

موقعیت کنونی داروهای مسدود کننده گیرنده های آدرنژیک

* دکتر جمال صادقی میبدی - ** دکتر مهدی سلیمی

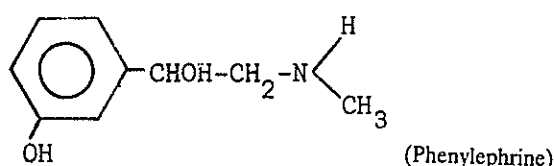
رابطه بین گیرنده و واسطه شیمیائی محرک آن (Agonist) و تحریک آنزیم آدنیل سیکلاز که منجر به تشکیل آدنوزین مونوفسفات حلقوی (C-AMP) در درون سلول میشود در مقاله دیگری شرح داده شده است (۶).
جوابهای مهم قلبی عروقی حاصل از تحریک گیرنده های آدرنژیک عبارتند از: ۱- افزایش تعداد ضربانات قلب از منشاء گره سینوسی (Positive Chronotropic Action). ۲- افزایش نیروی انقباضی عضله قلب (Positive Inotropic Action). ۳- افزایش سرعت هدایت در داخل گره دهلیزی بطنی (A-V node).
۴- انقباض عروقی تقریباً در همه بسترهای عروقی و بالاخره ۵- انبساط بستر عروق مغزی عضلات. بر رویهم اثر انقباض عروقی حاصل با واسطه تحریک گیرنده های آلفا است ولی اثرات تحریک قلبی و اتساع عروقی مدیون تحریک گیرنده بتا میباشد.
امروزه با کشف داروهای مسدود کننده بتا و استعمال بالینی این داروها فرضیه دو گانه گیرنده های آدرنژیک (۱) بخوبی پذیرفته شده است.
باید دانست که هرگاه هر دو گیرنده آلفا و بتا را در نظر

مورد استعمال روزافزون داروهای مسدود کننده بتا نظیر پروپرانولول در کلینیک مجدداً توجه عموم را بداروهای آدرنژیک جلب کرده است. در این مقاله ما ابتدا مسئله گیرنده (Receptor) و متضادهای آن در سیستم آدرنژیک را مورد بحث قرار داده و سپس بشرح بیشتر داروهای مسدود کننده بتا خواهیم پرداخت.

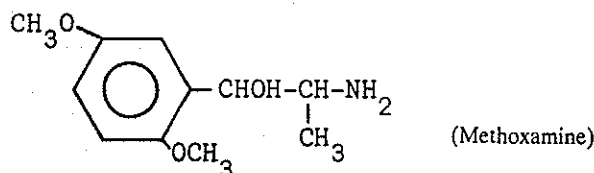
گیرنده آدرنژیک محل تاثیر واسطه شیمیائی رشته های آدرنژیک یعنی نورایی نفرین میباشد. محل این گیرنده روی جدار سلولهای گیرنده مانند سلولهای عضلات صاف و یا غدد مترشحه خارجی میباشد. نیز بر روی این گیرنده های آدرنژیک آدرنالین هم که هرمون اصلی قسمت میانی غده فوق کلیوی میباشد تاثیر میکند. بر روی این گیرنده ها تعداد زیادی داروهای که شباهت ساختمانی با کاتکولامین ها دارند موثر واقع میشوند. برای همه گیرنده های آدرنژیک در بدن رشته عصبی موجود نیست یعنی نمیتوان با تحریک عصب آنها را فعال ساخت، بعنوان مثال گیرنده های آدرنژیک موجود در جدار سلول عضلات صاف عروق مغزی عضلات مخطط فاقد رشته عصبی میباشد.

* گروه فارماکولوژی - دانشکده دامپزشکی - دانشگاه تهران
* گروه فیزیولوژی فارماکولوژی - دانشکده دامپزشکی - دانشگاه تهران

بعنوان مثال در شرایطی که فشار خون بیمار پائین افتاده باشد، رفلکس‌های تحریک سمپاتیک در قلب شدت بکار افتاده‌اند. تحریک عصب واگ در اثر بالا رفتن فشار خون حاصل از فنیلفرین (راه برگشت برادیکاری رفلکس بقلب) ممکن است موجب بلوک موقت در قلب شود و این باعث میشود که بطن‌ها بعلت تحریک شدید سمپاتیک دچار آریتمی بشوند.



اثرات و موارد استعمال متوکسامین (Vasoxyl = Methoxamine) شبیه فنیلفرین میباشد و علاوه بر این لوی‌والکویست (۱) نشان داده‌اند که متوکسامین ممکن است موجب انسداد گیرنده‌های بتای عروقی هم بشود و این اثر حاصل از متوکسامین قبل از اینکه سایر مسددهای گیرنده بتا شناخته شوند توسط ایندو محقق بررسی و یادداشت شده است.

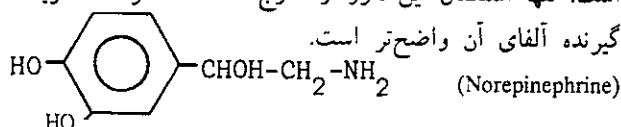


ایزوپرنالین (Isuprel) یک محرک اختصاصی برای گیرنده‌های بتاست. این کاتکولامین موجب افزایش تعداد ضربانات قلب، افزایش نیروی انقباضی و افزایش سرعت هدایت از دهلیز به بطن میشود. نیز دارو موجب اتساع عروق میشود که در عضلات مخطط این اثر شدیدتر و در عروق کلیوی کمتر است. موارد استعمال زیادی در بیماریهای قلبی دارد که در همه موارد اثرات آن رضایتبخش نیست. بعنوان مثال در شوک کاردیوژنیک نوراپی نفرین بهتر است یا ایزوپرنالین؟ هر دو دارو موجب تحریک عضله قلب میشوند. لیکن نوراپی نفرین موجب افزایش در مقاومت عروق محیطی میشود، ولی

داشته باشیم، اپی نفرین قویترین محرکهاست، در اینجا برای کمک به فهم اثرات بالینی، موارد استعمال، تداخل اثر اینداروها با داروهای دیگر و احتیاط‌هایی که بایستی در موقع استعمال آنها بکار بریم شرح مختصر آنها میپردازیم.

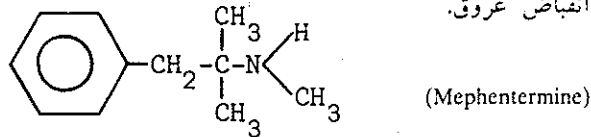
I - داروهای محرک گیرنده‌های آلفا و بتا

نوراپی نفرین (Levarterenol=Levophed) را چنانچه بکار بریم، بیشتر بر روی گیرنده‌های آلفا تاثیر میگذارد و موجب افزایش فشارخون شریانی میشود. مقاومت عروق محیطی و فشارخون دیاستولی افزایش مییابد. فشارخون متوسط افزایش یافته و ایجاد برادیکاردی رفلکس میشود و در عروق جلد انقباض عروقی ایجاد میشود. از شدت گردش خون کلیوی شدت کاسته میشود، که همه این اثرات مدیون تحریک گیرنده‌های آلفاست. معهذا نوراپی نفرین بر روی گیرنده‌های بتا نیز موثر واقع میشود، زیرا بهرحال این ماده واسطه شیمیائی اعصاب آدرنژیک است. تنها استعمال این دارو از خارج است که اثرات تحریک گیرنده آلفای آن واضح‌تر است.

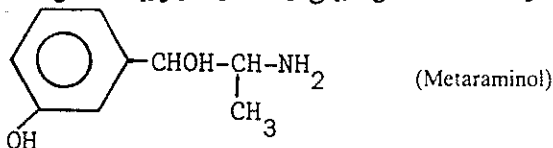


فنیلفرین (Neo-Synephrine) یک محرک گیرنده آلفای اختصاصی است و اثرات قلبی عروقی آن واضح است. تجویز آن از هر راه بقیر از راه خوراکی موجب انقباض عروقی در تمام بدن شده که منجر با افزایش فشارخون شریانی و برادیکاردی رفلکس میشود. اثرات قلبی عروقی حاصل از انفوزیون وریدی ۶ میلیگرم باز نوراپی نفرین محلول در ۵۰۰ میلی‌لیتر دکستروز ۵٪ مساویست با اثرات حاصل از ۱۰ میلیگرم فنیلفرین در همین حجم دکستروز. فنیلفرین را میتوان از راه زیر جلدی، داخل عضلانی و یا داخل ورید بکار برد. ولی نوراپی نفرین را تنها میتوان از راه ورید بکار برد. هرگاه اپی نفرین وارد نسوج اطراف ورید بشود موجب تحریک دائمی گیرنده‌های آلفا و انقباض عروقی حاصل از آن شده که منجر به نکروز نسوج مربوطه و آماس آن ناحیه میشود. این عارضه را میتوان با تجویز داروی مسدود گیرنده آلفا مانند فنتولامین (Regitine) درمان کرد. با مقادیر استعمال معمولی و بالینی آن فنیلفرین فاقد اثری مستقیم بر روی گیرنده‌های آدرنژیک در قلب میباشد و برادیکاری حاصل از فنیلفرین از نوع رفلکسی است که مدیون افزایش فشارخون شریانی حاصل از دارو است. بنابراین چنانچه با تجویز دارو فشارخون شریانی افزایش نیابد برادیکاری نیز نخواهیم داشت. تحت بعضی شرایط ممکن است فنیلفرین در قلب تولید آریتمی نماید.

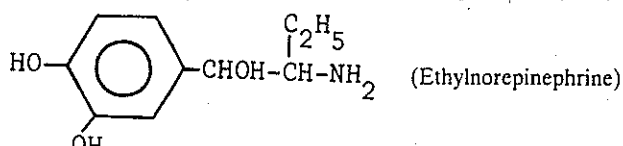
بنابراین برای بروز اثر این دارو بایستی رشته عصبی سالم و دارای ذخیره کاتکولامین باشد قطع مزمن رشته عصبی آدرنژیک، بطریقه جراحی یا شیمیائی موجب از بین رفتن اثر خواهد شد. اثرات حاصل از این دارو عبارتند از تحریک قلب و انقباض عروق.



متآرامینول (Metaraminol = Aramine) هم دارای اثر غیرمستقیم آزاد ساختن نوراپی نفرین و هم اثرات تحریک مستقیم گیرنده‌های آلفا را دارد. نیز وارد گسرانولها شده و ضمن جابجا کردن و آزاد ساختن نوراپی نفرین خود در آنجا ذخیره شده و سپس مانند یک واسطه شیمیائی قلبی از انتهای رشته عصبی آدرنژیک آزاد میشود. تجویز داخل وریدی آن بیشتر از راه افزایش فشار خون شریانی اثراتش ظاهر میشود. معهذاً در صورت تجویز طولانی دارو و سپس قطع ناگهانی آن موجب خواهد شد که عمل طبیعی رشته‌های آدرنژیک مختل شده باشد.

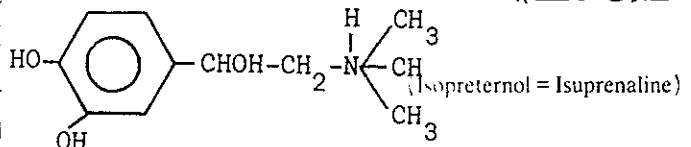


اتیل نوراپی نفرین (Ethylnorepinephrine) یک محرک بتاست که در درمان آستم برونشیک بکار برده میشود. معهذاً اثرات فارماکودینامیک پیچیده‌ای دارد و نمیتوان فهمید چگونه بایستی آنرا در کلینیک بکار برد. در تجربیات روی حیوان تزریق مکرر آن حداقل اثرات مسدود کننده بتا را از خود نشان میدهد و در عین حال دارای اثر تحریک گیرنده آلفا هم هست و بنابراین اثرات زیر از آن دیده میشود: تزریق وریدی اولیه آن موجب کاهش فشار خون شریانی میشود. تکرار این مقدار اثر تضعیفی آن روی فشار خون شریانی از بین رفته و افزایش فشار ایجاد میشود. همین اثرات در موقع درمان با این دارو در بیمارانیکه مبتلا به آستم شدید بوده و با تکرار درمان پیش می‌آید.

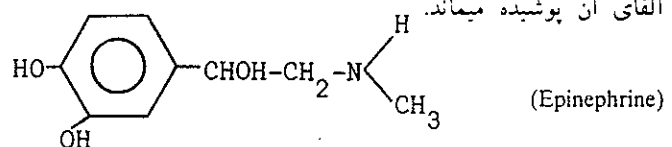


دوپامین (Dopamine = Intropine = Cardiosteril) هم یک داروی پیچیده است. موجب افزایش نیروی انقباضی، افزایش حجم ضربهای و افزایش بازده قلب میشود که از راه تحریک گیرنده‌های بتای قلبی است. با مقادیر زیاد دوپامین افزایش

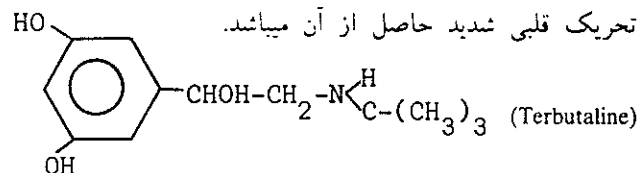
ایزوپرترنول این مقاومت را کم میکند (بعلت اتساع عروق عضلات مخطط).



اپی نفرین دومین محرک گیرنده‌های بتاست. معذالک استعمال آن از این نظر محدود است زیرا بعلت اثر تحریک گیرنده‌های آلفا موجب تنگی رگها میشود. همراه با محلول اغلب داروهای بیحس کننده موضعی یک داروی محرک گیرنده آلفا هم بکار برده میشود که از این نقطه نظر اپی نفرین قویترین است که سپس نوراپی نفرین و فنیلفرین میباشد که متوجه گانگرن حاصل از آن بایستی بود، بخصوص هرگاه تزریق دارو در انتهای انجام میشود (مثلاً اطراف انگشت شصت پا). اپی نفرین بر روی گیرنده‌های بتا نیز موثر است، لیکن این اثر بتای آن تحت اثر آلفای آن پوشیده میماند.



رابطه منحنی مقدار و اثر، بین اثر یک دارو روی گیرنده آدرنژیک و سلول عضو گیرنده همان رسپتور یکی است و این بدان معنی است که میتوان برای هر قسم گیرنده یک محرک اختصاصی داشت. تربوتالین (Terbutaline) یک محرک اختصاصی برای گیرنده‌های بتای عضلات صاف میباشد. هرگاه این دارو در درمان آستم بکار برده شود موثر است و اثرات ناچیزی روی بتای عضله قلب دارا میباشد و اینس بعکس ایزوپرترنول است که اثر درمانی آن در آستم توام با عارضه تحریک قلبی شدید حاصل از آن میباشد.



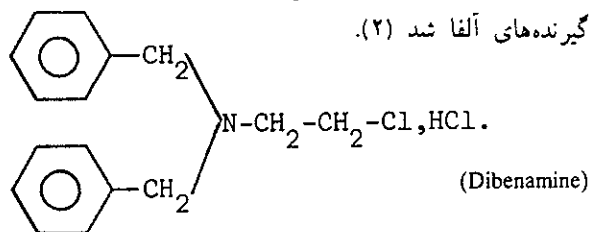
دسته سوم از داروهای محرک آدرنژیک آنهایی هستند که از راه غیرمستقیم اثر میکنند مانند مفتنرین و متآرامینول که یک مولد واسطه شیمیائی قلبی (False-Transmitter) در بدن میباشد و بالاخره محرک‌های نسبی (Partial Agonists) مانند اتیل نوراپی نفرین و داروهائیکه دارای اثراتی مخلوط و مرکب میباشند مانند دوپامین. مفتنرین (Mephentermine = Wyamine) از راه جابجا کردن نوراپی نفرین از داخل گرانولها و هدایت آنها بخارج از رشته عصبی اثرات تحریکی خود را اعمال مینماید.

داروهای مسدود آدرنژیک را بنام عوامل آدرنوسولی تیک هم نامیده‌اند، ولی این اصطلاح بیشتر درباره داروهای بکار میرود که در اعمال بیوسنتز (Biosynthesis)، ذخیره (Storage) و یا آزاد شدن (Release) واسطه‌های شیمیایی آدرنژیک دخالت داشته باشند. اختلاف بین مکانیسم اثر داروها از این نقطه نظر در تقسیم‌بندی دارای اهمیت بالینی زیادی میباشد، بدلیل اینکه عوامل آدرنولیتیک قادر بایجاد یک سمپاتکتومی شیمیایی کامل میباشند و حال اینکه داروهای مسدود، تولید سمپاتکتومی شیمیایی بطور انتخابی میکنند (آلفا یا بتا).

داروهای وجود دارند که گیرنده‌های آلفا را اختصاصاً مسدود میکنند و داروهای که تنها گیرنده بتا را، و نیز دارویی یافته‌اند که بتواند در عین حال هر دو گیرنده را مسدود نماید (در بدن آدرنالین و نورآدرنالین بطور طبیعی آزاد شده و هر دو قسم گیرنده را تحت‌تأثیر خود قرار میدهند)، ولی تاکنون این دارو در کلینیک بکار نرفته است (۵)

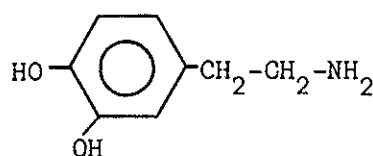
داروهای مسدود گیرنده آلفا: این دسته از داروها را سالهاست که میشناسیم. ابتدا عصاره آکالوئیدهای ارگو را در آزمایشگاه بکار میبردند تا فنومنی را که به معکوس ساختن اثر اپی‌نفرین موسوم است (Epinephrine Reversal) ایجاد کنند. در حالت طبیعی در حیوان بیهوش، اپی‌نفرین موجب افزایش فشارخون شریانی میشود. پس از انسداد گیرنده‌های آلفا اپی‌نفرین موجب کاهش فشارخون شریانی میشود. گرچه در موقع کشف این حقیقت مکانیسم ایجاد آن پوشیده باقی ماند ولی امروزه میدانیم که این اثر تضعف و بائین آورنده فشارخون شریانی حاصل از تزریق اپی‌نفرین پس از انسداد گیرنده‌های آلفا معلول برداشته شدن ماسک از روی اثرات تحریکی حاصل از گیرنده‌های بتای عروقی میباشد که نتیجه آن اتساع عروق و کاهش فشارخون شریانی است.

در سال ۱۹۴۷ دی‌بنامین (Dibenamine) که یک داروی خوبی برای انسداد گیرنده‌های آلفا میباشد توسط نیکرسون (Nikerson) و همکارانش کشف شد که از آن پس این خود محرکی برای بررسی بیشتر روی گیرنده‌های آلفا بود و تحقیقات بعدی باعث کشف داروهای جدید و بهتر برای انسداد گیرنده‌های آلفا شد (۲).



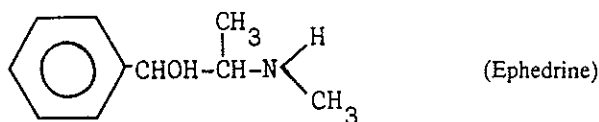
جوابهای حاصل از دستگاه قلب و عروق پس از تجویز

فشارخون شریانی میشود که بعلت تحریک گیرنده‌های الفسای عروقی است. با مقادیر کم و یا متوسط آن دارو موجب افزایش گردش خون کلیوی شده که تأثیر آن از راه تحریک گیرنده‌های مخصوص دوپامین در این عروق میباشد. معهدا دارو با مقادیر زیاد خود موجب انقباض عروق کلیوی خواهد شد. از نقطه نظر بالینی اثرات جانبی و مزاحم دوپامین نظیر همین اثرات حاصل از نوراپی‌نفرین میباشد و این اثرات جانبی نتیجه فعالیت گیرنده‌های آلفای آدرنژیک میباشد (۲).



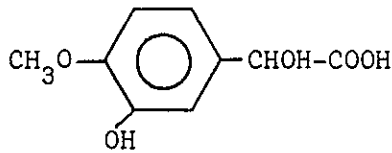
(Dopamine)

افدرین (Ephedrine) یک آمین سمپاتومیمتیک طبیعی از منشاء گیاهی است، بطور وسیعی در پیشگیری و درمان آسم برونشیک بکار میرود. قسمتی از اثرات آن غیرمستقیم و از راه آزاد ساختن کاتکولامین‌ها از وزیکولهای محل ذخیره آنها میباشد. اثرات آن شبیه اثرات جمعی حاصل از اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین است. فقط مدت ادامه اثر آن در بدن طولانی‌تر است. از راه خوراکی موثر است و نیز از سد خونی مغزی عبور کرده وارد سلسله اعصاب مرکزی شده و موجب تحریک این سیستم میشود.



تزریق مکرر آن تاکیفلاکسی میدهد (از اثر آن کاسته میشود). بر حسب وزن اثرات آن صدمدرتبه ضعیفتر است و بنابراین مقدار استعمال آن بیشتر و حدود ۲۵ میلی‌گرم است. افدرین موجب افزایش فشارخون شریانی و تحریک و تاکیکاردی میشود. در استعمال موضعی دارو در چشم میدریاز میدهد.

II - داروهای مسدود آدرنژیک: داروهای هستند که با گیرنده‌های آدرنژیک دارای میل ترکیبی میباشند (Affinity) ولی پس از این ترکیب دارای قدرت بروز اثری (Potency) نمیباشند. بنابراین پس از حضور و ترکیب یک داروی مسدود با گیرنده آدرنژیک (آلفا یا بتا)، دیگر امکان تحریک برای یک داروی محرک و ایجاد جواب برای یک عضو وجود نخواهد داشت زیرا گیرنده قبلاً بوسیله ملکول این داروی مسدود اشغال شده است.



(Vanillylmandelic Acid =VMA)

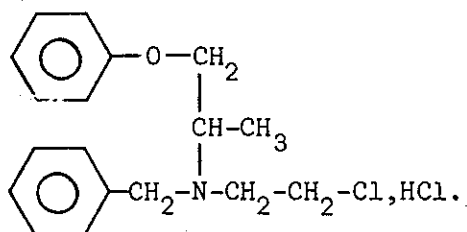
در موقع عمل جراحی برای سرداشتن تومور فنوکروموسیتوم، تجویز یک داروی مسدد گیرنده آلفای کوتاه مدت برای جلوگیری از اثرات مضر آزاد شدن مقادیر زیاد کاتکولامین‌ها که بعلت دستکاری ممکن است در خون آزاد شوند مفید است. در صورت تشخیص تومور فنوکروموسیتوم درمان طبی عبارتست از تجویز یک داروی مسدد گیرنده آلفای طویل الاثر تا بتواند بطور موثر جلوی حملات مستتاب افزایش فشارخون شریانی را بگیرد.

بعضی از انواع بیماریهای عروقی محیطی را میتوان با داروهای مسدد گیرنده آلفا درمان کرد. در بیماری تنگی عروقی از منشاء عصبی (Neurogenic) بسنظر میرسد همراه با انواع بیماریهای عروقی محیطی بوده باشد و این اسپاسم عروقی را میتوان با یک داروی مسدد آلفا تسکین داد ولی متأسفانه اینداروها در همه موارد گردش خون محیطی را بهبود نمی‌بخشند. مورد استعمال سوم این داروها در درمان شوکهای است که همراه با کمبود حجم خون جاری باشد (Hypovolemic Shock). در این شرایط بعلت از دست رفتن خون و کاهش حجم آن بطور رفلکس حداکثر اسپاسم عروقی حاصل شده است. در این شرایط در بسیاری از بسترهای عروقی از جمله در عروق پوست و کلیه‌ها، اساساً منجر به قطع جریان خون شده است. در سایر بسترهای عروقی با وجود ادامه گردش خون ضایعات نسبی پیش می‌آید. بر این اساس مسددهای گیرنده آلفا انقباض رگها را از بین برده و اجازه میدهند تا گردش خون در بافتها برقرار شود و ۳ حالت اتفاق می‌افتد: ۱ - با افزایش بازده قلبی، گردش خون نیز برمیگردد و یا بخصوص در احشاء این گردش افزایش می‌آید. ۲ - گردش خون مجدداً در مواضع نسبی منجر به بهبود تبادلات متابولیک میشود و ۳ - گردش مایعات از فضاهاى بین نسجی بطرف جریان خون حاصل میشود. هرگاه استعمال یک داروی مسدد آلفا در این قبیل شوکها انجام شود بایستی بازده قلبی را هر لحظه در نظر داشت و با تجویز خون، پلاسما و یا جانشین شونده‌های آن حجم خون جاری تامین شود و نکته مهم این است

یک داروی مسدد گیرنده آلفا چیست؟ چنانچه فعالیت گیرنده آدرنرژیک برقرار نشود، جوابی هم از این دارو دیده نخواهد شد. بعنوان مثال چنانچه به شخصی در حالت خوابیده و استراحت یک داروی مسدد آلفا تجویز شود اثر مهم و بارزی بر روی اعمال قلبی و فشارخون او منعکس نخواهد شد ولی بمحض اینکه شخص بخواهد بایستد کاهش فشارخون شریانی و افزایش تعداد ضربانات قلب برایش ایجاد خواهد شد، زیرا خون در اثر قوه جاذبه زمین و وزن مخصوص خود در عروق پاها جمع میشود. کاهش فشار در سینوس کاروتید موجب تحریک رفلکس رشته‌های محرک عروقی از راه مرکز وازوموتور میشود که در حالت طبیعی این رفلکس مانع تجمع خون در انتهای تحتانی میشود ولی با انسداد گیرنده‌های آلفای موجود در شریانین و وریدهای بزرگ و کوچک عروق محیطی این تنگی رگها دیگر امکان‌پذیر نخواهد بود. بنابراین فشارخون شریانی در مغز ناگهان پائینی می‌افتد و منجر به افتادن (Fainting) شخص میشود. راههای آوران این رفلکس به قلب دست‌نخورده باقی است (زیرا گیرنده قلبی این رفلکس گیرنده بتاست) و بنابراین رفلکس ساعت تحریک قلب خواهد شد. نتیجه آن تاکیکاردی شدید و احساس طپش قلب است. بروز این علائم مانع از استعمال مسددهای گیرنده آلفا در درمان افزایش فشارخون شریانی است.

بطور عموم داروهای مسدد گیرنده آلفا دارای سه مورد استعمال قلبی عروقی میباشند که عبارتند از: ۱ - تشخیص و درمان فنوکروموسیتوم (Pheo-Chromocytoma) و بیماریهای از این قبیل. ۲ - درمان تنگی‌های عروق محیطی که در بعضی بیماریها رخ میدهد و ۳ - در درمان شوکهای همراه با کمبود حجم خون (Hypovolemic Shock).

در فنوکروموسیتوم و یا نوروبلاستوم مقادیر زیادی اپی نفرین یا نوراپی نفرین و یا هر دو در جریان خون موجود است. جهت تشخیص افتراقی انواع فشارخون بایستی تومور مولد کاتکولامین را درنظر داشت. استعمال یک داروی مسدد گیرنده آلفای کوتاه مدت جهت تعیین وجود ماده بالای‌برنده فشارخون در رگها منطقی است ولی این تست در مواردی بسیار جوابهای مثبت دروغی میدهد و بنابراین در حال حاضر بهترین تست تعیین مقادیر بیش از حد اسید وانیلیل ماندلیک (VMA = Vanillylmandelic Acid) در ادرار است زیرا محصول نهائی متابولیک کاتکولامین‌ها در ادرار انسان VMA میباشد.

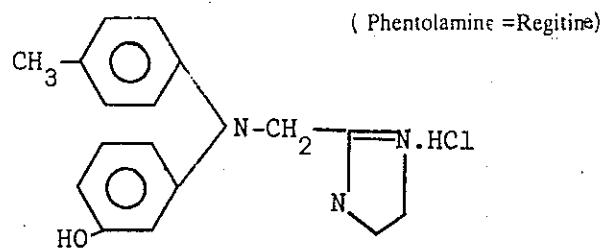


(Phenoxybenzamine=PBZ)

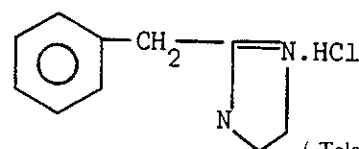
داروهای مسدد گیرنده‌های بتا: تا قبل از شناخته شدن اثرات مسدد گیرنده بتا حاصل از دی‌کلروایزوپرنالین، داروهای ایندستنه ناشناخته بودند (۶). از آنجا که این دارو دارای اثرات محرک نسبی هم هست، تجویز آن موجب تاکیکاردی و اتساع در رگها میشود بنابراین استعمال بالینی آن رواج نیافت. بنا به پیشنهاد بلاک و همکاران سپس داروی مسدد گیرنده بتای دیگری بنام پرونتالول (Pronethalol) در درمان آئزین صدی بکار رفت (۲). این دارو نیز دارای اثر محرک نسبی است و سپس مشاهده شد که در موش دارو و دارای اثر سرطانتزا است. سپس پروپرانولول شناخته شد و جانشین پرونتالول گردید و آنرا در موارد بسیار زیاد در درمان آئزین صدی و افزایش فشارخون شریانی مورد آزمایش قرار دادند. امروز ده سال است که آنرا در کلینیک مصرف میکنند. سپس سایر کارخانجات داروسازی تحقیقات خود را برای یافتن داروهای دیگری با خاصیت انسداد گیرنده بتا دنبال کردند (۳). اثرات قلبی عروقی حاصل از انسداد گیرنده بتا بیشتر در قلب ظاهر میشود و عبارتند از: اولین علامت کاهش تعداد ضربانات قلب حتی در حال استراحت و از بسین رفتن کنترل سمپاتیک از روی قلب. در اینحالت اثر مضعف دارو روی نیروی انقباضی قلب ممکن است قابل اندازه‌گیری نباشد. با افزایش مقدار داروی تجویز شده سرعت هدایت در گره A-V کاهش می‌یابد و مقادیر زیاد قادر به بلوک کامل خواهند بود. در قلب نارسا اثرات حاصل از انسداد گیرنده بتا خیلی بارزتر است. از آنجا که همه انواع آریتمی‌هایی که سرعت برقرار میشوند بنظر میرسد از منشاء سمپاتیک باشند، بنابراین انسداد گیرنده بتا موجب آهسته شدن تعداد ضربانات قلب و کاهش آریتمی خواهد شد و این اثر ممکن است موجب بهبود بازده قلب در عین حال بشود. یکی از مکانیسم‌های جبران‌کننده در قلب نارسا افزایش تنوس سمپاتیک و تاکیکاردی است. انسداد گیرنده بتا با از بین بردن این مکانیسم ممکن است موجب برقراری نارسانی در قلب بطور حاد بشود. بنابراین در بیماران مبتلا به نارسانی قلب که تحت درمان نیستند نایستی از داروهای مسدد گیرنده بتا استفاده

که بازاء هر مقدار فشارخون چنانچه اندکی جریان خون عضوی برقرار باشد بهتر است تا اینکه جریان خون در عضو نباشد ولی فشارخون بالا باشد (Some blood flow at any pressure is better than no blood flow at any pressure)

در استعمال روزمره، سه داروی مسدد گیرنده آلفا در دست است. فتولامین (Regitine) و تولازولین (Priscoline) که از مشتقات امید ازولین‌اند که از نوع رقابتی و کوتاه مدت میباشند ولی اثرات فارماکولوژیک آنها بعلت دارا بودن خواص شبیه هیستامین قدری پیچیده است. اثر تولازولین پیچیده‌تر است، زیرا علاوه بر خاصیت مسدد آلفا و اثرات شبه هیستامین یک داروی محرک گیرنده بتاست و نیز دارای خواص موسکارینی است. خوشبختانه همه این اثرات در بیماریهای عروقی محیطی مورد استفاده و مفید است. فتولامین در تشخیص فئوکروموسیتوم بکار رفته است و نیز در درمان ضایعات نسجی حاصل از انفیلتراسیون نوراپی‌نفرین و دوپامین هم بکار میرود. میتوان در درمان شوکهای همراه با کمبود حجم خون هم بکار برد.



(Phentolamine =Regitine)



(Tolazoline=Priscoline)

فنوکسی‌بنزامین (PBZ) از دسته خردلهای ازت‌دار است. محلول آن در آب موجب حلقوی شدن در قسمت خطی خود شده و تولید یک حلقه فعال ایمنی میکند (Reactive imine ring) که مانند یک ماده الکیلاتور (دهنده یک ریشه متیل) عمل میکند. این واکنش منجر به تغییر در ساختمان شیمیائی گیرنده آلفا و بنابراین انسداد آن میشود و بنابراین یک داروی مسدد آلفای غیر رقابتی است و مدت ادامه اثر آن نیز طولانی است. فنوکسی‌بنزامین را در ضایعات رگهای محیطی و در درمان فئوکروموسیتوم بکار برده‌اند. بطور تجربی از راه داخل ورید جهت کمک بدرمان شوکهای همراه با کمبود حجم خون هم بکار برده‌اند.

دیگر اینکه از نظر فارماکوکینتیک (Pharmacokinetic) پروپرانولول منحصر بفرد است، زیرا از راه خوراکی تمام مقدار داروی تجویز شده در کبد باقی میماند و چیزی از آن وارد گردش خون عمومی بیمار نخواهد شد. این عمل از بیماری به بیمار دیگر ممکن است بیست مرتبه متغیر باشد و بنابراین رابطه بین مقدار داروی تجویز شده و غلظت خونی آن در افراد مختلف خیلی متفاوت خواهد بود. بنابراین برای ایجاد یک غلظت خونی مناسب ممکن است مجبور شویم مقادیری متفاوت بین چهل تا هشتصد میلیگرم دارو در روز تجویز کنیم. از طرف دیگر باید دانست که اثرات حاصل از تجویز یک مقدار ثابت دارو از راه ورید نزد اکثر افراد یکسان است.

تاثیر پروپرانولول در درمان آنژین صدری از این مشاهدات نیز تأیید شده است که چنانچه بیمار تحت درمان، دارو را ناگهان قطع نماید ممکن است دچار حمله حاد آنژین و حتی انفارکتوس بشود.

باید دانست که پروپرانولول اثر متسع کننده عروقی در قلب ندارد و حتی انسداد گیرنده‌های بتای عروقی در قلب موجب کاهش در گردش خون قلب هم میشود و چنانچه در این موارد کاتکولامین در بدن آزاد شود موجب کاهش بیشتر گردش خون قلب خواهد شد، زیرا اثرات حاصل از تحریک گیرنده‌های آلفای عروقی قلب بدون معارض مانده و تنگی بیشتری را ایجاد خواهند کرد.

از آنجا که پروپرانولول حقیقتاً موجب برادیکاردی میشود، در درمان و پیشگیری تاکیکاردی از منشاء سینوسی فوق‌العاده موثر است. چنانچه دیدیم پروپرانولول موجب کاهش هدایت در گره A-V میشود، بنابراین در موارد فیبریلاسیون دهلیزی و فلوتر آن دارو مفید واقع خواهد شد. معهذاً اولین داروی مفید در این موارد دیژیتالین میباشد.

جواب انواع تاکیک آریتمی بطنی نسبت به پروپرانولول خیلی متفاوت است. چنانچه آریتمی وسیله کاتکولامین‌ها و یا دیژیتالین ایجاد شده باشد به‌داری جواب مساعد میدهند و مهمترین آنها عبارتند از تاکیکاردی حاصل از هیپرتیروئیدسم، فنوکروموسیتوم و با بعضی انواع تاکیکاردی حاصل از داروهای بیهوشی.

پروپرانولول در درمان تنگی آئورت بعلت هیپرتروفی (Hypertrophic Subaortic Stenosis) نیز مفید واقع میشود. در این بیماری هرگونه تحریک قلبی (تجویز ایزوپروترونول) منجر به افزایش فشار درون آئورت و بروز حمله آنژین صدری و یا سنکوپ میشود، در حالیکه پروپرانولول مانع این تحریک میشود و چنین عوارضی پیش نیاید. در بسیاری موارد پروپرانولول جلو

شود و همیشه بایستی قبل از استعمال این داروها به بیمار دیژیتالین داد. از آنجا که داروی بیهوشی مانند اتر موجب تحریک سمپاتیک میشود تجویز پروپرانولول در اینحالت موجب آهسته شدن بیشتر ضربانات قلب، تضعیف عمل میوکارد و کاهش حاد بازده قلب و فشارخون میشود. مسددهای بتا مانع اثر اتساع‌دهنده اپی‌نفرین و ایزوپروترونول در روی عروق عضلات مخطط و کروتر قلب میشوند. ولی باید دانست که قطر عروق قلب و گردش خون آن بیشتر وسیله متابولیت‌های عضله قلب تنظیم میشوند و کمتر تحت کنترل عصبی میباشند (۳).

اثرات مسددهای بتا روی عروق محیطی بطور عموم عبارتست از افزایش مقاومت در آنها. ولی در اغلب موارد خیلی مشهود نیست، معهذاً چنانچه اختلالی در گردش خون محیطی پیش آید، انسداد گیرنده بتا آنرا بدتر خواهد ساخت.

امروزه حداقل دو قسم گیرنده بتا در بدن میشناسیم: اول گیرنده‌های بتایک (B₁) که در قلب هستند و دوم بتا دو (B₂) که بر روی عضلات صاف جدار عروق و بسروتنش‌ها قرار دارند، بنابراین داروهای مسدد بتا را هم باین دو دسته تقسیم‌بندی کرده‌اند، و این بدانجهت است که آنها روی یک قسم از ایندو و گیرنده بهتر اثر میکنند ولی شاید هنوز این تقسیم‌بندی کامل نباشد.

چنانچه خواهیم دید اهمیت تجربی و آزمایشگاهی آن شاید بیش از اهمیت بالینی آن بوده باشد. تاکنون در آمریکا فقط پروپرانولول را در کلینیک در این موارد بکار میبرند: در درمان تاکیک آریتمی، بیماریهای قلبی انسدادی، آنژین صدری و افزایش فشارخون شریانی. لیکن در انگلستان و سایر کشورهای اروپائی حداقل هفت قسم دیگر از داروهای مسدد بتا را تاکنون مورد بررسی قرار داده‌اند و سایر موارد استعمالی که تاکنون مشخص شده‌اند عبارتند از درمان: میگرن، لرزش‌های عصبی، اضطراب، شیذوفرنی و انفارکتوس میوکارد.

با وجود اینکه از سال ۱۹۶۵ تاکنون پروپرانولول را در درمان آنژین صدری بکار میبرند و با وجود اینکه دارو موجب کاهش کار قلب در موقع ورزش و کارهای بدنی میشود و موجب بهبود تست تحمل ورزش میشود و نیز میتوان از میزان نیتروگلیسرین که بیمار مصرف میکرده است کاست، لیکن هنوز مکانیسم صحیح این اثرات مفید حاصل از دارو در قلب شناخته نشده است. گزارش‌هایی نیز در دست است که پروپرانولول در درمان آنژین صدری موثر نبوده است (۴). ولی مقادیری از دارو که در این تجربیات بکار رفته است خیلی کم بوده است.

چنین جوابهای قلبی در برابر فعالیت بدنی و ورزش را هم میگیرد.

سایر موارد استعمال پروپرانولول: پروپرانولول یک داروی مطمئن و موثر در درمان افزایش فشارخون شریانی است. چنانچه دارو توام با دیورتیکهای تیازیدی مصرف شود، موجب کاهش فشارخون دیاستولی در اکثر بیماران مبتلا به افزایش فشارخون شریانی اصلی (Essential Hypertension) میشود. این دارو دارای مزایای قابل ملاحظه‌ای نسبت به سایر داروهای موثر در درمان فشارخون شریانی میباشد: دارو موجب سقوط فشارخون وضعیتی و پس از تمرین‌های بدنی نمیشود، نیز فشارخون را در حالت خوابیده هم کاهش میدهد. تا بحال ثابت نشده است که پروپرانولول تاثیر سوئی بر روی طول عمر داشته باشد.

از مسددهای گیرنده بتا در درمان انفارکتوس میوکارد هم استفاده شده است. علاوه بر کنترل آریتمی، گفته میشود که پروپرانولول موجب بهبود اکسیژناسیون عضله قلب هم شده است. مکانیسم تاثیر اخیر آن کاهش نیاز عضله قلب باکسیژن از راه کاهش تعداد ضربانات و نیروی انقباضی عضله قلب میباشد. شاید پروپرانولول مانع تجدید انفارکتوس هم بشود. مواظبت دقیق لازم است تا در درمان انفارکتوس دارو موجب تضعیف بیش از حد در عضله قلب نشود (۴). نشان داده شده است که پروپرانولول در درمان هیجانان (Anxiety) نیز موثر است. مکانیسم تاثیر آن کاهش جواب نسبت به افزایش فشارخون در محیط است. از بین بردن این تاثیر محیطی حاصل از اضطراب بنظر میرسد تداخل میکند با مکانیسم فیدبک مثبت حاصل از آن. اثر مفید دارو در درمان الکلیسم حاد و یا مزمن بنظر میرسد از همین راه بوده باشد. قدرت پروپرانولول در کنترل سردردهای میگرنی یک کشف خیلی جالب بود. ابتدا مشاهده شد که بیمارانی که بعلت بیماری آرتیزین صدری و یا افزایش فشارخون شریانی تحت درمان با پروپرانولول بوده‌اند، سردردهای میگرنی ایشان نیز بهبود یافته است. مطالعات بعدی تاثیر پروپرانولول را در موارد زیادی از میگرن ثابت کرد و مکانیسم تاثیر آن تاکنون کاملاً ناشناخته مانده است. اثر جالب توجه دیگر حاصل از پروپرانولول کنترل لرزش‌های خودبخودی است (Essential Tremor) و بنظر میرسد که محل تاثیر آن در محیط و در محل اتصال عصب به عضله مخطط بوده باشد (Neuromuscular Junction) زیرا تجویز داروی محرک گیرنده‌های بتا دو بنام تربوتالین (Terbutaline) در بعضی بیماران تولید این قسم لرزش را میکند و با پروپرانولول هم قابل

پیش‌گیری است. انسداد گیرنده بتا جلو لرزش موجود در بیمار مبتلا به پارکینسون را نمیگیرد.

انواع دیگر داروهای مسدد گیرنده بتا: در کشورهای اروپائی حداقل ۷ قسم داروی مسدد بتای دیگر را در کلینیک بکار برده‌اند. تعدادی دیگر نیز در دست آزمایش است تا اساس موارد استعمال بالینی آنجا بهتر روشن شود (۴).

بعضی از مسددهای بتا در عین حال خاصیت تحریک گیرنده مزبور را هم دارند و بنام محرکهای نسبی نامیده میشوند (Partial Agonists) بدینمعنی که فعالیت ذاتی در تحریک گیرنده بتا در ضمن انسداد آن نیز دارند (Intrinsic=ISA Sympathomimetic Action). تجویز اولیه دارو موجب تکیکاردی و کاهش فشارخون شریانی میشود ولی از این خاصیت دارو در کلینیک استفاده‌ای نمیتوان کرد. زیرا این خاصیت مانع افزایش مقاومت راههای هوایی در مبتلایان به بیماری اسم نمیشود و نیز جلو بروز نارسائی قلبی حاصل از مقادیر زیاد این داروها را نخواهد گرفت. در تجربیات روی حیوان نشان داده شده است که پس از تجویز چند مقدار دارو پشت سرهم این اثر تحریکی دارو روی گیرنده از بین میرود.

بعضی از داروهای مسدد گیرنده بتا از جمله پروپرانولول خاصیت بیحس‌کننده موضعی دارند که بنامهای خواص تثبیت پتانسیل غشاء (Membrane Stabilizing Action=MSA) و یا خاصیت شبه‌کینیدین (Quinidin-Like Action) و یا خاصیت غیر اختصاصی تضعیف میوکارد حاصل از دارو (Nonspecific Myocardial Depressant Effect) نامیده شده است. این اثر در درمان آریتمی دارای مفهومی است ولی غلظتی از دارو که لازم است تا چنین اثری را از خود ظاهر سازد حدود ۱۰۰-۵۰ مرتبه بیش از مقداری است که برای انسداد گیرنده بتا در کلینیک لازم میباشد. بعضی مسددهای گیرنده بتا دارای اثر اختصاصی بر روی قلب میباشند و بهمین جهت بود که گیرنده‌های بتا را به دو نوع تقسیم‌بندی کردند. ولی در بررسی‌های وسیعی که بر روی انواع داروهای محرک (Agonists) و داروهای مسدد بتا (B-Blocking Agents) انجام شد تفسیر دیگری بمیان آمد: هر زوج گیرنده (Receptor-Effector Pair) دارای نسبت مقدار-اثر واحدی (Unique dose-response ratio) برای هر محرک و یا مسدد میباشد که برای اپزوپروتونول و پروپرانولول تمام این نسبت‌ها یکسان‌اند. این دو دارو بر روی انواع گیرنده‌های بتا یکسان عمل میکنند. پراکتولول (Practolol) و آتنولول (Atenolol) حداقل دارای دو نسبت متفاوت میباشند. گیرنده‌های قلبی با

به کاهش میزان قندخون دارد که در مورد بیماران مبتلا به ضایعات عروقی و یا مبتلایان بدیابت که تحت رژیم میباشند باید مراقبت بیشتری بعمل آید.

مانند سایر داروهائی که جدیداً شناخته شده‌اند، داروهای مسدد بتا دارای اثرات جانبی نامطلوب دیگری میباشند که رابطه‌ای با اثر اختصاصی فارماکودینامیک آنها ندارد. این اثرات برای پروپرانولول عبارتند از: تضعیف سلسله اعصاب مرکزی، تهوع، استفراغ، اختلال در فرمول خون و آلپسی قابل برگشت. پراکتولول دارای یک اثر جانبی واحد میباشد و آن پس از درمان بمدت طولانی است که در عده‌ای از بیماران یک سندرم چشمی - پوستی (Cutaneous = Occulo) ظاهر میشود. این عوارض عبارتند از: تغییرات چشمی، ورم گوش میانی و پریتونیت اسکروزانت. تاکنون از سایر داروهای مسدد بتا چنین اثراتی مشاهده نشده است.

خلاصه و نتیجه

گیرنده‌های آلفای قلبی عروقی موجب تنگی رگها و گیرنده‌های بتای قلبی عروقی موجب گشادی رگها و تحریک عمل قلب میشوند. همه رگهای بدن دارای هر دو گیرنده آلفا و بتا میباشند. در بعضی از بسترها، مثلا در پوست و کلیه‌ها تفوق با گیرنده‌های آلفاست. در بعضی بسترهای عروقی مانند عروق مغذی عضلات مخطط تفوق با گیرنده بتاست. در سایر مسیرهای عروقی، مانند رگهای قلب، احشاء و نسوج همیشه هر دو گیرنده فعالیت دارند.

اثرات قلبی عروقی محرک‌های آدرنژیک بستگی به نوع گیرنده‌ای دارد که بر روی آن تاثیر میکنند. فنیلفرین محرک اختصاصی آلفاست و ایزوپروتینول محرک اختصاصی بتاست. اپی نفرین و نوراپی نفرین بر روی هر دو قسم گیرنده موثر واقع میشوند.

ارزش حقیقی دانستن خواص اختصاصی یک دارو در برابر یک گیرنده این است که میتوان اثرات جانبی آنرا را براحتی پیش‌بینی کرد. بعنوان مثال محرک‌های آدرنژیک در قلب دارای خواص ضد آسم هم میباشند، بنابراین داروهای آدرنژیک موثر در درمان آسم قادر به تحریک بیش از حد در قلب خواهند بود.

در آینده، داروهای محرک آدرنژیک را خواهیم داشت که نه تنها مخصوص تحریک یک نوع گیرنده باشند، بلکه اثر اختصاصیشان بیشتر در یک بافت بخصوص باشد. چنانچه اولین آنها امروزه داروئی است بنام تربوتالین (Terbutaline) و دیگری شبیه بآن بنام سالبوتامول (Salbutamol).

برای هر کدام از گیرنده‌ها مسددهای اختصاصی

مقادیر کم این دو دارو مسدود میشوند، در حالیکه گیرنده‌های بتای برونش با مقادیری زیادتر مسدود میشوند. اهمیت این نظریه در این است که در استعمال بالینی، مقادیر استعمال ممکن است آنقدر زیاد باشد که اثر انتخابی دارو بر روی قلب شناخته نشود.

بعضی از مسددهای بتا از جمله پروپرانولول موجب کاهش فعالیت رنین در پلاسما میشوند. شاید مکانیسم اثر پائین آورنده فشارخون حاصل از این راه هم بوده باشد. فعالیت رنین در پلاسما بایستی با میزان دفع سدیم رابطه داشته باشد تا موجب ضریب فعالیت مخصوص آن بوده باشد. بعضی از مسددهای بتا اثر واضحی روی فعالیت رنین پلاسما ندارند، لیکن این اثر در انواع مسددهای بتا هنوز کاملا مورد بررسی قرار نگرفته است.

بعضی داروهای مسدد بتا از جمله پروپرانولول وارد در سلسله اعصاب مرکزی میشوند. این داروها موجب کاهش فعالیت سیستم سمپاتیک خواهند شد و این مکانیسم را نیز یکی از راههای تاثیر دارو در درمان افزایش فشارخون شریانی دانسته‌اند. تا آنجا که مشخص شده است همه انواع مسددهای بتا ارزش بالینی مساوی دارند. تنها اختلاف آنها در مقدار استعمال است و همه آنها در درمان آنژین صدری، فشارخون شریانی، میگرن، آریتمی و غیره موثر واقع میشوند.

اثرات جانبی: اغلب اثرات جانبی پروپرانولول بسبب انسداد گیرنده بتا میباشند. از این اثرات جانبی مزاحم، افزایش مقاومت راههای هوایی نزد مبتلایان به بیماری آسم میباشند. حتی داروهائی که دارای اثر اختصاصی روی قلب باشد دارای چنین اثر جانبی روی برونش‌ها میباشند، گویانکه مقادیر زیادتر دارو لازم است تا چنین اثری از آن ظاهر شود.

بهر منظور قلبی عروقی که دارو استعمال شود، تجویز اولین مقدار دارو خطرات بیشتری در بر دارد. زیرا این مقدار دارو موجب انسداد تعدادی ناشناخته از گیرنده‌های بتا خواهد شد که در مسیر ناشناخته فعالیت آدرنژیک رخ میدهد و این ممکن است موجب حذف تمام اثرات مثبت از روی قلب شده منجر به نارسائی حاد قلب بشود. بنابراین مقدار تجویز در اولین دفعه بایستی خیلی کم باشد. پس از شروع درمان، میتوان بتدریج بر مقدار تجویز افزود و این افزایش مقدار میتواند تا ۲۵ درصد باشد.

آهسته شدن ضربانات قلب نیز ممکن است از عوارض این داروها باشد، معهذاً کاهش تعداد ضربانات تا ۵۰ در دقیقه و یا بیشتر باعث نمیشود که درمان را قطع کنیم مگر آنکه این برادیکاردی دارای اثرات سوئی بر روی گردش خون باشد. پروپرانولول موجب افزایش مقاومت عروق محیطی شده و تمایل

در گردش خون موجود بوده است این جواب انقباض عروقی خیلی واضح نخواهد بود. داروهای مسدود کننده بتا در درمان بیماریهای قلبی با ارزشند. در انواع آریتمیهای سریع موثراند. توام با نیتروگلیسرین درمان انتخابی در آنژین صدری میباشد. در درمان افزایش فشارخون شریانی نیز داروهای مسدود بتا یک درمان انتخابی هستند. در درمان میگرن مسدودهای بتا مانند سایر داروهای موثر در این بیماری میباشد. مطالعات بیشتری لازم است تا تاثیر دارو را در درمان اضطراب تأیید نماید و بدون شک موارد استعمال دیگری نیز برای آنها پیدا خواهد شد.

(Antagonist) نیز در دست است. این داروهای مسدود مانع بزوز اثر حاصل از تزریق داروهای محرک مربوطه (Agonists) و یا نوراپی نفرین آزاد شده از رشتههای عصبی میشوند. جواب قلبی عروقی اساسی حاصل از انسداد گیرندههای آلفا، کاهش فشارخون و وضعیتی است که موجب تاکیکاردی رفلکس هم میشود. هرگاه تنگی رگها از منشاء عصبی نیز در کار باشد موجب رفع آن خواهد شد.

جواب قلبی عروقی اساسی حاصل از انسداد گیرندههای بتا عبارتست از آهسته شدن ضربانات قلب. هرگاه آریتمی سریعی در کار باشد آنها آهسته خواهد شد. انسداد گیرنده بتا موجب افزایش مقاومت عروقی محیطی میشود. ولی هرگاه قبلاً اختلالی

References

1. Ahlquist, R.P.,
A study of the adrenotropic receptors.
Am. J. Physiol. 153:586-600, 1948.
2. Ahlquist, R.P.,
Present state of alpha and beta adrenergic drugs I. The adrenergic receptor.
Am. Heart. J. 22:661-664, 1976.
3. Ahlquist, R.P.,
Present state of alpha and beta adrenergic drugs II. The adrenergic blocking agents.
Am. Heart. j. 22:804-807, 1976.
4. Ahlquist, R.P.,
Present state of alpha and beta adrenergic drugs III. Beta blocking agents.
Am. Heart, j. 93:117-120, 1977.
5. Britain, R.T. and Levy, G.P.,
A review of the animal pharmacology of labetalol, a combined alpha-and beta-adrenoceptor blocking drug.
Br. j. Clin. Pharmac. Supplement, 681-694, 1976.

۶. صادقی - ج

موارد استعمال درمانی داروهای مسدود کننده بتای سیستم آدرنژیک.

مجله نظامی پزشکی ایران - سال چهارم - شماره ۴ - صفحه

۳۲۸ - ۳۱۸ سال ۱۳۵۴