

## موقعیت کنونی داروهای مسدود گیرنده‌های آدرنرژیک

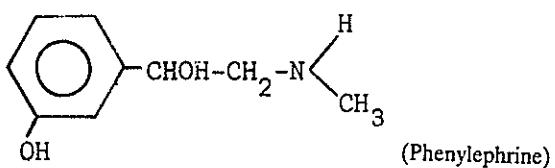
\* دکتر جمال صادقی میبدی - \*\* دکتر مهدی سلیمانی

رابطه بین گیرنده و واسطه شیمیائی محرک آن (Agonist) و تحریک آنزیم آدنیل‌سیکلاز که منجر به تشکیل آنسوزین مونوفسفات حلقوی (C-AMP) در درون سلول میشود در مقاله دیگری شرح داده شده است (۶).  
جوابهای مهم قلبی عروقی حاصل از تحریک گیرنده‌های آدرنرژیک عبارتند از: ۱ - افزایش تعداد ضربانات قلب از منشاء گره‌سینوسی (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 تقریبا در همه بسترها عروقی و بالاخره ۵ - انبساط بستر عروق مغذی عضلات. بر رویهم اثر انقباض عروقی حاصل با واسطه تحریک گیرنده‌های آلفاست ولی اثرات تحریک قلبی و اتساع عروقی مدیون تحریک گیرنده بنا میباشد.  
امروزه با کشف داروهای مسدود گیرنده بستا و استعمال بالینی اینداروها فرضیه دو گانه گیرنده‌های آدرنرژیک (۱) پخوبی پذیرفته شده است.  
باید دانست که هرگاه هر دو گیرنده آلفا و بتا را در نظر

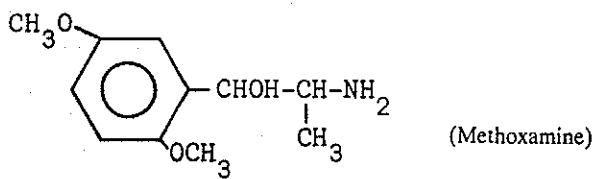
مورد استعمال روزافزون داروهای مسدود گیرنده بستا نظری پروپرانولول در کلینیک مجددًا توجه عموم را بداروهای آدرنرژیک جلب کرده است. در این مقاله ما ابتدا مسئله گیرنده (Receptor) و متضادهای آن در سیستم آدرنرژیک را مورد بحث قرار داده و سپس بشرح بیشتر داروهای مسدود گیرنده بستا خواهیم پرداخت.

گیرنده آدرنرژیک محل تاثیر واسطه شیمیائی رشته‌های آدرنرژیک یعنی نوراپی نفرین میباشد. محل این گیرنده روی جدار سلولهای گیرنده مانند سلولهای عضلات صاف و یا غدد متراشحه خارجی میباشد. نیز بر روی این گیرنده‌های آدرنرژیک آدرنالین هم که هرمون اصلی قسمت میانی غده فوق کلیوی میباشد تاثیر میکند. بر روی این گیرنده‌ها تعداد زیادی داروهایی که شباهت ساختمانی با کاتکولامین‌ها دارند موقت واقع میشوند. برای همه گیرنده‌های آدرنرژیک در بدن رشته عصبی موجود نیست یعنی نمیتوان با تحریک عصب آنها را فعال ساخت، بنابراین مثال گیرنده‌های آدرنرژیک موجود در جدار سلول عضلات صاف عروق مغذی عضلات مخطط فاقد رشته عصبی میباشد.

بعنوان مثال در شرایطی که فشار خون بیمار بائین افتاده باشد، رفلکس‌های تحریکی، سمپاتیک در قلب بشدت بکار افتاده‌اند. تحریک عصب واگ در اثر بالارفتن فشار خون حاصل از فنیلفرین (راه برگشت برادیکاری رفلکس بقلب) ممکن است موجب بلوك وقت در قلب بشود و این باعث می‌شود که بطن‌ها بعلت تحریک شدید سمپاتیک دچار آریتمی بشوند.



اثرات و موارد استعمال متوكسامین (Vasoxyl =Methoxamine) شبیه فنیلفرین می‌باشد و علاوه بر این لوى والکوست (1) نشان داده‌اند که متوكسامین ممکن است موجب انسداد گیرنده‌های بتای عروقی هم بشود و این اثر حاصل از متوكسامین قبل از اینکه سایر مسددهای گیرنده بتا شناخته شوند توسط ایندو محقق بررسی و یادداشت شده است.

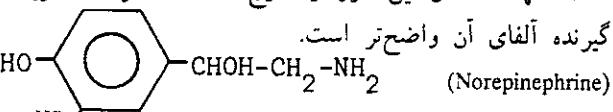


ایزوپری‌نالین (Isuprel) یک محرك اختصاصی برای گیرنده‌های بتاست. این کاتکولامین موجب افزایش تعداد ضربات قلب، افزایش نیروی انقباضی و افزایش سرعت هدایت از دهلیز به بطن می‌شود. نیز دارو موجب اتساع عروق می‌شود که در عضلات مخطط این اثر شدیدتر و در عروق کلیوی کمتر است. موارد استعمال زیادی در بیماری‌های قلبی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

داشته باشیم، اپی‌نفرین قویترین محركه است، در اینجا برای کمک به فهم اثرات بالینی، موارد استعمال، تداخل اثر ایندرازوها با داروهای دیگر و اختیاط‌هایی که بایستی در موقع استعمال آنها بکار ببریم بشرح مختصر آنها میرازیم.

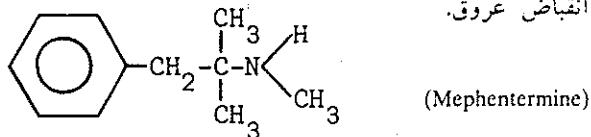
### I - داروهای محرك گیرنده‌های آلفا و بتا

نوراپی‌نفرین (Levarterenol=Levophed) را چنانچه بکار ببریم، بیشتر بر روی گیرنده‌های آلفا تأثیر می‌گذارد و موجب افزایش فشارخون شریانی می‌شود، مقاومت عروق محیطی و فشارخون دیاستولی افزایش می‌باید، فشارخون مستوسط افزایش یافته و ایجاد برادیکاری رفلکس می‌شود و در عروق جلد انقباض عروقی ایجاد می‌شود. از شدت گردش خون کلیوی بشدت کاسته می‌شود، که همه این اثرات مدبون تحریک گیرنده‌های آلفاست. معهذا نوراپی‌نفرین بر روی گیرنده‌های بتا نیز موثر واقع می‌شود، زیرا بهره‌حال این ماده واسطه شیمیائی اعصاب آدرنرژیک است. تنها استعمال این دارو از خارج است که اثرات تحریک گیرنده آلفای آن واضح‌تر است.

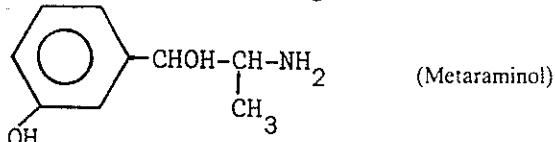


فنیلفرین (Neo-Synephrine) یک محرك گیرنده آلفای اختصاصی است و اثرات قلبی عروقی آن واضح است. تجویز آن از هر راه بعیر از راه خوراکی موجب انقباض عروقی در تمام بدن شده که منجر بافزایش فشارخون شریانی و برادیکاری رفلکس می‌شود. اثرات قلبی عروقی حاصل از انفوزیون وریدی ۶ میلیگرم باز نوراپی‌نفرین محلول در ۵۰۰ میلی‌لیتر 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 نوراپی‌نفرین را تنها میتوان از راه ورید بکار برد. هرگاه اپی‌نفرین وارد نسوج اطراف ورید بشود موجب تحریک 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 مسد گیرنده آلفا مانند فنتولامین (Regitine) درمان کرد. با مقادیر استعمال معمولی و بالینی آن فنیلفرین قادر اثری مستقیم بر روی گیرنده‌های آدرنرژیک در قلب می‌باشد و برادیکاری حاصل از فنیلفرین از نوع رفلکسی است که مدبون افزایش فشارخون شریانی حاصل از دارو است. بنابراین چنانچه با تجویز دارو فشارخون شریانی افزایش نیاید برادیکاری نیز نخواهیم داشت. تحت بعضی شرایط ممکن است فنیلفرین در قلب تولید آریتمی نماید.

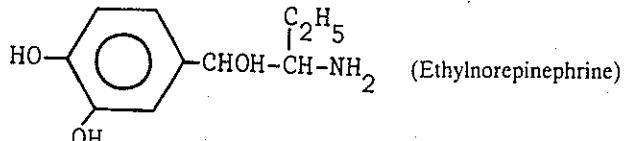
بنابراین برای بروز اثر این دارو بایستی رشته عصبی سالم و دارای ذخیره کاتکولامین بسازند قطع مزمن رشته عصبی آدرنرژیک، بطريقه جراحی یا شیمیائی موجب ازبین رفتن اثر خواهد شد. اثرات حاصل از این دارو عبارتند از تحریک قلب و انقباض عروق.



متارامینول (Metaraminol = Aramine) هم دارای اثر غیرمستقیم آزاد ساختن نوراپینفرين و هم اثرات تحریک مستقیم گیرنده‌های آلفا را دارد. نیز وارد گرانولها شده و ضمن جابجاکردن و آزاد ساختن نوراپینفرين خود در آنجا ذخیره شده و سپس مانند یک واسطه شیمیائی قلابی از انتهای رشته عصبی آدرنرژیک آزاد میشود. تجویز داخل وریدی آن بیشتر از راه افزایش فشار خون شربانی اثراتش ظاهر میشود. معهداً در صورت تجویز طولانی دارو و سپس قطع ناگهانی آن موجب خواهد شد که عمل طبیعی رشته‌های آدرنرژیک مختل شده باشد.

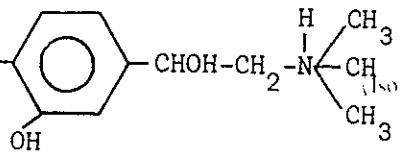


اتیل نوراپینفرين (Ethylnorepinephrine) یک محرک بتاست که در درمان آسم پرونژیک بکار برده میشود. معهداً اثرات فارماکودینامیک پیچیده‌ای دارد و نمیتوان فهمید چگونه باستانی آنرا در کلینیک بکار برده در تجربیات روی حیوان تزریق مکرر آن حداقل اثرات مسدود گیرنده بتا را از خود نشان میدهد و در عین حال دارای اثر تحریک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

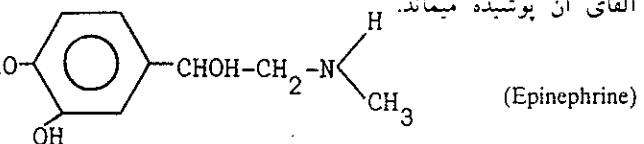


دوپامین (Dopamine = Intropine = Cardiosteril) هم یک داروی پیچیده است. موجب افزایش نیروی انقباضی، افزایش حجم ضربه‌ای و افزایش بازده قلب میشود که از راه تحریک گیرنده‌های بتای قلبی است. با مقدار زیاد دوپامین افزایش

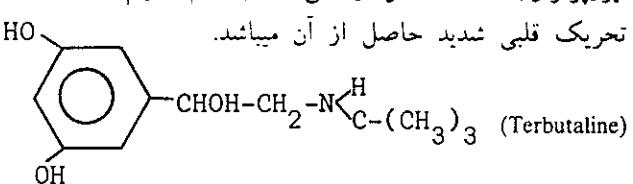
ایزوپرترنول این مشاهمت را کنم میکند (بعلت انساع عروق عضلات مخطط).



ابی نفرین دومین محرک گیرنده‌های بتاست. معهداً ک 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 ابی نفرین قویترین است که سپس نوراپینفرين و فیلفرین میباشد که متوجه گانگرون حاصل از آن باشیست بود، بخصوص هرگاه تزریق دارو در انتهایها انجام میشود (مثلاً اطراف انگشت شست پا). ابی 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 آدرنرژیک و سلول عضو گیرنده همان رسپتور یکی است و این بدانمعنی 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 آسم بکار برده شود موثر است و اثرات ناچیزی روی بتای عضله قلب دارا میباشد و این بعکس ایزوپرترنول است که اثر درمانی آن در آسم توأم با عارضه تحریک قلبی شدید حاصل از آن میباشد.



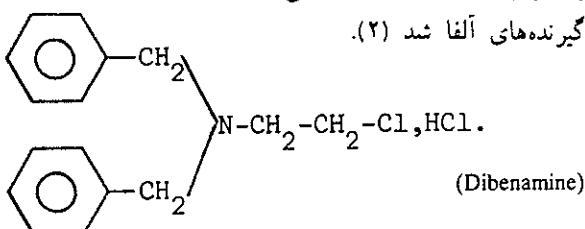
دسته سوم از داروهای محرک آدرنرژیک آنهائی هستند که از راه غیرمستقیم اثر میکنند مانند مفتترین و متارامینول که یک مولد واسطه شیمیائی قلابی (False-Transmitter) در بدن میباشد و بالاخره محرک‌های نسبی (Partial Agonists) مانند اتیل نوراپینفرين و داروهایی که دارای اثراتی مخلوط و مرکب میباشند مانند دوپامین. مفتترین (Mephentermine = Wyamine) از راه جابجاکردن نوراپینفرين از داخل گرانولها و هدایت آنها بخارج از رشته عصبی اثرات تحریکی خود را اعمال مینماید.

داروهای مسدود آدرنرژیک را بسام عوامل آدرنسولی تیک هم نامیده اند، ولی این اصطلاح بیشتر درباره داروهای بکار می رود که در اعمال بیوسنتز (Biosynthesis)، ذخیره (Storage) و یا آزاد شدن (Release) واسطه های شیمیائی آدرنرژیک دخالت داشته باشند. اختلاف بین مکانیسم اثر داروها از این نقطه نظر در تقسیم بندی دارای اهمیت بالینی زیادی می باشد. بدلیل اینکه عوامل آدرنولیتیک قادر بایجاد یک سمعانکتومنی شیمیائی کامل می باشند و حال اینکه داروهای مسدود، تولید سمعانکتومنی شیمیائی بطور انتخابی می کنند (آلفا یا بتا).

داروهای بکار نرفته وجود دارند که گیرنده های آلفا را اختصاصا مسدود می کنند و داروهایی که تنها گیرنده بتا را، و نیز داروئی یافته اند که بتوانند در عین حال هر دو گیرنده را مسدود نماید (در بدن آدرنالین و نور آدرنالین بطور طبیعی آزاد شده و هر دو قسم گیرنده را تحت تاثیر خود قرار میدهند)، ولی تاکنون این دارو در کلینیک بکار نرفته است (۵).

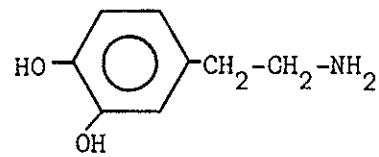
داروهای مسدود گیرنده آلفا: این دسته از داروها را ساله است که می شناسیم. ابتدا عصاره الکالولیدهای ارگو را در آزمایشگاه بکار می برندند تا فنومنی را که به معکوس ساختن اثر اپی نفرین موسوم است (Epinephrine Reversal) ایجاد کنند. در حالت طبیعی در حیوان بیهوش، اپی نفرین موجب افزایش فشارخون شریانی می شود. پس از انسداد گیرنده های آلفا اپی نفرین موجب کاهش فشارخون شریانی می شود. گرچه در موقع کشف این حقیقت مکانیسم ایجاد آن پوشیده باقی ماند ولی امروزه میدانیم که این اثر مضاعف و پائین آورنده فشارخون شریانی حاصل از تزریق اپی نفرین پس از انسداد گیرنده های آلفا معلول برداشته شدن ماسک از روی اثرات تحریکی حاصل از گیرنده های بتای عروقی می باشد که نتیجه آن اتساع عروق و کاهش فشارخون شریانی است.

در سال ۱۹۴۷ دی بنامین (Dibenamine) که یک داروی خوبی برای انسداد گیرنده های آلفا می باشد توسط نیکرسون (Nikerson) و همکارانش کشف شد که از آن پس این خود محركی برای بررسی بیشتر روی گیرنده های آلفا بود و تحقیقات بعدی باعث کشف داروهایی جدید و بهتر برای انسداد گیرنده های آلفا شد (۲).



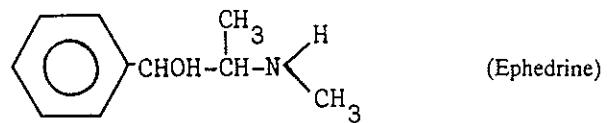
جوابهای حاصل از دستگاه قلب و عروق پس از تجویز

شارخون شریانی می شود که بعلت تحریک گیرنده های الفای عروقی است. با مقادیر کم و یا متوسط آن دارو موجب افزایش گردش خون کلیوی شده که تأثیر آن از راه تحریک گیرنده های مخصوص دوپامین در این عروق می باشد. معندا 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 نوراپی نفرین می باشد و این اثرات جانبی نتیجه فعالیت گیرنده های آلفای آدرنرژیک می باشد (۲).



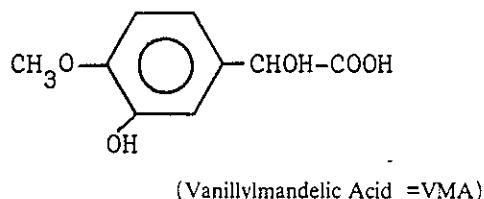
(Dopamine)

ادرین (Ephedrine) یک آمین سمعانکتومنیک طبیعی از منشاء گاهی است، بطور وسیعی در پیشگیری و درمان آسم برونشیک بکار می رود. قسمتی از اثرات آن غیرمستقیم و از راه آزاد ساختن کاتکولامین ها از وزیکولهای محل ذخیره آنها می باشد. اثرات آن شبیه اثرات جمعی حاصل از اپی نفرین و نوراپی نفرین است، فقط مدت ادامه اثر آن در بدن طولانی تر است. از راه خوراکی موثر است و نیز از سد خونی متغیر کرده وارد سلسله اعصاب مرکزی شده و موجب تحریک این سیستم می شود.



تزریق مکرر آن تاکیفلالکسی میدهد (از اثر آن کاسته می شود). بر حسب وزن اثرات آن صدمتره ضعیفتر است و بنابراین مقدار استعمال آن بیشتر و حدود ۲۵ میلیگرم است. افرین موجب افزایش فشارخون شریانی و تحریک و تاکیکارדי می شود. در استعمال موضعی دارو در چشم میدریاز میدهد.

**II – داروهای مسدود آدرنرژیک:** داروهایی هستند که با گیرنده های آدرنرژیک دارای میل ترکیبی می باشند (Affinity) و لی پس از این ترکیب دارای قدرت بروز اثری (Potency) نمی باشند. بنابراین پس از حضور و ترکیب یک داروی مسدود با گیرنده آدرنرژیک (آلفا یا بتا)، دیگر امکان تحریک برای یک داروی محرك و ایجاد جواب برای یک عضو وجود نخواهد داشت زیرا گیرنده قبله ملکول این داروی مسدود اشغال شده است.



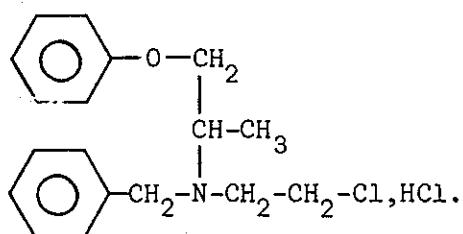
در موقع عمل جراحی برای برداشتن تومور فتوکروموموستوم، تجویز یک داروی مسدد گیرنده آلفای کوتاه مدت برای جلوگیری از اثرات مضر آزاد شدن مقادیر زیاد کاتکولامین‌ها که بعلت دستکاری ممکن است در خون آزاد شوند مفید است. در صورت تشخیص تومور فتوکروموموستوم درمان طبی عبارتست از تجویز یک داروی مسدد گیرنده آلفای طویل الایر نا بنواند بطور موثر جلوی حملات مستناوب 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) بمنظور میرسد همراه با انواع بیماریهای عروقی محیطی بوده باشد و این اسپاسم عروقی را میتوان با یک داروی مسدد آلفا تسکین داد ولی متابسفانه این داروها در همه موارد گرددش خون محیطی را بهبود نمیبخشدند. مورد استعمال سوم این داروها در درمان شوکهایی است که همراه با کمبود حجم خون جاری باشد (Hypovolemic Shock). در این شرایط بعلت از دست رفت خون و کاهش حجم آن بطور رفلکس حداکثر اسپاسم عروقی حاصل شده است. در این شرایط در بسیاری از بسترها عروقی از جمله در عروق پوست و کلیه‌ها، اساساً منجر به قطع جریان خون شده است. در سایر بسترها عروقی با وجود ادامه گرددش خون ضایعات نسجی پیش می‌آید. بر این اساس مسددهای گیرنده آلفا انتقباض رگها را از بین برده و اجازه میدهند تا گرددش خون در باقیها برقرار شود و ۲ حالت اتفاق میافتد: ۱ - با افزایش بازده قلبی، گرددش خون نیز بر میگردد و یا بخصوص در احشاء این گرددش افزایش می‌آید. ۲ - گرددش خون مجدداً در مواضع نسجی منجر بهبود تبادلات متابولیک میشود و ۳ - گرددش مایعات از فضاهای بین نسجی بطرف جریان خون حاصل میشود. هرگاه استعمال یک داروی مسدد آلفا در این قبيل شوکها انجام شود بایستی بازده قلبی را هر لحظه در نظر داشت و با تجویز خون، پلاسمای یا جانشین شونده‌های آن حجم خون جاری تامین شود و نکته مهم این است

که داروی مسدد گیرنده آلفا چیست؟ چنانچه فعالیت گیرنده آدرنرژیک برقرار نشود، جوابی هم از این دارو دیده نخواهد شد. بعنوان مثال چنانچه بمشخصی 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 عرق باها جمع میشود. کاهش فشار در سینوس کاروتید موجب تحریک رفلکس رشته‌های محرك عروقی از راه مرکز وازومنتور میشود که در حالت طبیعی این رفلکس مانع تجمع خون در انتهای‌های تحتانی میشود ولی با انسداد گیرنده‌های آلفای موجود در شرائین و وریدهای بزرگ و کوچک عروق محیطی این تنگی رگها دیگر امکان‌پذیر نخواهد بود. بنابراین فشارخون شریانی در مغز ناگهان پائی میافتد و منجر به افتادن (Fainting) شخص میشود. راههای اوران این رفلکس به قلب دست‌نخورده باقی است (زیرا گیرنده قلبی این رفلکس گیرنده بنتاست) و بنابراین رفلکس ساعت تحریک قلب خواهد شد. نتیجه آن تاکیکاردي 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 فتوکروموموستوم (Phaeo-Chromocytoma) و بیماریهایی 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 فتوکروموموستوم و یا سوروبلاستوم مقادیر زیادی اپی‌نفرین یا نوراپی‌نفرین و یا هر دو در جریان خسون موجود است. جهت تشخیص افتراقی انواع فشارخون بایستی تومور مولد کاتکولامین را در نظر داشت. استعمال یک داروی مسدد گیرنده آلفای کوتاه مدت جهت تعیین وجود ماده بالابرند 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 ماندیلیک (VMA = Vanillylmandelic Acid) در ادرار است زیرا محصول نهایی متabolیک کاتکولامین‌ها در ادرار انسان VMA میباشد.

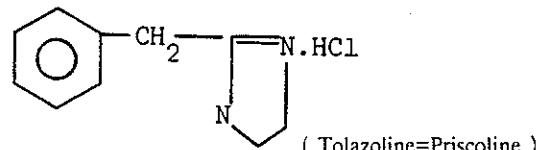
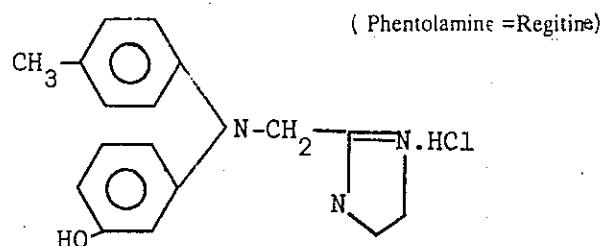


(Phenoxybenzamine=PBZ)

داروهای مسد گیرنده‌های بتا: تا قبل از شناخته شدن اثرات مسد گیرنده بتا حاصل از دی‌کلروایزوپرینالین، داروهای ایندسته ناشناخته بودند (۶). از آنجا که این دارو دارای اثرات محرك نسبی هم است، تجویز آن موجب تاکیکاردی و اتساع در رگها می‌شود بنابراین استعمال بالینی آن رواج نیافت. بنا به پیشنهاد بلاک و همکاران سپس داروی مسد گیرنده بتای دیگری بنام پرونثالول (Pronethalol) هر درمان آثرین صدری بکار رفت (۲). این دارو نیز دارای اثر محرك نسبی است و سپس مشاهده شد که در موش دارو و دارای اثر سرتانزا است. سپس پروپرانولول شناخته شد و جانشین پرونثالول گردید و آنرا در موارد بسیار زیاد در درمان آثرین صدری و افزایش فشارخون شربانی منور 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 بین رفتن کنترل سمعتیک از روی قلب. در اینحالات اثر مضعف دارو روی نیروی انتقباضی قلب ممکن است قابل اندازه‌گیری نباشد. با افزایش مقدار داروی تجویز شده سرعت هدایت در گره A-V کاهش می‌یابد و مقابله زیاد قادر به بلوک کامل خواهد بود. در قلب نارسا اثرات حاصل از انسداد گیرنده بتا خیلی بارزتر است. از آنجا که همه انواع آریتمی‌هایی که بر سرعت برقرار می‌شوند بمنظور میرسد از منشاء سمعتیک یا شنیدن. 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 عن حوال بشود. یکی از مکانیسم‌های جبران کننده در قلب نارسا افزایش تنفس سمعتیک و تاکیکاردی است. انسداد گیرنده بتا با از بین بردن این مکانیسم ممکن است موجب برقراری نارسانی در قلب بطئ حاد بشود. بنابراین در بیماران مبتلا به نارسانی قلب کم تحت درمان نیستند نیایستی از داروهای مسد گیرنده بتا استفاده

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

در استعمال روزمره، سه داروی مسد گیرنده آلفا در دست است. فنتولامین (Regitine) و تولازولین (Priscoline) که از مشتقات ایمید ازویلین‌اند 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 مسد آلفا و اثرات شبیه هیستامین یک داروی محرك گیرنده بتاست و نیز دارای خواص موسکارینی است. خوشبختانه همه این اثرات در بیماریهای عروقی محیطی مورد استفاده و مفید است. فنتولامین در تشخیص فتوکرومومیتوم بکار رفته است و نیز در درمان ضایعات نسجی حاصل از انفلتراسیون نوراپی‌نفرین و دوبامین هم بکار می‌رود. میتوان در درمان شوکهای همراه با کمبود حجم خون هم بکار برد.



فنوکسی‌بنزامین (PBZ) از دسته خردلهای ازت‌دار است. محلول آن در آب موجب حلقوی شدن در قسمت خطی خود شده و تولید یک حلقه فعال ایمینی می‌کند (Reactive imine ring) که مانند یک ماده الکلیاتور (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 مسد آلفای غیر رقابتی است و مدت ادامه اثر آن نیز طولانی است. فنوکسی‌بنزامین را در ضایعات رگهای محیطی و در درمان شوکرموموسیتوم 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 بهبیمار 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 یک مقدار ثابت دارو از راه ورید نزد اکثر افراد یکسان است.

تأثیر 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 گیرندهای بتای عروقی در قلب موجب کاهش در گردش خون قلب هم میشود و چنانچه در این موارد کاتکولامین در بدنه ازآد شود موجب کاهش بیشتر گردش خون قلب خواهد شد، زیرا اثرات حاصل از تحریک گیرندهای الگای عروقی قلب بدون عارض مانده و تنگی بیشتری را ایجاد خواهد کرد.

از آنجا که پروپرانولول حقیقتاً موجب برادیکاردی میشود، در درمان و پیشگیری تاکیکارדי از مشاه سینوسی فوق العاده موثر است. چنانچه دیدم پروپرانولول موجب کاهش هدایت در گره A-V میشود، بنابراین در موارد فیریلاسیون دهلیزی و فلотор آن دارو مفید واقع خواهد شد. معهداً اولین داروی مفید در این موارد دیزیتالین میباشد.

جواب انواع تاکیکاردي بطنی نسبت به پروپرانولول خیلی متفاوت است. چنانچه آرتیمی وسیله کاتکولامین‌ها و یا دیزیتالین ایجاد شده باشد بدارو جواب مساعد میدهد و مهمترین آنها عبارتند از تاکیکاردي حاصل از هیبرتیرونیدیسم، فتوکرومیستیوم و یا بعضی انواع تاکیکاردي 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 ایزوپروترنول) منجر به افزایش فشار درون آئورت و بروز حمله آنژین صدری و یا سنکوب میشود، در حالیکه پروپرانولول مانع این تحریک میشود و چنین عوارضی پیش نمیآید. در بسیاری موارد پروپرانولول جلو

شود و همیشه بایستی قبل از استعمال این داروها به بیمار دیزیتالین داد. از آنجا که داروی بیهوشی مانند اتر موجب تحریک سپاتیک میشود تجویز پروپرانولول در اینحالت موجب آهسته شدن بیشتر ضربانات قلب، تضعیف عمل میوکارد و کاهش حاد بازده قلب و فشارخون میشود. مسدهای بتا مانع اثر اساعدهنده اپی‌نفرین و ایزوپروترنول در روی عروق عضلات قلب و گردش خون آن بیشتر وسیله متابولیت‌های عضله قلب تنظیم میشوند و کمتر تحت کنترل عصبی میباشد (۳). اثرات مسدهای بتا روی عروق محيطي بسطور عموم عبارتست از افزایش مقاومت در آنها. ولی در اغلب موارد خیلی مشهود نیست، معهداً چنانچه اختلالی در گردش خون محيطي پیش آید، انسداد گیرنده بتا آنرا بدتر خواهد ساخت.

امروزه حداقل دو قسم گیرنده بتا در بدن میشناسیم: اول گیرندهای بتایک (B<sub>1</sub>) که در قلب هستند و دوم بتا دو (B<sub>2</sub>) که بر روی عضلات صاف جدار عروق و برونشها قرار دارند، بنابراین داروهای مسدود 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 تاکی آرتیمی، بیماریهای قلبی انسدادی، آنژین صدری و افزایش فشارخون شریانی. لیکن در انگلستان و سایر کشورهای اروپائی حداقل هفت قسم دیگر از داروهای مسدود بتا را تاکنون مورد بررسی قرار داده‌اند و سایر موارد استعمالی که تاکنون مشخص شده‌اند عبارتند از درمان: میگرن، لرزش‌های عصبی، اضطراب، شیزوفرنی 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 بیتروکلیسیرین که بیمار مصرف میکرده است کاست، لیکن هنوز مکانیسم صحیح این اثرات مفید حاصل از دارو در قلب شناخته نشده است. گزارش‌های 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.

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

**آنواع دیگر داروهای مسدود گیرنده بتا:** در کشورهای اروپائی حداقل ۷ قسم داروی مسدود بتا دیگر را در کلینیک بکار بردند. تعدادی دیگر نیز در دست آزمایش است تا اساس موارد استعمال بالینی آنها بهتر روشن شود (۴).

بعضی از مسددهای بتا در عین حال خاصیت تحریک گیرنده مزبور را هم دارند و بنام محركهای نسبی نامیده میشوند (Partial Agonists) بدین معنی که فعالیت ذاتی در تحریک گیرنده بتا در ضمن انسداد آن نیز دارند ( $Intrinsic=ISA$ ) ( $Sympathomimetic Action$ ). تجویز اولیه دارو موجب تاکیکاردي 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 مسدود گیرنده بتا از جمله پروپر انولول خاصیت بیحس‌کننده موضعی دارند که بتنامهای خواص ثبت پتانسیل غشاء ( $Membrane Stabilizing Action=MSA$ ) و یا خاصیت شبکینیدین ( $Quinidin-Like Action$ ) و یا خاصیت غیر اختصاصی تضعیف میوکارد حاصل از دارو ( $Nonspecific Effect$ ) ( $Myocardial Depressant Effect$ ) نامیده شده است. این اثر در درمان آریتمی دارای مفهومی است ولی غلطی از دارو که لازم است تا چنین اثری را از خود ظاهر سازد حدود ۵۰ - 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 بدو نوع تقسیم‌بندی کردند. ولی در بررسی‌های وسیعی که بر روی انواع داروهای محرك (Agonists) و داروهای مسدود بتا (B-Blocking Agents) انجام شد تفسیر دیگری بیان آمد: هر زوج گیرنده (Receptor-Effector Pair) دارای نسبت مقدار - اثر واحدی (Unique dose-response ratio) برای هر محرك و یا مسدود میباشد که برای اپزوپرتونول و پروپر انولول 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

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

**سایر موارد استعمال پروپر انولول:** پروپر انولول 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 تمرين‌های بدنی نمیشود، نیز فشارخون را در حالت خوابیده هم کاهش میدهد. تا بحال ثابت شده است که پروپر انولول 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 پروپر انولول موجب بهبود اکسیژن اسیوون عضله قلب هم شده است. مکانیسم تاثیر اخیر آن کاهش تیاز عضله قلب باکسیژن از راه کاهش تعداد ضرباتان و نیروی انقباضی عضله قلب میباشد. شاید پروپر انولول مانع تجدید انفارکتوس هم بشود. موازنی دقیق لازم است تا در درمان انفارکتوس دارو موجب تضعیف بیش از حد در عضله قلب نشود (۴). نشان داده شده است که پروپر انولول در درمان هیجانات (Anxiety) نیز موثر است. مکانیسم تاثیر آن کاهش جواب نسبت به افزایش فشارخون در محیط است. از بین بودن این تاثیر محیطی حاصل از اضطراب بمنظور میرسد تداخل میکند با مکانیسم فیدبک مثبت حاصل از آن. اثر مفید دارو در درمان الکلیسم حاد و یا مزمن بمنظور میرسد از همین راه بوده باشد. قدرت پروپر انولول در کنترل سردردهای میگرنی یک کشف خیلی جالب بود. ابتدا مشاهده شد که بیمارانی که بعلت بیماری آتشین صدری و یا افزایش فشارخون شریانی تحت درمان با پروپر انولول بوده‌اند، سردردهای میگرنی ایشان نیز بهبود یافته است. مطالعات بعدی تاثیر پروپر انولول را در موارد زیادی از میگرن ثابت کرد و مکانیسم تاثیر آن تاکنون کاملاً ناشناخته مانده است. اثر جالب توجه دیگر حاصل از پروپر انولول کنترل لرزش‌های خودبخودی است (Essential Tremor) و بمنظور میرسد که محل تاثیر آن در محیط و در محل اتصال عصب به عضله مخطط بوده باشد (Neuromuscular Junction) زیرا تجویز داروی محرك گیرنده‌های بتا دو بنام تربوتالین (Terbutaline) در بعضی بیماران تولید این قسم لرزش را میکند و با پروپر انولول هم قابل

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 داروهایی که جدیداً شناخته شده‌اند، داروهای مسدود بنا دارای اثرات جانبی نامطلوب دیگری میباشند که رابطه‌ای با اثر اختصاصی فارماکو‌دینامیک آنها ندارد. این اثرات برای پروپرانولول عبارتند از: تضعیف سلسه اعصاب مرکزی، تهوع، استفراغ، اختلال در فرمول خون و آلپسی قابل برگشت. پراکنولون دارای یک اثر جانبی واحد میباشد و آن پس از درمان بعده طولانی است که در عده‌ای از بیماران یک سدرم چشمی – پوستی (Cutaneous = Occulo) ظاهر میشود. این عوارض عبارتند از: تغیرات چشمی، درم گوش میانی و پریتوئیت اسکلروزانت. تاکنون از سایر داروهای مسدود بنا چنین اثراتی مشاهده نشده است.

#### خلاصه ونتیجه

گیرنده‌های الگای 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، مثلاً در پوست و کلیه‌ها تفوق با گیرنده‌های آلفاست. در بعضی بسترها 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 محرك‌های آدرنرژیک بستگی به نوع گیرنده‌ای دارد که بر روی آن تأثیر میکنند. فنیلفرین محرك اختصاصی آلفاست و ایزوپروترنول محرك اختصاصی بتاست. ابی‌تفرین و توراپی‌تفرین بر روی هر دو قسم گیرنده موثر واقع میشوند.

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

در آینده، داروهای محرك آدرنرژیکی 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 دارویی است بنام تربوتالین (Terbutaline) و دیگری شبیه آن بنام سالبوتامول (Salbutamol).

برای هر کدام از گیرنده‌ها مسدودهای 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 رینین در پلاسمای میشوند. شاید مکانیسم اثر پائین آورنده فشارخون حاصل از دارو از این راه هم بوده باشد. فعالیت رینین در پلاسمای باستانی با میزان دفع سدیم رابطه داشته باشد تا موجب ضریب فعالیت مخصوص آن بوده باشد. بعضی از مسددهای بتا اثر واضحی روی فعالیت رینین پلاسمای ندارند، لیکن این اثر در انواع مسددهای بتا هنوز کاملاً مورد بررسی قرار نگرفته است. بعضی داروهای مسدود بتا از جمله پروپرانولول وارد در سلسه اعصاب مرکزی میشوند. این داروها موجب کاهش فعالیت سیستم سپاتیک خواهند شد و این مکانیسم را نیز یکی از راههای تأثیر دارو در درمان افزایش فشارخون شربانی 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 شربانی، میگرن، آریتمی و غیره موثر واقع میشوند.

**اثرات جانبی:** اغلب اثرات جانبی پروپرانولول بعلت انسداد گیرنده بتای میباشند. از این اثرات جانبی مزاحم، افزایش مقاومت راههای هوایی نزد مبتلایان به بیماری آسم میباشد. حتی داروهایی که دارای اثر اختصاصی روى قلب باشد دارای چنین اثر جانبی روی مسیرهای میباشند، گواینده 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 آدرنرژیک رخ میهد و این ممکن است موجب حذف تمام اثرات مثبت از روى قلب شده منجر به نارسائی حاد قلب بشود. بنابراین مقدار تجویز در اولین دفعه بایستی خیلی کم باشد. پس از شروع درمان، میتوان بتدريج بزر مقدار تجویز افزود و این افزایش مقدار میتواند تا ۲۵ درصد باشد.

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

در گردنی خون موجود بوده است این جواب انتقباض عروقی خیلی واضح خواهد بود. داروهای مسدود گیرنده بتا در درمان بیماریهای قلبی با ارزشند. در انواع آریتمی‌های سریع موثراند. توام با نیتروگلیسیرین درمان انتخابی در آنژین صدری میباشد. در درمان افزایش فشارخون شربانی نیز داروهای مسدود بتا یک درمان انتخابی هستند. در درمان میگرن مسددهای بتا مانند سایر داروهای موثر در این بیماری میباشند. مطالعات بیشتری لازم است تا تأییر دارو را در درمان اضطراب تائید نماید و بدون شک موارد استعمال دیگری نیز برای آنها پیدا خواهد شد.

(Antagonist) نیز در دست است. این داروهای مسدود مانع بروز اثر حاصل از تزریق داروهای محرک مربوطه (Agonists) و یا نورابی‌نفرین آزاد شده از رشته‌های عصبی میشوند. جواب قلبی عروقی اساسی حاصل از انسداد گیرنده‌های آلفا، کاهش فشارخون و ضعیفی است که موجب تاسیکاردی 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 آنهم آهسته خواهد شد. انسداد گیرنده بتا موجب افزایش مقاومت عروقی محیطی میشود. ولی هرگاه قبل احتلالی

## 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 گیرنده بتای سیستم آدرنرژیک.

مجله نظامی پزشکی ایران - سال چهارم - شماره ۴ - صفحه ۲۱۸-۲۲۸