

## کاتکولامین‌ها و وقفه دهنده‌های آنها موارد استفاده درمانی بتا آدرنولیتیک‌ها در بیماریهای قلب

دکتر محمود لسانی \*

خلاصه - در این مقاله درباره پیدایش و سنتز و متابولیسم کاتکولامین‌ها و اثر آنها در روی مصرف اکسیژن و ریتم و کار قلب بحث شده است و سپس مواد ضد کاتکولامینی و انواع موجود آنها مورد مطالعه قرار گرفته است و در پایان اثر درمان کننده بتا آدرنولیتیک و موارد استفاده آنها در بیماریهای قلبی مثل آنژین صدری و اریتمی و مکانیسم و راه تأثیر آنها شرح داده شده است .

**تاریخچه :** موادی که امروز بنام کاتکولامین شناخته شده‌اند در سه مرحله تحقیقاتی پا به عرصه وجود گذارده‌اند . مرحله اول عبارت بود از کشف اثر تحریکی سیستم سمپاتییک که : میدریاز - تاکیکاردی - افزایش فشار خون شریانی - فلج روده‌ها و بالاخره گشاد شدن برونشها را موجب میگردند .  
مرحله دوم کشف Vulpian بود که نشان داد مدولوسورنال بوسیله کلرور - فریک سبزرنگ میشود و املاح کروم را شدیداً جذب میکند و وجود ماده‌ای رنگ پذیر در مدولوسورنال را پیش بینی کرد و آنرا کرومافین نامید .

\* گروه بیماریهای داخلی دانشکده پزشکی - دانشگاه تهران

مرحله سوم اکتشافات سهم Olivier و Schafer بود و این دو محقق نشان دادند که مدولوسورنال دارای اثراتی شبیه سیستم سمپاتیک است. در سال ۱۹۰۱ آدرنالین بوسیله Takamine از سورنال جدا گردید. در سال ۱۹۲۱ Loewi نشان داد که ماده ای از سیستم سمپاتیک جدا میشود که اثر تند کننده ضربان قلب را دارد و بعد از کشف این دانشمند بود که پنس ارتباطی بین سیستم سمپاتیک و مدولوسورنال برقرار گردید.

### « کاته کولاسین ها »

تعریف - برای کاته کولاسین ها تعریف جامع و دنیا پسند نشده است. ابتدا آدرنالین و سپس نورآدرنالین و بعداً نیز دوپامین را کاته کولاسین نامیدند. اما از نظر شیمیائی میتوان یک نوع تعریف برای آنها در نظر گرفت. از نظر شیمیائی تمام اجسامیکه دارای یک هسته بنزنی حاوی دو عامل فنولی (کاته کول) و نیز دارای یک رشته جانبی حاوی یک عامل امین آزاد و یا غیرآزاد بدون عامل کاربوکسیلی هستند بنام کوته کولاسین نامیده میشوند.

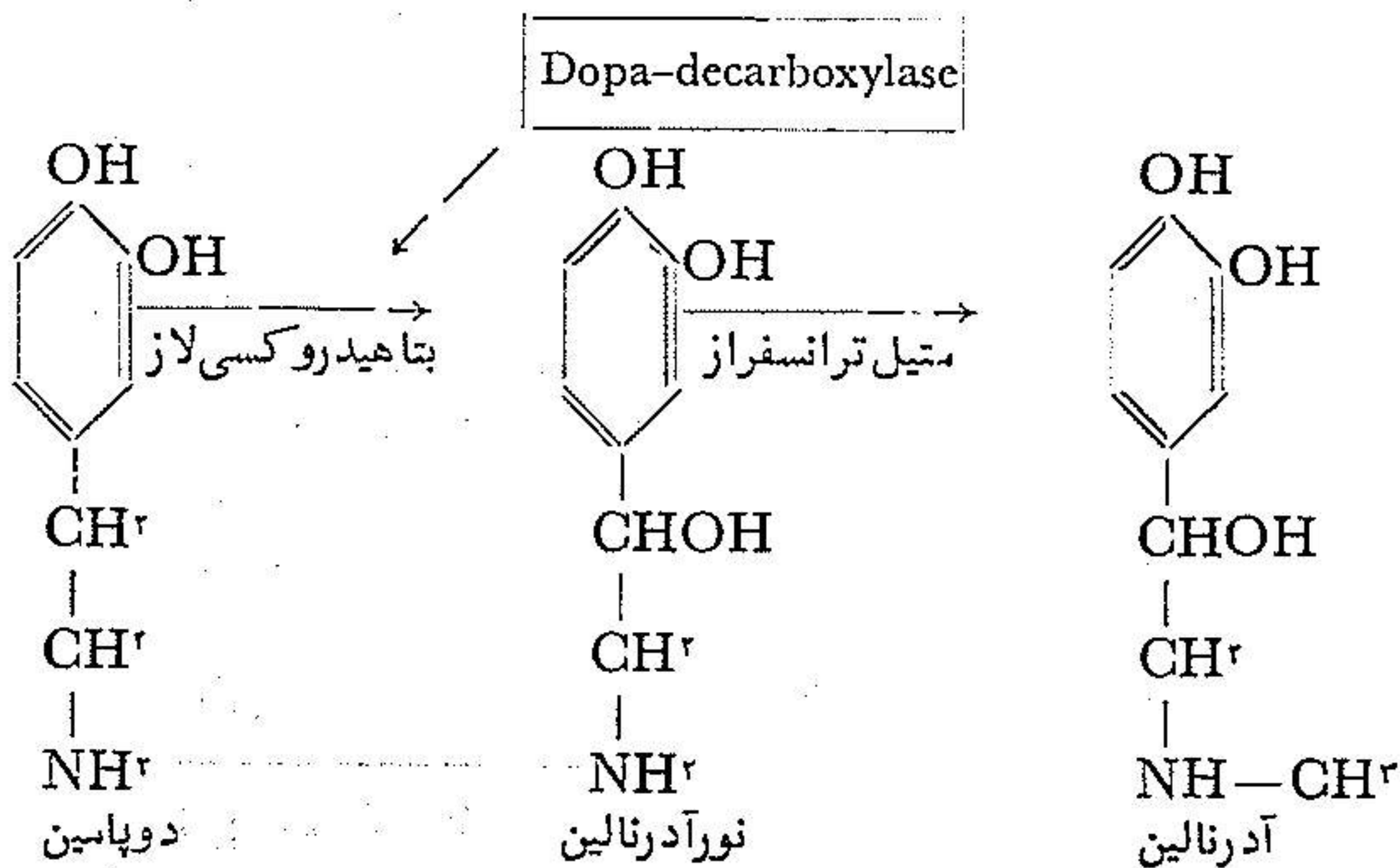
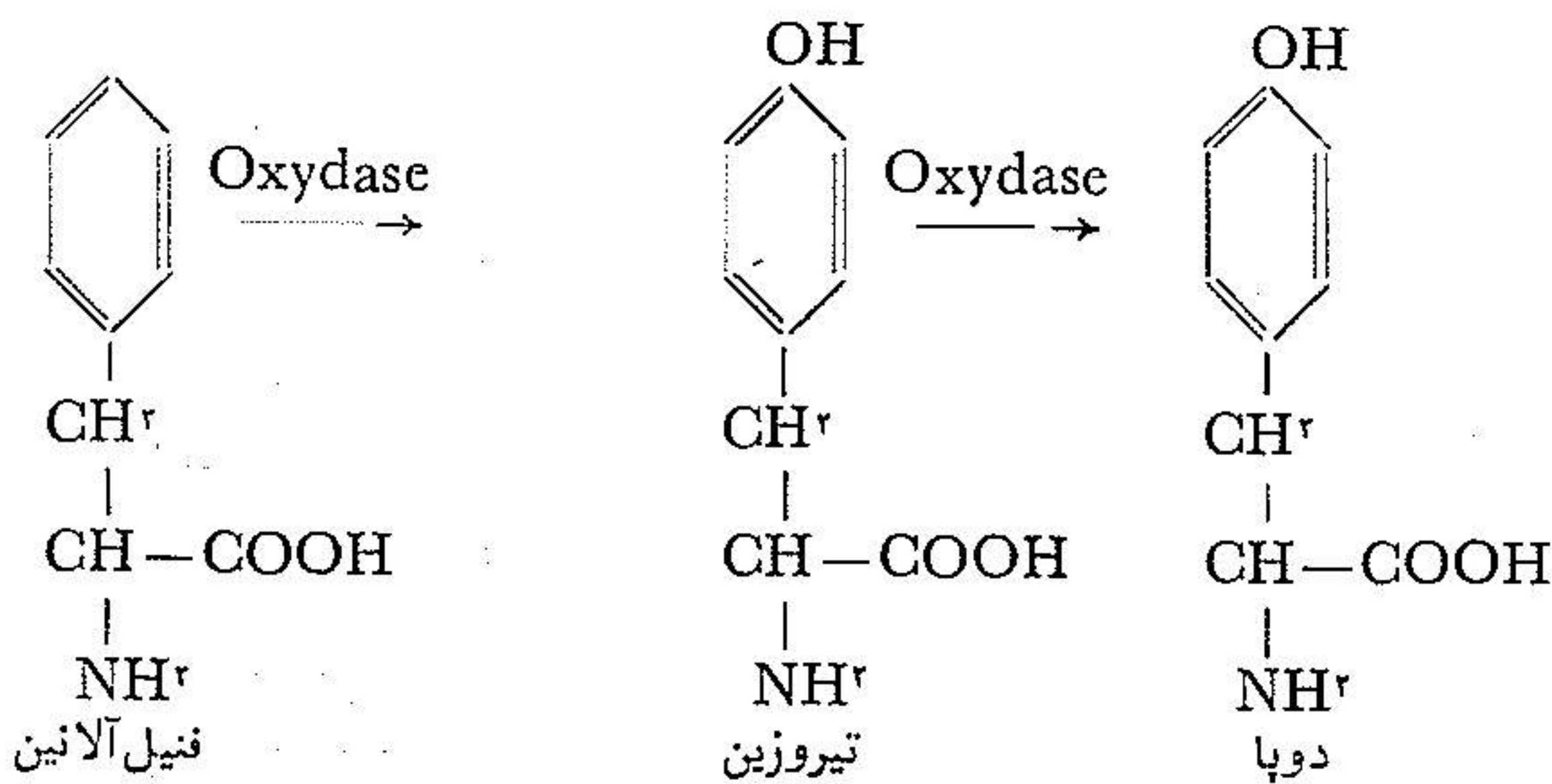
مطابق تعریف بالا تمام کاته کولاسین هائیکه تا بحال شناخته شده اند در زیر

نام میبریم :

- ۱ - نورآدرنالین یا نور اپی نفرین
- ۲ - آدرنالین یا اپی نفرین
- ۳ - دوپامین یا هیدروکسی تیرامین
- ۴ - نورمتادرنالین
- ۵ - متادرنالین
- ۶ - متاوکسی دوپامین
- ۷ - N - استیل دوپامین

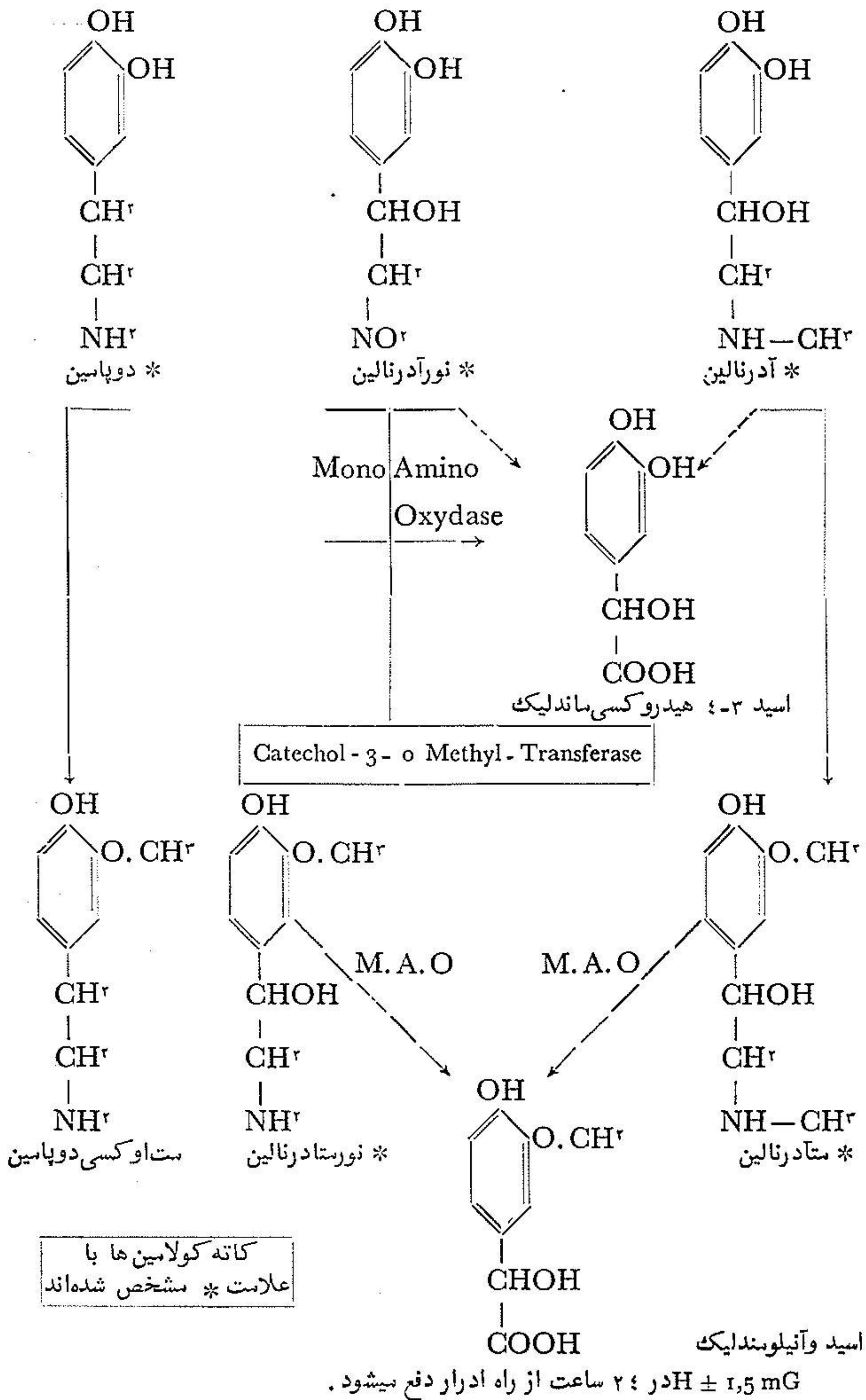
اغلب این ماده دفع شده اخیر است که در ادرار اندازه گیری میشود و مقدار آن بین ۳ تا ۶ میلی گرم در ادرار ۲۴ ساعت است. تصویر شماره ۲ کاتابولیسیم و دفع آدرنالین و نورآدرنالین را بطور خیلی خلاصه نشان میدهد.

( تصویر شماره ۱ )



سنتز کاتاکولامینها

تصویر شماره ۲ - « کاتابولیسم کاته کولامین ها »



هسته آریل یا کربوکسی ستیل چسبیده است و این هسته است که قسمت مؤثر ماده را تشکیل میدهد. مهمترین مهارکننده‌های بتا عبارتند از:

۱ - دی کلروایزوپرنالین (۱۰)

۲ - پرونتالول (۲)

۳ - INPEA

۴ - پروپرانولول (۳)

و چند نوع شیمیائی دیگر که در جدول شماره ۲ آورده شده‌اند.

### I - مهارکننده‌های بتا و قلب - کروئوتروپیسیم :

مهارکننده‌های بتا اثر کروئوتروپیسیم مثبت کوتاه کولامین‌ها را متوقف می‌سازند و این خود دلیل دیگری است بر صحت نظر آلکیست نسبت به اثر کوتاه کولامین‌ها در روی قلب (۱) بعلاوه این سواد اثر مستقیم در روی ریتم قلب دارند. معمولاً با مقدار کم اثر تحریکی بتا دارند و با مقدار کمی اثر متوقف کننده و ضعیف کننده بیجا می‌گذارند.

A - مهارکننده‌ها با اثر کروئوتروپ مثبت کوتاه کولامین‌ها (بتا یک):

مهارکننده‌های بتا اعمال زیر را انجام می‌دهند :

۱ - عمل کروئوتروپ مثبت کوتاه کولامین‌ها را مهار می‌کنند.

۲ - اثر تحریک الکتریکی گانگلیون استلر را خنثی می‌سازند.

۳ - اثرات کروئوتروپ مثبت آدرنالین، نورآدرنالین و ایزوپرنالین را کم کرده

و یا بکلی از بین می‌برند.

مکانیسم عمل - تجربیات و مطالعات متعدد و مفصل در روی حیوانات نشان داده

است که این سواد بخصوص پروپرانولول در روی رشته عضلانی قلب اثر کرده و مانند یک

بی‌حس کننده موضعی اثر عضله را نسبت به کوتاه کولامین بی تفاوت می‌کند و نشان

داده اند که کاته کولامین ها در مقابل سهار کننده در بدن حیوان غلظت خود را بالا میبرند ولی با وجود این رسپتور اثر تحریکی در حضور سهار کننده از خود نشان نمی دهد. اثر سهار کننده این اجسام نسبت به کاته کولامین ها اختصاصی است. این مواد نمی توانند اثر کرونوتروپ مثبت تئوفیلین و یا مواد دیگر را خنثی سازند. ایزومرلوژی این مواد چهل تا صد دفعه از ایزومر دکستروژی آنها قوی تر است.

#### B - بتالی تیکک ها و ریتم قلب:

این اجسام بطور کلی اثر کند کننده روی ریتم قلب دارند ولی تمام آنها بیک شکل اثر نمی کنند. بعضی از آنها مثل پروپرانولول با هر مقدار کم و یا زیاد اثر متوقف کننده نشان می دهد ولی برخی دیگر با مقدار کم اثر تحریک کننده و با مقدار توکسیک اثر کند کننده ظاهر می سازند.

اثر سهار کننده آنها نسبت به ریتم قلب بدین طریق است که از تحریک کاته کولامین ها جلوگیری می کنند و تونوس سمپاتیک را پائین می آورند. بطور تجربی در روی حیوانات مختلف آزمایشگاهی نشان داده اند که این اثر بخصوص در سواقی که حیوان عصبانی و ناراحت است بهتر ظاهر می گردد. (۶)

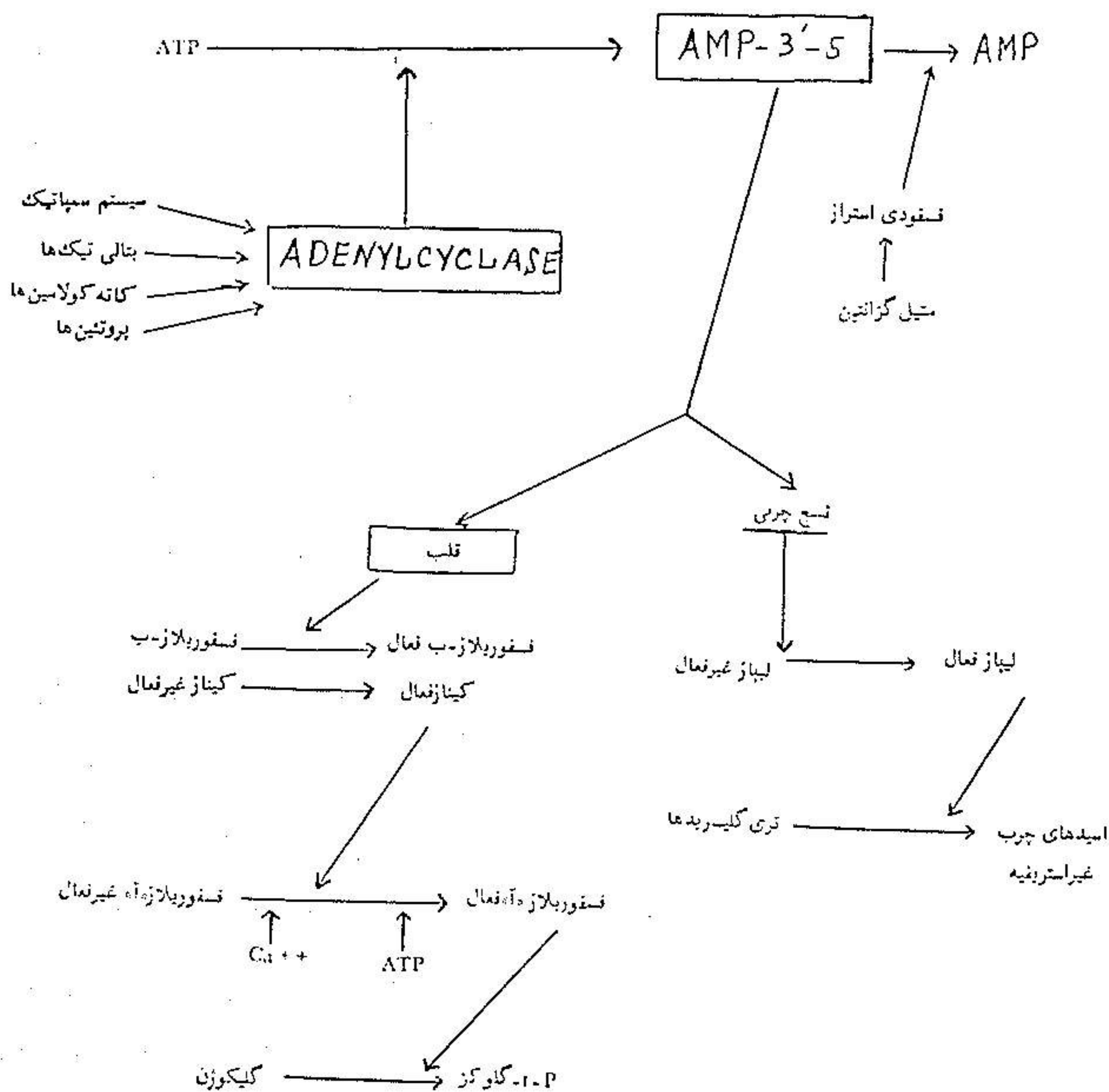
#### II - اینوتروپیسیم:

اثر اینوتروپیسیم یک ماده عبارتست از:

- ۱ - بالا بردن سرعت کوتاه شدن رشته عضلانی قلب در موقع انقباض.
- ۲ - بالا بردن نیروی حداکثر رشته عضلانی قلب و کوتاه کردن زمان لازم برای بدست آوردن نیروی حداکثر. در نتیجه فشار داخل بطنی بالا می رود و عمل خالی شدن بطن بهتر انجام می گیرد. موادی مثل تئوفیلین، کلرور کلسیم، ایزوپرنالین و بالاخره آدرنالین و نور آدرنالین دارای خواص فوق الذکر هستند.

A - بتالیتیکها و اینوتروپیسیم مثبت: مواد بتالی تیکک کاته کولامین ها از اثر

می یابد و به بیان ساده نیروی اکسیداتیف تحت تأثیر کوتاه کولامین در جای غیر مفید و بیهوده هدر میرود و بکار عضله قلب در عین احتیاج مبرم نمیرسد. نتیجه این عمل کمبود اکسیژن برای کار عضله قلب و در واقع ایجاد آپوکسی در عضله قلب است. تحریک سمپاتیك ویا تزریق آدرنالین و نورآدرنالین باعث دو عمل در روی عروق کورونر میگردد: در مرحله اول ایجاد تنگی در عروق میکنند که مربوط به اثر آلفا است ولی در مرحله دوم اثر بتا ظاهر میگردد که طولانی تر از اثر آلفاست و باعث پنهان شدن اثر آلفا میگردد. این واژودیلاتاسیون بدو باعث اثر بتا کوتاه کولامین است که در روی بستر عروق مؤثر میشود و سپس معلول اثری است که روی متابولیسم قلب دارد.



سهارکننده های بتا مصرف اکسیژن را کم میکنند و درضمن از وازودیلاتاسیون کورونر نیز جلوگیری میکنند. مطالعاتی که در روی بتا آدرنولیتیک ها در این مورد شده بسیار است و از جنبه های مختلف از نظر درمانی تحقیق بعمل آمده است. آنچه مسلم شده اینست که، بتا آدرنولی تیک ها دبی اکسیژن قلب را کم میکنند ولی استفاده ای که برای درمان آنژین صدری، از این مواد میشود از راه کم کردن دبی کورونر نیست بلکه از طریق پائین آوردن کار قلب است، زیرا این داروها نسبت دبی کورونر به کار قلب را افزایش میدهند (دبی کورونر) <sup>کار قلب</sup> چه در نتیجه احتیاج سیو کارد بمصرف اکسیژن کمتر و با کار قلب متناسب میگردد و سیو کارد در شرایط مساعد و خوب قرار میگیرد.

#### V - در موتروپ مثبت - پدیده هدایت قلبی :

یکی از محققین بنام روز (Rose) با بکار گذاشتن یک الکتروود در ناحیه گره کیت و فلاک و یکی هم در مجاور شاخه راست دسته هیس قلب یک سگ ثابت کرد که مواد بتا آدرنولیتیک مثل پروپرانولول با مقدار پنج سیلی گرم برای هر کیلو گرم وزن بدن حیوان هدایت قلبی را کم میکند و همچنین مانع اثر در موتروپ مثبت کاته کولاسین ها مثل آدرنالین و نورآدرنالین میگردد. محققین دیگر نشان داده اند که پروپرانولول در روی قلب سگی که اعصابش قطع گردیده است اثر در موتروپ منفی در حدود ۱۲ درصد دارد (۶).

#### VI - دوران تحریک پذیری قلب: کاته کولاسین ها و نوع اثر متضاد در روی

زمان تحریک پذیری دهلیز قلب دارند، یکی نوع آلفاست که دوران تحریک پذیری را افزایش میدهد و دیگری اثر بتاست که دوران تحریک پذیری را کوتاه میکند. ایزوپرنالین آدرنالین و نورآدرنالین زمان تحریک پذیری را کم میکند.

بتا آدرنولی تیکها مثل پروپرانولول و پرونتالول اثر بتا آدرنولی تیکها را در روی دوران تحریک پذیری خنثی میسازند. تجربه روی حیوانات ثابت کرده است که



بتا آدرنولی تیک دوران تحریک پذیری پاس مکر (Pace - Maker) را طولانی تر میسازند و در نتیجه اگزیتابیلیته (Exitabilite) قلب کم میشود. برای پیدایش این تظاهرات باید بتالی تیک را با مقادیر زیادتر از حدی که معمولاً بتا آدرنولی تیک را بکار میبرند تجویز کرد. از این خاصیت بتالی تیکها در معالجه آریتمیها استفاده میشود و معمولاً آنها را مشابهین کنیدین (Quinidine Like) مینامند.

**خاصیت ضد آریتمی بتالی تیکها :** سیستم سمپاتیك همراه با واسطه های شیمیائی آن در عمل کنترل ریتم قلب و تحریک عضله قلب عامل اصلی هستند. زیرا این سیستم دوران تحریک پذیری عملی گره سینوسی را کوتاه میکنند و از طرف دیگر آستانه تحریک دیاستولی بطن را پائین میآورند. این اعمال هم در نزد انسان و هم در روی حیوانات بوسیله سیستم سمپاتیك انجام میگردد و در نتیجه ریتم بطن افزایش می یابد و سرچشمه کانونهای اکتوبیک میشود که منبع اکستراسیستول و حتی فیبریلاسیون بطنی میگردد.

بتا آدرنولی تیکها بی نظمی های فوق را که بوسیله کاته کولامین ها ایجاد شده مهار می کنند و حتی قادرند که از آریتمی های تونیک قلب مثل دیژیتالین و استروفانتوس بوجود می آیند جلوگیری کنند. مکانیسم عمل مهار کننده بتالی تیکها در روی آریتمی های تونیک بوسیله کاته کولامین ها بوجود می آید با مکانیسم عمل آنها در روی آریتمی های تونیک بوسیله هتروزیدهای تونیک قلب ایجاد میشود بکلی متفاوت و جداست. ژیلبر در سال ۱۹۵۹ (۹) در روی قلب سگی که گره سینوسی اش را خراب کرده بود بوسیله بتالی تیکها از آریتمی که بوسیله آدرنالین و نورآدرنالین ایجاد شده بود جلوگیری کرد. اگر به حیوانی ایزوپرنالین و پروپیوفنون باهم تزریق شود دچار فیبریلاسیون دهلیزی میگردد. این فیبریلاسیون بوسیله DCI که یک بتا آدرنولیتیک است از بین میرود و ریتم عادی برگشت میکند. پروپرانولول و پرونتالول از آریتمی که بوسیله آدرنالین و نورآدرنالین در روی سگی که شاخه

کروونر بالاروقداسی قلبش لیگاتور شده جلوگیری کرده و ریتم عادی را برقرار میکند ولی نمیتواند آریتمی که بوسیله لیگاتور تنها بدون تزریق آدرنالین و نورآدرنالین بوجود آمده اصلاح کند. پرونتالول از فعالیت کانونهای اکتوپیک که بوسیله آدرنالین بوجود آمده جلوگیری میکند. آدرنالین و ایزوپرنالین آستانه فیبریلاسیون بطن را پائین میآورد. پروپرانولول که بتالیتیک است از این عمل جلوگیری میکند و این خاصیت پروپرانولول ده دفعه از کنیدین قوی تر است. پروپرانولول برای جلوگیری از فیبریلاسیون بطنی که روی موش بوسیله تحریک الکتریکی ایجاد شده باشد از کنیدین قوی تر است.

سهارکننده های بتا، آریتمی را که بوسیله بیهوشی دهنده ها مثل کلروفورم-متیل کلروفورم - سیکلوپروپان و هالوتان ایجاد شده متوقف کرده و آنرا از بین میبرند. مکانیسم عمل بتالی تیکها از راه متوقف کردن اثر بتای کاته کولامین هاست که قبلاً بشرح آن پرداختیم در اینجا باید اضافه شود که اولاً تمام بتالی تیکها دارای خاصیت ضد آریتمی هستند و ثانیاً اثر درمان کننده آریتمی آنها قوی تر از خاصیت بتالی تیکی آنهاست. ایزومرلوژیر پروپرانولول و پرونتالول برای درمان آریتمی اثر بیشتری دارد و میدانیم که خاصیت بتالی تیکی لوژیر از نوع دکستروژیر بیشتر است. (۱۰)

اما عمل بتالی تیکها در متوقف کردن و اصلاح کردن آریتمی هائیکه بوسیله هتروزیدهای تونیک قلب بوجود سیاید با عمل بتالی تیکی آنها متفاوت است و این اجسام در این مورد شبیه کنیدین عمل میکنند و بهمین مناسبت است که آنها را مشابهین کنیدین سینامند (Quinidine Like) و تجربیات مهمی که تا بحال شده بیشتر مربوط است باین خاصیت بتالی تیکها و استفاده از اثر درمانی آنها.

اولین دفعه Hardman بوسیله DCI از ریتم سینوسی با موج P رتروگراد که با پرفوزیون استیل استروفانتین در قلب سگ ایجاد کرده بود جلوگیری کرد و قلب حیوان را به ریتم سینوسی عادی برگرداند و نیز مشاهده نمود که همین ماده قادر

است از تاکیکاردی گرهی که بوسیله پرفوزیون اوپائین در روی سگی که قلبش بوسیله تحریک عصب واگ کند گردیده بود، جلوگیری کند.

خاصیت ضد آریتمی این اجسام بعلت بتالیتیک بودن آنها نیست و این خواص باتجویز مقادیر زیاد دارو که خیلی بیشتر از مقداری است که برای متوقف کردن اثر بتاآدرنرژیک بکار میبرند، ظاهر میشود و بعلاوه در روی قلب جدا شده حیوان اثر بتالیتیک این داروها خیلی طولانی تر از اثر ضد آریتمی آنهاست.

طرز عمل بتالی تیکها در مورد معالجه آریتمی تقریباً شبیه به کنیدین است. بطور تجربی در آزمایشگاه در روی دهلیز خرگوش، نشان داده اند که پرونتالول و کنیدین پتانسیل باز دهلیز را تغییر نمی دهد ولی روی قدرت و سرعت آن اثر تخفیف دهنده دارد. این داروها آستانه تحریک الکتریکی را بالا میبرند و فرکانس ماگزیمای تحریکی که دهلیز میتواند داشته باشد پائین میآورند و یا بعبارت دیگر زمان تحریک پذیری دهلیز را طولانی میکنند. مهارکننده ها بتا مانند کنیدین روی دیپلاریزاسیون مؤثر واقع میشوند و احتمالاً این داروها از راه تغییرات سدیم در مجاورت غشاء سلولی وارد عمل میشوند (پمپ سدیم) بنابراین بتالی تیک از نظر خاصیت ضد آریتمی مانند کنیدین از راه سیستم هدایت تحریک قلبی (Conduction) و اگزیتابیلیته وارد عمل میشوند و این خاصیت از خواص بتالیتیک بودن آنها جدا و بکلی متفاوت است.

نظریه دیگری که در این باب بیان شده اینست که این مواد بعلت خاصیت بیحس کننده موضعی که دارد روی عضو اثر کرده و باعث اصلاح و درمان آریتمی میشوند زیرا بعضی از این داروها مثل Mg. 1999 که فاقد خاصیت بیحس کنندگی موضعی هستند در روی آریتمی هائیکه بوسیله هتروزیدهای قلبی بوجود میآیند بدون اثر هستند.

بعضی از محققین معتقدند که بتالیتیکها از راه کالسیم داخل سلولی که با

انفلو عصبی همراه است در آریتمی اثر کرده و آنها از بین میبرند. زیرا آدرنالین و نورآدرنالین حرکت یون کالسیم را از حالت محلول به حالت شناور در چربی (لیپوفیل) آسان میکنند.

پروپرانولول و پرونتالول مانع این تغییر وضع کالسیم میگردند و حالت تحریر یک پذیرای عضله کمتر میشود. کنییدین نیز همین عمل را انجام میدهد. همچنین بتالیتیک مانع ورود کالسیم آزاد در داخل سلول شده و هم مانع میشوند که یون کالسیم وزیکولی بداخل سلول حرکت کند و از این راه از انفلو عصبی که همراه یون کالسیم است جلوگیری میکنند. هتروزیدهای مقوی نیروی قلب عمل عکس انجام میدهند یعنی ورود کالسیم را بداخل سلول آسان میکنند و یون کالسیم داخل وزیکولی را آزاد کرده بداخل پروتوپلاسم میوکاردا میآورند و باعث افزایش نیروی قلب میگردند.

### Reference :

- 1 - Ahlquist R. P., Amer. J. Physiol., 153, 586, 1948.
- 2 - Black J. W., Lancet., 2, 311, 1962.
- 3 - Black J. W. Crawther A. F., Lancet, 1, 1080, 1964.
- 4 - Blinks - J. R., Ann. N. Y. Acad. Soc., 139, 673, 1967.
- 5 - Black J. W. Dunnan W. A. M., Brit. J. Pharmacol., 25, 577, 1965.
- 6 - Duchene - Marullaz P. Schaff G., therapie., 22, 1079, 1967.
- 7 - Dhlla N. S, Arch. Int. Pharmacody.; 163, 272, 1966.
- 8 - Forsberg S. A., Acta. Pharmacol. Toxicol., 25, 75, 1967.
- 9 - Gilbert J.L. Lange. G., Circulation Res., 7, 417, 1959.
- 10 - Hower., Shanks R. G., Nature, 210, 1336, 1966.

- 11 - Lands. A. M. , Nature , 214 , 297 , 1967.
- 12 - Levy J. V. , Proc. Soc. Exp. Biol. Med. ; 122 , 373 , 1966.
- 13 - Moran N. C. , J. Pharmol. , 136, 327 , 1962.
- 14 - Nayler W. G. , Amer. Heart , J. , 71 , 363 , 1966.
- 15 - Powel. C. E. and Steler I. H. , J. Pharmacol. , 122 , 480 , 1958.
- 16 - Sutherland E. W. , J. Pharmacol. , 123 . 911 , 1959.
- 17 - Takamine , T. J. A. M. A. , 38 , 153 , 1902.