

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 متابلیسم کاتکولامین‌ها و اثر آنها در روی مصرف اکسیژن و ریتم و کار قلب بحث شده است و سپس واد خد 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 آریزین صدری و اریتمی و مکانیسم و راه تأثیر آنها شرح داده شده است.

تاریخچه: سوادی که امروز بنام کاتکولامین شناخته شده‌اند در سه مرحله تحقیقاتی پا به عرصه وجود گذارده‌اند. مرحله اول عبارت بود از کشف اثر تحریکی سیستم سempاتیک که: میدریاز - تاکیکاردی - افزایش فشار خون شریانی - فلنج روده‌ها و بالاخره گشاد شدن برونشها را موجب نیگردند.

مرحله دوم کشف Vulpian بود که نشان داد مدولوسورنال بوسیله کلرور - فریک سبزرنگ می‌شود و اصلاح کروم را شدیداً جذب می‌کند و وجود ماده‌ای رنگ پذیر در مدولوسورنال را پیش‌بینی کرد و آنرا کرومافین نامید.

* گروه بیماریهای داخلی دانشکده پزشکی - دانشگاه تهران

مرحله سوم اکتشافات مهم 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 ماده‌ای 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.

« کاته‌کولامین‌ها »

تعریف - برای کاته‌کولامین‌ها تعریف جامع و دنیا پسند نشده است. ابتدا آدرنالین وسیس نورآدرنالین و بعد آن نیز دوپامین را کاته‌کولامین نامیدند. اما از نظر شیمیائی سیتووان یک نوع تعریف برای آنها در نظر گرفت. از نظر شیمیائی تمام اجسامیکه دارای یک هسته بنزنی حاوی دو عامل فنولی (کاته‌کول) و نیز دارای یک رشته جانبی حاوی یک عامل این آزاد و یا غیرآزاد بدون عامل کاربوکسیلی هستند بنام کوتاه کولامین نامیده می‌شوند.

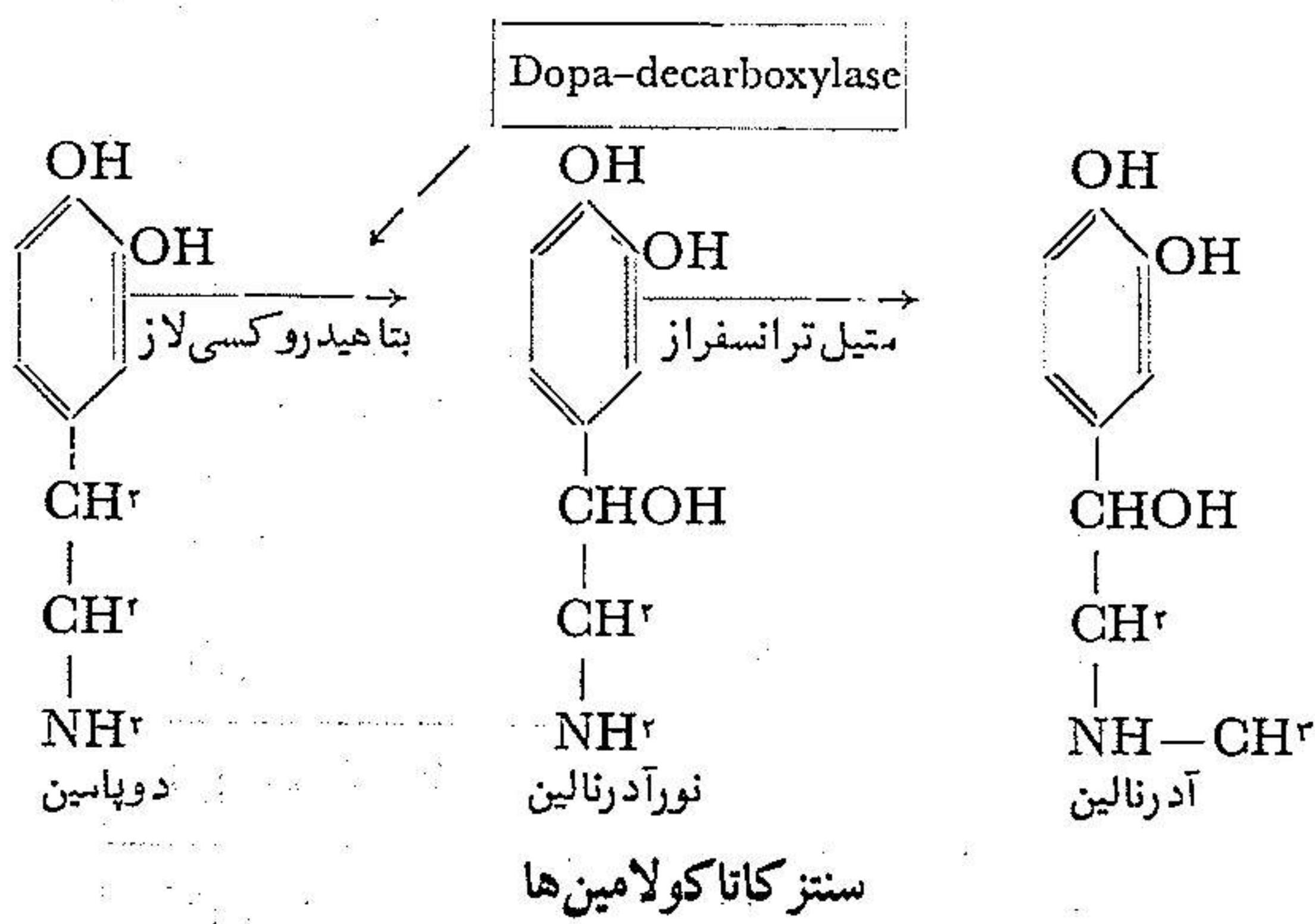
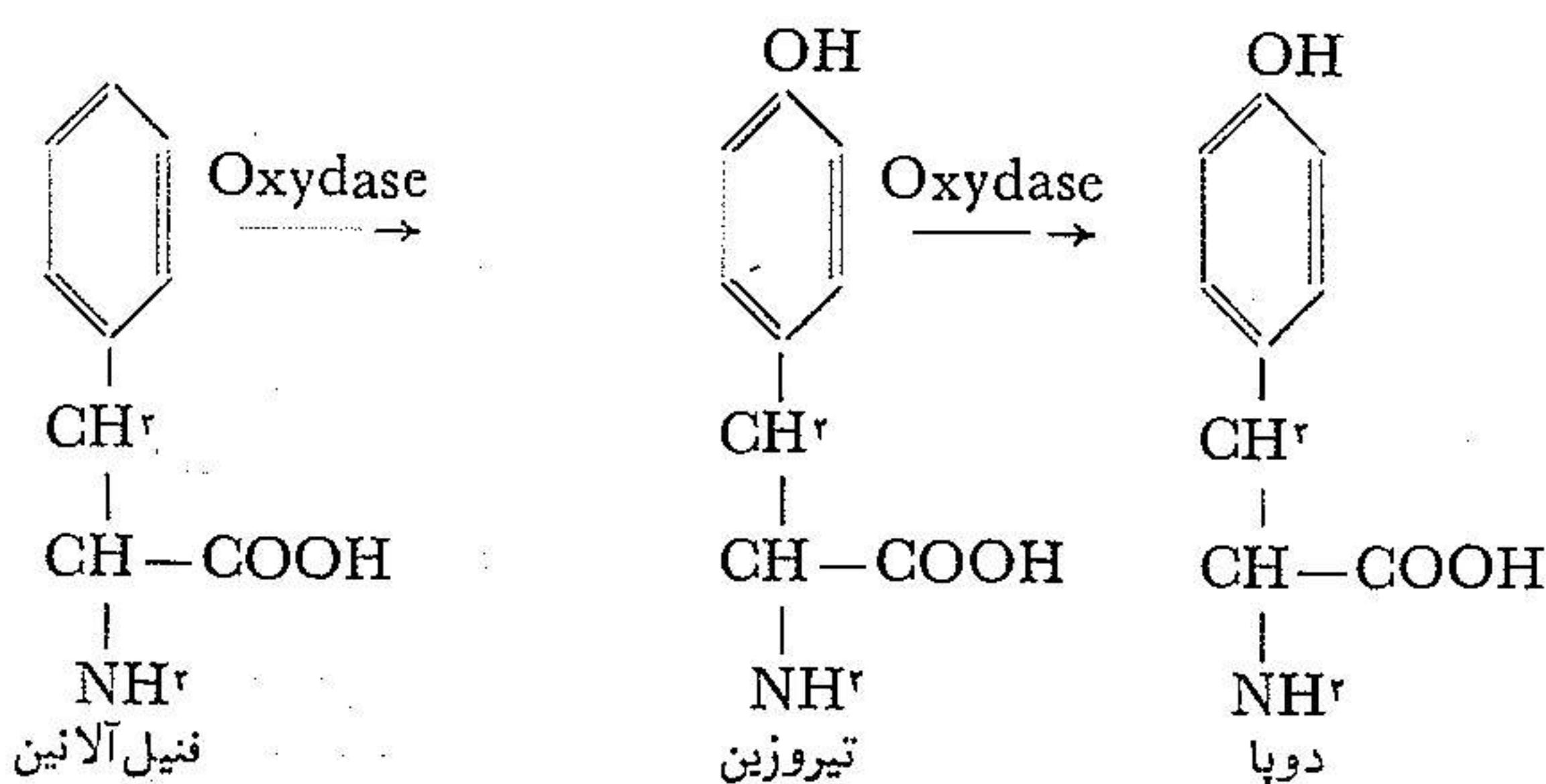
مطابق تعریف بالا تمام کاته‌کولامین‌هاییکه تا بحال شناخته شده‌اند در زیر

نام می‌بریم :

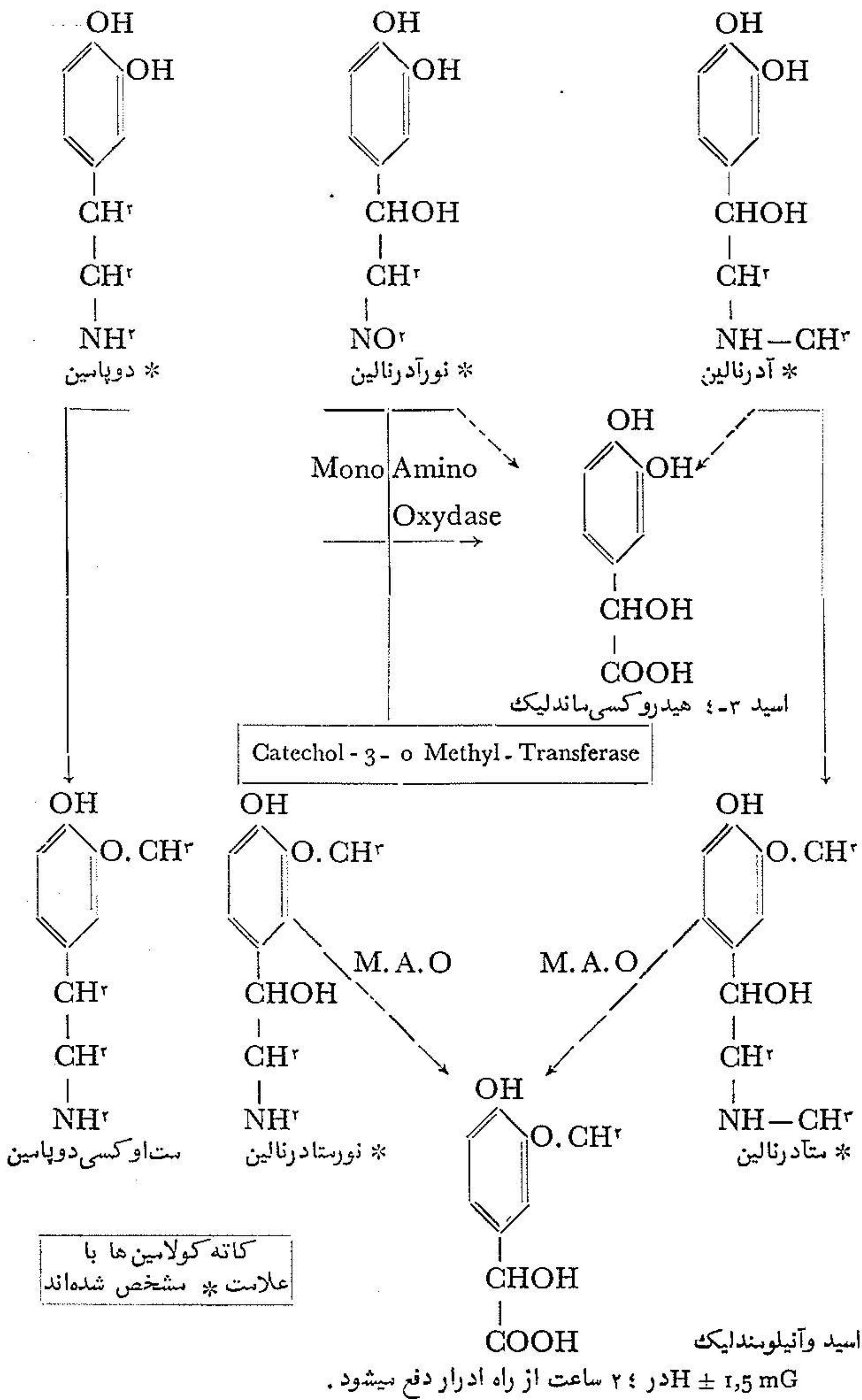
- ۱ - نورآدرنالین یا نور اپی‌نفرین
- ۲ - آدرنالین یا اپی‌نفرین
- ۳ - دوپامین یا هیدروکسی تیرامین
- ۴ - نورمتادرنالین
- ۵ - مت اوکسی دوپامین
- ۶ - N - استیل دوپامین

اغلب این ماده دفع شده اخیر است که در ادرار اندازه گیری می شود و مقدار آن بین ۳ تا ۶ میلی گرم در ادرار ۴ ساعت است. تصویر شماره ۲ کاتابولیسم و دفع آدرنالین و نورآدرنالین را بطور خیلی خلاصه نشان میدهد.

(تصویر شماره ۱)



تصویر شماره ۲ - «کاتابولیسم کاته‌کولامین‌ها»



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

۱ - دی‌کلروایزوپرناالین (۱۵)

۲ - پرونتالول (۲)

INPEA ۳

۴ - پروپرانولول (۳)

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

I - مهارکننده‌های بتا و قلب - کرونوتروپیسم:

مهارکننده‌های بتا اثر کرونوتروپیسم مشبت کاته‌کولا مین‌ها را متوقف می‌سازند و این خود دلیل دیگری است بر صحت نظر آلكیست نسبت به اثر کاته‌کولا مین‌ها 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 سرمی اثر متوقف کننده و ضعیف کننده بجا می‌گذارند.

A - مهارکننده‌ها با اثر کرونوتروپ مشبت کاته‌کولا مین‌ها (بتا یک):

مهارکننده‌های بتا اعمال زیر را انجام میدهند:

۱ - عمل کرونوتروپ مشبت کاته‌کولا مین‌ها را مهار می‌کنند.

۲ - اثر تحریک الکتریکی گانگلیون استرلر را خنثی می‌سازند.

۳ - اثرات کرونوتروپ مشبت آدرنالین، نورآدرنالین و ایزوپرناالین را کم کرده و یا بکلی ازین 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 مانندیک بی‌حسن کننده موضعی اثر عضله را نسبت به کاته‌کولا مین بی‌تفاوت می‌کند و نشان

داده‌اند که کاته‌کولامین‌ها در مقابل مهارکننده در بدن حیوان غلظت خود را بالا می‌برند ولی با وجود این رسپتور اثر تحریکی در حضور مهارکننده از خود نشان نمی‌دهد. اثر مهارکننده این اجسام نسبت به کاته‌کولامین‌ها اختصاصی است. این مواد نمی‌توانند اثر کرونوتروپ مثبت تئوفیلین و یا مواد دیگر را خنثی سازند. ایزوپرلوژیر این مواد چهل تا صد دفعه از ایزوپر دکستروژیر آنها قوی‌تر است.

B - بتالی‌تیک‌ها و ریتم قلب:

این اجسام بطور کلی اثر کننده روی ریتم قلب دارند ولی تمام آنها بیک شکل اثر نمی‌کنند. بعضی از آنها مثل پروپرانولول با هرمقدار کم و یا زیاد اثر متوقف کننده نشان میدهد ولی برخی دیگر با مقدار کم اثر تحریک‌کننده و یا مقدار توکسیک اثر کننده ظاهر می‌سازند.

اثر مهارکننده آنها نسبت به ریتم قلب بدین طریق است که از تحریک کاته‌کولامین‌ها جلوگیری می‌کنند و تonus سمپاتیک را پائین می‌آورند. بطور تجربی در روی حیوانات مختلف آزمایشگاهی نشان داده‌اند که این اثر بخصوص در موقعي که حیوان عصبانی و ناراحت است بهتر ظاهر می‌گردد. (۶)

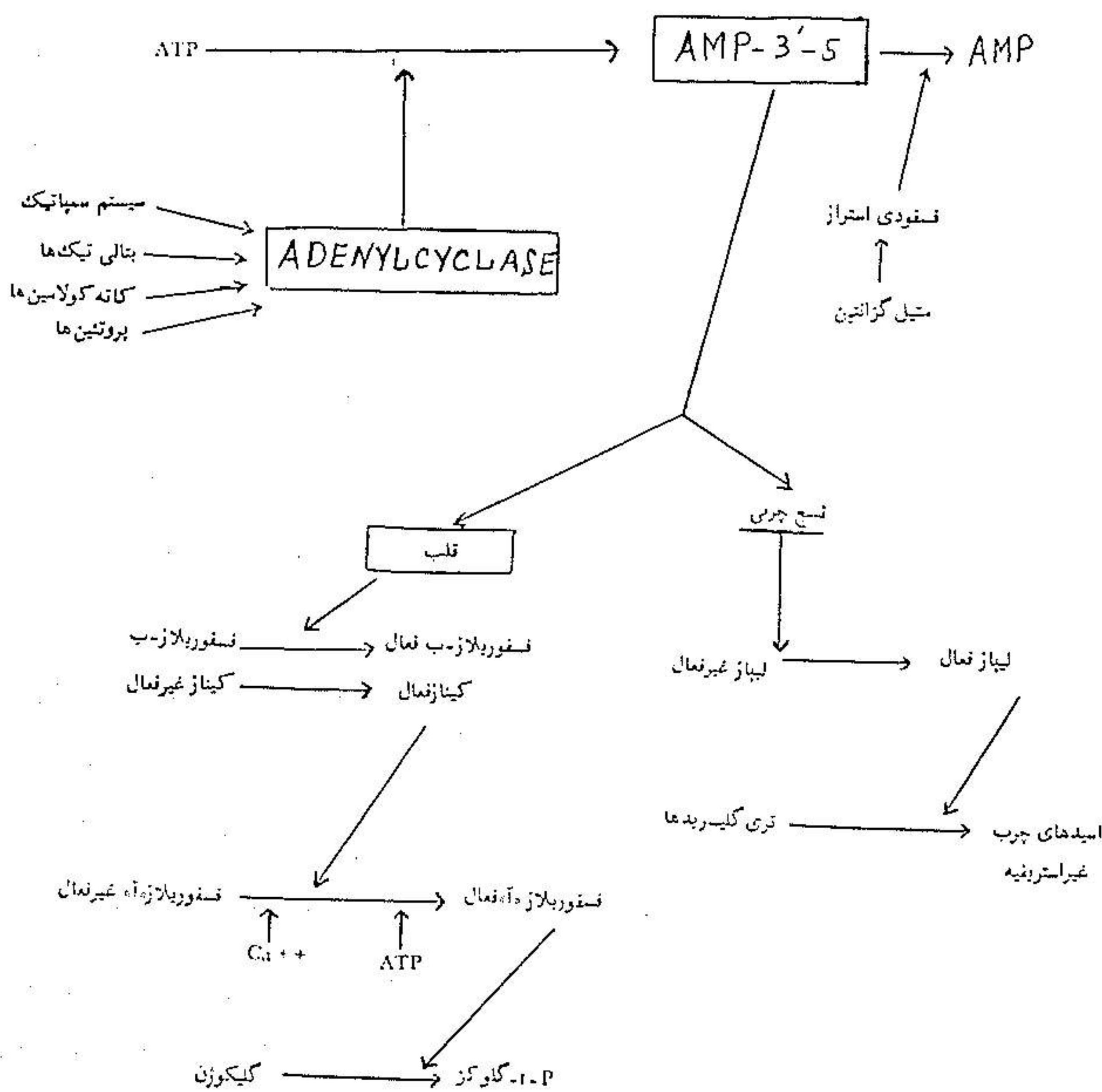
II - اینوتروپیسم :

اثر اینوتروپیسم یک ماده عبارتست از:

- ۱ - بالابردن سرعت کوتاه شدن رشته عضلانی قلب در موقع انقباض.
- ۲ - بالابردن نیروی حداکثر رشته عضلانی قلب و کوتاه کردن زمان لازم برای بدست آوردن نیروی حداکثر. در نتیجه فشار داخل بطنی بالا می‌رود و عمل خالی شدن بطن بهترانجام می‌گیرد. موادی مثل تئوفیلین، کلرور کلسیم، ایزوپر نالین و بالاخره آدرنالین و نور آدرنالین دارای خواص فوق الذکر هستند.

A - بتالی‌تیکها و اینوتروپیسم مثبت : مواد بتالی‌تیک کاته‌کولامین‌ها از اثر

سی یا بد و به بیان ساده نیروی اکسیداتیف تحت تأثیر کاته‌کولامین در جای غیرمفید و بیهوده هدر می‌رود و بکار عضله قلب در عین احتیاج سبزم نمیرسد. نتیجه این عمل کمبود اکسیژن برای کار عضله قلب و در واقع ایجاد آپوکسی در عضله قلب است. تحریک سمپاتیک و یا تزریق آدرنالین و نورآدرنالین باعث دو عمل در روی عروق کوروئن می‌گردد؛ در مرحله اول ایجاد تنگی در عروق می‌کند که مربوط به اثر آلفا است ولی در مرحله دوم اثر بتا ظاهر می‌گردد که طولانی‌تر از اثر آلفاست و باعث پنهان شدن اثر آلفا می‌گردد. این واژد یا لاتاسیون بدوّاً بعلت اثر بتا کاته‌کولامین است که در روی بستر عروق مؤثر می‌شود و سپس معلول اثری است که روی متابولیسم قلب دارد.



سهار کننده‌های بتا مصرف اکسیژن را کم می‌کنند و در ضمن از واژود یلاتاسیون کورونر نیز جلوگیری می‌کنند. مطالعاتی که در روی بتا آدرنولیتیک‌ها در این مورد شده بسیار است و از جنبه‌های مختلف از نظر درمانی تحقیق بعمل آمده است. آنچه مسلم شده اینست که، بتا آدرنولیتیک‌ها دبی اکسیژن قلب را کم می‌کنند ولی استفاده‌ای که برای درمان آنژین صدری، از این مواد می‌شود از راه کم کردن دبی کورونر نیست بلکه از طریق پائین‌آوردن کار قلب است، زیرا این داروها نسبت دبی کورونر به کار قلب را افزایش میدهند (^{دبی کورونر}_{کار قلب}) چه در نتیجه احتیاج سیوکارد بمصرف اکسیژن کمتر و با کار قلب متناسب می‌گردد و سیوکارد در شرایط مساعد و خوب قرار می‌گیرد.

V - در موتروپ مثبت - پذیده هدایت قلبی :

یکی از محققین بنام روز (Rose) با بکار گذاشتن یک الکترود در ناحیه گره کیت و فلامک و یکی هم در مجاور شاخه راست دسته هیس قلب یک سگ ثابت کرد که مواد بتا آدرنولیتیک مثل پروپرانولول با مقدار پنج میلی گرم برای هر کیلو گرم وزن ہدن حیوان هدایت قلبی را کم می‌کنند و همچنین مانع اثر در موتروپ مثبت کاته‌کولامین‌ها مثل آدرنالین و نورآدرنالین می‌گردد. محققین دیگر نشان داده‌اند 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: کاته‌کولامین‌ها دونوع اثر متضاد در روی زمان تحریک پذیری دهلهیز قلب دارند، یکی نوع آلفاست که دوران تحریک پذیری را افزایش میدهد و دیگری اثر بتاست که دوران تحریک پذیری را کوتاه می‌کند. ایزوپرنالين آدرنالين و نورآدرنالين زمان تحریک پذیری را کم می‌کند.

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

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

خاصیت ضد آریتمی بتالیتیک‌ها: سیستم سمپاتیک همراه با واسطه‌های شیمیایی آن در عمل کنترل ریتم قلب و تحریک عضله قلب عامل اصلی هستند. زیرا این سیستم دوران تحریک پذیری عملی گره سینوسی را کوتاه می‌کند و از طرف دیگر آستانه تحریک دیاستولی بطن را پائین می‌آورند. این اعمال هم در نزد انسان و هم در روی حیوانات بوسیله سیستم سمپاتیک انجام می‌گیرد و در نتیجه ریتم بطن افزایش می‌یابد و سرچشم کانوونهای اکتوپیک می‌شود که منبع اکسټراسیستول و حتی فیبریلاسیون بطنی می‌گردد.

بنا آدرنولیتیکها بی‌نظمی‌های فوق را که بوسیله کاته‌کولامین‌ها ایجاد شده مهار می‌کنند و حتی قادرند که از آریتمی‌هایی که بوسیله هتروزیدهای تونیک قلب مثل دیژیتالین و استروفانتوس بوجود می‌آیند جلوگیری کنند. مکانیسم عمل مهار کننده بتالیتیکها در روی آریتمی‌هایی که بوسیله کاته‌کولامین‌ها بوجود می‌آید با مکانیسم عمل آنها در روی آریتمی‌هایی که بوسیله هتروزیدهای تونیک قلب ایجاد می‌شود بکلی متفاوت وجود دارد. ژیلبر در سال ۱۹۵۹ (۹) در روی قلب سگی که گره سینوسی اش را خراب کرده بود بوسیله بتالیتیکها از آریتمی که بوسیله آدرنالین و نورآدرنالین ایجاد شده بود جلوگیری کرد. اگر به حیوانی ایزوپرناالین و پروپیوفنون باهم تزریق شود دچار فیبریلاسیون دهلیزی می‌گردد. این فیبریلاسیون بوسیله DCI که یک بنا آدرنولیتیک است ازین می‌رود و ریتم عادی برگشت می‌کند. پروپرانولول و پرونتالول از آریتمی که بوسیله آدرنالین و نورآدرنالین در روی سگی که شاخه

کوروز بالارو قدامی 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 ایزوپرناالین آستانه فیبریلاسیون بطن را پائین می‌آورد. پروپرانولول که بتالیتیک است از این عمل جلوگیری می‌کند و این خاصیت پروپرانولول ده دفعه از کنیدین قوی‌تر است. پروپرانولول برای جلوگیری از فیبریلاسیون بطنی که روی موش بوسیله تحریک الکتریکی ایجاد شده باشد از کنیدین قوی‌تر است.

سهارکننده‌های بتا، آریتمی را که بوسیله بیهوشی دهنده‌ها مثل کلروفرم-ستیل کلروفرم - سیکلوبروپان و هالوتان ایجاد شده متوقف کرده و آنرا ازبین می‌برند. مکانیسم عمل بتالیتیکها از راه متوقف کردن اثر بتای کاته‌کولامین‌های است که قبل از بشرح آن پرداختیم در اینجا باید اضافه شود که اولاً تمام بتالیتیک‌ها دارای خاصیت ضد آریتمی هستند و ثانیاً اثر درمان کننده آریتمی آنها قوی‌تر از خاصیت بتالیتیکی آنهاست. ایزومرلوژیر پروپرانولول و پرونتالول برای درمان آریتمی اثر بیشتری دارد و میدانیم که خاصیت بتالیتیکی لوژیر از نوع دکستروژیر بیشتر است. (۱۰)

اما عمل بتالیتیکها در متوقف کردن و اصلاح کردن آریتمی‌هایی که بوسیله هتروزیدهای تونیک قلب بوجود می‌آید با عمل بتالیتیکی آنها متفاوت است و این اجسام در این مورد شبیه کنیدین عمل می‌کنند و بهمین مناسب است که آنها را مشابهین کنیدین سینامین (Quinidine Like) و تجربیات مهمی که تابحال شده بیشتر مربوط است باین خاصیت بتالیتیکها و استفاده از اثر درمانی آنها.

اولین دفعه Hardman بوسیله DCI از ریتم سینوسی با موج P رتروگراد که با پروفوژیون استیل استروفاتین 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 پروفوژیون او باعثین 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 با تجویز مقادیر زیاد دارو که خیلی بیشتر از مقداری است که برای متوقف کردن اثر بتا آدرنرژیک 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 پرونوتالول 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. مهار کننده ها بتا مانند کنیدین روی دپلاریزاسیون 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 خود آریتمی مانند کنیدین از راه سیستم هدایت تحریک قبلی (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 اینستکه این مواد بعلت خاصیت بیحسن کننده موضعی که دارد روی عضو اثر کرده و باعث اصلاح و درمان آریتمی میشوند زیرا بعضی از این داروها مثل Mg^{2+} که قادر خاصیت بیحسن کننده کی موضعی هستند در روی آریتمی هایی که بوسیله هتروزیدهای قلبی بوجود میآیند بدون اثر هستند.

بعضی از محققین معتقدند که بتالیتیک ها از راه کالسیم داخل سلولی که با

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

پروپرانولول و پرونتالول مانع این تغییر وضع کالسیم می‌گردند و حالت تحریک پذیری عضله کمتر می‌شود. کنیدین 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 به 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 می‌کارد می‌اورند 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 - Dhilla 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.

- ۱۱ - Lands. A. M., Nature , ۲۱۴ , ۲۹۷ , ۱۹۶۷.
- ۱۲ - Levy J. V. , Proc. Soc. Exp. Biol. Med.; ۱۲۲ , ۳۷۳ , ۱۹۶۶.
- ۱۳ - Moran N. C. , J. Pharmol. , ۱۳۶ , ۳۲۷ , ۱۹۶۲.
- ۱۴ - Nayler W. G. , Amer. Heart , J. , ۷۱ , ۳۶۳ , ۱۹۶۶.
- ۱۵ - Powel. C. E. and Steler I. H. , J. Pharmacol. , ۱۲۲ , ۴۸۰ , ۱۹۵۸.
- ۱۶ - Sutherland E. W. , J. Pharmacol. , ۱۲۳ . ۹۱۱ , ۱۹۵۹.
- ۱۷ - Takaminne , T. J. A. M. A., ۳۸ , ۱۵۳ , ۱۹۰۲.