبتلایان آئزین صدری حاصل میشود میباشد. این کاهش جریان خون و کاهش اکسیژن برای قلب خیلی بیش از مقداری است که از نیاز و مصرفش کاسته شده است. بطوریکه کاهش مصرف اکسیژن در قلب با کاهش نیروی انقباضی عضله قلب مبتلا به انفارکتوس و تشدید آن تحت اثر پروپرانولول و اتساع قلب که خود منجر با افزایش مصرف اکسیژن میشوند نمیخواند. در تجربیات نیز نشان داده شده است که افزایش تنوس سمپاتیک بر روی قلب مبتلا به انفارکتوس

۱- تأخیر در دپولاریزاسیون و طولانی کردن مرحله تحریک-ناپذیری که از راه ممانعت در ورود سدیم و شاید ایون کلسیم و نیز جلوگیری از خروج ایون پتاسیم از داخل سلول میباشد .  
 ۲- کاهش قابلیت هدایت در طول رشته‌های هدایت کننده داخل قلبی که در مورد لرزش دهلیزی مانع از انتقال امواج به بطن‌ها میشوند .

باید دانست که در پاره‌ای از ملکول‌های داروهای مسدود کننده بنا مانند پروپرانولول و غیره علاوه بر اثرات مسدود ، اثر بیحس کننده موضعی (Membrane Stabiliser) و یا اثر شبه کینیدین موجود است ، بنابراین علت تأثیر این داروها در انواع آریتمی بعلمت هر دو دسته خاصیت فوق میباشد . ولی امروزه عقیده بر این است که خاصیت اصلی وجود اثر ضد آریتمی دارو بعلمت دارا بودن خاصیت بیحس کننده موضعی و شبه کینیدین است و ملکول‌هایی از مسدودهای بتا که فاقد این خاصیت باشند اثر ضد آریتمی ندارند یا اندک تا خیلی کمتر دارند (مانند سوتالول (Sotalol) . ایزومر راست بر پروپرانولول که اثر مسدود بنای آن ناچیز است همان اثرات ضد آریتمی را دارا میباشد ، زیرا خاصیت شبه کینیدین و بیحس کننده موضعی در دو نوع راست بر و چپ بر یکسان است . بنابراین تأثیر پروپرانولول در انواع آریتمی‌های بالینی بعلمت تأثیر دارو روی جدار سلول‌های عضله قلب است و مستقل از انسداد گیرنده بتا ، لیکن در عین حال دارا بودن خاصیت اخیر موجب تقویت و تحکیم اثر ضد آریتمی آن نسبت به سایر مسدودها میشود . پروپرانولول زمان پتانسیل کار عضله قلب (Action Potential) را زیادتر و طولانی‌تر نمیکند و بنابراین خود موجب آریتمی نیست و این یک مزیت دیگر داروست . کارهای بالینی که اثرات ضد آریتمی این داروها را منتشر کرده‌اند خیلی وسیع و مفصل است ولی رویهمرفته میتوان نتیجه گرفت که پروپرانولول مؤثرترین داروی ضد آریتمی از این دسته داروهاست و در انواع زیر مؤثر است :

- ۱- تاکیکاردی سینوسی (Sinus Tachycardia)
- ۲- فلوترولرزش دهلیزی .
- ۳- تاکی آریتمی حاصل از داروهای دیژیتال (Digitalis - Induced Tachyarrhythmias)
- ۴- در انواع دیگر آریتمی که در اثر تمرین و فعالیت‌های بدنی ، در حین بیهوشی و یا تزریق کاتکولامین‌ها پیش می‌آیند نیز مؤثر است .
- ۵- در آریتمی موجود در سندرم وولف پارکینسون (Wolff-Parkinson White Syndrome) (۵۰۳) .

موارد دیگر استعمال داروهای مسدود کننده بتا در قلب عبارتند از : بیماریهای انسدادی قلب و آمورت که اتیولوژی آن بدرستی معلوم نیست: Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy

با Idiopathic Hypertrophic Stenosis . مشخصات این بیماری بطور خلاصه بمنظور فهم بهتر مکانیسم تأثیر این داروها عبارتست از: هیپرتروفی قسمت‌های عضلانی با تمرکز بیشتر در بطن چپ . این هیپرتروفی سبب کوچک شدن قلب و کاهش ظرفیت داخلی آن میشود که هنگام انقباض فشار زیادی در نبض ایجاد میکند (Jerky pulse) . ریتم قلب اغلب سینوسی است ولی گاه لرزش دهلیزی و اکستراسیستول از منشاء دهلیزی یا بطن‌ها دیده میشود . لمس ضربه نوك قلب در سینه (Apex Beat) که معمولاً با سونوگراف سیستولیک همراه است ممکن است هیپرتروفی بطن چپ را خاطر نشان سازد . در بعضی موارد این حالت توأم با سندرم ولف - پارکینسون - وایت گزارش شده است . در این بیماران اعمال و حالات و یا داروهای که موجب کاهش حجم قلب بشوند منجر با افزایش انسداد و بدتر شدن حال بیمار میشود مانند : ایستادن ، مانور والسالوا (Valsalva's Manoeuvre) ، کاهش فشارخون ، افزایش نیروی انقباضی عضله قلب مثلاً بعلمت تحریک سمپاتیک ، تزریق ایزوپرنالین ، آمینوفیلین و یا دیژیتالین . پروپرانولول با ایجاد تضعیف میوکارد و انقباض قلب در این بیماران مؤثر واقع میشود . گزارش‌های زیادی در دست است که تجویز پروپرانولول بمقدار ۶۰ میلیگرم در روز در بهبود حال بیماران مؤثر بوده است . آنها که با فعالیت مبتدیاناً نژین صدری میشده‌اند بهبود یافته‌اند و توانسته‌اند سرکار خود بازگردند . مدت درمان باید طولانی باشد . اگر نارسایی قلب در کار باشد نباید پروپرانولول تجویز شود .

در رتورالوژی در بچه‌هایی که دچار تنگی شریان ریوی باشند تجویز پروپرانولول قبل از عمل جراحی نتیجه مفیدی در برداشته است: سیانوز بیمار کاهش می‌یابد و حالت بالینی و عمومی بهتر میشود . شاید علت آن افزایش شدت جریان خون ریوی باشد . در طپش قلب و حساسیت بیش از حد گیرنده‌های قلبی (Hyperdynamic Beta-Adrenergic State) که در اثر اندک هیجان طپش قلب ایجاد میشود و بیماران همیشه متوجه ضربان‌های قلب خود میشوند این داروها مؤثر بوده‌اند .

تشخیص آن با تزریق وریدی يك مقدار ثابت ایزوپرنالین است که این بیماران جواب قلبی شدیدتری نسبت باشخاص غیر حساس میدهند .

در درمان آنوریسم آمورت سینه‌ای (Dissecting Thoracic Aortic Aneurysm) چنانکه میدانیم پائین آوردن فشارخون در داخل آمورت با درمانهای طبی از کارهای مفیدی است که اخیراً در مورد این بیماری بکار برده میشود . بنابراین تجویز توأم پروپرانولول با سایر داروهای پائین آورنده فشار خون شریانی (گواتیدین) موفقیت‌آمیز بوده است زیرا حجم ضربهای را کم

توجه به حجم خون جاری بیمار است زیرا این بیماران بعلت تخلیه مقادیر زیاد آدرنالین و نورآدرنالین در بدنشان وانقباض عروقی حاصل دارای حداقل حجم خون جاری میباشند. چنانچه مسددهای بتا را به تنهایی مصرف کنیم بر ادیکاردی و کاهش بازده قلبی که حاصل میشود موجب کاهش شدید فشارخون و عوارض آن خواهد شد. امروزه عقیده بر این است در بیمارانی که داروهای مسدود کننده آلفا را مصرف میکنند چنانچه به تاکیکاردی مهمی برخوردند تجویز پروپرانولول ضرورتی ندارد. هر گاه تاکیکاردی شدیدی حاصل شود استعمال مسدود کننده بتا ضرورت پیدا میکند در غیر اینصورت بهتر است که پروپرانولول هنگام عمل جراحی در دسترس باشد تا چنانچه آریتمی حاصل شد از آن استفاده شود (۳ و ۵).

**داروهای مسدود کننده بتا در درمان تیروتوکسیکوز:** تعدادی از علائم بیماری تیروتوکسیکوز شبیه علائم حاصل از تحریک سیستم سمپاتیک در بدن و یا تزریق داروهای سمپاتومیمتیک میباشد مانند اضطراب - لرزش دستها - تاکیکاردی - افزایش بازده قلب و افزایش سرعت متابولیسم و مصرف اکسیژن در بدن. بمنظور کاهش این علائم از راه انسداد سیستم سمپاتیک از داروهای نظیر رزپرین، گوانتیدین، فالج عقده ایها، بیجس کننده های نخاعی و غیره استفاده شده که توأم با بهبود قابل ملاحظه ای هم بوده است.

استعمال داروهای مسدود کننده بتا نیز بمنظور کاهش علائم بیماری تیروتوکسیکوز بکار رفته است و اثراتی شبیه سایر داروهای آنتی آدرنرژیک داشته است لیکن نتایج حاصله از گزارشهای متعددی که منتشر شده، متناقض است. رویهمرفته افزایش نیروی انقباضی قلب که در تیروتوکسیکوز موجود است بعلت تحریک آدنیل سیکلاز اختصاصی در برابر هرمون تیروئید است و جدا از آدنیل سیکلازی است که وسیله کاتکولامینها تحریک میشود. بنابراین داروهای مسدود کننده بتا روی آن بی اثراند. اثرات بیماری روی گردش خون مانند تاکیکاردی - افزایش فشار نبض - سرعت زمان گردش خون و غیره بعلت تحریک گیرنده های بتا میباشد و مسددهای بتا آنرا تخفیف میدهند. علائم دیگر محیطی بیماری مانند لرزش - اضطراب - افزایش تحریک و غیره بامسدهای بتا تخفیف می یابند، لیکن این داروهای سایر علائم بیماری اثری ندارند و از جمله موجب کاهش مصرف اکسیژن و کاهش تعداد تنفس نمیشوند. درحالات حاد هیپر تیروئیدیسم که در همان فوری ایجاب میکند و تأخیر در درمان مرگ و میر زیادی دربردارد استعمال مسددهای بتا ضرور است زیرا سرعت تاکیکاردی - تب - بیقراری و سایر علائم را تخفیف میدهد لیکن درمان آریتمی این بیماران بامسدهای بتا کار دشواری است. بر رویهم یافته های تجربی و بالینی نشان

کرده و از سرعت افزایش فشار خون در داخل بطن چپ و سپس آئورت میکاهد.

درپیش گیری از اثرات جانبی داروهای روان افزا از دسته سه حلقه ایها (Imipramine) بر روی قلب که اغلب طپش قلب، درد سینه و آریتمی میدهند (بعلت ممانعت در جذب مجدد نورآدرنالین و بنابراین دوام اثر آن در برابر گیرنده های قلبی و غیره) پروپرانولول و سایر داروهای مسدود کننده بتا مفید واقع شده اند. علاوه بر این در ضمن درمان بال دوبا (Levodopa) گاه آریتمی در قلب مشاهده شده است. پروپرانولول بطور مؤثر در درمان و پیش گیری این آریتمی بکار رفته است (۳).

**مسددهای غیر نده بتا در درمان فنوکروموسیتوم:** قبل از پدایش داروهای مسدود کننده آلفا مرگ و میر هنگام برداشتن تومور بیماران مبتلا به فنوکروموسیتوم زیاد پیش میآمد. با استعمال بجای داروهای مسدود کننده آلفای کوتاه مدت مانند فنوتولامین (Regitine) و یا از طولی الاثرها مانند فنوکسی بنزامین (P.B.Z.) میتوان افزایش فشار خون این بیماران را کنترل کرد. امروزه چند روز قبل از عمل جراحی میتوان فنوکسی بنزامین را بمقدار یک میلیگرم برای هر کیلوگرم وزن بدن تجویز کرد. عارضه استعمال این دارو بروز تاکیکاردی نزد عده ای از بیماران است بخصوص نزد آنها که در مرحله قبل از بیهوشی آتروپین هم تزریق شده باشد که ممکن است علاوه بر تاکیکاردی هنگام بیهوشی لرزش بطنی هم پیش آید.

در سال ۱۹۶۳ برای اولین بار Riddell و همکارانش هنگام عمل به عارضه فوق برخوردند (۵) که مجبور بهوقفه ادامه عمل شدند سپس روز بعد با تجویز وریدی ۲۰ میلیگرم دی کلروایزوپرترنول (D.C.I) که اولین داروی مسدود کننده های بتای موجود در آنروز بود موفق به انجام عمل شدند. سپس پروتالول (Nethalid) دومین داروی این دسته بکار رفت، لیکن بعلت دارا بودن اثرات تحریک سمپاتیک (Intrinsic Activity) اثرات این دو دارو چندان رضایت بخش نبود. بعدها با کشف و استعمال پروپرانولول که فاقد چنین عارضه جانبی است بخوبی موفق به جلوگیری از بروز تاکیکاردی و آریتمی هنگام عمل جراحی فنوکروموسیتوم شدند. پروپرانولول بعنوان پیشگیری تاکیکاردی و آریتمی و یا درموقع بروز آن هنگام عمل هر دو بکار رفته است. مقدار استعمال آن بدین منظور ۵-۱ میلیگرم از راه وریدی است لیکن در هر حال باید بعد از تجویز قبلی داروهای مسدود کننده آلفا استعمال شود زیرا انسداد گیرنده های بتا به تنهایی موجب افزایش فشار دیاستولی و تقویت اثر تنگ کننده عروقی نورآدرنالین میشود. مسئله دیگر

نوع آلفا و بتا مسئول این عمل می باشند. در عضلات مخطط گیرنده مسئول کلیکوژنولیز از نوع بتا می باشد و داروهای مسدود کننده بتا مانع کلیکوژنولیز حاصل از تحريك -مپاتیک و یا تزریق داروهای سمپاتومی متیک در عضلات مخطط میشوند.

در انسان تزریق قبلی يك داروی مسدود کننده آلفا-پس پروپرانولول مانع هیپر گلیسمی حاصل از تحريك سمپاتیک و یا تزریق کاتکولامین ها میشود در حالیکه مانع هیپر گلیسمی حاصل از گلو کاکون نمیشود. درمواردیکه اسیدبته خون تغییر کرده و ستوز داشته باشیم حساسیت گیرنده های آلفای کبدی کم میشود و مانند این است که يك مسدود آلفا تزریق شده باشد در این حالت تجویز مسدود کننده بتا به تنهایی موجب بروز و یا تشدید هیپو گلیسمی خواهد شد، بنا بر این چندین مورد هیپو گلیسمی خود بخودی پس از تجویز پروپرانولول و یا در بیماران دیابتی که انسولین مصرف می کرده اند و تحت درمان پروپرانولول هم قرار گرفته اند تاکنون گزارش شده است. جواب هیپو گلیسمی حاصل از تزریق انسولین قبل و بعد از تجویز پروپرانولول یکسان است. لیکن برگشت قند خون به حالت طبیعی پس از تجویز پروپرانولول خیلی آهسته تر صورت میگیرد (۱۰ و ۵).

متابولیسیم چربی: تزریق وریدی ۱۰-۶ میکروگرم اپی نفرین در دقیقه نزد انسان موجب افزایش قند خون، اسیدهای چربی آزاد و اسیدلاکتیک میشود که با تاکیکاردی - افزایش فشار خون و افزایش فشار نبض همراه است. تزریق قبلی مسدودهای گیرنده بتا موجب کاهش این افزایش قند خون حاصل از اپی نفرین میشود و نیز جلو افزایش اسید چربی آزاد و اسیدلاکتیک خون را هم میگیرند.

تزریق وریدی ۱/۰ میکروگرم نوراپی نفرین در دقیقه نزد انسان موجب افزایش فشارخون - قند خون و اسید چربی آزاد میشود. مسدودهای گیرنده بتا جلو بروز این جوابهای متابولیک دارو را میگیرند بدون اینکه قادر به جلوگیری از اثرات قلبی عروقی دارو باشند.

تزریق وریدی ۲ میکروگرم ایزوپرنول در دقیقه موجب افزایش اسیدچربی آزاد و اسیدلاکتیک خون میشود که با تاکیکاردی و افزایش فشار نبض همراه است. مقادیر بیشتر این دارو اندکی قند خون را هم بالا میبرد که همه این جوابها با تزریق قبلی مسدودهای بتا قابل جلوگیری هستند.

انسداد گیرنده های بتا مانع افزایش مصرف اکسیژن حاصل از تزریق وریدی اپی نفرین و نوراپی نفرین در انسان میشود. بنابراین نکات فوق مسدودهای بتا در متابولیسیم چربی بدن هم دخالت میکنند و مانع افزایش اسیدچربی آزاد و یا لیپولیز شده و نیز مانع افزایش اسیدلاکتیک در خون میشوند. اسید نیکوتینیک هم مانع

داده اند که این داروها نمیتوانند يك داروی جانشین شونده بجای داروهای ضد تیروئید باشند و به تنهایی تیروتوکسیکوز را مهار کنند بلکه ممکن است علامت آنرا قدری تخفیف دهند ولی افزایش ترشح هرمون همچنان ادامه خواهد داشت. درمان توأم تیروتوکسیکوز با پروپرانولول و ید رادیواکتیو توصیه شده است. قبل از اعمال جراحی تجویز مسدودهای گیرنده بتا موجب کاهش میزان عروق در داخل غده شده از خونریزی هنگام عمل جراحی میگذارد (۵۳).

مسدودهای گیرنده بتا در درمان بیماری پارکینسون: لرزش دستها در مبتلایان به بیماری پارکینسون در اثر هیجانانگیز استرس و یا تزریق وریدی اپی نفرین شدت مییابد. تزریق ایزوپرنول داخل شریان بازوئی نیز منجر به بروز لرزش در دست میشود. پروپرانولول از ایجاد این لرزش جلوگیری میکند بنابراین این محل اثر دارو محیطی و در روی سلولهای عضلانی است. با یافته های فوق منطقی بوده است که پروپرانولول و سایر مسدودهای گیرنده بتا را نزد این بیماران مورد بررسی قرار دهند. گزارشهای متعددی منتشر شده است که نتایج حاصل خیلی ضد و نقیض است و رویهمرفته تأثیر چندانی در بهبود علامت نداشته است. نتیجه اینکه بهیچوجه این داروها جای داروهای اصلی و مؤثر در درمان بیماران پارکینسون را نخواهند گرفت فقط ممکن است بعنوان درمان علامتی و کمک به سایر داروها، این قسم داروها هم مورد بررسی قرار گیرد شاید نزد عده ای مؤثر واقع شود (۵).

اثرات متابولیک حاصل از تجویز مسدودهای گیرنده بتا: تزریق اپی نفرین و سایر کاتکولامین ها به انسان یا حیوان موجب کلیکوژنولیز - لیپولیز - افزایش اسیدلاکتیک در خون و افزایش مصرف اکسیژن توسط بافتها میشود. هنوز تقسیم بندی صحیحی برای این اعمال متابولیک و نوع گیرنده آن در دست نیست. یکی از مشکلات که از نظر بعضی از مصنفین پنهان مانده اینست که برخلاف تصور آدرنالین و نورآدرنالین و حتی فنیل آفرین (۹) بر روی هر دو نوع گیرنده آلفا و بتا مؤثر اند و موجب تحريك آنها میشوند. بنظر میرسد تنها اختلاف مهم بین آدرنالین و نورآدرنالین این است که نورآدرنالین قادر به تحريك گیرنده های بتای عروق عضلات مخطط نیست و بنابراین مسدودهای گیرنده آلفا اثر آدرنالین را معکوس نمیکنند (بعکس آدرنالین که اثرش پس از تزریق اینداروها معکوس میشود).

متابولیسیم قند: جواب متابولیک حاصل از تحريك سمپاتیک و یا تزریق کاتکولامین ها در انواع حیوانات و انسان متفاوت است. بر رویهم چنین بر میآید که مسئول کلیکوژنولیز کبدی در انسان و موش بزرگی گیرنده آلفا می باشد لیکن در سگ و گربه هر دو



بطنی پیشرفته - نارسائی موضعی شدید عروق - امراض ریوی از نوع انسدادی و مزمن - آستم برونشیک - رینیت آلرژیک و غیره نباید با استعمال اینداروها مبادرت شود .

عوارض حاصل از استعمال داروهای مسدود کننده بتا : علت بروز عوارض و اثرات نامطلوب این داروها مربوط به خواص فارماکولوژیک آنهاست که مهمترین آنها عبارتند از : نارسائی قلب - سقوط فشارخون - آستم وهیپو گلیسمی .

۱- ضعف و نارسائی قلب: غالب گزارشهای مربوط به این عارضه در اثر استعمال پروپرانولول بوده است زیرا تاکنون این دارو بیش از سایر داروها در بالین بیماران بکار رفته است . Stephen تا سال ۱۹۶۶ شرح حال ۱۵۰۰ بیمار که تحت درمان با پروپرانولول قرار گرفته اند منتشر کرده است که ۱۳ بیمار بین آنها مبتلا به نارسائی قلبی شده اند . Seymour و همکاران شرح حال ۴ بیمار مبتلا به ضایعات دریچه ای را منتشر کرده اند که دچار آریتمی بوده اند و درمان با دیژیتال نتیجه ای نداد است لیکن با پروپرانولول موفق به درمان آریتمی هر چهار بیمار شده اند ولی همگی به نارسائی قلب مبتلا شده اند . حد اقل با سه مکانیسم این نارسائی بروز میکند : اول : بیمارانی که دارای حجم ضربه ای کم و محدود بوده و با تکیکاردی این کمبود تاحدی جبران شده است و بازده قلب را نزدیک بحال طبیعی رسانده است . برادیکاردی حاصل از پروپرانولول موجب برقراری نارسائی قلب می شود (۵۳) .

دوم : در مبتلایان به نارسائی دریچه ای که در فوق ذکر شد بعلت برگشت خون از دریچه ها (Regurgitation) تحت اثر برادیکاردی حاصل از دارو زمان سیستول و دیاستول طولانی تر میشود . برگشت خون دریچه ای افزایش می یابد و نارسائی بروز میکند .

سوم : بیمارانی که در مرز نارسائی قلبی قرار دارند ولی هنوز با تکیکاردی و افزایش تنوس سمپاتیک قلبی آن را جبران می کنند . انسداد گیرنده بتای قلبی و حذف تنوس سمپاتیک از روی قلب موجب بروز نارسائی میشود . البته در مواردی که مقدار زیادی پروپرانولول مصرف میگردد . اثر مضعف مستقیم قلبی دارو بعلت خاصیت شبه کینیدین و بیحس کننده موضعی آن نیز خود مولد نارسائی خواهد بود ولی همیشه زمینه قلبی بیمار هم در بروز این نارسائی مؤثر است . جالب است بدانیم که ضمن درمان افزایش فشار خون بیماران با داروهای مسدود رشته های عصبی مانند گواتیدین و غیره نارسائی قلب هم دیده شده است که مکانیسم آن شاید همین حالت سوم مذکور در بالا باشد . اظهار نظر شده است در بیمارانی که خطر بروز نارسائی در کار است از مسدود کننده گیرنده بتا که خاصیت شبه کینیدین ندارند و علاوه دارای خواص تحریک سمپاتیک هم می باشند (Intrinsic Activity) استفاده شود تا کمتر نارسائی بروز کند

افزایش اسید چربی آزاد در خون میشود و بنا بر این در نسج چربی يك مسدود کننده بتا وجود دارد . بنظر میرسد مکانیسم افزایش اسید چربی آزاد در خون توسط کاتکولامین ها از راه فعال کردن يك نوع لیپاز در نسج چربی باشد .

مسدودهای بتا و اسید نیکوتینیک مانع فعال شدن این آنزیم تحت اثر کاتکولامین ها میشوند (۵) .

رابطه گیرنده بتا با آزاد شدن انسولین و هورمون نمو : محرک های گیرنده بتا موجب تحریک و افزایش آزاد شدن انسولین ایمنو نور آکتیو میشوند . پروپرانولول مانع این عمل میشود . نشان داده شده است که تزریق وریدی ۱۰ میلیگرم پروپرانولول پس از یک ساعت میزان هرمون نمورا در خون ۴ مرتبه بالا برده است . لیکن مکانیسم و مفهوم فیزیولوژیک حاصل از این اعمال مختلف بر روی ترشح هرمونهای بدن بخوبی و بدرستی تفسیر و بیان نشده است (۵) .

طرز تجویز ، مقدار و راه استعمال : پروپرانولول را میتوان از راه خوراکی یا داخل وریدی بکار برد چنانچه از راه خوراکی مصرف شود در حالت ناشتا جذب آن خیلی بهتر صورت میگردد . اثرات فارماکولوژیک دارو فقط چند ساعت ادامه دارد و مدت ادامه واکنش های ناسازگاری آن کوتاه است . چنانچه پروپرانولول را از راه ورید بمنظور درمان آریتمی بکار ببریم در ظرف چند دقیقه اثرات بالینی دارو ظاهر میشود . در اغلب موارد ۲-۴ میلیگرم دارو آریتمی مهار میشود . بندرت يك مقدار جمعی ۱۰ میلیگرم مورد لزوم میباشد که در اینصورت باید با سرعتی برابر ۰/۵ میلیگرم در دقیقه تزریق شود . پس از بروز اثر باید ادامه درمان از راه خوراکی باشد و با مقادیر کم دارو بفواصل ۳-۴ ساعت از راه تزریقی تجویز شود تا جواب بالینی مناسبی برقرار شود . در درمان آریتمی با پروپرانولول از راه خوراکی ، مقدار ۲۰-۴۰ میلیگرم ۴ مرتبه در روز معمولا کافی است ولی هرگاه دارو با دیژیتالین توأماً در درمان آریتمی بکار رود ممکن است از راه خوراکی حتی با مقادیر ۱۰-۵ میلیگرم آن ۴ مرتبه در روز انسداد در گره دهلیزی بطنی ایجاد کند .

در درمان افزایش فشار خون شریانی و آنژین صدری روزانه مقادیری بین ۲۴۰-۱۲۰ میلیگرم پروپرانولول مورد لزوم است . استعمال مقادیری از دارو که تعداد ضربان های قلب را در حالت استراحت به ۶۰ در دقیقه برساند ممکن است عاقلانه نباشد (۳) .

موارد عدم استعمال : در موارد آنژین صدری متوسط - انفارکتوس تازه قلب - کاهش نیروی انقباضی و نارسائی قلب - ضایعات شدید دریچه مبرال یا آئورت - برادیکاردی سینوسی - انسداد دهلیزی

ولی هنوز دلایل کافی در این باره در دست نیست. بهر حال در صورت بروز نارسائی حاد قلب قطع دارو و درمان آن با تزریق گلوکاگون لازم می باشد. زیرا این هورمون محرک قلب خود دارای آدنیل سیکلاز اختصاصی در جدار سلول های عضله قلب می باشد که توسط مسددهای گیرنده بتا مسدود نمیشود. درمان نارسائی های خفیف با گلیکوزیدهای قلبی است (۵).

۲- کاهش فشار خون: چنانچه تزریق داخل وریدی پروپرانولول سرعت انجام شود ممکن است کاهش شدید فشار خون و وقفه قلب پدید آید. بنابراین خطر کاهش شدید فشار خون در مورد استعمال داروهای این دسته از راه وریدی است و باید احتیاط کرد. در مورد بیماران مبتلا به ضایعات قلبی که تاکنون گزارش شده: عده ای از راه خوراکی هم با ۱۰ میلیگرم پروپرانولول دچار کاهش شدید فشار خون شده اند و سرم آمیناز، ترانس آمیناز و بیلیروبین خون آنها نیز بطور موقت افزایش یافته است.

۳- آستم و نارسائی تنفسی: گزارش های متعددی در دست است که پس از استعمال این داروها افزایش مقاومت راه های هوایی، تنگی نفس و حمله آستم ایجاد شده است. معمولا این بیماران سابقه ناراحتی های خفیف تنفسی و یا برونشیت داشته اند، بنابراین در این دستگانه هم مانند قلب با افزایش فعالیت سمپاتیک یا نارسائی تنفسی مبارزه میشده است. انسداد گیرنده بتا که تحریک آن موجب انقباض عضلات صاف جدارنای و نایژه ها میشود باعث حذف واکنش جبرانی سمپاتیک و تشدید نارسائی تنفسی میشود. بنابراین در بیماران که سابقه نارسائی تنفسی دارند نباید این داروها را تجویز کرد. از آنجا که نوع گیرنده بنای موجود روی عضلات صاف دستگانه تنفس با گیرنده های بنای قلبی متفاوت است و از نوع بتا دو میباشد با شناخت این عارضه سعی شد فرآورده ای اختصاصی تر بدست آورند و سعی در این راه منجر به شناخت یک داروی مسدود کننده بتا با اثر اختصاصی در قلب شد که کمتر گیرنده های برونش را مسدود میکند و بنابراین در این بیماران برای جلوگیری از بروز عارضه تنفسی بهتر است از پراکتولول (Practolol = Eraldin) استفاده شود. بهر حال در صورت بروز حمله آستم و نارسائی تنفسی حاصل از این داروها درمان آن با آمینوفیلین و با مقادیر زیادتر از معمول محرک های گیرنده بتا مانند

اینوپرنالین (Isuprel) و یا اورسپرئالین (Allupent) می باشد. ۴- کاهش قند خون: استعمال پروپرانولول در مبتلایان بدیابت که تحت درمان با انسولین بوده اند و در بچه ها هنگام بیداری از بیهوشی و در بیمارانی که بعانی قسمتی از معده آنها را در عمل جراحی برداشته اند موجب هیپوگلیسمی شده است. علت این هیپوگلیسمی انسداد گیرنده های عضلانی توسط دارو و عدم واکنش آنها در برابر آدرنالین داخلی میباشد و در این موارد گلیکوزونولیز کبیدی به تنهایی برای بالا نگهداشتن قند خون کافی نبوده است.

در دیابتی ها وجود حالت ستوز گیرنده های آلفای کبیدی راهم غیر حساس میکند. بنابراین در موارد فوق باید این عارضه را هم در نظر داشت. چنانچه بیمار دیابتی است از میزان انسولین صرفی روزانه او مادام که پروپرانولول مصرف میکند باید کاست. در صورت بروز هیپوگلیسمی درمان آن با قطع دارو و تجویز قند و تزریق هرمون گلوکاگون است. زیرا داروی اخیر با وجود انسداد گیرنده های بتا قادر به افزایش قند خون می باشد.

سایر اثرات جانبی و سمی داروهای مسدود کننده بتا عبارتند از: سرگیجه - بی اختیاری در دفع - دل بهم خوردگی - استفراغ - کولیک - بیخوابی - خشکی دهان و عدم تمرکز قوای روانی، دو مورد پارستری در اندامها و یک مورد بهت روانی نیز گزارش شده است. دو مورد اختلال بینایی و توهم بینایی، دو مورد پورپورا همراه با ترمبوسیتوپنی و یک مورد پورپورا بدون کاهش پلاکت ها نیز دیده شده است. در یک گزارش از ۱۳۷ مورد بیماران که تحت درمان با این دارو قرار گرفته اند ۱۱ مورد افزایش اوره خون نیز گزارش شده است.

Raftery و همکاران (۱۱) در بیماران خود که تحت درمان با پراکتولول بوده اند سه مورد لوپوس اریتماتوی منتشر را گزارش کرده اند. علت بروز این عارضه هنوز بخوبی روشن نیست ولی بنظر میرسد در روی جدار سلولهای لنفوسیت خون نیز تحریک گیرنده بتا موجب برآه انداختن سیستم دفاعی و آنتی کورسازی بدن میشود (۲). بنابراین علت بروز لوپوس را هم میتوان انسداد این گیرنده ها و اختلال در سیستم آنتی کور سازی بدن دانست.

#### REFERENCES

- 1- Arnow, W. S., Management of stable angina. New Eng. J. Med., 289: 516-520, 1973.
- 2- Bourne, H. R., Lichtenstein, L. M., Melmon, K.L., Henny, C.S., Weinstein, Y., and Shearer, G.M., Modulation of inflammation and immunity by cyclic AMP. Science, 184:19-25, 1974.
- 3- Conn, R. D., Clinical usefulness of beta-adrenergic blocking agents postgrad. Med., 55:131-136, 1974.

- 4- Day, M.D. and Roach, A.G., Beta-adrenergic receptors in the central nervous system of the cat concerned with control of arterial blood pressure and heart rate. *Nature New Biol.*, 242:30-31, 1973.
- 5- Dollery, C.T., Paterson, J. W. and Conolly, M.E., Clinical pharmacology of beta-receptor-blocking drugs. *Clin. Pharmacol. and Ther.*, 10: 765-799-1969.
- 6- Dollery, C.T., Adrenergic drugs in the treatment of hypertension. *Br. Med. Bull.*, 29:158-162, 1973.
- 7- Hansson, L., Zweifler, A.J., Julius, S. and Ellis, C.N., Propranolol therapy in essential hypertension, observations on predictability of therapeutic response. *Int. J. Clin. Pharmacol.*, 10:79-89, 1974.
- 8- Jenkinson, D.H., Classification and properties of peripheral adrenergic receptors *Br. Med. Bull.*, 29: 142-147, 1973.
- 9- McNeill, J. and Verma, S.C., Phenylephrine-induced increase in cardiac contractility, cyclic adenosine monophosphate and phosphorylase a. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 187: 296-299, 1973.
- 10 Muhlbachova, E., Chan, P. and Ellis, S, Quantitative studies of glucose release from rabbit liver slices induced by catecholamines and their antagonism by propranolol and phentolamine. *J. Pharmacol, Exp. Ther.*, 182 : 370 - 377, 1972.
- 11- Raftery, E.B. and Denman, A.M., Systemic lupus erythematous syndrome induced by practolol. *Br. Med. J.*, 2:452-455, 1973.
- 12- Struyker Boudier, H.A.J., Smeets, G.W.M., Brower, G.M. and Van Rossum, J., Hypothalamic alpha adrenergic receptors in cardiovascular regulation. *Neuropharmacol.*, 13:837-846, 1974.
- ۱۳- صادقی-ج، موارد استعمال بالینی داروهای مسدود کننده بتا در دستگاه سمپاتیک، مجله طب عمومی - سال هفتم - ۱۱۲-۱۰۸-۱۳۴۶.
- ۱۴- صادقی-ج، داروهای پائین آورنده افزایش فشار خون شریانی، مجله طب عمومی - سال هشتم - ۳۵۶-۳۴۳-۱۳۴۸.