

## خواص فارماکولوژیک داروهای جدید مسدد گیرنده بتا

دکتر شهناز صابری کله\* - دکتر جمال صادقی میبیدی

بکار میرود.

نشان داده شده است که مسددهای گیرنده بتا اثرات مشابهی در درمان بیماریهای قلبی عروقی دارند. اکثرا "اعتقاد دارند که اثرات درمانی عوامل مسدد بتائی که اکنون در دسترس میباشند مانند آتنولول، متوپرولول، نادلول، پروپرانولول و تیمولول ناشی از همان اثر انسداد گیرنده بتاست. باوجود این از آنجا که این نظریه هنوز کاملا" باثبات نرسیده است خواسته شده که درجه تاثیر و اطمینان هر داروی مسدد بتای جدید، خصوصا" در هر مورد درمان مورد ارزیابی مجدد قرار گیرد.

### آتنولول تاثیر بالینی

آتنولول دارای هیچگونه فعالیت سمپاتومیمتیک ذاتی (اثر آگونیست نسبی) و یا خواص تثبیت غشاء نمیشد. چنانچه از راه خوراکی تجویز شود، باندازه متوپرولول، نادلول و پروپرانولول در مهار تائیکاردی حاصل از ایزوپروتینول موثر است. همانند متوپرولول بنظر میرسد برای گیرنده های  $\beta_1$  اثر انتخابی دارد. در بیماران مبتلا به آسم چنانچه این دارو را مصرف کنند اندکی اختلال در عمل راههای هوایی ایجاد میشود و اما این اثر کمتر از آنچه از آن چیزی

آتنولول Atenolol با نام تجاری سابق تنورمین Tenormin و تیمولول با نام تجاری بلوکادرین Blocadren دو داروی مسدد گیرنده بتای سیستم آدرنژیک هستند که جدیداً در بسیاری از نقاط جهان برای مصرف بالینی وارد درمان شناسی شده اند و بخصوص در درمان فشار خون شریانی بکار برده میشوند. آتنولول همانند متوپرولول که خود یک مسدد گیرنده بتای دیگری است خاصیت مسدد انتخابی برگیرنده های  $\beta_1$  (گیرنده های بتای قلبی) دارد. لیکن برعکس متوپرولول Metoprolol دارای نیمه عمر پلاسمائی طولانی تری است که بما اجازه میدهد فقط یکبار آنرا در شبانه روز تجویز کنیم. تیمولول Timolol یک مسدد گیرنده بتای غیر انتخابی است که مشخصات آن شبیه به پروپرانولول بوده بااستثنای اینکه فاقد فعالیت تثبیت پتانسیل غشاء موجود در ملکول پروپرانولول میباشد. ابتدا در سال ۱۹۷۸ در آمریکا اجازه داده شد که بشکل داروی موضعی برای درمان افزایش فشار داخل چشم بکار برده شود و بنام تیموپتیک Timoptic وارد بازار شد. سپس براساس کارهای تحقیقاتی متعددی که در مراکز مختلف درمانی در نروژ بعمل آمد این دارو در جلوگیری از تکرار انفارکتوس و در درمان و کاهش مرگ و میر حاصل از انفارکتوس هم مورد استفاده قرار گرفت. پروپرانولول نیز بهمین منظور

— دانشکده پزشکی دانشگاه تهران  
\* — بیمارستان امیرکبیر

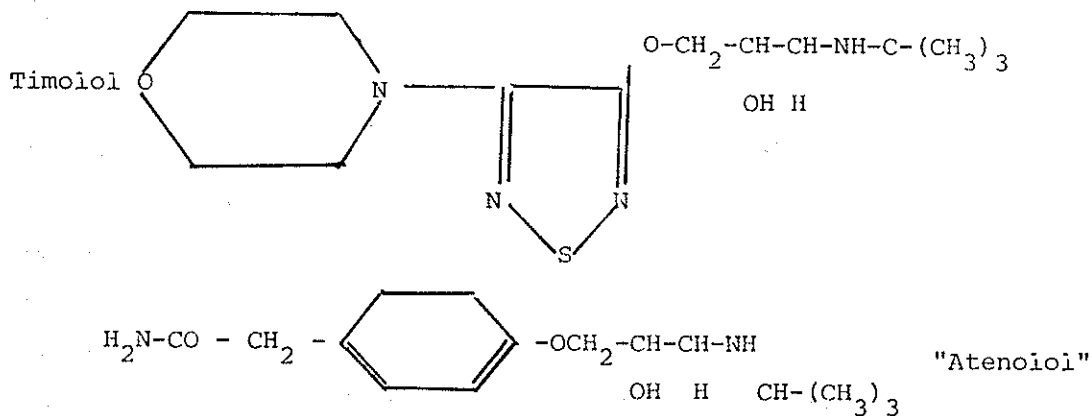
در صورت تجویز این دارو به بیماران مبتلا به فشار خون شریانی (فشار کم یا متوسط)، آنتنولول باعث کاهش فشار سیستولیک و دیاستولیک حدود ۱۵٪ میشود. دارو بطور مساوی در حالات خوابیده و ایستاده هردو موثر است و بندرت کاهش فشار خون وضعیتی مشاهده شده است. منحنی مقدار اثر برای آنتنولول در درمان فشار خون نسبتاً مسطح است، که حداکثر اثر آن در روز سوم درمان و با مقادیر ۱۰۰ میلیگرم در روز ظاهر میشود.

شواهدی وجود دارد که جواب بد درمان با آنتنولول ممکن است پس از چندین هفته از شروع درمان اندکی افزایش یابد. همانند سایر مسددهای گیرنده بتا، کاهش فشار خون حاصل از آنتنولول بطور عموم همراه با ۲۰ درصد کاهش در تعداد ضربانات و بازده قلب است. در بررسی هایی که با تجویز یک مقدار واحد دارو در ۲۴ ساعت اول بعمل آمده، حداکثر اثر و اثر کامل در این ۲۴ ساعت اختلاف فاحش و معنی داری باهم نداشته اند. اختلاف وسیعی بین بیماران در جواب بد درمان با آنتنولول وجود دارد، و این اختلاف در

است که با مسددهای بتای غیر انتخابی مانند پروپرانولول حاصل میشود. علاوه بر این، عواملی که برگیرنده بتا یک موثر تراند با مقادیر کم درمانی موجب انسداد گیرنده و مسؤل اتساع آرتریولها نخواهند شد. این خواص میتواند مزیتی در موارد درمان فشار خون شریانی با مقادیر نسبتاً کم متوپرولول و آنتنولول بوده باشد، ولی چنین چیزی نشان داده نشده است. همانند متوپرولول، اثر انتخابی نسبی آنتنولول با مقادیر بالاتری از بین میرود، و بنابراین، گیرنده های بتا دو محیطی هم مسدود میشوند.

#### آنتنولول در درمان افزایش فشار خون:

اثر ضد فشار خون حاصل از آنتنولول با مقادیری که یکمرتبه در شبانه روز مصرف میشود بخوبی نشان داده شده است. در بررسی های بالینی متعددی که انجام شده اثر ضد فشار خون آن از نظر مقداری مشابه چنین اثرات حاصل از سایر مسددهای گیرنده بتا، متیل دوپا و دیورتیکهای تیازیدی میباشد.



معرض انفارکتوس بوده و یانهایتا" بآن مبتلا شده اند انجام شده است. بیماران را پس از ۱۲ ساعت از شروع علائم مورد آزمایش قرار داده اند. در این مطالعه آنتنولول از درصد ابتلا به انفارکتوس کامل کاسته است. نزد بیمارانیکه بالاخره به انفارکتوس کامل مبتلا شده اند، دارو براندازه انفارکتوس اثر گذارده است و این تاثیر را با تغییرات مشهود در الکترو-کاردیوگرافی و اندازه گیری کراتین کینازمورد تایید قرار داده اند. علاوه بر این، بیمارانیکه با آنتنولول درمان شده اند، در دراز مدت عوارض بعدی کمتر داشته اند (مانند نارسانی احتقانی در قلب و یا آریتمی) و این در مقایسه با بیمارانیکه با دارونما درمان میشده اند تایید شده است.

در مطالعه ای دیگر بر روی ۳۸۸ بیمار اثرات درمان خوراکی با آنتنولول و پروپرانولول را یکسال پس از انفارکتوس مورد بررسی قرار داده اند. مرگ و میر کلی در این مطالعه برای هر دو دارو در مقایسه با دارونما یکسان بوده است.

#### آنتنولول در درمان آریتمی:

مانند سایر مسددهای گیرنده بتا آنتنولول هم دارای خواص ضد آریتمی است که بعلت جلوگیری از تاثیر کاتکولامین ها بر خواص خودکاری و قابلیت هدایت قلب اعمال اثر میکند. هر چند که خواص الکتروفیزیولوژیک آنتنولول شناخته شده است، ولی نتایج حاصل از اثرات ضد آریتمی آن هنوز وسیعاً منتشر نشده و استفاده از آن در اینصورت به تایید نرسیده است.

#### فارماکوکینتیک

آنتنولول سرعت از دستگاه گوارش جذب میشود. و با وجود غذا در معده جذب دارو خیلی تفاوت نمیکند. تقریباً ۵۰٪ دارو از راه خوراکی جذب میشود و بقیه آن بصورت دست نخورده با مدفوع دفع میشود. حداکثر غلظت آن (متناسب با مقدار مصرف از راه خوراکی) بین ۲ تا ۴ ساعت پس از خوردن در خون ایجاد میشود. آنتنولول برخلاف پروپرانولول و متوپرولول، اما همانند نادولول متابولیسم کبدی ناچیزی دارد. مقدار جذب شده دارو بیشتر از راه کلیه ها و کمتر از راههای غیر کلیوی دفع میشود.

برابر همه مسددهای گیرنده بتا و سایر داروهای فشار خون هم موجود است. چنانچه آنتنولول را توام با یک داروی مدر بکار بریم موثرتر است، و ممکن است بتوان از مقدار آنتنولول لازم کاست. اضافه کردن متیل دوبا، ایدرالازین، پلازاوسین به آنتنولول کاهش فشار خون بیشتری را سبب میشود. بنظر میرسد دارو در درمان فشار خون بیمارانیکه بیک ضایعه کلیوی مبتلا باشند موثر و مطمئن است.

آنتنولول در نزد بیمارانیکه دارای فعالیت رنین پلاسمائی کم، در حد طبیعی و یا بالا باشند موجب کاهش فشار خون میشود. و در درمان بمدت طولانی تحمل در برابر دارو ایجاد نمیشود.

از آنجا که میتوان آنتنولول را یک بار در شبانه روز خورد، اطاعت بیماران از درمان با آن زیادتر است. مقایسه بین اثر ضد فشار خون حاصل از آنتنولول و نادولول را که هر کدام یک مرتبه در شبانه روز تجویز کرده باشند، بعمل نیامده است. علاوه بر این، این امکان باقی میماند که مسددهای بتای کوتاه اثر را هم بتوان یکبار در شبانه روز در درمان مبتلایان به فشار خون بکار برد. آنتنولول در درمان بیماری ایسکمی قلب:

همانند سایر مسددهای بتا، ممکن است بتوان آنتنولول راهم برای حفاظت قلب از بعضی اثرات نامطلوب فیزیولوژیک و استرس های روانی بکار برد. در بیماران مبتلا به آنژین صدری تجویز آنتنولول (بمقدار ۵۰ - ۲۰۰) میلیگرم یک بار در شبانه روز موجب کاهش تعداد ضربانات قلب، جلوگیری از افزایش تعداد ضربانات و فشار خون در جواب به استرس و تمرینهای بدنی میشود، بعلاوه موجب پیشگیری و یا برگرداندن تغییرات الکتروکاردیوگرام شده و تحمل به تمرینهای بدنی را افزایش میدهد. در بعضی کشورها آنتنولول را بمدت طولانی در درمان آنژین صدری بکار برده اند. ولی در آمریکا این مورد استعمال تا بحال مورد قبول واقع نشده است. یک مورد مصرف هیجان انگیز متضادهای گیرنده بتا مصرف بالقوه آنها بعنوان عوامل محافظ قلب در انفارکتوس حاد میوکارد و بعنوان پیشگیری در برابر مرگ و انفارکتوس مجدد میباشد. در یک مطالعه مقایسه ای، تزریق وریدی آنتنولول با یک دارونما Placebo در ۲۱۴ بیماریکه در

برای کنترل مصرف دارو یا نزد آنها که اختلال عمل کلیه دارند). همانند سایر مسددهای گیرنده بتا، اثر آنتولول بر تعداد ضربانات قلب بهنگام تمرین بدنی واسطه مستقیم با غلظت لگاریتمی پلازما دارد، اما تنها رابطه ضعیفی بین میزان پلاسمائی و اثر ضد فشار خون آن وجود دارد. از آنجا که فشار خون شریانی و سرعت ضربانات قلب با آسانی قابل اندازه گیری است، مقدار مصرف آنتولول را میتوان در برابر تغییرات حاصل بر این علائم حیاتی تیتزه کرد.

#### موارد مصرف بالینی

بعلت اینکه آنتولول دارای نیمه عمر فارماکودینامیک طولانی تری است، برای درمان افزایش فشار خون شریانی پذیرفته شده است که مقدار درمانی آن یکمتره در شبانه روز بکار رود. بشکل قرصهای ۵۰ و ۱۰۰ میلیگرمی در دسترس میباشد. از آنجا که ارتباط ثابتی بین مقدار مصرف آنتولول و جواب بدرمان حاصل از آن نزد بیماران مختلف موجود نیست، انتخاب مقدار لازم را برای هر شخص باید جداگانه مشخص نمود. برای درمان فشار خون شریانی، مقدار مصرفی که نزد بالغان در ابتدا توصیه میشود عبارتست از ۵۰ میلیگرم یکمتره در روز بتنهائی یا توام با داروهای مدر است تا اثر کامل این مقدار، عموماً "بین یک تا دو هفته بعد ظاهر خواهد شد. چنانچه در این مدت جواب مناسبی بدست نیاید، مقدار مصرف دارو را به ۱۰۰ میلیگرم یکبار در روز افزایش میدهیم. بالا بردن مقدار مصرف به بیش از یکصد میلیگرم بنظر نمیرسد تا اثر بیشتری ایجاد کند. میتوان آنتولول را توام با سایر داروهای ضد فشار خون شریانی بکار برد، از جمله همراه با دیورتیکهای دسته تیازیدها، ایدرالازین، پرازوسین و متیل دویا. نزد بیمارانی که اختلالی در عمل کلیه ها دارند باید میزان تجویز دارو را تعدیل کرد. قبل از اینکه میزان تصفیه کراتینین به پائین تر از ۳۵ میلی لیتر در دقیقه برسد تجمع اساسی آنتولول در بدن روی نمیدهد. همانند سایر مسددهای گیرنده بتا، نباید درمان را به ناگهان متوقف کرد و به بیماران نیز بایستی توصیه کرد که خود مبادرت بچنین کاری نکنند. چنانچه ناگهان مبادرت بقطع درمان بشود بیمار باید زیر نظر باشد. بنظر میرسد

پس از تجویز یک مقدار واحد، میزان آن در خون بیماران تا چهار برابر متغیر میباشد. آنتولول مانند نادرول و بیشتر از پروپرانولول و متوپرولول که محلول در چربی هستند آبدوست Hydrophilic است. در پلاسمای انسان کمتر از ۵٪ آنتولول به پروتئین های پلازما متصل میشود. حجم پخش دارو ۰/۷ لیتر برای هر کیلوگرم وزن بدن میباشد. آنتولول بمقادیر متناسبی از جفت عبور میکند و از راه شیر نیز دفع میشود. بعلت حلالیت کم آن در چربی خیلی کم در سلسله اعصاب مرکزی نفوذ میکند و بهنگام درمان بمدت طولانی، غلظتهائی از دارو که در مغز دیده میشود اصولاً "پائین تر از مقادیر خونی آن میباشد.

اظهار نظر شده است که بعلت دارا بودن این خاصیت است که آنتولول اثرات جانبی کمتری بر سلسله اعصاب مرکزی در مقایسه با مسددهای بتائی که محلول در چربی اند ایجاد میکند. غلظت های پلاسمائی آنتولول بطریقه دو وجهی کاهش پیدا میکند، که همراه است با نیمه عمر نهائی بمدت ۶ تا ۹ ساعت مشروط بر آنکه اعمال کلیوی شخص طبیعی باشد. درمان بمدت طولانی تغییری در این مشی دارو نخواهد داد. بهنگام درمان با یک مقدار واحد در روز، غلظت های ثابت پلاسمائی تقریباً "در ظرف دو روز برقرار میشود. دفع آنتولول نزد افرادی که دچار اختلال عمل کلیوی متوسط یا شدید باشند بطور قابل ملاحظه ای کاهش مییابد. بنابراین نزد آنها که دچار اختلال عمل کلیه هستند باید مقدار مصرف دارو تنظیم شود. برعکس پروپرانولول، میتوان آنتولول را بوسیله دیالیزخونی از بدن خارج ساخت. اختلاف در مقادیر خونی آنتولول در بیمارانی که عمل کلیه اشان طبیعی است خیلی کمتر است تا مسددهای بتائی کوتاه اثر مانند پروپرانولول که در کبد متابولیزه میشوند. میتوان متوقع بود که هرگونه افزایش در مقدار درمانی آنتولول در محدوده درمانی آن باعث افزایش متناسبی در غلظت خونی دارو بشود (فارماکوکینتیک وابسته بمقدار درمانی). روشهای گاز کروماتوگرافی برای تعیین مقادیر خونی آنتولول در دسترس اند، اما همانند تمام مسددهای گیرنده بتا، چنین اندازه گیریهای راهنمائی مناسب در درمان شناسی نمیباشند (بجز

مقادیر زیادی از یکی از این داروها درمان می‌شده است (مثلاً) ۲۰۰ میلی‌گرم از متوپرولول، ۲۴۰ میلی‌گرم نادرولول، ۳۲۰ میلی‌گرم پروپرانولول و یا ۶۰ میلی‌گرم تیمولول) در اینجا باید از یک مقدار واحد ۱۰۰ میلی‌گرم آنتولول در شبانه روز استفاده شود. هرگاه بیمار قبلاً با متیل دوبا یا پرازوسین درمان می‌شده است، توصیه می‌شود که بمدت ۲۴ ساعت درمان با این داروها قطع شود و سپس درمان با آنتولول بمقدار ۵۰ میلی‌گرم یک‌مرتبه در روز شروع شود.

هرگونه اثر جنبی حاصل از آنتولول بستگی به اعمال مسدود بتای آن دارد و شبیه است به همان اثرات حاصل از سایر مسدودهای گیرنده بتا که در دسترس می‌باشند. بروز دپرسیون عمل بطن چپ و تضعیف فعالیت الکتریکی قلب حاصل از آنتولول و سایر مسدودهای گیرنده بتا حتی با تجویز مقادیر درمانی بستگی به وابسته بودن این اعمال قلبی بعمل تحریک سیستم آدرنرژیک قلبی هر بیمار دارد. همانند قلب، تجویز مقادیر زیاد آنتولول بر عمل تنفس و تهویه ریوی بیماریارنیکه وابستگی به تحریک گیرنده های بتا در برنش دارند تاثیر میگذارد سایر اثرات جانبی حاصل از آنتولول نسبتاً نادراند و بطور عموم ناچیز و گذرا میباشند. معمولاً اثرات ناخواسته شبیه پروپرانولول میباشند. تهوع، اسهال، ناراحتی ناحیه شکم، بیبوست نزد دو درصد بیماران دیده شده است. بندرت راشهای جلدی، چشمهای خشک، و کاهش فشارخون وضعیتی گزارش شده است. بر رویهم یک مورد فیبروز پشت صفاق در بیماریکه آنتولول مصرف میکرده شرح داده شده است که علت آن بوضوح شناخته نشده است. نیز تاکنون شاهدی براینکه آنتولول باعث عارضه شبیه سندرم چشمی، مخاطی، پوستی Oculomuco-cutaneous نظیر آنچه که با پراکتولول دیده شده است بشود گزارش نشده است. بلکه، نزد ۱۹ بیماریکه بوسیله پراکتولول درمان می‌شده و باین عارضه دچار شده اند پس از تعویض دارو و درمان با آنتولول ضایعات آنها بهبود یافته است. مانند سایر مسدودهای گیرنده بتا آنتولول هم قادر است بعضی علائم بالینی کاهش قند خون و یا هیپرتیروئیدسم، بخصوص تاکیکاردی حاصل از آن را بیوشاند. آنتولول مانند متو-پرولول، موجب تقویت هیپوگلیسمی حاصل از انسولین نمیشود.

تجویز آنتولول بهنگام بارداری و شیردادن داروی مطمئنی باشد. ولی تجربیات بالینی در این باره زیاد نیست. درجه تاثیر و اطمینان این دارو در کودکان بررسی نشده است.

مانند سایر مسدودهای گیرنده بتا، در حالات بالینی که انسداد در تحریک گیرنده بتای قلب ممکن است تحمل نشود آنتولول را هم نیایستی مصرف کرد. موارد منع استعمال عبارتند از برادیکاردی پیشرفته، انسداد نسبی یا کامل بین دهلیز و بطن، شوک کاردیوژنیک، و نارسائی احتقانی عضله قلب. نزد بیماران فشارخونی که مبتلا به نارسائی احتقانی قلب بوده‌ولی با درمان بوسیله دیژیتال و دیورتیکها تحت کنترل باشند، تجویز آنتولول باید با احتیاط صورت گیرد.

نزد بیماریارنیکه دچار اسپاسم برونش هستند نباید بطور عموم درمان با داروهای مسدود بتا انجام پذیرد، با وجود این بعلت اثر انتخابی آنتولول بر گیرنده های بتایک، در این بیماران میتوان آنتولول را با احتیاط بکار برد، مشروط بر آنکه بیماران بدرمان با سایر داروهای ضد فشارخون جواب نداده باشند و یا نتوانند آنها را تحمل کنند. از آنجا که اثر اختصاصی دارو بر گیرنده های بتا یک اثری مطلق نیست، باید در شروع درمان نزد این بیماران از مقدار کم شروع کرد. در صورت بروز اسپاسم برنش، میتوان آنتولول را با مقادیر کم ادامه داد و درعین حال محرک انتخابی گیرنده بتا دو (مانند سالبوتامول) را در بعضی بیماران بکار برد. چنانچه نزد بیماران مبتلا به بیماریهای برونکواسپاستیک مجبور با افزایش مقدار مصرف آنتولول باشیم، میتوان مقدار مصرف روزانه را دو مرتبه در روز تجویز کرد تا میزان خونی کمتری در هر مرتبه ایجاد کرده باشیم.

تغییر در درمان از سایر مسدودهای گیرنده بتای خوراکی به آنتولول خوراکی باید با مواظبت کامل انجام پذیرد و این بعلت اختلاف زیاد در فارماکوکینتیک بین این داروهاست. کارخانه سازنده توصیه میکند که شروع درمان با آنتولول از ۵۰ میلی‌گرم یک‌مرتبه در روز در مواردیکه قبلاً بیمار با مقادیر متوسط روزانه متوپرولول، نادرولول، پروپرانولول و یا تیمولول درمان شده است باشد. هرگاه بیمار قبلاً با

گیرنده بتای آدرنرژیک است. نیمه عمر طولانی آتنولول را باید دلیل برایجاد واقعه درمان بیش از حد دانست و میرساند که بایستی تدابیر حفاظتی بمدتی طولانی ادامه یابد. آتنولول مانند سایر مسددهای گیرنده بتا دارای طیف اطمینان وسیعی در بیمارانی که وابستگی به عمل گیرندههای بتا ندارند میباشد.

برعکس مسددهای گیرنده بتای غیر اختصاصی، دارو باعث تاخیر در رسیدن قند خون بحدود طبیعی خود نمیشود. با وجود سفارش شده است که میتوان دارو را با احتیاط نزد بیماران دیابتی بکار برد. درمان مواردیکه آتنولول را بیش از حد بکار برده اند همانند درمان با سایر داروهای مسدد

#### REFERENCES

Frishman, W.H.; Atenolol and timolol, and Timolol, two new systemic  $\beta$ -adrenoceptor antagonists. New Engl. J. Med. 306: 1456-1462, 1982.