

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

* دکتر کامران رفیع زاده *

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

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

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

صحت این فرضیه وقتی بیشتر معلوم شد که محققین توانستند دسته عوامل داروئی 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 (Dibenzilin) ، phenoxybenzamine و دسته‌دیگر اثر وقفه‌ای بر گیرنده‌های

داروهای وقفه دهنده گیرنده‌های بتا‌آدرنرژیک (۱) که در سالهای اخیر عرضه شده‌اند، 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 با اختصار به موارد استعمال کلینیکی این عوامل خواهیم پرداخت. از مدت‌ها پیش محققین متوجه شده بودند که اثر داروهایی که «مدیاتور» سلسله اعصاب نباتی سمتاتیک هستند مثل اپینفرین و نوراپینفرین، بر دستگاهها و احشاء مختلف بدن متفاوت است. مثلاً اپینفرین و Isoproterenol باعث اتساع عروق عضلات مخطط بدن می‌شوند درحالیکه نوراپینفرین موجب انقباض عروق پوست و کلیه می‌گردد.

بعبارات دیگر تحریک رشته‌های آدرنرژیک که موجب آزادشدن یک نوع مدیاتور مثلاً اپینفرین است، درجای اثر تحریکی (Excitaory) یعنی تنگ کننده رگ و درجای دیگر اثر وقفه‌ای (Inhibitory) یعنی گشاد کننده رگ دارد.

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

معذالت این دو گانگی 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 دارویی جدیدی با اسم (Pronethalol) (Nethalide) شد. ولی چون این دارو بندرت باعث پیدایش لنفوسار کوم نزد موشها شده بود لذا مورد استعمال کلینیکی پیدا نکرد. محققین سعی کردند داروغی پیدا کنند که عاری از اثرات سرطان زا باشد و اولین داروغی که از تیجه این کوششها بدست آمد Propranolol بود. تجربیات فراوانی که در انسان بعمل آمده تقریباً منحصر 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 می‌کارد بشوند ولی این تأثیر فقط با مقادیری از دارو که بمراتب بیشتر از مقدار لازم برای وقفه رسبیتورهای بتا هست، ایجاد میشود. بطوریکه قبل اشاره شد در حالیکه این داروها میتوانند اثرات واژودیلاتاتور و نیز اثرات تحریک کننده قلبی ناشی از Isoproterenol را خنثی کنند ولی قادر به جلوگیری از واژو-کسترنیکسیون ناشی از نور اپینفرین نیستند. این نتایج با فرضیه اثرات بازدارنده این داروها بر گیر نده های بتا قابل تطبیق است.

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

آریتمی های قلبی

بتحقیق معلوم شده است که این داروها میتوانند آریتمی های حاصل از ازدیاد ترشح کته کل آمین ها (Catecholamines) و یا تحریک سمپاتیک را اصلاح نموده و یا از پیدایش آنها جلوگیری کنند. با وجود تأکید روی خاصیت وقفه دهنده بتا، بیزودی روشن شد که بعضی از خواص ضد آریتمی این داروها مستقل از اثرات وقفه دهنده بتای آنهاست و از این نظر شباهت هایی بین اثرات Pronethalol با اثرات Quinidine و پروکائین آمید وجود دارد. بنظر میرسد که دپرسیونی که این داروها بر خواص تحریک سپتیک و هدایت سلولهای Pacemaker والیاف هدایت-کننده داخل قلبی اعمال می کنند، نتیجه اثر مستقیم آنها بر غشاء سلولی بوده و رابطه ای با اثرات بازدارنده بتا نداشته باشد. دلائل زیادی بطور مستقیم وغیر مستقیم بر له این فرضیه وجود دارد که ذکر آن خارج از حوصله این مقاله است.

معذالت اثرات بازدارنده بتای این داروها میتوان در موارد معینی استفاده درمانی کرد، مثل تاکیکاردیهایی که در نتیجه فعالیت بدنه و ورزش بوجود می آید، چه ثابت شده که بعضی از عکس-العملهای قلبی در برابر ورزش و فعالیت بدنه در نتیجه تحریک

بتا دارند و در حقیقت این دسته اخیر مورد بحث ما است. نظریه وجود گیر نده های سلولی را میتوان در مورد تأثیر داروهای دیگری مثل دیزیتال و هر منها نیز تعیین و گسترش داد. اذ آنجا که ماهیت حقیقی گیر نده ها 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 گیر نده میل تر کیمی نسبت به یک نوع مدیاتور و یا عامل شیمیائی معین دارد (آنکه میگویند گیر نده با آن عامل شیمیائی ترکیب یا کمپلکس جدیدی ایجاد میشود که مقدمه یاک سلسه عکس العملهای داخل سلول شده و به اثر فیزیولوژیک یا فارماکولوژیک معینی منتهی میگردد. عوامل بازدارنده یا مهار کننده گیر نده.

(Receptor Blocking Agents) یعنی آنکه میگویند نیز میل تر کیمی با گیر نده را دارند ولی از ترکیب آندو باهم اثر مورد نظر وجود نمی آید و باین ترتیب گیر نده دیگر آزاد نیست تا با عامل مؤثر هنلا مدیاتور مورد فلتر ترکیب شود ولذا میتوان تصور کرد که عوامل مهار کننده برای اشغال گیر نده معینی با مدیاتورهای هر بوط رقابت میکنند. این تصور موقعی بحقیقت نزدیک میشود که می بینیم تشابه زیادی بین مدیاتور یعنی آنکه میگویند عامل وقفه دهنده یعنی آنکه میگویند از نظر فرمول شیمیائی وجود دارد.

معذالت عوامل وقفه دهنده گیر نده منحصر و بالآخر از این را عامل نکرده بلکه ممکن است مانع پیدایش یکی از اکنشهای گردند که از ترکیب گیر نده با مدیاتور بوجود می آیند که البته نتیجه فیزیولوژیک و فارماکولوژیک آن بهر حال یکی است.

داروهای وقفه دهنده رسبیتورهای آلفا آدرنرژیک از سالها پیش شناخته شده و در کلینیک مصرف می شده اند. یکی از این موارد، استعمال Phentolamine (Regtine) برای پائین آوردن فشار خون در بیماران مبتلا به فئوکرومیوتوم است که برای تشخیص بیماری و نیز بعنوان درمان در موارد حملات شدید فشار خون مصرف می شده است. ولی داروهای مهار کننده یا وقفه دهنده گیر نده های بتا در سالهای اخیر شناخته شده و فقط چند سالی است که در کلینیک مورد استعمال قرار گرفته اند.

اولین دارو از این نوع داروی Dichloroisoproterenol یا DCI بود که در سال ۱۹۵۸ اثرات فارماکولوژیک آن تو سط powel و Slater شرح داده شد. هر چند که اثرات این دارو در وقفه گیر نده های بتا نسبتاً قوی است ولی در عین حال چون بعضی اثرات سمپاتومیتیک نیز دارد لذا یک داروی وقفه دهنده بتای ایده آل نمیتوانست باشد. جستجو برای کشف عوامل وقفه دهنده بتا ادامه یافت تا اینکه

فلوتو دهلیزی : هرچند که Propranolol در بعضی موارد ممکن است فلوتو دهلیزی را بدريتم سینوسی تبدیل نماید ولی بازترین اثر آن درابن آریتمی افزایش بلوک دهلیزی - بطئی است که در اغلب موارد حاصل می‌شود . معذلک مورد استعمال این دارو در درمان فلوتو محدود است زیرا Cardioversion الکتریکی، درمان انتخابی این آریتمی شناخته شده است .

درموارد نادری که لازمشودانقباضات بطئی را قبل از Cardioversion کند نمود، استعمال این دارو بر دیژیتال ارجح است . و نیز نمیتوان داروی نامبرده را توأم با دیژیتال، برای کند کردن انقباضات بطئی، در آنسته از بیمارانی که Cardioversion میسر و یا مصلحت نبوده و دیژیتال بمقادیر معمولی قادر به کند کردن انقباضات بطئی نباشد، بکار برد .

ضربات نابهنجام بطئی (اکستراسیستولهای بطئی) : تأثیر دارو بستگی کامل به اتبولوژی انقباضات نابهنجام بطئی دارد . درمواردی که این ضربات نتیجه مسمومیت با دیژیتال باشد ، اغلب نتایج بدست آمده دلیل است . ولی در موارد غیر مسمومیت با دیژیتال نتیجه قابل پیش‌بینی نیست و بهر حال نتایج مثبت خیلی کمتر مشاهده شده است .

درمواردی که اکستراسیستولهای بطئی در ضمن آنستزی با داروی Halothane پیش می‌آید، نتیجه فوق العاده خوب است .

تاكیکارדי بطئی: نتیجه درمان با Propranolol در تاكیکاردي بطئی نیز تابع اتبولوژی آریتمی است و چنانکه می‌توان حدس زد از این نظر شباهت به اکستراسیستولهای بطئی دارد . در تاكیکاردیهای حاصل از مسمومیت با دیژیتال، نتیجه درمان همیشه خوب می‌باشد درحالی که در موارد دیگر، نتایج حاصل نسبی است .

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

فارسائی گرنر و آتنین صدری

یکی از اولین موارد استعمال بالینی داروهای وقفدهنده ریپتورد های بتا‌آدرنرژیک در درمان بیماران مبتلی به آتنین صدری بوده است .

رشته های آدرنرژیک ایجاد می‌شود . همچنین بعضی داروهای هوش بر مثل Cycloropane و Halothane قلب را به اثرات آریتمی زای کته کل آمین ها حساس میکنند و با وقfe گیرنده های بتا میتوان از چنین عکس العملهای جلو گیری کرد . اهمیت عملی این موضوع در درمان موارد نادر آریتمی های بطئی است که ممکن است در ضمن آنستزی بازداروهای فوق پیش آمد کند .

اثرات ضد آریتمی داروهای وقفدهنده بتا که مستقل از عمل باز دارند بتأی آنهاست، بخصوص در درمان آریتمی های حاصل شده از مسمومیت با دیژیتال، پیشرفت درمانی مهمی بوده است . در حقیقت Pronethalol و Propranolol در درمان عده‌ای از آریتمی ها، از جمله تاکیکاردی حمله ای دهلیزی با بلوک، اکستراسیستولهای بطئی و نیز تاکیکاردی بطئی، موقی که این اختلالات ریتم در نتیجه مسمومیت با دیژیتال باشند، تاحدزیادی اثر درمانی اختصاصی دارند . مکانیسم عمل آنها در این مورد خاص کاملاً روشن نشده ولی ممکن است به اثر آنها بر کاهش سرعت دپلاریزاسیون و شاید به جلو گیری از خروج پتانسیم داخل سلولی هر بوط باشد .

اثرات Propranolol بر بعضی آریتمی های خاص

تاكیکاردی حمله ای فوق بطئی: داروی فوق برای درمان و نیز در پیش گیری از حملات این آریتمی با نتایج نسبتاً خوب بکار برده شده ولی درحال حاضر نمیتوان آنرا داروی انتخابی دانست . تاكیکاردی حمله ای دهلیزی با بلوک: در بسیاری از موارد، این آریتمی نتیجه مسمومیت با دیژیتال است، ولی موارد غیر مر بوط به دیژیتال نیز وجود دارد . تجربیاتی که تاکنون انجام شده نشان میدهد که داروهای بازدارنده گیرنده های بتا، درمواردی که این آریتمی نتیجه مسمومیت با دیژیتال باشد، خیلی مؤثرتر است تا موارد غیر مر بوط به دیژیتال .

فیریلاسیون دهلیزی : در گزارش های مختلف، اثر این دارو در اصلاح فیریلاسیون دهلیزی متفاوت ذکر شده است . آنچه بطور کلی میتوان نتیجه گیری نمود اینست که این دارو بذردت میتواند فیریلاسیون دهلیزی را بدريتم سینوسی تبدیل نماید، بخصوص در مواردی که فیریلاسیون دهلیزی مزمن و کهنه باشد . در حالیکه برای کند کردن انقباضات بطئی اغلب مؤثر است و بخصوص در مواردی که کند کردن انقباضات بطئی با دیژیتال و حتی مقادیر سری آن غیر ممکن باشد، این دارو را میتوان بکار برد . نکته مهم آنکه در فیریلاسیون دهلیزی توأم با تنگی در یقه میترال، استعمال این دارو بعلت خاصیت اینتوروپیک منفی آن باید با احتیاط زیاد انجام گیرد

در عروق کرنر می‌شوندو وازوویلا تاسیونی را که بتوسط تزریق داخل عروقی اپینفرین و نوراپینفرین در بستر کرنر بوجود می‌آید مکوس‌می‌کنند ولذا با توجه باینکه Propranolol باعث بهبود (سپتوماتیک) بیماران مبتلی به آنژین صدری می‌شود این مشاهده یک تناقض ظاهری است. چنین بنظر میرسد که افزایش مقاومت در عروق کرنر و نیز کم شدن جریان خون کرنر که در تعقیب مصرف داروهای مهار کننده بتا‌آدرنرژیک بوجود می‌آید، نتیجه مستقیم کم شدن احتیاج قلب به اکسیژن است تا بهم خوردن تعادل بین درجه تحریک و فعالیت رستپورهای آلفا و بتا. (تحریک اولی موجب وازوکستریکسیون و تحریک دومی موجد 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 هریک از فاکتورهای ضربانات قلب (Heart Rate) ویافشارخون هریک از فاکتورهای ضربانات قلب (Heart Rate) ویافشارخون معینی را در ضمن کار و ورزش پائین نگهداشت رقم حاصل ضرب بالانزفته ولذا تحمل بیمار نسبت به کار و ورزش از ترپیش گیری از حملات آنژین صدری افزایش می‌یابد.

با این دلیل کدهم تعداد ضربانات قلب وهم فشارخون شریانی را کم می‌کند باعث افزایش تحمل بیمار نسبت به کار و حرکت خواهد شد. و با توجه باینکه نیترو‌گلیسرین نیز فشار خون شریانی را کاهش می‌دهد لذا تأثیر نمودن این دو دارو اثرات بازهم 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 می‌کارد به اکسیژن است زیرا این نمودار، عوامل دیگری مثل اندازه قلب و مدت زمان سیستول بطن را بحساب نمی‌آورد که هردو آنها بتوسط داروهای مهار کننده بتا‌آدرنرژیک و نیز نیترو‌گلیسرین متأثر می‌شوند.

خلاصه چنین بنظر میرسد که Propranolol قطعاً باعث بهبود سپتوماتیک آنسته از بیماران مبتلی به آترواسکلروز عروق کرنر 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 پنجویی بهم می‌زند که نتیجه آن کاهش احتیاج قلب به اکسیژن در سطح معینی از کار بدنه و ورزش است. و نیز تأثیر نمودن این دارو با نیترو-

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 عده‌ای از این بیماران، بعداز درمان با Pronethalol الکتروکاردیوگرام حین ورزش اختلالات کمتری در مقایسه با قبل از درمان نشان می‌داد. ولی تجربه با Pronethalol، بحلت اثرات سلطان‌زا آن در موش متوقف شد تا اینکه تجربیات مشابهی با Propranolol شروع گردید که اثر وقته دهنده بتا‌آدرنرژیک آن ده مرتبه قویتر از داروی قبلی ولی در عین حال عاری از خواص سلطان‌زا بود.

تجربیات نخستین با این دارو اثرات مغایدی را به مرار نداشت و این شاید بعلت کمی مقادیر دارو بود که در ابتداء بکار برده می‌شد و بین ۳۰ تا ۱۲۰ میلی گرم متغیر بود. بتدريج که تجربیات بيشتری با داروی فوق بدست آمد مقادیر بيشتر 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 بردن و با این مقادیر، میزان احتیاج بیمار به نیترو‌گلیسرین و یا هر دو این عوامل کاهش می‌یابد.

از ترپیزولوژی گردش خون قلب، طرز تأثیر این دارو را میتوان بر پایه تعادل نسبی بین میزان اکسیژن در دسترس و اکسیژن مورد احتیاج عضله قلب، توجيه کرد. از آنجا که حملات آنژین صدری موقعي ایجاد می‌شود که احتیاجات عضله قلب به اکسیژن بیش از ظرفیت عروق کرنر برای حمل اکسیژن باشد لذام و فقیه هر نوع عامل درمانی بستگی به تغییر این عدم تعادل درجهت مفید دارد: یعنی افزایش ظرفیت عروق کرنر برای حمل اکسیژن بیشتر و یا کاهش احتیاج عضله قلب به اکسیژن.

داروهای وقته دهنده رستپورهای بتا‌آدرنرژیک باعث جلوگیری از افزایش تعداد ضربانات قلب ضمن حرکت، کاهش فشار خون و کم شدن سرعت انتقال اکسیژن می‌کارند که همه این تغییرات موجب کم شدن احتیاج قلب به اکسیژن بودند. در عین حال این داروها موجب پیدا شدن تغییرات همودیتاپیک دیگری نیز در قلب می‌شود که درجهت افزایش مصرف اکسیژن آن می‌باشد. ولی این حقیقت که Propranolol اثر مساعدی در درمان آنژین صدری دارد نشان می‌دهد که جمع جبری این اثرات درجهت کاهش مصرف اکسیژن توسط عضله قلب در ضمن حرکت و ورزش است.

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

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

تحقیقین که آرا Pronethal را در درمان این بیماری بکاربرده 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 ترالوژی فالو بالافراش تنوس سپاتیک تشخیص می شود ولذا مهار کردن ریسپتورهای بتا آدرنرژیک آنرا تعديل می نماید.

ولی از آنجا که جریان خون ریوی در ترالوژی فالو علاوه بر رابطه معکوس باشد 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 ریسپتورهای بتا آدرنرژیک حاصل می شود.

فتوکرموسیتوم (Phaeochromocytoma)

در حالی که داروهای وقفه دهنده ریسپتورهای آلفا آدرنرژیک هیپرتانسیون حاصل شده از ازدیاد ترشح کته کل آمین ها را در بیماران مبتلی به فتوکرموسیتوم تعديل 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 تحقیقین داروهای وقفه دهنده ریسپتورهای بتا آدرنرژیک شکرآ توأم با عوامل مهار کننده ریسپتورهای آلفا آدرنرژیک در مرافق اول قبل و بعد از عمل جراحی برای درمان این بیماران بکاربرده و در جلوگیری و کنترل عوارض قلبی نتایج خوبی بدست آورده اند.

نکته جالب آنکه در بعضی از این بیماران استعمال منحصر داروهای مهار کننده ریسپتورهای بتا آدرنرژیک نه تنها باعث پائین آمدن فشار خون نمی شود بلکه بر عکس تاحدی فشار خون را بالا می برد. این افزایش فشار خون را میتوان باین گونه توجیه کرد که با بهم خوردن تعادل موجود بین تنفس ریسپتورهای آلفا و بتا (در نتیجه وقفه ریسپتورهای بتا) اثرات ناشی از تحریک ریسپتورهای بتا که موجب انبساط عروق است ازین میروند ولی اثرات ناشی از تحریک ریسپتورهای آلفا بدون رقیب اعمال می شود.

هیپر تیر و ظیدیسم

چون بعضی از تظاهرات بالینی هیپر تیر و ظیدیسم شباهت زیادی

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 تحقیقین در درمان بیماری ازدیاد فشارخون شریانی بکار رفته و باعث پائین آوردن فشارخون شده است. گرچه تحقیقین اولیه این کاهش فشارخون را نتیجه پائین آمدن مقاومت محیطی میدانستند و در نتیجه بازده قلب ثابت فرض می شد ولی تحقیقین بعدی نشان دادند که سقوط فشارخون نتیجه کاهش در بازده قلب بوده، مقاومت محیطی نه تنها کم نشده بلکه بر عکس 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 دست طولانی اثرات کار دیو و اسکولر دیگری داشته باشد که نتیجه نهایی آن کاهش مقاومت محیطی می باشد.

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

تنگی ایدیو پاتیک و هیپر تروفیک زیر دریچه آورت

Idiopathic Hypertrophic Subaortic Stenosis

این بیماری بعلت هیپر تروفی عضلانی مجرای خروجی بطن چپ (Outflow Tract) در زیر دریچه آورت 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 تحقیقین 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 آتزین صدری و حملات سنکوب و افزایش تحمل بیماران نسبت به کار عضلانی و ورزش، در آن دسته از بیمارانی که دارای نشانه های بیماری بوده اند.

ترالوژی فالو (Tetralogy of Fallot)

از آنجا که داروهای وقفه دهنده ریسپتورهای بتا آدرنرژیک در درمان تنگی هیپر تروفیک زیر دریچه آورت نسبتاً مؤثر بوده باین دلیل تصور شده است که شاید بکاربردن این دارو در ترالوژی فالو که در آن انسدادی در مجرای خروجی بطن راست وجود دارد، نیز مؤثر واقع شود بخصوص در حملات سیانوزی این بیماران که

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

در فتوکرومیستوم توأم کردن این دارو با یکی از داروهای وقفه دهنده رپتورهای آلفا‌آدرنرژیک مراقبت قبل و بعد از عمل جراحی را در این بیماران آسان کرده، حملات فشارخون و اثرات قلبی کته کل آینه‌ها یعنی تاکیکاردی سینوسی و سایر آریتمی‌ها را بخوبی کنترل می‌کند.

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

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

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

در بیماران مبتلی به آسم برنشیک بعلت احتمال پیدایش بر نکواسپاسم در نارسائیهای پیشرفتی قلب این دارو ممکن است خطرناک باشد و بازده قلب را بخوبی غیرقابل برگشت سقوط دهد. و نیز در بلوک درجه سوم دهلیزی - بطئی ممکن است هر نوع فعالیت الکتریکی مراکز خودکار قلب در زیر گره دهلیزی - بطئی 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 سمتاتیک قوی مثل Reserpine و Guanethidine مصرف می‌نمایند باید از استعمال آن خودداری شود.

ولذا Propranolol گرچه در جای خود داروی بسیار مؤثر 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، لذارابطه احتمالی بین هیپر تیر و گیدیسم و تحریک سمتاتیک مورد بحث و مطالعه قرار گرفته است بخصوص اینکه بعضی تظاهرات بالینی هیپر تیر و گیدیسم با استعمال داروهای مثل: Reserpine و Guanethidine تا حدی تعدیل و خنثی می‌شود.

ولی در مطالعات اخیری که درباره اثر داروهای وقفه دهنده رپتورهای بتا‌آدرنرژیک در درمان هیپر تیر و گیدیسم بکار برده‌اند نتایج قابل توجهی بدست نیامده و لذا بنظر میرسد که این داروها ارزش درمانی مهمی در بیماران مبتلی به هیپر تیر و گیدیسم نداشته باشند و احتمالاً مؤثر بودن داروهایی مثل Guanethidine و Reserpine رابطه‌ای با تغییر تنفس رپتورهای بتا‌آدرنرژیک ندارد.

خلاصه و نتیجه

فرضیه وجود دو نوع رپتورهای آلفا و بتا در اعضاء گیرنده رشته‌های آدرنرژیک بررسی، و داروی مهار کننده رپتورهای 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 آریتمی‌های قلبی بخصوص آریتمی‌های حاصل شده از مسمومیت با دیزیتال مثلاً تاکیکاردی حمله‌ای دهلیزی با بلوک، اکستراسیستولهای بطئی و تاکیکاردی بطئی دارد. با توجه بوخامت بعضی از این آریتمی‌ها و محدود بودن عوامل درمانی میتوان نتیجه گرفت که پیدایش این دارو افق تازه‌ای را در درمان آریتمی‌های قلبی گشوده است.

در درمان آریتمی‌های دیگر مثل فیبر پلاسیون دهلیزی و فلوبتر دهلیزی گرچه اصلاح کامل آریتمی و برقراری ریتم سینوسی ندر تا حاصل می‌شود، ولی از این دارو میتوان بعنوان عامل مؤثری در کنکردن ضربانات بطئ استفاده نمود بخصوص در مواردی که این نتیجه با مقادیر سی دیزیتال بدست نیامده باشد. در تاکیکاردیهای توأم با سندروم ولف - پارکینسون - وايت (W. P. W.) بعنوان پیش گیری و هم درمانی مؤثر بوده است.

در آریتمی‌های توأم با اනفارکتوس حاد میوکارد معمولاً کمک زیادی نمی‌کند و استعمال آن بطور معمول توصیه نمی‌شود.

در بیماران مبتلی به آترواسکلوز عروق کرنر که میزان کار و حرکت آنها بعلت حملات آنژین صدری محدود شده است باعث افزایش تحمیل بیمار نسبت به کار و حرکت خواهد شد و این تأثیر از راه

REFERENCES:

- 1- Dale, H.H. On some physio'gical 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.:Lóng-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.hytmias. Brit. Med. J. 4:508,1967
- 11- MacAlpin, R.N. Et. Al.: Effect of beta - adrenergic blocking agent (Nethalide) and nitroglycerin on the exercise tolerance in angina pectoris. Circ., 31: 869, 1965.
- 12Gillam, P.M.S. and Prichard, B.N.C.: Propranolol in the therapy of angina pectoris. Amer. J.Cardiol. 18: 366, 1966.
- 13- Sowton, E., and Hamer, J.: Hemodynamic changes after beta - adrenergic blockade. Amer. J. Cardiol. 18: 317, 1966.
- 14- Richards, F.A. Proprano'lol 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.