

## موارد استعمال درمانی داروهای مسدود

### گیرنده بتای سیستم آدرنرژیک

مجله نظام پزشکی

سال چهارم، شماره ۴، صفحه ۳۱۸-۳۱۵، ۱۳۵۴

\* دکتر جمال صادقی میبدی - دکتر عهدی سلیمانی\*

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

یک گیرنده اختصاصی در یک نسج وقتي مورد قبول است که:  
۱- آن نسج در برابر یک داروي محرك (Agonist) وياداروهای اين گروه یک واکنش اختصاصي از خودنشان دهد.

۲- امكان انسداد آن گیرنده بطور اختصاصي وجود داشته باشد.  
مثلًا در مورد گیرنده بتا اثر اینوتروپ حاصل از تحریک رشته های سمتاپتیک ویاتزدیق آمین های سمتاپتومیتیک را مسدود کند، لیکن اثر اینوتروپیسم حاصل از کلسم، تئوفیلین ویادیگوکسین باقی بماند. در حالیکه اثر تضعیف قلبی باریتیوریکها در برابر اینو- تروپیسم ثابت همه داروهای یکسان است.

تضادیا انسداد رقاپتی: در موادی است که مجرک و مسدود (Agonist and Antagonist) بنحو قابل برگشت برای تثبیت بر روی گیرنده رقابت کنند بنابراین افزایش میزان داروی آگونیست در برابر گیرنده ممکن است بر انسداد حاصل از تأثیر یک آتناگونیست غلبه کند و انسداد بر طرف شود. بدیهی است با افزایش مجدد داروی آتناگونیست انسداد برقرار خواهد شد و این نشانه مکانیسم یک انسداد و تضاد رقاپتی است.

داروهای مسدود گیرنده بتا که تاکنون شناخته شده‌اند از راه رقاپتی عمل میکنند و داروی مسدود از نوع غیر رقاپتی برای گیرنده بتا تاکنون شناخته نشده است. عکس برای گیرنده‌های

مقدمة: چنانکه میدانیم واسطه شیمیائی رشته‌های عصبی سمتاپتیک یعنی نورآدرنالین و هرمون قسمت میانی غده فوق کلیوی که خود یک عقده عصبی سمتاپتیک است یعنی آدرنالین و نیز داروهای این دارای اثر مقلد ایندو میانند، جهت انجام اعمال فیزیولوژیک و فارماکو دینامیک بر روی جدار سلو لها بدن باواطه دونوع گیرنده تأثیر میکنند که آنکویست در سال ۱۹۴۸ بنام گیرنده‌های آلفا و بتا نام گذاری کرده است و هنوز هم مورد قبول عموم میباشد (۱۳).

تاسال ۱۹۵۸ تمام داروهای مسدود دستگاه سمتاپتیک آنها می‌بودند که بر روی گیرنده‌های آلفا تأثیر میکردند و اثری بر روی جواب گیرنده بتا (اعمالی تظیر افزایش تعداد ضربان‌های افزایش نیروی انقباضی و بازده قلب، افزایش میزان قند، اسید چربی آزاد و اسید لاکتیک در خون، ابساط عضلات صاف جدار برش‌ها، اتساع عروق عضلات مخلوط وغیره) نداشتند.

در ده سال اخیر پس از کشف واستعمال داروهای مسدود گیرنده بتا که مدت کوتاهی از استعمال آنها در کلینیک میگذرد، بیش از ۲۰۰۰ مقاله درباره اثرات مختلف آنها در مجلات جهان منتشر شده است. باید دانست که اهمیت این داروها بین سایر داروهایی که در این مدت شناخته شده‌اند فوق العاده است. این اهمیت به خاطر اثراتی است که از خود بروز دادند و در شناسایی مکانیسم آدرنرژیک عده‌ای از بیماریها، به علم پزشکی رونق تازه‌ای بخشیدند. معهدها هنوز طیف تأثیر سیستم آدرنرژیک در فیزیولوژی و فیزیوپاتولوژی انسانی کاملاً روش نشده است.

\* گروه فارماکولوژی دانشگاه تهران.

داد که ایز و پر و تر نول (باداشتن ریشه ایز و پر و پل) اثر تحریکی اش روی گیرنده های بتا بیشتر است از آدرنالین (باریشامتیل) و بیشتر است از نور آدرنالین که هیدروژن روی عامل ازت دارد . برای داروهای مسدود کر نده بتا هم همین قضیه صادق است .

عامل بُیدرو-کسیل موجود روی کربن بتا باعث بوجود آمدن دو ایزومر راست بر و چپ بر میشود. در آگونیست و آتناگونیست شکل حسب بر فعال است.

خواص بیحس کننده موضعی یا فعالیت عمومی دارو در جدار سلولی (Quinidine Membrane Activity) نیز در یک داروی مسدود گیرنده بتا باید مورد تظر قرار گیرد و مشاهده شده که در دوا یزومر راست بر و چپ بر مثلا پروپر انولول این اثر شبیه بهم است و بنابراین خواص فارماکولوژیکی است که بهایزومر و کربن غیرفرینه آن بستگی ندارد.

وجود این فعالیت اساس عمل و خواص ضد آریتمی این داروها را در درمان انواع آریتمی تشکیل میدهد، گواینده اغلب داروهای مسدود گیرنده بتا دارای خاصیت ضد آریتمی میباشند. ولی ملکولی که علاوه بر دارا بودن خاصیت اصلی خاصیت شبکینیدین هم دارا باشد از نظر اثر ضد آریتمی تأثیر بسیار دارد.

طرح ساختمنی که در آن فعالیت ذاتی (Intrinsic Activity) برای گیرنده بنا بیشتر موجود است : مناسبترین طرح وجود دو عامل گیدروکسیل (OH) روی حلقه کاتکول در کربن ۴ و ۳ میباشد (مثل ایزوپروترنول) چنانکه در اورسیپر نالین (Allupent) با قرار گرفتن یکی از عوامل گیدروکسیل روی کربن ۵ اثر محرك بتای آن ۴۰ مرتبه نسبت به ایزوپروترنول کاهش می‌یابد. حذف این دو عامل موجب ازین رفتار فعالیت ذاتی (I.A.) آن ملکول خواهد شد . چنانکه در D.C.I جانشین شدن دواتم کلر بجای دو عامل گیدروکسیل در حلقه کاتکول و یا با توسط دو عامل متیل درداروی H13/57 فعالیت ذاتی آنها ازین رفتار و به آنکه نسبت تبدیل

در پر و پرانا نولوں پر و نتالوں یا ک حلقة بنز نی بے حلقة کاتکول متصل شدہ و جای عوامل ڈیدرو کسیل را اشغال کر دے ، درحالیکہ ریشه جانی ترقی باشبیہ ساختمان ایز و پر و تر نول است واپس دارو بیک آٹا کو نیست کامل تبدیل شدہ اند ۔

افزایش فاصله موجود بین رأس آمین و حلقة کانکول باعث شد اثر مسدودگیر نده بتای آن ملکول میشود . چنانکه در پرپرا انولول ICI 50172 اضافه کردن یک دیشه  $O-CH_2-$  و طویل کردن این فاصله موجب افزایش قدرت مسدود بتای آنها شده است(۵) .

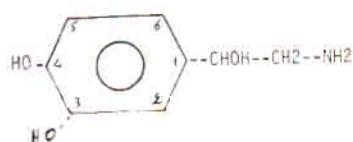
آلفا داروی مسدغیر رقابتی مانند (فنوکسی بنزامین = PBZ) وجود دارد.

(Affinity and Intrinsic) دو اصطلاح میل تر کیبی و فعالیت ذاتی (Activity) پاکدارو را پاید بشناسیم.

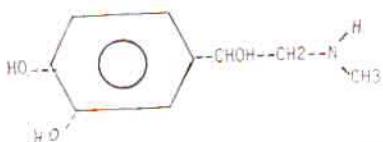
میل ترکیبی (Affinity) چنانچه از اصطلاح آن پیداست درجه سهولت ترکیب و تداخل یک داروی آگونیست و یا آتناگو نیست در با گیرنده خود نمایان می‌سازد ولی نماینده درجه و شدت اثر آن دارو نیست. شدت اثر دارو با تبین فعالیت‌ذاتی آن دارو (Intrinsic Activity) و کمپلکس دارو - گیرنده تعیین می‌شود.

داروهایی را که دارای فعالیت ذاتی زیبادی باشند محرک یا آگونیست (Agonist) (ایزوپر نالین در مورد گیرنده بتا) و داروهایی را که دارای فعالیت ذاتی کم و یا هیچ بوده باشند آنتاگونیست یا مسدود (Antagonist) نامند (دی کلرور ایزوپر نالین- پروپرانولول).

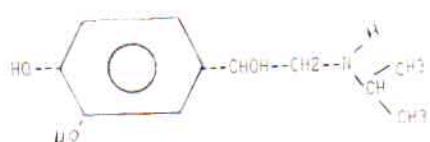
را باطه ساخته‌مانی و فعالیت یک داروی آگو نیست و آنگاو نیست:  
با جانشین شدن عامل‌الکیل بجای هیدروژن اتم ازت (عامل‌آمین)  
میل ترکیبی آن نسبت به کبرونده آلفا کمتر و نسبت به گیرنده بتا  
زیادتر میشود و عوامل ایزدپر و بیل و بوتیل چنانچه جانشین شوند  
با زیامیل ترکیبی دارو با گیرنده بتا زیادتر میشود و آنکه استنشان



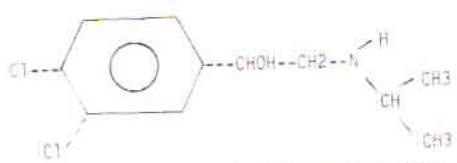
Noradrenalin = Norepinephrine



Adrenaline = Epinephrine



Isoprenaline = Isopropylnoradrenaline

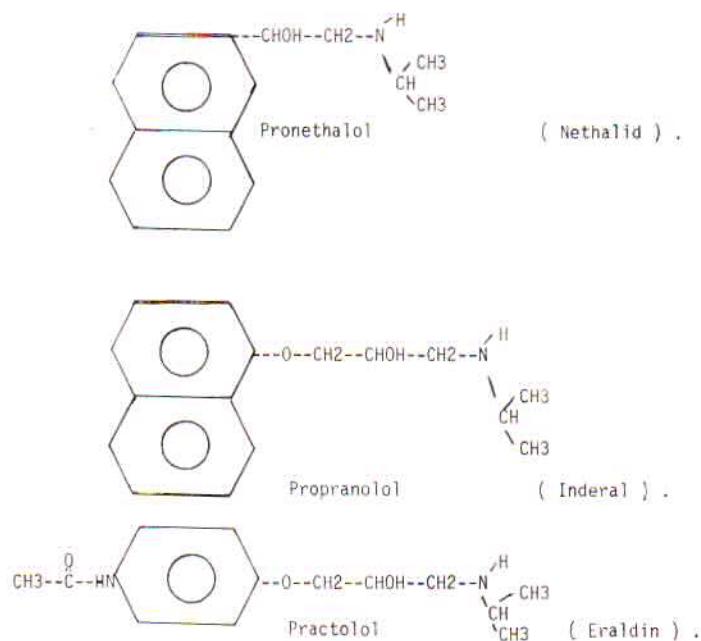


#### 2-Chlorosurrenaline (O.C.T.)

تعداد ضربانها و نیروی انقباضی در قلب که با افزایش میزان معرف اکسیژن در نسخ همراه است، بدینه است که بازده و اندکس قلبی نیز افزایش میابد. در برونش تحریک این گیرنده هاموچب انبساط عضلات صاف و اتساع فضای داخل نای و ناییه ها میشود. اثرات متابولیک حاصل از تحریک گیرنده بتا در بدن عبارتند از تحریک لبیاز در نسخ 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 اسید لاکتیک خون ایجاد میشود (گلیکوژنولیز کبدی گیرنده اش از نوع آلفاست). علاوه بر این عروق عضلات مخطط بدن هم دارای گیرنده بتای میباشند که تحریک آنها موجب اتساع و افزایش گردش خون در آنها میشود. باید دانست که عروق کورونر قلب هم گیرنده هایش از نوع بتا میباشند و داروهای محرك این گیرنده ها موجب اتساع و افزایش گردش خون در عروق عضله قلب میشوند. در رحم آبتن انسان تحریک این گیرنده ها موجب انبساط میشود. بنابر آنچه گفته شد انسداد گیرنده های بتا در بدن توسط داروهای مسدود این گیرنده ها اثرات زیر را در بروخواهد داشت:

در قلب: کاهش تعداد ضربانها، کاهش نیروی انقباضی، کاهش سرعت یرون راندن خون از بطنها (Ejection Rate) و کاهش حجم ضربه ای (Stroke Volume). بدینه است که تیجه کلی این اثرات کاهش بازده قلب است. این کاهش بازده همراه با افزایش مقاومت عروق کورونر که در اثر انسداد گیرنده های 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. گواینکه انسداد توأم گیرنده های بتای عروق عضلات مخطط موجب افزایش مقاومت عروق در محیط میشود که به قفع افزایش فشار خون شریانی است ولی دراکثر موارد جمع جبری حاصل از ایندوکیفت به نفع کاهش فشار خون است. تیجه متابولیک حاصل در قلب منجر به کاهش معرف اکسیژن بعلت انجام کار کمتر خواهد بود. از نظر کاربرد بالینی در این مدت کوتاه داروهای مسدود گیرنده بتای داروسیاری از امر این قلبی و غیر قلبی بکار برده اند و نتایجی کم و بیش موفقیت آمیز گزارش شده است. مهمترین مواد دیگر که تاکنون مفید شناخته شده اند عبارتند از: درمان افزایش فشار خونهای اصلی متوسط، آثرین صدری، انفارکتوس میو کارد، انواع آریتمی قلبی، تنگی آئورت هیپر تروفیک (Idiopathic Hypertrophic Subaortic Stenosis=I.H.S.S.)، فالوت (Tetralogy of Fallot)، در حالاتی که بنظر میرسد گیرنده های قلبی حساس تر شده اند، Hyperdynamic-beta-adrenergic state در کمک بدرمان آن توریسم آئورت سینه ای (Dissecting Thoracic Aorta).



گروههای فرعی در گیرنده های بتای اعضاء: از مدت های قبل ملاحظه شده بود که نور آدرنالین باعث تحریک گیرنده های قلبی میشود و تأثیری روی گیرنده های بتای موجود در عروق عضلات مخطط ندارد ولی بعد از که داروهای مسدود گیرنده بتا مورد مطالعه قرار گرفته مشاهده شد که مقاومت ذاتی (I.A.) مقاومتی بر روی اینواع گیرنده بتا در بدن دارند و از آنجا گیرنده های بتا را به گروههای فرعی بتایک (در قلب و نسخ چربی) و بتا دو (در عروق و برونش) تقسیم کرده اند (۸).

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

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

D C.I. - پروتاتالول - Pratolol و تعدادی داروی دیگر در عین حال که مسدود گیرنده بتا میباشد دارای خاصیت تحریکی هم هستند در حالیکه پروپرانولول قادر خاصیت محرك میباشد و انسدادی خالص ایجاد میکند.

اثرات حاصل از تحریک گیرنده بتا در بدن عبارتند از: افزایش

باید داشت 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 کردند که با ارزش آماری، فشار خون مانگریما و مینیماز بیماران را پائین آورده است و نکات زیر از یافته‌های جالب این محققان است: حداقل مقادیر استعمال مؤثر ۱۶۰ میلیگرم پروپرانولول در شبانه روز و از راه خود را کی بوده است. پارامترهای زیر را قبل از شروع درمان در بیماران مورد بررسی قرارداده اند: سن - وزن - تعداد ضربان‌های قلب - بازده قلب - اندازه قلبی - مقاومت عروق محیطی - جواب تعداد ضربان‌های قلب در برابر مقادیر یکسان ایزوپروتئنول در بیماران - دفع ادراری نورآدرفالین بیماران - ترشح آلدوسترون و بالاخره کلیرنس کراتینی نین آنها. لیکن هیچ‌کدام از آنها ارزشی جهت پیش‌گویی در تأثیر درمان نداشتند اند بنابراین نمیتوان گفت چه نوع بیمار مبتلا به فشار خون شریانی اصلی از این داروهای بهتری خواهد گرفت ولی رویه مرتفعه دارو در مورد فشار خونهای متوسط بامبده قلبی و عصبی بیشتر مؤثر است.

داروهای مسدغیرنده بتای درمان آثرین صدری: در بین داروهای مسدغیرنده بتای پروپرانولول تنها داروی مؤثر در درمان آثرین صدری است. این دارو ممکن است موجب بهبود آثرین بشود، اثری بر روی آن نداشته باشد و یا حتی موجب تشدید آثرین بشود. علل بروز اثرات سودمند پروپرانولول عبارتند از: کاهش فشار سیستولی پس از یک کار بدنش - کاهش فشار سیستولی توأم با آهسته شدن تعداد ضربان قلب حاصل از دارو، موجب کاهش درخواست اکسیژن توسط عضله قلب می‌شود. پروپرانولول بعاث دارابودن خاصیت بیخس کننده هوشی و اثر شبه کینین‌بین خود موجب کاهش سرعت انتباش رشته‌های عضله قلب و همچنین کاهش درخواست اکسیژن توسط عضله قلب می‌شود. چنانچه میدانیم مکانیسم تأثیر بیشتر داروهای مؤثر در درمان آثرین 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 آثرین صدری عبارتند از: آهسته شدن تعداد ضربان‌های قلب، موجب طولانی کردن مرحله تخلیه سیستولی می‌شود که منجر باز ایش درخواست اکسیژن توسط رشته‌های عضلانی قلب می‌شود. بعده اثر مضمض قلبی حاصل از پروپرانولول افزایش فشار در انتهای دیاستول در بطن چپ حاصل می‌شود که ننگام استراحت و فعالیت هردو موجود است. علاوه بر این کاهش نیروی انقباضی عضله قلب که همراه با کاهش اندازه قلبی و کاهش اندازه ضربه است موجب افزایش اندازه حفره بطن‌ها و افزایش کشش

(Aortic Aneurysm) ، در پیش‌گیری از عوارض تحریک قلبی داروهایی که باماکانیسم آدرنرژیک در بدن اثرات فارماکودینامیک و درمانی خود را اعمال می‌کنند (پیش‌گیری طبیعی قلب در طول تجویز داروهای روان افزا). در ضمن درمان بالا دوپا (L-DOPA) آریتمی قلبی مشاهده شده که پروپرانولول مؤثر واقع شده است. سایر موارد استعمال غیر قلبی عبارتند از: در درمان فئوکروماتیزم، تیروتوکسیکوز، پارکینسونیسم و بالاخره در تسکین عوارض حاصل از قطع هر وین و سایر اعتیادها نیز این داروهای بکار رفته و فید بوده اند (۵).

داروهای مسدغیرنده بتای در درمان افزایش فشارخون شریانی: پروپرانولول و سایر داروهای مسدغیرنده بتای بطور وسیع و با مقادیر مختلف در انواع افزایش فشار خون شریانی به تنها می‌توأم با تعداد زیادی از داروهای دیگر مؤثر در درمان این بیماری بکار رفته اند. مخصوصاً این داروهای مدر تیازیدی و مسددهای رشته‌های عصبی سمباتیک (کواتینیدن) اثر همکاری و تجمیعی 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 مهارگیرندهای بتای مغزی که در حلقة افزایش فشارخون شریانی نقشی بعده دارند (۶). تجربیاتی که بر روی گر به بیدار انجام شده نشان داده است که تحریک گیرنده بتای مغزی حیوان و سیله تزریق داخل بطی ایزوپرینالین موجب افزایش فشارخون شریانی (بعكس اثر محیطی دارو) و تند شدن ضربان‌های قلب می‌شود. تزریق قبلی داخل بطی پروپرانولول مانع بروز این اثرات مغزی دارو می‌شود در حالیکه اثرات تزریق دارو در ورید محیطی حیوان باقی است. علاوه بر این تزریق پروپرانولول بتنه‌ای در داخل بطن‌ها موجب آهسته شدن ضربان‌های قلب و کاهش فشارخون با ارزش آماری شده است (۴). در اینجا بین متناسب نیست که از گزارش‌های جالب و جدیده مبنی بر «طایفات تجربی در تحریک و انسداد گیرنده‌های آلفا در مغز نیز اشاره‌ای بهمیان آید. تجربیات وسیع و متعدد است ولی رویه مرتفعه تحریک گیرنده‌های آلفای موجود در هپیوتالاموس قدامی توسط داروهای مربوطه موجب آهسته شدن تعداد ضربان‌های قلب و کاهش فشارخون (بعكس اثرات محیطی) می‌شود. داروهای آلفا سمباتولیتیک (رژیتین) مانع بروز این اثرات مغزی می‌شوند و مکانیسم اثر ضد فشار خون حاصل از داروی جدید کلونیدن را تحریک این گیرنده‌ها در مغز میدانند زیرا دارو در محیط دارای خاصیت آلفا سمباتومیتیک بوده و موجب افزایش فشارخون شریانی می‌شود (۱۴ و ۱۲).

برای جلوگیری از تارسائی دارای ارزش است که شاید رانفکتوس حاد در قلب انسان هم صادق باشد و نباید بالانسداد گیرندهای آن چنین رفلکسی را حذف کرد (۵).

۲- شاید علت عدم تأثیر ماده‌تر از نکات فوق باشد و آن این است که بیشتر بررسی‌ها با مقادیر کم این داروها انجام شده است و شکی نیست همانطور که در درمان آنژین صدری برای هرفردی یک مقدار مؤثر است و نسبت بر ایدکاری حاصل از یک مقدار ثابت دارو در بیماران مختلف خوبی متغیر است (مثلًا مشاهده شده است که با ۴۰ میلیگرم پروپرانولول در شباهنگ روز بر ایدکاری شدیدی حاصل شده است) پس باید با مقادیر مختلف، بیماران اتفاق‌کتوس را هم تحت بررسی دقیق‌تری قرار داد (۳۵).

داروهای مسدودگیرنده بتای در درمان انواع آریتمی: فعال شدن گیرندهای بتای قلبی تحت اثر نور آردنالین که از انتها رشته‌های عصبی سمباتیک 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 فرستندهای نهانی موجود در بطن‌ها (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 ضربان‌های نابجای قلب (Extrasystole) 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 خوبی زودتر و راحت‌تر ایجاد می‌شود و بنابراین لرزش بطنی پس از داخل تحریک سمباتیک قلب و عوامل زیر بسهوالت ایجاد می‌شود: کاهش درجه حرارت بدن و قلب - تحریک مکانیکی قلب - افزایش بارقابل - افزایش میزان پتانسیم خون و یا مایع پر فوزیون - اتفاق‌کتوس و کم خونی قلب - مجاورت با یئدروکربورهای بیهوده کننده و بالاخره داروهای دیزیتالی.

بنابراین اتفاق‌های فوق حذف عمل گیرندهای بتا توسط تجوییز یک داروی مسدود این گیرندها مانند پروپرانولول مانع بروز آریتمی و یا درمان آن خواهد شد و این یک یافته فوق العاده جالب است. بنابراین مسددهای گیرنده بتا مانند سایر داروهای ضد آریتمی (کینیدین و بیحس کننده‌های موضعی) دارای چنین خاصیتی می‌باشند و مکانیزم عملشان بدین شرح خلاصه می‌شود:

دیواره بطنهای رشته‌های عضلانی قلب می‌باشد. پروپرانولول بالانسداد گیرندهای بتای 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 وریدی - شريانی قلب می‌شود. بالاخره از اثرات مضردیگر دارو کاهش ویا حذف علامت خبر کننده مفید در آنژین صدری است که باید مورد نظر باشد (۳۶).

داروهای مسدودگیرنده بتای در درمان اتفاق‌کتوس می‌باشد: اغلب مرگ حاصل از اتفاق‌کتوس حاد قلب آریتمی ولرزش بطنی است.

رفع لرزش با جریان برق (Defibrillation) هرچند موقیت‌آمیز هم باشد برای برطرف کردن این عارضه و تأمین پمپ قلبی کافی نیست. هنگام اتفاق‌کتوس میزان کاتکولامین‌های موجود در خون بیمار افزایش می‌یابد. حدس زده شده است که بین ایجاد اختلال دیتم قلب (Disrhythmias) و این افزایش کاتکولامین‌را بخطه‌ای موجود است. تجربیات در سگ نشان داده است که قطع سمباتیک ویا الانسداد گیرندهای بتای آن با تجوییز پروپرانولول در پیشگیری از آریتمی حاصل از انسداد شرائین کورونر مؤثر بوده است. بنابراین هرگاه انسان هم مثل سگ باشد منطقی بنظر میرسد که در درمان اتفاق‌کتوس حاد قلب داروهای مسدودگیرنده بتای را مورد بررسی قرار دهند. زیرا این داروها نظیر آنچه که در درمان آنژین صدری ذکر شد موجب کاهش نیاز مصرف اکسیژن در قلب شده و مانع از اثر مولد آریتمی کاتکولامین‌ها بر روی قلب هنگام اتفاق‌کتوس می‌شوند. برخلاف این تصویر طبق آمارها و تحقیقاتی که منتشر شده است نتایج رضایت‌بخش نبوده‌اند. پروپرانولول و سایر مسددهای گیرنده بتای ناموج تسکین درد بیماران شده‌اند و نه مرگ و میر را کاهش داده‌اند. فقط از بروز آریتمی پس از اتفاق‌کتوس کاسته‌اند که دارای ارزش آماری بوده است. برای عدم تأثیر این داروهای دوعلت ذکر می‌کنند:

۱- زیان کاهش شدت جریان خون حاصل از تجوییز پروپرانولول در بستر عروق کورونر قلب مبتلا به اتفاق‌کتوس بیش از آنچه که در مورد مبتلایان آنژین صدری حاصل می‌شده‌باشد. این کاهش جریان خون و کاهش اکسیژن برای قلب خوبی بیش از مقداری است که از نیاز و مصرف‌شک است. بطوریکه کاهش مصرف اکسیژن در قلب با کاهش نیروی انتقامی عضله قلب مبتلا به اتفاق‌کتوس 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 تنفس سمباتیک بر روی قلب مبتلا به اتفاق‌کتوس

با Idiopathic Hypertrophic Stenosis. مشخصات این بیماری بطور خلاصه بمنظور فهم بهتر مکانیسم تأثیر این داروها عبارتست از: هبپرترووفی قسمت‌های عضلانی باتمر کر ببستر در بطن چپ، این هبپرترووفی سبب کوچک شدن قلب و کاهش ظرفیت داخلی آن میشود که هنگام انقباض فشار زیادی در نیص ایجاد میکند (Jerky pulse). ریتم قلب اغلب سینوسی است ولی گاه لرزش دهلیزی واکسٹراسیستول از منشاء دهلیز یا بطن‌ها دیده میشود. لمس ضربه نوک قلب در سینه (Apex Beat) که معمولاً با سوفل سیستولیک همراه است ممکن است هبپرترووفی بطن چپ را خاطر- نشان سازد. در بعضی موارد این حالت توأم با سندروم ولغ- پارکینسون - وايت گزارش شده است. در این بیماران اعمال وحالات و یا داروهایی که موجب کاهش حجم قلب بشوند منجر بافزایش انسداد و بدتر شدن حال بیمار میشود مانند: ایستادن، مانور والسالوا (Valsalva's Manoeuvre)، کاهش فشارخون، افزایش نیروی انقباضی عضله قلب مثلاً بعلت تحریک سمتاپلیک، تزریق ایزوپر نالین، آمینوفیلین و یا دیئزیتالین. پروپرانولول با ایجاد تضعیف میوکارد و انبساط قلب در این بیماران مؤثر واقع میشود. گزارش‌های زیادی در دست است که تجویز پروپرانولول بمقدار ۶ میلیگرم در روز در بهبود حال بیماران مؤثر بوده است. آنها که بافعالیت مبتلا با نزین صدری میشده‌اند بهبود یافته‌نا دتوانسته‌اند سرکار خود بازگردند. مدت درمان باید طولانی باشد. اگر نارسائی قلب در کار باشد نباید پروپرانولول تجویز شود.

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

تشخیص آن با تزریق وریدی یک مقدار ثابت ایزوپر نالین است که این بیماران جواب قلبی شدیدتری نسبت باشخاص غیرحسان میدهدند.

در درمان آنوریسم آئورت مینهای (Dissecting Thoracic Aortic Aneurysm) چنانکه میدانیم پائین آوردن فشارخون در داخل آئورت با درمانهای طبی از کارهای مفیدی است که اخیراً در مورد این بیماری بکار برده میشود. بنا بر این تجویز توأم پروپرانولول با سایر داروهای پائین آوردن فشارخون شریانی (گوانتیدین) موقتی آمیز بوده است زیرا حجم ضربه‌ای را کم

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 پتانسیم 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 بتا مانند پروپرانولول وغیره علاوه بر اثرات مسدود، اثر بیحس کننده موضعی (Membrane Stabiliser) و یا اثر شبکه کینیدین موجود است، بنابراین علت تأثیر این داروها در انواع آریتمی بعلت هر دو دسته خاصیت فوق میباشد. ولی امر وحده عقیده براین است که خاصیت اصلی وجود اثر ضد آریتمی دارو بعلت دارا بودن خاصیت بیحس کننده موضعی و شبکه کینیدین است و ملکولهایی از مسددهای بتا که فاقد این خاصیت باشند اثر ضد آریتمی یاندارند یا ساختیلی کمتر دارند (مانند سوتالول Sotalol). ایزوپر راست بر پروپرانولول که اثر مسدود بتای آن ناچیز است همان اثرات ضد آریتمی را دارد میباشد، زیرا خاصیت شبکه کینیدین و بیحس کننده موضعی در دونوع راست بر چپ بریکسان است. بنابراین تأثیر پروپرانولول در انواع آریتمی‌های بالینی بعلت 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 مسددها میشود. پروپرانولول زمان پتانسیل کار عضله قلب (Action Potential) را زیادتر و طولانی تر نمیکند و بنابراین خود موجب آریتمی نیست و این‌هاک مزیت دیگر داروست. کارهای بالینی که اثرات ضد آریتمی این داروها را منتشر کرده‌اند خیلی وسیع و مفصل است ولی رویه مرتفه 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- فلوتورولرزش دهلیزی.

۳- تاکی آریتمی حاصل از داروهای دیزینالی (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 سندروم ولغ‌پارکینسون Wolff-Parkinson-White Syndrome (WPW).

موارد دیگر استعمال داروهای مسدود گیرنده بتا در قلب عبارتند از: بیماریهای انسدادی قلب و آئورت که اتبولوژی آن بدرستی Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy معلوم نیست.

توجه به حجم خون جاری بیمار است زیرا این بیماران بعلت تخلیه مقادیر زیاد آدرنالین و نورآدرنالین در بدنشان و اتفاقاً عروقی حاصل دارای حداقل حجم خون جاری میباشند. چنانچه مسدهای بیمارا به تنهایی مصرف کنیم برای کیاردی و کاهش بازده قلبی که حاصل نمیشود موجب کاهش شدید فشارخون و عوارض آن خواهد شد. امروزه غایبیه براین است در بیمارانی که داروهای مسدود گیر نده آلفا را مصرف میکنند چنانچه به تاکیاردی مهمی برخوردارند تجویز پرپرا نولول ضرورتی ندارد. هر گاه تاکیاردی شدیدی حاصل شود استعمال مسدود گیر نده بـتا ضرورت پـیدا میکند در غیر اینصورت بهتر است که پرپرا نولول هنگام عمل جراحی درسترس باشد تا چنانچه آریتمی حاصل شد از آن استفاده شود (۳ و ۵).

داروهای مسدودگیر نده بنا در درمان تیر و توکسیکوز: تعدادی از علائم بیماری تیر و توکسیکوز شبیه عالائم حاصل از تحریک سیستم سمپاتیک در بدن و یا تزریق داروهای سمتا-تومیمتیک میباشد مانند اضطراب - لرزش دستها - تاکیکاردی - افزایش بازده قلب و افزایش سرعت متابولیسم و مصرف اکسیژن در بدن. بهمنظور کاهش این علائم از راه انسداد سیستم سمپاتیک از داروهای نظری رزدپین، گوانتیدین، فالج عقده‌ایها، بیحس کننده‌های نخاعی وغیره استفاده شده که توان با بهبود قابل ملاحظه‌ای هم بوده است.

استعمال داروهای مسدود کردنده بنا نیز به منظور کاهش علامم بیماری تیر و تو کسیکوز بکار رفته است و اثراتی شبیه سایر داروهای آشی آدرنوزین ریک داشته است لیکن نتایج حاصله از گزارش‌های متعددی که منتشر شده، متفاوت است. رویه‌های افزایش نیروی انقباضی قلب که در تیر و تو کسیکوز موجود است بملت تحریک آدنیل سیکلاز اختصاصی در برابر هرمون تیر و گیرد است و جدا از آدنیل سیکلازی است که وسیله کاتکولامین‌ها تحریک می‌شود. بنابراین داروهای مسدود کردنده بنا روی آن بی‌اثرند. اثرات بیماری روی گردش خون مانند تاکیکاردی - افزایش فشار بینی - سرعت زمان گردش خون وغیره بملت تحریک کردنده‌های بتامیباشد و مسددهای بنا آنرا تخفیف میدهند. علامم دیگر محیطی بیماری مانند لرزش - اضطراب - افزایش تحریک وغیره بامسدهای بنا تخفیف می‌یابند، لیکن این داروهاروی سایر علامم بیماری اثری ندارند و از جمله موجب کاهش مصرف اکسیژن و کاهش تعداد تنفس نمی‌شوند. در حملات حاد هبیر تیر و گیردیم که در میان فوری ایجاد می‌کند و تأخیر در درمان مرگ و میر زیادی در برداشت استعمال مسددهای بنا ضرور است زبرای سرعت تاکیکاردی - قب - بیقراری و سایر علامم را تخفیف میدهد لیکن درمان آریتمی این بیماران بامسدهای بنا کار دشواری است. بر رویهم یافته‌های تجریبی و بالینی نشان

کرده و از سرعت افزایش فشار خون در داخل بطن چپ و سپس آنورت میگاهد.

در پیش گیری از اثرات جانبی داروهای روان افزا از دسته سه حلقه‌ایها (Imipramine) بر روی قلب که اغلب طبیع قلب، درد سینه و آریتمی میدهدن (بمل مانانت در جذب مجدد نور آدرنالین و بنا بر این دوام اثر آن در برابر گیرنده‌های قلبی و غیره) پروپرانولول و سایر داروهای مسدود گیرنده بتا مفید واقع شده‌اند. 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).

مسدادهای غیر ذره بنا در درمان فتوکر و موسیتوم : قبل از پیدا شدن داروهای مسدود کننده آلفا مرگ و میر هنگام برداشتن تومور بیماران مبتلا به فتوکر و موسیتوم زیاد پیش می آمد . با استعمال بجای داروهای مسدود کننده آلفای کوتاه مدت مانند فنتولامین (Regitine) و یا از نظویل الاتر هاما نتفوکسی بنزامین (P.B.Z.) میتوان افزایش فشار خون این بیماران را کنترل کرد . امروزه چند روز قبل از عمل جراحی میتوان فنوکسی بنزامین را به مقدار یک میلیگرم برای هر کیلو گرم 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 بعنهای هم پیش آید .

در سال ۱۹۶۳ برای اولین بار Riddell و همکارانش هنگام عمل بعصارضه فوق برخوردند (۵) که مجبور به وقفه ادامه عمل شدند سپس روز بعد تجویز وردیدی ۲۰ میلیکرم دی کلروایزوپر انول (D.C.1) که اولین داروی مسدگیرنده‌های بتای موجود در آن روز بود موفق به انجام عمل شدند. سپس پروتالول (Nethalid) دومین داروی این دسته بکار رفت، لیکن بعلت دارا بودن اثرات تحریک سپساتیک (Intrinsic Activity) اثرات این دارو چندان رضایت بخش نبود. بدینها با کشف واستعمال پروپرانولول که قادر چنین عارضه جانبی است بخوبی موفق به جلوگیری از برداشت‌کارداری و آریتمی هنگام عمل جراحی فتوکروموسیتوم شدند. پروپرانولول بعنوان پیشگیری تاکیکارداری و آریتمی و یا در موقع برداش آن هنگام عمل هردو بکاررفته است. مقدار استعمال آن بین منظوره ۱-۵ میلیکرم از راه وردیدی است لیکن در هر حال باید بعد از تجویز قبلی داروهای مسدگیرنده آلفا استعمال شود زیرا انسدادگیرنده‌های بتا به تنهایی موجب افزایش فشار دیاستولی و نقویت اثر تنگ کننده عروقی نورآدرنالین می‌شود. مسئله دیگر

نوع آلفا و بتا مسئول این عمل می‌باشد. در عضلات مخطط گیر نده مسئول گلیکوژنولیز از نوع بتامی باشد و داروهای مسدک‌گیر نده بتا مانع گلیکوژنولیز حاصل از تحریک سپاتیک و یا تزریق داروهای سپاتومی متبیک در عضلات مخطط می‌شوند.

در انسان تزریق قبلی یا کداروی مسدک‌گیر نده آلفا-پروپرانولول مانع هپر گلیسمی حاصل از تحریک سپاتیک و یا تزریق کاتکولامین‌ها می‌شود در حالیکه مانع هپر گلیسمی حاصل از کلوکاگون نمی‌شود. در مواد دیکه اسیدیتنه خون تغییر کرده و ستوز داشته باشیم حساسیت گیر نده‌های آلفای کبدی کم می‌شود و مانند این است که یک مسدک آلفا تزریق شده باشد در این حالت تجویز مسدک‌گیر نده بتا به تنهایی موجب بروز ویاتشیدی هپپو گلیسمی خواهد شد، بنابراین چندین مورد هپپو گلیسمی خود بخودی پس از تجویز پروپرانولول و یا در بیماران دیابتی که انسولین مصرف می‌کرداند و تحت درمان پروپرانولول هم قرار گرفته‌اند تاکنون گزارش شده است. جواب هپپو گلیسمی حاصل از تزریق انسولین قبل و بعد از تجویز پروپرانولول یکسان است. لیکن بر گشت قند خون بهالت طبیعی پس از تجویز پروپرانولول خیلی آهسته تر صورت می‌گیرد (۱۰۵). متابولیسم چربی: تزریق وریدی ۶-۱۰ میکرو گرم اپی نفرین در دقیقه نزد انسان موجب افزایش قند خون، اسیدهای چربی آزاد و اسیدلاکتیک می‌شود که با تاکیکاردن - افزایش فشار خون و افزایش فشار بینیض همراه است. تزریق قبلی مسددهای گیر نده بتا موجب کاهش این افزایش قند خون حاصل از اپی نفرین می‌شود و نیز جلو افزایش اسید چربی آزاد و اسیدلاکتیک خون را هم می‌گیرد.

تزریق وریدی ۱۰ میکرو گرم نور اپی نفرین در دقیقه نزد انسان موجب افزایش فشار خون - قند خون و اسید چربی آزاد می‌شود. مسددهای گیر نده بتا جلوبروز این جواب‌های متابولیک دارو را می‌گیرند بدون اینکه قادر به جلو گیری از اثرات قلبی عروق دارو باشند.

تزریق وریدی ۲ میکرو گرم ایز و پرنول در دقیقه موجب افزایش اسید چربی آزاد و اسیدلاکتیک خون می‌شود که با تاکیکاردن و افزایش فشار بینیض همراه است. مقادیر بیشتر این دارو واندکی قند خون را هم بالا می‌برد که عهمه‌این جواب‌ها با تزریق قبلی مسددهای بتاقابل جلو گیری هستند.

انداد گیر نده‌های بتا مانع افزایش مصرف اکسیژن حاصل از تزریق وریدی اپی نفرین و نور اپی نفرین در انسان می‌شود. بنابر نکات فوق مسددهای بتا در متابولیسم چربی بدن هم دخالت می‌کنند و مانع افزایش اسید چربی آزاد و یا پیولیز شده و نیز مانع افزایش اسیدلاکتیک درخون می‌شوند. اسید نیکوتینیک هم مانع

داده‌اند که این داروها نمیتوانند یک داروی جانشین شونده بجای داروهای ضد تیره‌گرد باشند و به تنها سائی تیره‌توکسیکوز را مهار کنند بلکه ممکن است علامت آنرا قدری تخفیف دمند ولی افزایش ترشح هرگونه همچنان ادامه خواهد داشت. درمان توأم تیره‌توکسیکوز با پروپرانولول و یا دادیواکتیو توصیه شده است. قبل از اعمال جراحی تجویز مسددهای گیر نده بتا موجب کاهش میزان عروق در داخل غده شده از خونریزی هنگام عمل جراحی می‌کاهد (۵۳).

MSDDEHAI گیر نده بتا در درمان بیماری پارکینسون: لرزش دست‌ها در بیتلایان به بیماری پارکینسون در اثر هیجانات. استرس و یا تزریق وریدی اپی نفرین شدت می‌باید. تزریق ایز و پرنول داخل شریان بازوئی نیز منجر به بروز لرزش در دست می‌شود. پروپرانولول از ایجاد این لرزش جلو گیری می‌کند بنابر این محل اثردار و محیطی و در روی سلولهای عصبانی است. بایافته‌های فوق منطقی بوده است که پروپرانولول و سایر مسددهای گیر نده بتا را نزد این بیماران مورد بررسی قرار دهند. گزارش‌های متعددی منتشر شده است که نتایج حاصل خیلی ضد و نقیض است و روی هم رفته تأثیر چندانی در بهبود علامت‌داشته 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 عده‌ای مؤثر واقع شود (۵).

اثرات متابولیک حاصل از تجویز مسددهای گیر نده بتا: تزریق اپی نفرین و سایر کاتکولامین‌ها به انسان یا حیوان موجب گلیکوژنولیز - لیبو لیز - افزایش اسیدلاکتیک درخون و افزایش مصرف اکسیژن توسط بافت‌ها می‌شود. هنوز تقسیم بندی صحیحی برای این اعمال متابولیک و نوع گیر نده آن در دست نیست. یکی از مشکلات که از تظر بعضی از مصنفین پنهان مانده اینست که برخلاف تصویر آدرنالین و نور آدرنالین و حتی فنیل افرین (۹) بر روی هر دو نوع گیر نده آلفا و بتا مؤثراند و موجب تحریک آنها می‌شوند. بنظر میرسد تنها اختلاف مهم بین آدرنالین و نور آدرنالین این است که نور آدرنالین قادر به تحریک گیر نده‌های بتای عروق عضلات مخطط نیست و بنابر این مسددهای گیر نده آلفا اثر آدرنالین را معکوس نمی‌کنند (بعكس آدرنالین که اثرش پس از تزریق این داروها معکوس می‌شود).

متابولیسم قند: جواب متابولیک حاصل از تحریک سپاتیک و یا تزریق کاتکولامین‌ها در انواع حیوانات و انسان متفاوت است. بر رویهم چنین بر می‌آید که مسئول گلیکوژنولیز کبدی در انسان و موش بزرگ گیر نده آلفا می‌باشد لیکن در سگ و گربه هر دو

بطئی پیشرفت - نارسائی موضعی شدید عرق - امراض دیوی از نوع انسدادی و مزمن - آسم برونشیک - رینت آلرژیک و غیره نباید باستعمال این داروها مبادرت شود.

عوارض حاصل از استعمال داروهای مسدغیرنده بقایا: علت بر وزع عوارض واکرات ناطلوب این داروها مر بوط به خواص فارماکولوژیک آنهاست که همترین آنها عبارتند از: نارسائی قلب - سقوط فشارخون - آسم و هیبوگلسمی.

۱- ضعف و نارسائی قلب: غالب گزارش‌های مر بوط باین عارضه در اثر استعمال پرپرانولول بوده است زیرا تاکنون این دارو بیش از سایر داروها در بالین بیماران بکار رفته است. Stephen Sall ۱۹۶۶ شرح حال ۱۵۰ بیمار که تحت درمان پرپرانولول قرار گرفته‌اند منتشر کرده است که ۱۳ بیمار بین آنها مبتلا به نارسائی قلبی شده‌اند. Seymour ۱۹۷۴ بیمار مبتلا به ضایعات دریچه‌ای را منتشر کرده‌اند که چهار آریتمی بوده‌اند و درمان بادی‌بیتل نتیجه‌ای نداده است لیکن با پرپرانول موفق به درمان آریتمی هرچهار بیمار شده‌اند ولی همگی به نارسائی قلب مبتلا شده‌اند. حداقل باسه مکانیسم این نارسائی بروز میکند: اول: بیمارانیکه دارای حجم ضربه‌ای کم و محدود بوده و با تاکیکاردی این کمبود تاحدی جبران شده است و بازده قلب را تزدیک بحال طبیعی رسانده است. برای تاکیکاردی حاصل از پرپرانولول موجب برقراری نارسائی قلب می‌شود (۵).

دوم: در مبتلایان به نارسائی دریچه‌ای که در فوق ذکر شد بعلت برگشت خون از دریچه‌ها (Regurgitation) تحت اثر برای تاکیکاردی حاصل از دارو زمان سیستول و دیاستول طولانی‌تر می‌شود. برگشت خون دریچه‌ای افزایش می‌یابد و نارسائی بروز میکند.

سوم: بیمارانیکه در مرز نارسائی قلبی قرار دارند ولی هنوز با تاکیکاردی و افزایش تنفس سمباتیک قلبی آن را جبران می‌کنند. انسداد گیرنده بنای قلبی و حذف تنفس سمباتیک از روی قلب موجب بر وزنارسائی می‌شود. البته در موادی که مقدار زیادی پرپرانولول مصرف می‌گردد. اثر مضاعف مستقیم قلبی دارو بعلت خاصیت شبه کیندین و بیحس کننده موضعی آن نیز خود مولد نارسائی خواهد بود. ولی همیشه زمینه قلبی بیمارهم در بروز این نارسائی مؤثر است.

جالب است بدانیم که ضمن درمان افزایش فشارخون بیماران با داروهای مسدغیرنده رشته‌های عصبی مانند گواتامین 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 کاراست از مسددهای گیرنده بنای کیندین ندارند و بعلاوه دارای خواص تحریک سمباتیک هم می‌یابند (Intrinsic Activity) استفاده شود تا کمتر نارسائی بروز کند.

افزایش اسید چربی آزاد درخون می‌شود و بنا بر این در نسخه چربی یک مسدغیرنده بنای وجود دارد. بنظر میرسد مکانیسم افزایش اسید چربی آزاد درخون توسط کاتکولامین‌ها از راه فعال کردن یک نوع لیپاز در نسخه چربی باشد.

مسددهای بنای اسیدنیکوتینیک مانع فعال شدن این آنزیم تحت اثر کاتکولامین‌ها می‌شوند (۵).

رابطه گیرنده بنای آزاد شدن انسولین و هورمون نمو: حرکت‌های گیرنده بنای موجب تحریک و افزایش آزاد شدن انسولین ایمونور آکتیو می‌شوند. پرپرانولول مانع این عمل می‌شود. نشان داده شده است که تزریق وریدی ۱۰ میلیگرم پرپرانولول 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 بدستی تفسیر و بیان نشده است (۵).

طرز تجویز، مقدار و راه استعمال: پرپرانولول را میتوان از راه خوراکی یادا خل و ریدی بکار برد چنانچه از راه خوراکی معرف شود در حالت ناشتا جذب آن خیلی بهتر صورت می‌گیرد. اثرات فارماکولوژیک دارو فقط چند ساعت ادامه دارد و مدت ادامه و اکشن‌های ناسازگاری آن کوتاه است. چنانچه پرپرانولول را از راه ورید بمنظور درمان آریتمی بکار ببریم در ظرف چند دقیقه اثرات بالینی دارو ظاهر می‌شود. در اغلب موارد با ۲-۴ میلیگرم دارو آریتمی مهار می‌شود. بینرت یک مقدار جمعی ۱۰ میلیگرم مورد لزوم می‌باشد که در این دورت باید با سرعتی برابر ۵-۰ میلیگرم در دقیقه تزریق شود. پس از بروز اثر باید ادامه درمان از راه خوراکی باشد و با مقادیر کم دارو بفوایل ۳-۴ ساعت از راه تزریقی تجویز شود تا جواب بالینی مناسبی برقرار شود. در درمان آریتمی پرپرانولول از راه خوراکی، مقدار ۴-۰ میلیگرم ۴ مرتبه در روز معمولاً کافی است ولی هرگاه دارو با دیزیتالین توأم در درمان آریتمی بکار رود ممکن است از راه خوراکی حتی با مقادیر ۵-۱۰ میلیگرم آن ۴ مرتبه در روز انسداد در گره دهلیزی بطنی ایجاد کند.

در درمان افزایش فشارخون شریانی و آنژین صدری روزانه مقادیری بین ۱۲۰-۲۴۰ میلیگرم پرپرانولول مورد لزوم است. استعمال مقادیری از دارو که تعداد ضربان‌های قلب را در حالت استراحت به ۶۰ در دقیقه بر سازد ممکن است عاقلانه نباشد (۳).

موارد عدم استعمال: در مواد آنژین صدری متوسط-انفارکتوس تازه قلب - کاهش نیروی انتباختی و نارسائی قلب - ضایعات شدید دریچه مبترال یا آنورت - برای تاکیکاردی سینوسی - انسداد دهلیزی

ایزوپر نالین (Isuprel) و یا اورسیپر نالین (Allupent) می باشد.

۴- کاهش قند خون : استعمال پروپرانولول در مبتلایان بدیابت که تحت درمان بالансولین بوده اند و در بچه ها هنگام بیداری از بیهوشی و در بیمارانیکه بعاتی قسمتی از معده آنها را در عمل جراحی برداشته اند موجب هیپو گلیسمی شده است. علت این هیپو گلیسمی انسداد گیرنده های عضلانی توسط دارو و عدم واکنش آنها در برابر آدنالین داخلی میباشد و در این موارد گلیکوژنولیز کبدی به تنهایی برای بالا نگهداشت قند خون کافی نبوده است .

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

ساخر اثرات جانبی و سمی داروهای مسد گیرنده بتاع بارنداز : سر گیجه - بی اختیاری در دفع - دل بهم خوردگی - استفراغ - کولیک - بیخوابی - خشکی دهان و عدم تمرکز قوای روانی، دو مورد پارستزی در انداهما و یک مورد یهت روانی نیز گزارش شده است . دومورد اختلال بینائی و توهمندی بینائی ، دو مورد پورپورا همراه با ترموبیوتیپنی و یک مورد پورپورا بدون کاهش پلاکت ها نیز دیده شده است . در یک گزارش از ۱۳۷ مورد بیمارانی که تحت درمان بالاین 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 ادیتماتوی منتشر را گزارش کرده اند . علت بروز این عارضه هنوز بخوبی روش نیست ولی بنظر میرسد در روی جدار سلولهای لنفوцит خون نیز تحریک گیرنده بتا موجب براه 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 کورسازی 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.

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 کلواگون لازم می باشد . زیرا این هورمون محرك قلب خود دارای آدنیل سیکلاز اختصاصی در جدار سلول های عضله قلب می باشد که توسط مسد های گیرنده بتا مسدود نمی شود . درمان نارسائی های خفیف با گلیکوژنیدهای قلبی است (۵).

۲- کاهش فشار خون : چنانچه تزریق داخل وریدی پروپرانولول بسرعت انجام شود ممکن است کاهش شدید فشار خون در مورد استعمال پدیدآید . بنابراین خطر کاهش شدید فشار خون در مورد استعمال داروهای ایندسته از راه وریدی است و باید احتیاط کرد . در مورد بیماران مبتلا به ضایعات قلبی که تا کنون گزارش شده: عده ای از راه خوراکی هم با ۱۰ میلیگرم پروپرانولول دچار کاهش شدید فشار خون شده اند و سرم آمیلانز ، ترانس آمیناز و بیلر و بین 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 . عموماً این بیماران سابقه ناراحتی های خفیف تنفسی و یا برونشیت داشته اند ، بنابراین در این دستگاه هم مانند قلب با افزایش فعالیت سپاتیک یا نارسائی تنفسی مبارزه می شده است . انسداد گیرنده بتا که تحریک آن موجب انبساط عضلات صاف جدار نای و نایزه ها می شود باعث حذف واکنش جبرانی سپاتیک و تشدید نارسائی تنفسی می شود . بنابراین در بیمارانی که سابقه نارسائی تنفسی دارند باید این داروه را تجویز کرد . از آنجاکه نوع گیرنده بتا که تحریک آن موجب صاف دستگاه تنفس با گیرنده های بتای قلبی متفاوت است و از نوع بتا دو میباشد با شناخت این عارضه سعی شد فرآورده ای اختصاصی تر بدست آورند وسیع در این راه منجر به شناخت یک داروی مسد گیرنده بتا با اثر اختصاصی در قلب شد که کمتر گیرنده های برونشی 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 سورت بروز حمله آستم و نارسائی تنفسی حاصل از این داروها درمان آن با آمینوفیلین و یا مقادیر زیادتر از معمول محرك های گیرنده بتامند

- 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 erythematosus 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 مسدگیرنده بتا در دستگاه سمپاتیک، مجله طب عمومی- سال هفتم- ۱۰۸-۱۱۲-۱۳۴۶-۱۳۴۸-۲۴۲-۲۵۶ .
- ۱۴- صادقی-ج، داروهای پائین آورنده افزایش فشار خون شریانی، مجله طب عمومی - سال هشتم - ۱۳۴۸-۲۴۲-۲۵۶ .