

عوامل موثر

- قلبی عروقی: در حالی که دارای اثرات اینوتروپیک مثبت است (به دلیل گیرنده های β_2 قلبی)، باعث بهبود در برون ده قلبی همراه با کاهش پس بار (afterload) به خاطر تحریک β_2 محیطی، که ممکن است همراه با کاهش فشار خون باشد، کمک می کند. افزایش اندکی جریان خون غیر طبیعی ایجاد می کند که هیچ تغییری در انتقال اکسیژن میوکارد ایجاد نمی کند. تغییرات در ضربان قلب متفاوت است و به ندرت باعث ایجاد آریتمی می شود.
- مزانتریک و کلیه: جریان خون به روده و کلیه ها به دلیل افزایش برون ده قلبی و کاهش مقاومت عروقی منطقه ای افزایش می یابد. برون ده ادرار افزایش می یابد. همچنین ممکن است باعث تهوع و استفراغ شود.
- تنفسی: اتساع برونش از طریق تحریک β_2 انجام می شود.
- متفرقه: لرزش و سردرد گزارش شده است.

سینتیک

دوپکسامین¹ به سرعت از خون پاک می شود و نیمه عمر آن 7 دقیقه است.

سالبوتامول²

سالبوتامول یک آمین سمپاتومیمتیک مصنوعی است که عمدتاً روی گیرنده های β_2 آدرنرژیک اثر می کند.

ارائه و موارد استفاده

سالبوتامول به عنوان یک محلول شفاف حاوی 50-500 میکروگرم در میلی لیتر برای داخل وریدی پس از رقیق سازی، یک استنشاقی با دوز اندازه گیری شده (100 میکروگرم) و یک پودر خشک (200-400 میکروگرم) برای استنشاق، محلولی حاوی 2.5-5 میلی گرم ارائه می شود. 1 میلی لیتر برای نبولیزاسیون، آماده سازی خوراکی (شربت) 0.4 mg.ml 1 و 2، 4 یا 8 میلی گرم قرص). در درمان انسداد برگشت پذیر راه هوایی تحتانی و گاهی در زایمان زودرس استفاده می شود.

عوامل موثر

• تنفسی: اثرات اصلی آن شل شدن ماهیچه صاف برونش است. انقباض عروق ریوی هیپوکسیک را معکوس می کند، شانت را افزایش می دهد و ممکن است منجر به هیپوکسمی شود. بنابراین، اکسیژن کافی باید با سالبوتامول نبولیزه شده تجویز شود.

- قلبی عروقی: تجویز دوزهای بالا، به ویژه به صورت داخل وریدی، می تواند باعث تحریک گیرنده های β_1 آدرنرژیک شود که منجر به تاکی کاردی می شود، و امکان محدودیت دوز را فراهم می کند. دوزهای پایین تر گاهی اوقات با

¹ Dopexamine

² Salbutamol

اتساع عروق با واسطه β_2 همراه است که ممکن است فشار خون را کاهش دهد. همچنین ممکن است باعث ایجاد آریتمی، به ویژه در حضور هیپوکالمی شود.

- متابولیک: Na^+/K^+ ATPase تحریک می‌شود و K^+ را به سلول‌ها منتقل می‌کند و در نتیجه هیپوکالمی ایجاد می‌شود. قند خون به ویژه در بیماران دیابتی افزایش می‌یابد و با تجویز همزمان استروئیدها تشدید می‌شود.
- رحم: رحم حاملگی را شل می‌کند. مقدار کمی از جفت عبور می‌کند تا به جنین برسد.
- متفرقه: دارای یک اثر مستقیم روی ماهیچه‌های اسکلتی ممکن است باعث ایجاد لرزش شود.

سینتیک

جذب سالبوتامول از روده ناقص است و در معرض متابولیسم گذر اول کبدی قابل توجهی است. پس از استنشاق یا تزریق داخل وریدی، اثر سریع دارد. 10٪ به پروتئین متصل است و نیمه عمر آن 4 تا 6 ساعت است. در کبد به سولفات 0-4 غیر فعال متابولیزه می‌شود که همراه با سالبوتامول از طریق ادرار دفع می‌شود.

سالمترول³

سالمترول یک آگونیست β_2 طولانی اثر است که در درمان آسم شبانه و ناشی از ورزش استفاده می‌شود. به دلیل شروع نسبتاً آهسته نباید در هنگام حملات حاد استفاده شود.

این دارو یک زنجیره جانبی طولانی غیرقطبی دارد که به گیرنده β_2 آدرنرژیک متصل می‌شود و به آن مدت اثر طولانی (حدود 12 ساعت) می‌دهد. در گیرنده β_2 -آدرنرژیک 15 برابر قوی تر از سالبوتامول است، اما در گیرنده β_1 -آدرنرژیک چهار برابر قوی تر است. از آزاد شدن هیستامین⁴، لکوترین‌ها و پروستاگلاندین D₂ از مست سل‌ها⁵ جلوگیری می‌کند و همچنین دارای اثرات ضد التهابی اضافی است که با استروئیدها متفاوت است.

اثرات آن مشابه اثرات سالبوتامول است.

ریتودرین⁶

ریتودرین یک آگونیست β_2 است که برای درمان زایمان زودرس استفاده می‌شود. تاکی کاردی (اثر β_1) اغلب در طول درمان دیده می‌شود. از جفت عبور می‌کند و ممکن است منجر به تاکی کاردی جنین شود. ریتودرین با ادم ریوی کشنده مادر همراه است. همچنین باعث هیپوکالمی، هیپرگلیسمی و در سطوح بالاتر، استفراغ، بی‌قراری و تشنج می‌شود.

³ Salmeterol

⁴ Histamine

⁵ Mast cell

⁶ Ritodrine

تربوتالین^۷

تربوتالین یک آگونیست β_2 است که فعالیت خاصی در گیرنده های β_1 آدرنرژیک دارد. در درمان آسم و زایمان زودرس بدون عارضه استفاده می شود. عوارض جانبی مشابه با سایر داروهای هم رده خود دارد.

مخلوط (α و β)

افدرین^۸

افدرین به طور طبیعی در گیاهان خاصی یافت می شود اما برای مصارف پزشکی سنتز می شود.

ارائه و موارد استفاده

افدرین به صورت قرص، اکسیر، قطره بینی و محلول تزریقی حاوی 30 میلی گرم بر میلی لیتر فرموله می شود. می تواند به صورت چهار ایزومر وجود داشته باشد اما فقط ایزومر L فعال است. این دارو به صورت داخل وریدی برای درمان افت فشار خون همراه با بی حسی منطقه ای استفاده می شود. در حوزه‌ی مامایی در حال حاضر مشخص شده است که در مقایسه با آگونیست های α خالص تر، pH گاز بند ناف ضعیف تر است، اما همچنان در حضور برادی کاردی نسبی مادر ترجیح داده می شود. همچنین برای درمان برونکواسپاسم، شب ادراری و نارکولپسی استفاده می شود.

مکانیسم عمل

افدرین دارای اثرات سمپاتومیمتیک مستقیم و غیرمستقیم است. همچنین اثرات MAOI بر نورآدرنالین را مهار می کند. به دلیل اعمال غیرمستقیم آن مستعد تاکی فیلاکسی است زیرا ذخایر نورآدرنالین در اعصاب سمپاتیک کاهش می یابد.

اثرات

- قلبی عروقی: برون ده قلبی، ضربان قلب، فشار خون، جریان خون کرونر و مصرف اکسیژن میوکارد را افزایش می دهد. استفاده از آن ممکن است باعث ایجاد آریتمی شود.
- تنفسی: محرک تنفسی است و باعث اتساع برونش می شود.
- کلیه: جریان خون کلیوی کاهش یافته و میزان فیلتراسیون گلومرولی کاهش می یابد.
- تداخلات: در بیمارانی که MAOI مصرف می کنند باید با احتیاط شدید استفاده شود.

⁷ Terbutaline

⁸ Ephedrine

سینتیک

افدرین از راه خوراکی، عضلانی و زیر جلدی به خوبی جذب می‌شود. برخلاف آدرنالین توسط MAO یا COMT متابولیزه نمی‌شود و بنابراین، مدت اثر طولانی تری دارد و نیمه عمر دفع آن 4 ساعت است. مقداری در کبد متابولیزه می‌شود اما 65 درصد به صورت بدون تغییر از طریق ادرار دفع می‌شود.

متارامینول⁹

متارامینول یک آمین مصنوعی با اثرات سمپاتومیمتیک مستقیم و غیرمستقیم است. این عمدتاً از طریق گیرنده های α_1 - آدرنرژیک عمل می‌کند، اما برخی از فعالیت گیرنده های β آدرنرژیک را نیز حفظ می‌کند.

ارائه و موارد استفاده

متارامینول به صورت محلول شفاف حاوی 1-10 mg/ml ارائه می‌شود. برای اصلاح افت فشار خون مرتبط با بی‌حسی نخاعی یا اپیدورال استفاده می‌شود. بولوس داخل وریدی 0.5-2 میلی گرم معمولاً کافی است.

اثرات

قلبی عروقی: اعمال اصلی آن افزایش مقاومت عروقی سیستمیک است که منجر به افزایش فشار خون می‌شود. با وجود فعالیت آن در گیرنده های β -آدرنرژیک، برون ده قلبی اغلب در مواجهه با افزایش مقاومت عروقی سیستمیک کاهش می‌یابد. جریان شریان کرونر با یک مکانیسم غیرمستقیم افزایش می‌یابد. با افزایش مقاومت عروقی ریوی افزایش فشار شریان ریوی اتفاق خواهد افتاد.

سایر عوامل اینوتروپیک

مهارکننده های غیر انتخابی فسفودی استراز¹⁰

آمینوفیلین¹¹

آمینوفیلین یک مشتق متیل گزانتین است. این ترکیبی از 80٪ تئوفیلین و 20٪ اتیلن دیامین است (که هیچ اثر درمانی ندارد اما حلالیت را بهبود می‌بخشد) (شکل 13.5 را ببینید).

ارائه و موارد استفاده

آمینوفیلین به صورت قرص و محلول تزریقی حاوی 25-1 mg/ml موجود است. فرآورده های خوراکی به دلیل نیمه عمر حدود 6 ساعت اغلب به صورت آهسته رها می‌شوند. در درمان آسم که دوز آن از 450 تا 1250 میلی گرم در روز است

⁹ Metaraminol

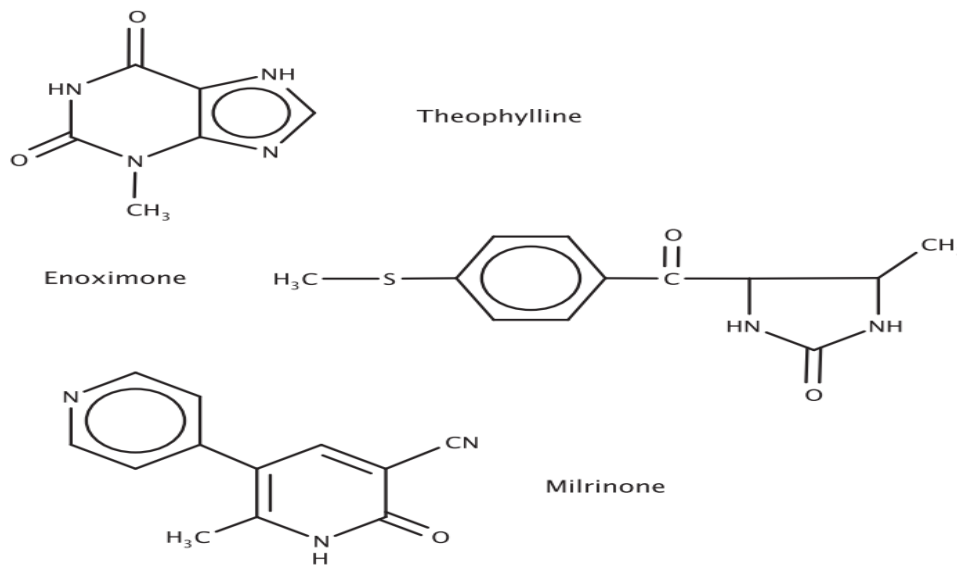
¹⁰ Non-selective phosphodiesterase inhibitors

¹¹ Aminophylline

استفاده می‌شود. هنگامی که در طول آسم شدید حاد به صورت داخل وریدی تجویز می‌شود، دوز بارگیری 6 mg.kg^{-1} - در مدت 20 دقیقه داده می‌شود و به دنبال آن تزریق 0.5 mg.kg^{-1} - 1 تجویز می‌شود. همچنین ممکن است برای کاهش دفعات آپنه مرکزی در نوزادان نارس استفاده شود. بسیار گهگاه در درمان نارسایی قلبی استفاده می‌شود.

مکانیسم عمل

آمینوفیلین یک مهارکننده غیرانتخابی هر پنج ایزوآنزیم فسفودی استراز است که cAMP و احتمالاً cGMP را هیدرولیز می‌کند و در نتیجه سطوح درون سلولی آنها را افزایش می‌دهد. همچنین ممکن است نورآدرنالین را مستقیماً از نورون‌های سمپاتیک آزاد کند و با کاتکول آمین‌ها هم‌افزایی نشان دهد که از طریق گیرنده‌های آدرنژیک برای افزایش cAMP داخل سلولی عمل می‌کنند. علاوه بر این، با انتقال Ca^{2+} به عضله صاف تداخل می‌کند، با مسدود کردن گیرنده‌های آدنوزین، گرانولاسیون ماست سل‌ها را مهار می‌کند و فعالیت پروستاگلاندین سنتتاز را تقویت می‌کند.



شکل 13.1 ساختار برخی از مهارکننده‌های فسفودی استراز.

اثرات

تنفسی: آمینوفیلین باعث اتساع برونش، بهبود انقباض دیافراگم و افزایش حساسیت مرکز تنفسی به دی‌اکسید کربن می‌شود. به دلیل مسیر متفاوتی که برای افزایش cAMP استفاده می‌شود، در ترکیب با آگونیست‌های β_2 به خوبی کار می‌کند.

قلبی عروقی: دارای اثرات اینوتروپیک و کروونوتروپ خفیف مثبت است و باعث اتساع عروق کرونر و محیطی می‌شود. آستانه آریتمی (به ویژه بطنی) را به ویژه در حضور هالوتان کاهش می‌دهد.

سیستم عصبی مرکزی: گروه آلکیل در موقعیت 1 (همچنین در کافئین موجود است) مسئول تحریک CNS آن است که منجر به کاهش آستانه تشنج می‌شود.

کلوی: گروه آلکیل در موقعیت 1 نیز مسئول اثرات ضعیف دیورتیک آن است. مهار بازجذب Na^+ لوله ای منجر به ناتریورز می‌شود و ممکن است هیپوکالمی را تسریع کند.

تداخلات: مصرف همزمان داروهایی که سیتوکروم P450 کبدی را مهار می‌کنند (سایمتیدین، اریترومايسين، سیپروفلوکساسین و داروهای ضد بارداری خوراکی) باعث تاخیر در دفع آمینوفیلین می‌شود و کاهش دوز توصیه می‌شود. استفاده از برخی از مهارکننده های انتخابی بازجذب سروتونین (فلوکسامین) با آمینوفیلین باید اجتناب شود زیرا سطح دومی ممکن است به شدت افزایش یابد. داروهایی که سیتوکروم P450 کبدی را القا می‌کنند (فنی توئین، کاربامازپین، باربیتورات ها و ریفامپیسین) باعث افزایش کلیرانس آمینوفیلین می‌شوند و ممکن است نیاز به افزایش دوز داشته باشد.

سینتیک

آمینوفیلین با فراهمی زیستی خوراکی بالا (بیش از 90 درصد) به خوبی از روده جذب می‌شود. حدود 50 درصد به پروتئین پلاسما متصل است. در کبد توسط سیتوکروم P450 به متابولیت‌های غیرفعال متابولیزه می‌شود و با متابولیسم سایر داروهایی که متابولیسم می‌شوند از طریق مشابهی تعامل دارد. به دلیل نسبت استخراج کبدی پایین، متابولیسم آن مستقل از جریان خون کبدی است. تقریباً 10٪ بدون تغییر از طریق ادرار دفع می‌شود. غلظت موثر پلاسمایی درمانی 10-20 میکروگرم در میلی لیتر است. کشیدن سیگار باعث افزایش شفافیت آمینوفیلین می‌شود.

سمیت

بیش از 35 میکروگرم در 1 میلی لیتر، آنزیم های کبدی اشباع می‌شوند و سینتیک آن از مرتبه اول به صفر تغییر می‌کند که منجر به سمیت می‌شود. سمیت قلبی خود را به صورت تاکی آریتمی از جمله فیبریلاسیون بطنی نشان می‌دهد. مسمومیت CNS شامل لرزش، بی‌خوابی و تشنج (به ویژه پس از تجویز سریع داخل وریدی) است. حالت تهوع و استفراغ نیز مانند رابدومیولیز یک ویژگی است.

مهارکننده های انتخابی فسفودی استراز

انوکسیمون^{۱۲}

انوکسیمون مشتق از ایمیدازولون یک مهارکننده انتخابی فسفودی استراز III است.

ارائه و موارد استفاده

¹² Enoximone

Enoximone به صورت مایع زرد رنگ (pH 12) برای استفاده داخل وریدی حاوی 5-1 mg.ml موجود است. این محلول در پروپیل گلیکول و اتانول عرضه می‌شود و باید بین 5 تا 8 درجه سانتی گراد نگهداری شود. این دارو برای درمان نارسایی احتقانی قلب و وضعیت های برون ده قلبی پایین مرتبط با جراحی قلب استفاده می‌شود. باید با حجم مساوی آب یا 0.9% نمک در سرنگ های پلاستیکی رقیق شود (تشکیل کریستال هنگام مخلوط شدن در سرنگ های شیشه ای دیده می‌شود) و به صورت تزریق 5 تا 20 میکروگرم بر کیلوگرم تجویز شود که ممکن است قبل از دوز بارگیری 0.5 - 1 mg.kg و می‌تواند تا حداکثر 3-1 mg.kg تکرار شود. بر خلاف کاتکول آمین ها ممکن است تا 30 دقیقه طول بکشد تا عمل کند.

مکانیسم عمل

انوکسیمون با جلوگیری از تخریب cAMP و احتمالاً cGMP در عضلات صاف قلب و عروق کار می‌کند. با افزایش مؤثر cAMP در میوکارد، جریان آهسته Ca^{2+} را در طول پتانسیل عمل قلبی افزایش می‌دهد. این امر باعث افزایش انتشار Ca^{2+} از ذخایر درون سلولی و افزایش غلظت Ca^{2+} در مجاورت پروتئین‌های انقباضی و در نتیجه یک اثر اینوتروپیک مثبت می‌شود. با تداخل شار Ca^{2+} در عضله صاف عروق باعث اتساع عروق می‌شود.

اثرات

- قلبی عروقی: انوکسیمون به دلیل اثرات اینوتروپیک و گشادکننده عروقی مثبت آن بر قلب و سیستم عروقی، "غیر گشادکننده" نامیده می‌شود. در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی، برون ده قلبی حدود 30 درصد افزایش می‌یابد در حالی که فشار پرکننده انتهای دیاستولیک حدود 35 درصد کاهش می‌یابد. مصرف اکسیژن میوکارد به دلیل کاهش کشش دیواره بطن و بهبود پرفیوژن شریان کرونر بدون تغییر باقی می‌ماند. فشار خون ممکن است بدون تغییر باقی بماند یا کاهش یابد، ضربان قلب بدون تغییر باقی می‌ماند یا کمی افزایش می‌یابد و آریتمی تنها به ندرت رخ می‌دهد. هنگامی که در بیماران مبتلا به بیماری ایسکمیک قلب استفاده می‌شود، کاهش فشار خون عروق کرونر و افزایش ضربان قلب ممکن است از مزایای بهبود جریان خون میوکارد بیشتر باشد، به طوری که ایسکمی بیشتر ایجاد می‌شود.
- متفرقه: آگرانولوسیتوز گزارش شده است.

سینتیک

در حالی که انوکسیمون به خوبی از روده جذب می‌شود، متابولیسم گسترده اولین هضم آن را در صورت مصرف خوراکی بی‌فایده می‌کند. حدود 70% به پروتئین پلاسما متصل می‌شود و متابولیسم در کبد به یک متابولیت سولفوکسید فعال دفع شده از طریق کلیه با 10% فعالیت انوکسیمون و نیمه عمر نهایی 7.5 ساعت رخ می‌دهد. فقط مقادیر کمی بدون تغییر از طریق ادرار دفع می‌شود و انوکسیمون با تزریق نیمه عمر نهایی آن 4.5 ساعت است. نسبت درمانی وسیعی دارد و خطرات سمیت آن کم است. در نارسایی کلیه دوز باید کاهش یابد.

میلرینون^{۱۳}

Milrinone یک مشتق بی پیریدین و یک مهارکننده انتخابی فسفودی استراز III با اثرات مشابه انوکسیمون است. با این حال، هنگامی که به صورت خوراکی در بیماران مبتلا به نارسایی شدید قلبی تجویز می شود، با افزایش میزان مرگ و میر همراه است.

آماده سازی و موارد استفاده

Milrinone به عنوان یک محلول زرد حاوی 1-1 mg.ml فرموله می شود و ممکن است در دمای اتاق نگهداری شود. باید قبل از تجویز رقیق شود و فقط باید به صورت داخل وریدی برای مدیریت کوتاه در مدت نارسایی قلبی استفاده شود.

سینتیک

تقریباً 70٪ به پروتئین پلاسما متصل است. نیمه عمر آن بین 1 تا 2.5 ساعت است و 80٪ بدون تغییر از طریق ادرار دفع می شود. در نارسایی کلیه دوز باید کاهش یابد.

لووسیمندان^{۱۴}

لووسیمندان حساس کننده کلسیم تروپونین C است. همچنین به دلیل توانایی آن در شل کردن ماهیچه های صاف با باز کردن کانال های K+ حساس به ATP، به عنوان یک گشادکننده ضد اتساع توصیف شده است. هم علائم و هم بقای بیماران مبتلا به نارسایی حاد قلبی را بهبود می بخشد. از طریق تزریق داخل وریدی، که ممکن است پس از دوز بارگیری اولیه انجام شود، داده می شود.

اثرات

قلبی عروقی: انقباض و برون ده قلب، حجم ضربه، ضربان قلب و جریان خون کرونر را افزایش می دهد اما مقاومت عروقی سیستمیک، فشار خون پپتید ناتریورتیک و مصرف اکسیژن میوکارد را کاهش می دهد. می تواند فیبریلاسیون دهلیزی ایجاد کند.

سینتیک

فراهمی زیستی خوراکی آن 85 درصد است، به شدت به پروتئین متصل است و به طور گسترده در کبد به متابولیت های فعال متابولیزه می شود. هم از طریق صفر و هم از طریق ادرار دفع می شود و در نارسایی کلیوی باید دوز آن تنظیم شود.

¹³ Milrinone

¹⁴ Levosimendan

گلوکاگون^{۱۵}

در پانکراس، سلول های α پلی پتید گلوکاگون ترشح می کنند. فعال شدن گیرنده های گلوکاگون، از طریق مکانیسم های با واسطه ی پروتئین G، آدنیلات سیکلاز را تحریک می کند و cAMP درون سلولی سمپاتومیمتیک 205 را افزایش می دهد. این تنها نقش محدودی در نارسایی قلبی دارد و گهگاه در درمان مصرف بیش از حد، بتا بلاکر با بولوس اولیه 10 میلی گرم و سپس تزریق تا 5 میلی گرم در ساعت استفاده می شود. هیپرگلیسمی و هیپرکالمی ممکن است استفاده از آن را پیچیده کند.

Ca²⁺

در حالی که نمک های Ca²⁺ به صورت داخل وریدی اغلب فشار خون را برای چند دقیقه بهبود می بخشد، استفاده از آنها باید محدود به کاهش گردش خون به دلیل هیپرکالمی و مصرف بیش از حد باعث آنتاگونیست کانال های Ca²⁺ شود.

T3

تیروکسین (T4) و تری یدوتیرونین (T3) اثرات اینوتروپیک و کرونوتروپیک مثبت از طریق مکانیسم های درون سلولی دارند. آنها فقط برای درمان کم کاری تیروئید استفاده می شوند و با جزئیات بیشتر در فصل 26 مورد بحث قرار می گیرند.

فصل چهاردهم: آنتاگونیست های گیرنده آدرنژیک

آنتاگونیست های گیرنده آدرنژیک

آنتاگونیست های گیرنده α -آدرنژیک (مسدودکننده های α) از عملکرد عوامل سمپاتومیمتیک در گیرنده های α -آدرنژیک جلوگیری می کنند. برخی از مسدودکننده های α (فنتولامین، فنوکسی بنزامین) غیر اختصاصی هستند و گیرنده های α_1 و α_2 را مهار می کنند، در حالی که برخی دیگر به طور انتخابی گیرنده های α_1 (پرازوسین) یا گیرنده های α_2 (یوهیمین) را مهار می کنند. اعمال تحریک گیرنده α -آدرنژیک خاص در جدول 14.1 نشان داده شده است.

انسداد α غیر انتخابی^{۱۶}

فنتولامین^{۱۷}

فنتولامین (یک ایمیدازولون) یک مسدودکننده آلفا غیر انتخابی رقابتی است. میل ترکیبی آن برای گیرنده های آدرنژیک α_1 -سه برابر گیرنده های آدرنژیک α_2 است.

¹⁵ Glucagon

¹⁶ Non-selective α -blockade

¹⁷ Phentolamine

ارائه

این دارو به صورت 10 میلی گرم فنتولامین مزيلات در 1 میلی لیتر محلول شفاف زرد کم رنگ ارائه می شود. دوز داخل وریدی 1 تا 5 میلی گرم است و برای اثرگذاری باید تیترا شود. شروع اثر 1-2 دقیقه و مدت اثر آن 5-20 دقیقه است.

کاربرد

فنتولامین در درمان بحران های فشار خون ناشی از سمپاتومیک بیش از حد، واکنش های مهارکننده مونوآمین اکسیداز (MAOI) با تیرامین و فائوکروموسی توما، به ویژه در هنگام دستکاری تومور استفاده می شود. این دارو در ارزیابی درد مزمن با واسطه سمپاتیک نقش دارد و قبلاً برای درمان فشار خون ریوی استفاده شده است. برای درمان ناتوانی جنسی ناشی از نارسایی نعوظ از تزریق در آلت تناسلی استفاده شده است.

اثرات

- انسداد قلبی عروقی: α_1 - منجر به اتساع عروق و افت فشار خون می شود در حالی که انسداد α_2 آزادسازی نورآدرنالین را تسهیل می کند که منجر به تاکی کاردی و افزایش برون ده قلبی می شود. فشار شریان ریوی نیز کاهش می یابد. گشاد شدن عروق در مخاط بینی منجر به احتقان مشخص بینی می شود.
- تنفسی: وجود سولفیت ها در آمپول های فنتولامین ممکن است منجر به واکنش های حساسیت مفرط شود که به صورت اسپاسم برونش حاد در افراد مستعد آسم آشکار می شود.
- روده: فنتولامین ترشحات و تحرک دستگاه گوارش (GI) را افزایش می دهد.
- متابولیک: ممکن است هیپوگلیسمی ثانویه به افزایش ترشح انسولین را تسریع کند.

جدول 14.1 اقدامات تحریک گیرنده α -آدرنرژیک خاص

نوع گیرنده	اقدام
پس سیناپسی	
گیرنده های α_1	انقباض عروق میدریازیس انقباض اسفنکتر مثانه
گیرنده های α_2	تجمع پلاکتی هایپرپولاریزاسیون برخی از نورون های CNS
پیش سیناپسی	
گیرنده های α_2	مهار ترشح نورآدرنالین

سینتیک

راه خوراکی به ندرت استفاده می شود و فراهمی زیستی 20٪ دارد. 50 درصد به پروتئین پلاسما متصل شده و به طور گسترده متابولیزه می شود و حدود 10 درصد آن بدون تغییر از طریق ادرار دفع می شود. نیمه عمر حذف آن 20 دقیقه است.

فنوکسی بنزامین¹⁸

فنوکسی بنزامین یک آلفا بلوکر غیرانتخابی طولانی اثر است. میل ترکیبی بالایی با گیرنده های α_1 آدرنرژیک دارد.

ارائه

این دارو به صورت کپسول حاوی 10 میلی گرم و به صورت محلول تزریقی شفاف و کم رنگ حاوی 100 میلی گرم در 2 میلی لیتر فنوکسی بنزامین هیدروکلراید با اتیل الکل، اسید کلریدریک و پروپیلن گلیکول ارائه می شود.

نحوه ی استفاده

فنوکسی بنزامین در مدیریت قبل از عمل فئوکروموسیتوم (برای اجازه دادن به گسترش محفظه داخل عروقی)، مدیریت حین عمل برخی از نوزادان تحت عمل جراحی قلب، بحران های فشار خون و گاهی اوقات به عنوان یک مکمل برای درمان شوک شدید استفاده می شود. دوز خوراکی از 10 میلی گرم شروع می شود و روزانه افزایش می یابد تا فشار خون بالا کنترل شود، دوز معمول $1-2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ است. تزریق داخل وریدی باید از طریق یک کانول مرکزی باشد و دوز معمول $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ به صورت تزریق آهسته در حداقل 200 میلی لیتر سالین 0.9٪ است. برای محدود کردن تاکی کاردی رفلکس ممکن است نیاز به بلوک β باشد.

مکانیسم عمل

اثرات آن توسط یک واسطه واکنشی انجام می شود که یک پیوند کووالانسی با گیرنده α آدرنرژیک ایجاد می کند و در نتیجه محاصره غیرقابل برگشتی ایجاد می کند. علاوه بر محاصره گیرنده، فنکس ایبنزامین جذب عصبی و خارج عصبی کاتکول آمین ها را مهار می کند.

اثرات

- قلبی عروقی: افت فشار خون، که ممکن است ارتواستاتیک باشد، و تاکی کاردی رفلکس مشخص است. مصرف بیش از حد باید با نورآدرنالین درمان شود. آدرنالین منجر به اثرات β بدون مخالفت می شود و در نتیجه افت فشار

¹⁸ Phenoxybenzamine

خون و تاکی کاردی را ترکیب می‌کند. افزایش برون ده قلبی و جریان خون به پوست، احشاء و مخاط بینی منجر به گرفتگی بینی می‌شود.

- سیستم عصبی مرکزی: معمولاً باعث ایجاد جس آرامبخش می‌شود، اگرچه تشنج پس از تزریق سریع وریدی گزارش شده است. میوز نیز دیده می‌شود.
- متفرقه – ناتوانی جنسی، درماتیت تماسی.

سینتیک

فنوکسی بنزامین به طور ناقص و متغیر از روده جذب می‌شود (در دسترس بودن زیستی خوراکی حدود 25٪). حداکثر اثر آن 1 ساعت پس از تزریق داخل وریدی مشاهده می‌شود. نیمه عمر پلازما حدود 24 ساعت است و اثرات آن ممکن است تا 3 روز باقی بماند در حالی که گیرنده های α -آدرنرژیک جدید سنتز می‌شوند. در کبد متابولیزه می‌شود و از طریق ادرار و صفرا دفع می‌شود.

انسداد انتخابی α_1

پرازوسین¹⁹

پرازوسین (مشتق کوپنازولین) یک آنتاگونیست بسیار انتخابی گیرنده آدرنرژیک α_1 است.

ارائه و موارد استفاده

پرازوسین به صورت قرص 0.5 تا 2 میلی گرم در دسترس است. در درمان فشار خون ضروری، نارسایی احتقانی قلب، سندرم رینود و هیپرتروفی خوش خیم پروستات استفاده می‌شود. دوز اولیه 0.5 میلی گرم در روز است که ممکن است تا 20 میلی گرم در روز افزایش یابد.

اثرات

- قلبی عروقی: پرازوسین باعث اتساع عروق شریان ها و وریدها و کاهش مقاومت عروقی سیستمیک با تاکی کاردی انعکاسی کم یا بدون آن می‌شود. فشار دیاستولیک بیشترین کاهش را دارد. هیپوتانسیون وضعیتی شدید و سنکوپ ممکن است به دنبال اولین دوز مصرف شود. برون ده قلبی ممکن است در افراد مبتلا به نارسایی قلبی ثانویه به دلیل کاهش فشار پر شدن افزایش یابد.
- ادراری: تریگون و عضله اسفنکتر مثانه را شل می‌کند و در نتیجه جریان ادرار را در افراد مبتلا به هیپرتروفی خوش خیم پروستات بهبود می‌بخشد. ناتوانی جنسی و پریاپیسم گزارش شده است.
- سیستم عصبی مرکزی: خستگی، سردرد، سرگیجه و حالت تهوع با ادامه مصرف کاهش می‌یابد.

¹⁹ Prazosin

- متفرقه: ممکن است هنگام غربالگری ادرار برای متابولیت های نورآدرنالین (VMA و MHPG که در فئوکروموسیتوم دیده می شود) مثبت کاذب ایجاد کند.

سینتیک

سطوح پلاسمایی حدود 90 دقیقه پس از دوز خوراکی با قابلیت دسترسی زیستی خوراکی متغیر 50 تا 80 درصد به اوج خود می رسد. این ماده عمدتاً به آلبومین به پروتئین متصل است و به طور گسترده در کبد توسط دمتیلاسیون و کونژوگه متابولیزه می شود. برخی از متابولیت ها فعال هستند. نیمه عمر پلاسمایی آن 3 ساعت است. ممکن است در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی به طور ایمن استفاده شود زیرا تا حد زیادی از طریق صفر دفع می شود.

انسداد انتخابی α_2^{20}

یوهیمین²¹

آلکالوئید اصلی پوست درخت یوهیمبه به عنوان هیدروکلراید فرموله شده است و در درمان ناتوانی جنسی استفاده شده است. این اثر متغیری بر روی سیستم قلبی عروقی دارد که منجر به افزایش ضربان قلب و فشار خون می شود، اما ممکن است باعث افت فشار خون ارتواستاتیک شود. در شرایط آزمایشگاهی پاسخ های فشار خون کلونیدین را مسدود می کند. اثر ضد ادراری دارد و می تواند باعث اضطراب و واکنش های شیدایی شود. در بیماری های کلیوی یا کبدی منع مصرف دارد.

آنتاگونیست های گیرنده β -آدرنرژیک

آنتاگونیست های گیرنده β -آدرنرژیک (بتابلوکرها) به طور گسترده در درمان فشار خون بالا، آنژین صدری و انفارکتوس اطراف میوکارد استفاده می شوند.

آنها همچنین در بیماران مبتلا به فئوکروموسیتوم (جلوگیری از تاکی کاردیای رفلکس مرتبط با بلوک α)، پرکاری تیروئید (پروپرانولول)، کاردیومیوپاتی انسدادی هیپرتروفیک (برای کنترل اسپاسم زیرپایی)، اضطراب مرتبط با سطوح بالای کاتکول آمین ها، به صورت موضعی در گلوکوم در پیشگیری از میگرن و سرکوب پاسخ به لارنگوسکوپ و در لوله گذاری (اسمولول) استفاده می شود. همه آنها آنتاگونیست های رقابتی با درجات مختلف انتخاب گیرنده هستند. بعلاوه برخی دارای فعالیت سمپاتومیمتیک ذاتی هستند (یعنی آگونیست های جزئی هستند)، در حالی که برخی دیگر فعالیت تشبیت کننده غشاء را نشان می دهند. این سه ویژگی اساس نمایه های دارویی متفاوت آنها را تشکیل می دهند (جدول 14.2 را ببینید). مصرف طولانی مدت ممکن است منجر به افزایش تعداد گیرنده های β آدرنرژیک شود.

انتخاب گیرنده

²⁰ Selective α_2 blockade

²¹ Yohimbine

در بیماران، اثرات مفید مسدودکننده های β از طریق تضاد گیرنده های β_1 -آدرنرژیک واسطه می شود، در حالی که تضاد گیرنده های β_2 آدرنرژیک منجر به اثرات ناخواسته می شود. آتنولول، اسمولول و متوپرولول انتخاب پذیری گیرنده- β_1 آدرنرژیک (انتخاب قلبی) را نشان می دهند، اگرچه هنگامی که در دوزهای بالا تجویز شوند، آنتاگونیسم β_2 نیز ممکن است دیده شود. تمام بتابلوکرها باید با احتیاط شدید در بیماران که عملکرد بطنی ضعیفی دارند استفاده شوند زیرا ممکن است باعث نارسایی جدی قلبی شوند.

جدول 14.2 مقایسه بین انتخاب گیرنده، فعالیت سمپاتومیمتیک ذاتی و فعالیت تثبیت کننده غشاء بلوک های مختلف β

فعالیت تثبیت کننده غشاء	فعالیت سمپاتومیمتیک درونی	انتخاب پذیری گیرنده β_1 (انتخاب قلبی)	
+	+	+	آسبوتولول
-	-	++	آتنولول
-	-	++	اسمولول
+	-	+	متوپرولول
+	++	-	پیندولول
++	-	-	پروپرانولول
-	-	-	سوتالول
+	+	-	تیمولول
+	±	-	لابتالول

فعالیت سمپاتومیمتیک درونی - فعالیت آگونیست جزئی

آگونیست های جزئی داروهایی هستند که علیرغم تمایل کافی به گیرنده قادر به ایجاد حداکثر پاسخ مشابه با آگونیست کامل نیستند. در تئوری، بتابلوکرها با فعالیت آگونیستی جزئی، هنگامی که سطح کاتکول آمین ها در گردش خون پایین است، اثرات سمپاتومیمتیک ایجاد می کنند، در حالی که وقتی بار سمپاتیک بالا است، اثرات آنتاگونیستی ایجاد می کنند. در بیماران مبتلا به نارسایی خفیف قلبی، احتمال برادی کاردی و نارسایی قلبی کمتر است. با این حال، آنها نباید در افرادی که نارسایی قلبی شدیدتر دارند استفاده شوند، زیرا بلاکر باعث کاهش بیشتر برون ده قلبی می شود.

فعالیت تثبیت کننده غشاء

این اثرات احتمالاً اهمیت بالینی کمی دارند زیرا دوزهای مورد نیاز برای ایجاد آنها بیشتر از مواردی است که در داخل بدن مشاهده می شود.

اثرات دیگر

قلبی: بتابلوکرها دارای خواص اینوتروپیک و کرونوتروپیک منفی بر روی عضله قلب هستند. خودکار بودن گره سینوسی دهلیزی (SA) کاهش می‌یابد و زمان هدایت گره دهلیزی (AV) طولانی می‌شود که منجر به برادی کاردی می‌شود، در حالی که انقباض نیز کاهش می‌یابد. برادی کاردی زمان پرفیوژن شریان کرونر (در طول دیاستول) را طولانی تر می‌کند و در نتیجه عرضه اکسیژن را افزایش می‌دهد در حالی که کاهش انقباض باعث کاهش تقاضای اکسیژن می‌شود. این اثرات مهمتر از آنهایی هستند که معادله عرضه/تقاضا را به خطر می‌اندازند، یعنی طولانی شدن زمان دفع سیستولیک، گشاد شدن بطن ها و افزایش مقاومت عروق کرونر (به دلیل تضاد گیرنده های عروق کرونر β_2 گشادکننده عروق). بهبود در تعادل عرضه/تقاضای اکسیژن اساس استفاده از آنها در آنژین صدری و انفارکتوس اطراف میوکارد است. با این حال، در بیمارانی که عملکرد ضعیف بطن چپ دارند، انسداد بتا ممکن است منجر به نارسایی قلبی شود. بتابلوکرها عوامل ضد آریتمی کلاس II هستند و عمدتاً برای درمان آریتمی های مرتبط با سطوح بالای کاتکول آمین ها استفاده می‌شوند (به فصل 15 مراجعه کنید).

گردش خون: مکانیسمی که توسط آن بتابلوکرها فشار خون را کنترل می‌کنند هنوز به طور کامل مشخص نشده است، اما احتمالاً شامل کاهش ضربان قلب و برون ده قلبی و مهار سیستم رنین-آنژیوتانسین است. مهار گیرنده های β_1 در دستگاه juxtaglomerular باعث کاهش آزادسازی رنین می‌شود که در نهایت منجر به کاهش آنژیوتانسین II و اثرات آن (انقباض عروق و افزایش تولید آلدوسترون) می‌شود. علاوه بر این، بارورسپتورها ممکن است در سطح پایین تری تنظیم شوند، گیرنده های β_2 پیش سیناپسی ممکن است آزادسازی نورآدرنالین را مهار کنند و برخی از مسدودکننده های β ممکن است اثرات مرکزی داشته باشند.

تنفسی: تمام بتا بلوکرها که در دوز کافی داده می‌شوند، اسپاسم برونش را از طریق آنتاگونیسم β_2 تسریع می‌کنند. داروهای نسبتاً انتخابی قلب (اتنولول، اسمولول و متوپرولول) ترجیح داده می‌شوند، اما همچنان باید با احتیاط شدید در بیماران مبتلا به آسم استفاده شوند.

متابولیک: کنترل قند خون پیچیده است و شامل انواع بافت های مختلف (کبد، لوزالمعده، چربی)، گیرنده ها (گیرنده های α ، β آدرنرژیک) و هورمون ها (انسولین، گلوکاکون، کاتکول آمین ها) است. بلوک β غیرانتخابی ممکن است پاسخ قند خون طبیعی به ورزش و هیپوگلیسمی را مختل کند، اگرچه ممکن است سطح قند خون در حالت استراحت را در دیابتی های مبتلا به فشار خون بالا افزایش دهد. بنابراین، بتابلوکرهای غیرانتخابی نباید با عوامل هیپوگلیسمی استفاده شوند. علاوه، بتا بلوک ممکن است علائم طبیعی هیپوگلیسمی را بپوشاند. متابولیسم لیپید ممکن است تغییر کند و منجر به افزایش تری گلیسیرید و کاهش لیپوپروتئین های با چگالی بالا شود.

سیستم عصبی مرکزی: بتا بلوکرهای محلول در چربی (متوپرولول، پروپرانولول) بیشتر احتمال دارد عوارض جانبی CNS ایجاد کنند. اینها عبارتند از افسردگی، توهم، کابوس، پارانوئا و خستگی.

چشمی: فشار داخل چشم کاهش می‌یابد، احتمالاً در نتیجه کاهش تولید زلالیه.

سینتیک

حلالیت لیپیدی متفاوت، تفاوت های اصلی را در سینتیک بتا بلوکرها ایجاد می کند (جدول 14.3 را ببینید). آنهایی که حلالیت چربی پایینی دارند (آتنولول) به خوبی از روده جذب می شوند، متابولیسم کبدی کمی دارند و عمدتاً بدون تغییر از طریق ادرار دفع می شوند. با این حال، آنهایی که حلالیت چربی بالایی دارند به خوبی از روده جذب می شوند و به طور گسترده در کبد متابولیزه می شوند. آنها نیمه عمر کوتاه تری دارند در نتیجه نیاز به تجویز مکرر دارند. علاوه بر این، آنها از سد خونی مغزی عبور می کنند و در نتیجه باعث ایجاد آرام یا کابوس می شوند. اتصال به پروتئین متغیر است.

بتا بلوکرهای فردی

آسبوتولول²²

آسبوتولول یک بتا بلوکر نسبتاً انتخابی قلبی است که فقط به صورت خوراکی در دسترس است. دارای فعالیت سمپاتومیمتیک ذاتی محدود و برخی خواص تثبیت کننده غشاء است. دوز بزرگسالان 400 میلی گرم در روز است، اما در صورت نیاز ممکن است به 1.2 گرم در روز افزایش یابد.

سینتیک

آسبوتولول به دلیل حلالیت لیپیدی نسبتاً بالا به خوبی از روده جذب می شود، اما به دلیل متابولیسم عبور بالا، فراهمی زیستی خوراکی آن تنها 40 درصد است. با وجود حلالیت در چربی، از سد خونی مغزی تا حد زیادی عبور نمی کند. متابولیسم کبدی متابولیت فعال دی استول را تولید می کند که نیمه عمر طولانی تری دارد و نسبت به آسبوتولول انتخاب قلبی کمتری دارد. هر دو در صفر دفع می شوند و ممکن است تحت بازیافت روده کبدی قرار گیرند. آنها همچنین از طریق ادرار دفع می شوند و در صورت وجود نارسایی کلیوی باید دوز را کاهش داد.

آتنولول²³

آتنولول یک بتا بلوکر نسبتاً انتخابی قلبی است که به صورت قرص های 25 تا 100 میلی گرمی، شربت های 5 میلی گرم در میلی لیتر و به عنوان محلول بی رنگ برای استفاده داخل وریدی حاوی 5 میلی گرم در 10 میلی لیتر موجود

²² Acebutolol

²³ Atenolol

است. دوز خوراکی 50-100 میلی گرم در روز است در حالی که دوز داخل وریدی 2.5 میلی گرم به آرامی است، تا حداکثر 10 میلی گرم تکرار می شود، که ممکن است پس از تزریق انجام شود.

سینتیک

آتنولول به طور ناقص از روده جذب می شود. این به طور قابل توجهی متابولیزه نمی شود و فراهمی زیستی خوراکی آن 45٪ است. فقط 5 درصد به پروتئین متصل است. بدون تغییر از طریق ادرار دفع می شود و بنابراین باید در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی باید دوز را کاهش داد. نیمه عمر حذفی آن 7 ساعت است، اما به نظر می رسد که اثرات آن بیشتر از حد انتظار باقی می ماند.

جدول 14.3 خواص دارویی مختلف برخی از مسدودکننده های β

دارو	حلالیت در چربی	درصد جذب	درصد فراهمی زیستی	اتصال به پروتئین	نیمه عمر حذف (h)	ترخیص	متابولیت های فعال
آسبوتولول	++	90	40	25	6	متابولیسم کبدی و دفع کلیوی	yes
آتنولول	+	45	45	5	7	کلیوی	no
اسمولول	+++	n/a	n/a	60	0.15	هیدرولیز پلاسما	no
متوپرولول	+++	95	50	20	3-7*	متابولیسم کبدی	no
اکسپرنولول	+++	80	40	80	2	متابولیسم کبدی	no
پیندولول	++	90	90	50	4	متابولیسم کبدی	no
پروپرانولول	+++	90	30	90	4	متابولیسم کبدی	yes
سوتالول	+	85	85	0	15	کلیوی	no
تیمول	+++	90	50	10	4	متابولیسم کبدی و دفع کلیوی	no
لابتالول	+++	70	25	50	5	متابولیسم کبدی	no

*بستگی به پلی مورفیسم ژنتیکی دارد - ممکن است هیدروکسیلاتور سریع یا کند باشد

اسمولول^{۲۴}

اسمولول یک بتا بلوکر بسیار چربی دوست و انتخاب کننده قلبی با شروع و جبران سریع است. این به صورت مایع شفاف با 2.5 گرم یا 100 میلی گرم در 10 میلی لیتر ارائه می شود. اولی باید قبل از تجویز به عنوان انفوزیون رقیق شود (محدوده دوز 50 تا 200 میکروگرم بر کیلوگرم - 1 دقیقه - 1)، در حالی که دومی در بولوس های 10 میلی گرمی برای اثرگذاری تیتیر می شود. در مدیریت کوتاه مدت تاکی کاردی و فشار خون بالا در دوره بعد از عمل و برای تاکی کاردی فوق بطنی حاد استفاده می شود. هیچ فعالیت سمپاتومیمتیک ذاتی یا خاصیت تثبیت کننده غشا ندارد.

سینتیک

اسمولول فقط به صورت داخل وریدی در دسترس است و 60 درصد به پروتئین متصل است. حجم توزیع آن $3.5 \text{ l} \cdot \text{kg}^{-1}$ است. به سرعت توسط استرازهای گلبول قرمز به یک متابولیت اسیدی غیرفعال (با نیمه عمر طولانی) و متیل الکل تبدیل می شود. متابولیسم سریع آن نیمه عمر کوتاه 10 دقیقه ای را تضمین می کند. استرازهای مسئول هیدرولیز آن از کولین استرازا پلازما متمایز هستند به طوری که فعالیت سوگزامتیونوم را طولانی نمی کند.

مانند سایر بتابلوکرها ممکن است نارسایی قلبی و برونکواسپاسم را نیز تسریع کند، اگرچه مدت کوتاه اثر آن این عوارض جانبی را محدود می کند.

برای وریدها تحریک کننده است و خارج شدن آن ممکن است منجر به نکروز بافتی شود.

متوپرولول^{۲۵}

متوپرولول یک بتا بلوکر نسبتاً انتخابی قلبی است که هیچ فعالیت سمپاتومیمتیک ذاتی ندارد. استفاده زودهنگام از متوپرولول در انفارکتوس میوکارد اندازه انفارکتوس و بروز فیبریلاسیون بطنی را کاهش می دهد. همچنین در فشار خون بالا، به عنوان مکمل در تیروتوکسیکوز و برای پیشگیری از میگرن استفاده می شود. دوز 50-200 میلی گرم در روز است. حداکثر 5 میلی گرم ممکن است به صورت داخل وریدی برای آریتمی و در انفارکتوس میوکارد تجویز شود.

سینتیک

جذب سریع و کامل است، اما به دلیل متابولیسم گذر اول کبدی، فراهمی زیستی خوراکی آن تنها 50 درصد است. با این حال، این مقدار در طول مصرف مداوم به 70٪ افزایش می یابد و در صورت مصرف با غذا نیز افزایش می یابد. متابولیسم کبدی ممکن است پلی مورفیسم ژنتیکی را نشان دهد که منجر به دو نیمه عمر متفاوت 3 و 7 ساعت می شود. حلالیت بالای چربی آن را قادر می سازد از سد خونی مغزی و همچنین از شیر مادر عبور کند. فقط 20 درصد به پروتئین پلازما متصل است.

²⁴ Esmolol

²⁵ Metoprolol

پروپرانولول^{۲۶}

پروپرانولول یک بتا بلوکر غیرانتخابی بدون فعالیت سمپاتومیمتیک ذاتی است. طیف کاملی از اثرات توصیف شده در بالا را در غلظت های درمانی نشان می دهد. این یک مخلوط راسمیک است، ایزومر S بیشتر اثرات آن را ایجاد می کند، اگرچه ایزومر R مسئول جلوگیری از تبدیل محیطی T4 به T3 است.

کاربرد

پروپرانولول برای درمان فشار خون بالا، آنژین صدری، لرزش اساسی و در پیشگیری از میگرن استفاده می شود. این بتا بلوکر انتخابی در تیروتوکسیکوز است زیرا نه تنها اثرات هورمون های تیروئید را مهار می کند، بلکه از تبدیل محیطی T4 به T3 نیز جلوگیری می کند. دوزهای داخل وریدی 0.5 میلی گرم (تا 10 میلی گرم) برای اثرگذاری تیترا می شوند. دوز خوراکی از 160 میلی گرم تا 320 میلی گرم در روز متغیر است، اما به دلیل افزایش کلیرانس در تیروتوکسیکوز حتی ممکن است به دوزهای بالاتری نیز نیاز باشد.

سینتیک

به دلیل حلالیت بالای چربی، به خوبی از روده جذب می شود، اما متابولیسم گذر اول بالا، فراهمی زیستی خوراکی آن را تا 30 درصد کاهش می دهد. این اتصال به پروتئین بسیار زیاد است اگرچه ممکن است توسط هیپارین کاهش یابد. متابولیسم کبدی ایزومر R سریعتر از ایزومر S است و یکی از متابولیت های آنها، 4-هیدروکسی پروپرانولول، فعالیت خود را حفظ می کند. حذف آن به متابولیسم کبدی بستگی دارد اما در نارسایی کلیوی با مکانیسمی ناشناخته مختل می شود. مدت اثر بیشتر از نیمه عمر آن یعنی 4 ساعت است.

سوتالول^{۲۷}

سوتالول یک بتا بلوکر غیرانتخابی است که خاصیت سمپاتومیمتیک ذاتی ندارد. همچنین دارای خواص ضد آریتمی کلاس III است (به فصل 15 مراجعه کنید). این یک مخلوط راسمیک است، ایزومر D فعالیت کلاس III را اعطا می کند، در حالی که ایزومر L دارای عملکردهای کلاس III و کلاس II (مسدود کننده β) است.

کاربرد

²⁶ Propranolol

²⁷ Sotalol

سوتالول برای درمان تاکی آریتمی بطنی و برای پیشگیری از تاکی کاردی های فوق بطنی حمله ای به دنبال کاردیوورژن جریان مستقیم (DC) استفاده می شود. اگر ریتم سینوسی دوباره به فیبریلاسیون دهلیزی تبدیل شود، ضربان بطنی نیز به خوبی کنترل می شود. کمیته ایمنی داروها بیان می کند که سوتالول نباید برای آنژین صدری، فشار خون بالا، تیروتوکسیکوز یا انفارکتوس اطراف میوکارد استفاده شود. دوز خوراکی 80-160 میلی گرم در روز و دوز داخل وریدی 100-50 میلی گرم در مدت 20 دقیقه است.

اثرات دیگر

جدی ترین عارضه جانبی رسوب تورساده پوینتس است که نادر است و در کمتر از 2 درصد از افرادی که برای تاکی کاردی بطنی یا فیبریلاسیون پایدار تحت درمان قرار می گیرند، رخ می دهد. این بیماری با دوزهای بالاتر، فاصله QT طولانی مدت و عدم تعادل الکترولیت شایع تر است. ممکن است نارسایی قلبی را تسریع کند.

سینتیک

سوتالول به طور کامل از روده جذب می شود و فراهمی زیستی خوراکی آن بیش از 90٪ است. به پروتئین متصل یا متابولیزه نمی شود. تقریباً 90٪ بدون تغییر در ادرار دفع می شود و بقیه در صفرا دفع می شود. نارسایی کلیه به طور قابل توجهی پاکسازی را کاهش می دهد.

ترکیبی از آنتاگونیست های α - و β -آدرنرژیک

لابتالول²⁸

لابتالول، همانطور که از نامش پیداست، آنتاگونیست گیرنده های α - و β -آدرنرژیک است. بلوک α مخصوص گیرنده های α_1 است در حالی که بلوک β غیر اختصاصی است. شامل دو مرکز نامتقارن است. و به صورت مخلوطی از چهار استریو ایزومر موجود به نسبت مساوی وجود دارد. استریوایزومر - (SR) احتمالاً مسئول اثرات α_1 است در حالی که - (RR) استریوایزومر احتمالاً بلوک β را ایجاد می کند. نسبت اثرات مسدودکننده $\alpha_1:\beta$ بستگی به مسیر مصرف دارد: 1:3 برای خوراکی، 1:7 برای داخل وریدی.

ارائه و موارد استفاده

لابتالول به صورت قرص های 50 تا 400 میلی گرم و به صورت محلول بی رنگ حاوی 5 میلی گرم در میلی لیتر در دسترس است. برای درمان بحران های فشار خون بالا و برای تسهیل افت فشار خون در طول بیهوشی استفاده می شود. دوز داخل وریدی 5 تا 20 میلی گرم تا حداکثر 200 میلی گرم است. فرم خوراکی برای درمان فشار خون بالا همراه با آنژین و در دوران بارداری که دوز 100-800 میلی گرم در روز است، اما ممکن است حداکثر تا 2.4 گرم در روز افزایش یابد، استفاده می شود.

²⁸ Labetalol

مکانیسم عمل

بلوک انتخابی $\alpha 1$ باعث اتساع عروق محیطی می شود در حالی که بلوک β از تاکی کاردی رفلکس جلوگیری می کند. پس بار قلبی و نیاز اکسیژن کاهش می یابد و شرایط مطلوبی را برای مبتلایان به آنژین ایجاد می کند.

سینتیک

لابتالول به خوبی از روده جذب می شود، اما به دلیل متابولیسم گذر اول کبدی گسترده، فراهمی زیستی خوراکی آن تنها 25 درصد است. با این حال، این ممکن است به طور قابل توجهی با افزایش سن و زمانی که با غذا تجویز می شود، افزایش یابد. 50٪ به پروتئین متصل است. متابولیسم در کبد اتفاق می افتد و چندین مزدوج غیر فعال تولید می کند.

فصل 15

ضد آریتمی

فیزیولوژی

پتانسیل عمل قلبی

قلب از بافت ضربان ساز، رسانا و انقباضی تشکیل شده است. هر کدام مورفولوژی پتانسیل عمل متفاوتی دارند که به قلب اجازه می دهد به عنوان یک واحد هماهنگ عمل کند.

گره سینوسی دهلیزی (SA) در دهلیز راست قرار دارد و در بین تمام بافت های قلبی سریع ترین نرخ دپلاریزاسیون خود به خودی را دارد به طوری که ضربان قلب را تنظیم می کند. دپلاریزاسیون خود به خودی آهسته (پیش پتانسیل یا پتانسیل ضربان ساز) پتانسیل غشا به دلیل افزایش رسانایی Ca^{2+} (به سمت داخل) است. در 40- میلی ولت، کانال های Ca^{2+} با ولتاژ آهسته (کانال های L) باز می شوند که منجر به دپلاریزاسیون غشاء می شود. هدایت Na^{+} خیلی کم تغییر می کند. قطبش مجدد به دلیل افزایش رسانایی K^{+} در حالی که کانال های Ca^{2+} بسته می شوند (شکل a15.1 را ببینید).

بافت قلب منقبض پتانسیل استراحت پایدارتری در 80- میلی ولت دارد. پتانسیل عمل آن به پنج مرحله تقسیم شده است (شکل b15.1 را ببینید):

فاز 0: دپلاریزاسیون سریع (مدت زمان کمتر از 1 میلی ثانیه) غشاء را توصیف می کند که ناشی از افزایش رسانایی Na^{+} (و احتمالاً مقداری Ca^{2+}) از طریق کانال های Na^{+} دارای ولتاژ است.

فاز 1: نشان دهنده بسته شدن کانال های Na^{+} در حالی که کلر خارج می شود.

فاز 2 پلاتو: به دلیل هجوم Ca^{2+} از طریق کانال های Ca^{2+} نوع L حساس به ولتاژ و تا 150 میلی ثانیه دوام می آورد. این دوره همچنین به عنوان دوره refractory مطلق شناخته می شود که در آن میوسیت نمی تواند بیشتر دپلاریزه شود. این از کزاز میوکارد جلوگیری می کند.

فاز 3: زمانی شروع می شود که کانال های Ca^{2+} غیرفعال می شوند و رسانایی K^{+} افزایش می یابد که پتانسیل غشا را به مقدار استراحت خود باز می گرداند. این دوره همچنین به عنوان دوره مقاوم نسبی شناخته می شود که در آن میوسیت به محرکی بیشتر از حد معمول برای تحریک انقباض نیاز دارد.

فاز 4: در طی این Na^{+}/K^{+} ATPase گرادیان غلظت یونی را در حدود -80 میلی ولت نگه می دارد، اگرچه دپلاریزاسیون «دیاستولی» خود به خودی متغیری وجود خواهد داشت.

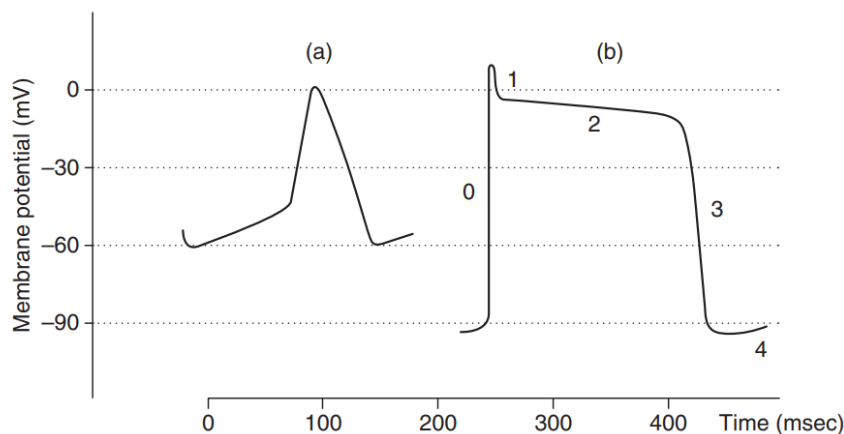
آریتمی ها

تاکی آریتمی

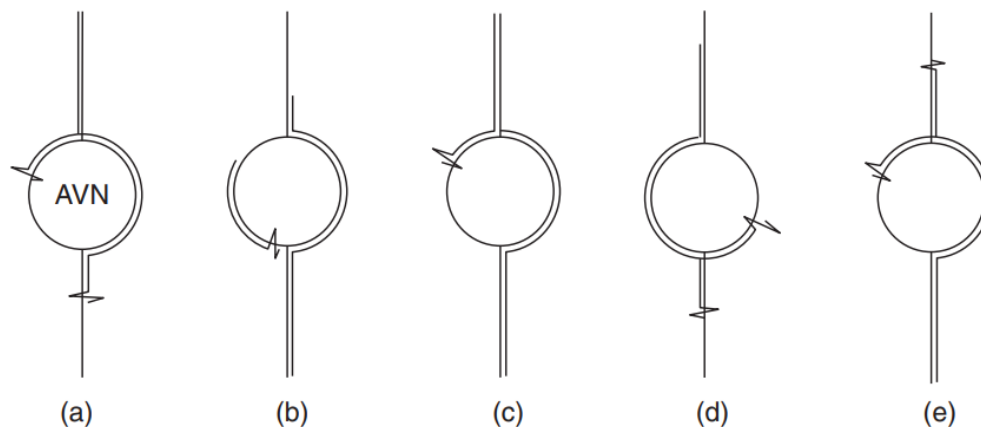
اینها ممکن است از اتوماتیسم یافته که در آن پتانسیل استراحت بافت انقباضی ثابت خود را از دست می دهد و ممکن است به آستانه خود برای دپلاریزاسیون قبل از گره SA برسد، نشات می گیرد. این در هنگام ایسکمی و هیپوکالمی دیده می شود.

میوکارد ایسکمیک ممکن است منجر به نوسانات پتانسیل غشایی شود. این پتانسیل های بعدی ممکن است به پتانسیل آستانه برسد و تاکی آریتمی را تسریع کند.

مکانیسم های ورود مجدد چگونگی ایجاد فوکوس نابجا را توصیف می کنند که منجر به تاکی آریتمی می شود (شکل 15.2 را ببینید).



شکل 15.1 پتانسیل عمل (الف) ضربان ساز و (ب) بافت انقباضی.



شکل 15.2 تاکی کاردی با ورود مجدد گره دهلیزی بطنی (پتانسیل عمل و به دنبال آن refractory). در این شرایط، دو مسیر هدایتی مجزا از نظر آناتومیک و فیزیولوژیک در گره دهلیزی (AVN) وجود دارد. مسیر سریع دارای دوره refractory طولانی است، در حالی که مسیر کند دارای دوره refractory کوتاه است. (الف) یک پتانسیل عمل دهلیزی طبیعی (AP) با سرعت های مختلف از طریق دو مسیر حرکت می کند. AP در مسیر آهسته به مسیر مشترک نهایی می رسد و بنابراین خاتمه می یابد. (ب) همچنین نشان می دهد که چگونه مسیر آهسته از حالت refractory خود سریعتر از مسیر سریع باز می گردد. اگر یک تکانه دهلیزی زودرس به مبدأ دو مسیر برسد و مسیر سریع را هنوز مقاوم بداند، فقط در مسیر آهسته حرکت می کند. (c) از آنجایی که به آرامی در مسیر آهسته حرکت می کند، مانند (b) توسط بافت refractory خاتمه نمی یابد و ممکن است به داخل بطن ها حرکت کند، اما به طور رتروگراد در مسیر سریع (d) نیز حرکت می کند. به دلیل دوره refractory کوتاه مسیر آهسته، تکانه ممکن است در مسیر آهسته (e) حرکت کند تا حرکت دورانی را ادامه دهد و در نتیجه تاکی کاردی خود را تداوم بخشد. تاکی کاردی مجدد دهلیزی که در سندرم ولف پارکینسون وایت (WPW) مشاهده می شود به روشی مشابه ایجاد می شود با این تفاوت که مسیر جانبی (بسته کنت) از گره دهلیزی بطنی (AVN) متمایز است.

برادی آریتمی

به دلیل عدم هدایت از گره SA به بافت اطراف است. بلوک درجه دوم و سوم از نظر بالینی قابل توجه است. ممکن است آتروپین، تحریک بتا یا ضربان دهی مورد نیاز باشد.

طبقه بندی داروهای ضد آریتمی

به طور سنتی ضد آریتمی ها بر اساس طبقه بندی Vaughan-Williams طبقه بندی می شوند (جدول 15.1 را ببینید). با این حال، دیگوکسین و داروهایی که اخیراً معرفی شده اند مانند آدنوزین را شامل نمی شود. علاوه بر این، عوامل فردی به طور منظم در یک دسته قرار نمی گیرند، به عنوان مثال. سوتالول دارای فعالیت کلاس I، II و III است.

داروهای ضد آریتمی نیز ممکن است بر اساس استفاده بالینی آنها در درمان موارد زیر تقسیم شوند:

تاکی آریتمی فوق بطنی (SVT) (دیگوکسین، آدنوزین، وراپامیل، بتا بلوکرها، کینیدین)

تاکی آریتمی بطنی (VT) (لیدوکائین، مکزیلتین)

هر دو SVT و VT (آمیودارون، فلکائینید، پروکائین آمید، دیسوپیرامید، پروپافنون، سوتالول)

سمیت دیگوکسین (فنی توئین).

تاکی آریتمی‌های فوق بطنی

دیگوکسین

ارائه

دیگوکسین گلیکوزیدی است که از برگ‌های دستکش‌روبه (Digitalis lanata) استخراج می‌شود و به صورت خوراکی (قرص‌های 62.5 تا 250 میکروگرم، اکسیر 50 میکروگرم در میلی لیتر) و داخل وریدی (100-250 میکروگرم در میلی لیتر) در دسترس آماده سازی است. مسیر عضلانی با جذب متغیر، درد و نکروز بافت همراه است.

جدول 15.1 طبقه بندی Vaughan-Williams

دارو	سازوکار	کلاس
کینیدین، پروکائین آمید، دیزوپیرامید	مسدود شدن کانال Na^+ -refractory عضله قلب را طولانی می‌کند	Ia
لیدوکائین، مکزیلتین، فنی توئین	مسدود شدن کانال Na^+ -refractory عضله قلب را طولانی می‌کند	Ib
فلکائینید، پروپافنون	انسداد کانال Na^+ هیچ تأثیری بر refractory عضله قلب ندارد	Ic
پروپرانولول، آتنولول، اسمولول	بلوک گیرنده β -آدرنرژیک	II
آمیودارون، برتیلیوم، سوتالول	مسدود شدن کانال K^+	III
وراپامیل، دیلتیازم	مسدود شدن کانال Ca^{2+}	IV

کاربرد

دیگوکسین به طور گسترده در درمان فیبریلاسیون دهلیزی و فلوتر دهلیزی استفاده می‌شود. در نارسایی قلبی استفاده شده است، اما اثرات اولیه بر برون ده قلبی ممکن است پایدار نباشد و سایر عوامل ممکن است نتیجه بهتری ایجاد کنند. این فقط حداقل فعالیت در قلب طبیعی دارد. در بیماران مبتلا به اکستراسیستول بطنی یا تاکی کاردی بطنی (VT) باید از مصرف آن اجتناب شود زیرا ممکن است به دلیل افزایش تحریک پذیری قلبی سبب ایجاد فیبریلاسیون بطنی (VF) از مصرف آن اجتناب شود زیرا ممکن است به دلیل افزایش تحریک پذیری قلبی سبب ایجاد فیبریلاسیون بطنی (VF)

شود. درمان با تجویز دوز بارگیری بین 1.0 تا 1.5 میلی گرم در دوزهای منقسم طی 24 ساعت و سپس دوز نگهدارنده 125-500 میکروگرم در روز شروع می‌شود. محدوده درمانی 1-2 میکروگرم در لیتر است.

مکانیسم عمل

دیگوکسین اثرات مستقیم و غیر مستقیم روی قلب دارد.

مستقیم: به Na^+/K^+ ATPase قلبی متصل شده و آن را مهار می‌کند که منجر به افزایش Na^+ داخل سلولی و کاهش غلظت K^+ درون سلولی می‌شود. افزایش غلظت Na^+ داخل سلولی منجر به افزایش تبادل با Ca^{2+} خارج سلولی می‌شود که منجر به افزایش در دسترس بودن Ca^{2+} داخل سلولی می‌شود که دارای اثر اینوتروپیک مثبت، افزایش تحریک‌پذیری و نیروی انقباض است. دوره refractory دهلیزی بطنی (AV) و بسته His افزایش یافته و هدایت کاهش می‌یابد.

غیر مستقیم: آزادسازی استیل کولین (ACh) در گیرنده های موسکارینی قلب افزایش می‌یابد. این امر هدایت را کند می‌کند و دوره refractory را در گره AV و بسته His را طولانی تر می‌کند.

در فیبریلاسیون دهلیزی تعداد دهلیزی آنقدر زیاد است که اجازه پاسخ بطنی 1:1 را نمی‌دهد. با کاهش سرعت انتقال از طریق گره AV، سرعت پاسخ بطنی کاهش می‌یابد. این موضوع اجازه می‌دهد تا یک دوره طولانی تر از جریان خون کرونر و درجه بیشتری از پر شدن بطن به طوری که برون ده قلبی افزایش یابد.

اثرات جانبی

دیگوکسین نسبت درمانی پایینی دارد و عوارض جانبی آن غیر معمول نیست:

قلبی: اینها شامل آریتمی‌ها و اختلالات هدایتی مختلف می‌شود - انقباضات زودرس بطنی، بیجمینی، همه اشکال بلوک AV از جمله بلوک درجه سوم، ریتم اتصالی و تاکی کاردی دهلیزی یا بطنی. هیپوکالمی، هیپرکالمی یا تغییر pH ممکن است عوارض جانبی را ایجاد کند. علائم ECG طولانی شدن فاصله PR، فرورفتگی مشخصه قطعه ST، مسطح شدن موج T و کوتاه شدن فاصله QT نشانه های سمیت هستند.

کاردیوورژن: DC آریتمی های شدید بطنی ممکن است در بیماران با سطوح سمی ایجاد شود و توصیه می‌شود دیگوکسین را 24 ساعت قبل از کاردیوورژن انتخابی خودداری کنید.

غیر قلبی: بی اشتهایی، تهوع و استفراغ، اسهال و بی حالی. اختلالات بینایی (شامل ادراک رنگ قرمز-سبز بهم ریخته) و سردرد شایع هستند در حالی که ژنیکوماستی در طول مصرف طولانی مدت رخ می‌دهد. بثورات پوستی به ندرت دیده می‌شود و ممکن است با ائوزینوفیلی همراه باشد.

تداخلات: سطوح پلاسما توسط آمیودارون، کاپتوپریل، اریترومايسين و کاربنوکسولون افزایش می‌یابد. آنها توسط آنتی اسیدها، کلستیرامین، فنی توئین و متوکلوپرامید کاهش می‌یابند. آنتاگونیست های کانال های Ca^{2+} اثرات متغیر تولید

می‌کنند. وراپامیل افزایش می‌یابد، در حالی که نیفدیپین و دیلتیازم ممکن است اثری نداشته باشند یا افزایش اندکی در سطح پلازما ایجاد کنند.

سینتیک

جذب دیگوکسین از روده بسته به فرمول خاص مورد استفاده متغیر است، اما فراهمی زیستی خوراکی بیش از 70٪ است. حدود 25٪ به پروتئین پلازما متصل است و دارای حجم توزیع 5-10 لیتر در کیلوگرم است. حجم توزیع آن در تیروتوکسیکوز به طور قابل توجهی افزایش و در کم کاری تیروئید کاهش می‌یابد. این متابولیسم کبدی به حداقل می‌رسد و عمدتاً به شکل بدون تغییر از طریق فیلتراسیون در گلوبول و ترشح لوله ای فعال دفع می‌شود. نیمه عمر دفع تقریباً 35 ساعت است اما در صورت وجود نارسایی کلیه به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد.

سمیت

غلظت پلاسمایی بیش از 2.5 میکروگرم در لیتر با سمیت همراه است، اگرچه مشکلات جدی در سطوح زیر 10 میکروگرم در لیتر غیرمعمول است. با وجود این ارقام، شدت سمیت با سطوح پلازما ارتباط خوبی ندارد. با این حال، دوز بیش از 30 میلی گرم همیشه با مرگ همراه است مگر اینکه از قطعات آنتی بادی اختصاصی دیگوکسین (Fab) استفاده شود.

درمان مسمومیت با دیگوکسین

شستشوی معده باید با احتیاط انجام شود زیرا هر گونه افزایش تون واگ ممکن است برادی کاردی یا ایست قلبی بیشتر را تسریع کند. به دلیل مهار $Na^+/K^+ ATPase$ ، هیپرکالمی ممکن است یک ویژگی باشد و باید اصلاح شود. هیپوکالمی سمیت قلبی را تشدید می‌کند و همچنین باید اصلاح شود. در مواردی که برادی کاردی علامت دار است، آتروپین یا ضربان قلب به تزریق کاتکول آمین ها ترجیح داده می‌شود، که ممکن است سبب بروز آریتمی های بیشتر شود. آریتمی های بطنی ممکن است با لیدوکائین یا فنی توئین درمان شوند.

اگر سطح پلاسمایی بیش از 20 میکروگرم در لیتر افزایش یابد، آریتمی های تهدید کننده حیات وجود دارد یا لامی هیپرکال کنترل نشده می شود، Fab اختصاصی دیگوکسین اندیکاسیون دارد. اینها قطعات IgG هستند. دیگوکسین بیشتر به Fab متصل می شود تا گیرنده آن به طوری که به طور موثر از محل اثر خود حذف می شود. کمپلکس غیر فعال دیگوکسین-فاب توسط کلیه ها از گردش خون خارج می‌شود. خطر حساسیت یا آنافیلاکسی در مواجهه مجدد با Fab اختصاصی دیگوکسین وجود دارد.

آدنوزین

آدنوزین یک نوکلئوزید پورین طبیعی است که از آدنین (پایه پورین) و دی ریبوز (قند پنتوز) تشکیل شده است که در همه سلول ها وجود دارد.

ارائه

آدنوزین به عنوان یک محلول بی رنگ در ویال های حاوی $1-3 \text{ mg. ml}^{-1}$ ارائه می شود. باید در دمای اتاق نگهداری شود.

کاربرد

آدنوزین برای تمایز بین SVT، که در آن سرعت حداقل به طور موقت کاهش می یابد، و VT، که در آن سرعت کاهش نمی یابد، استفاده می شود. در جایی که SVT به دلیل مدارهای ورود مجدد است که گره AV را درگیر می کند، آدنوزین ممکن است ریتم را به سینوسی تبدیل کند. فیبریلاسیون دهلیزی و فلوتر توسط آدنوزین به ریتم سینوسی تبدیل نمی شوند زیرا توسط مدارهای ورود مجدد شامل گره AV ایجاد نمی شوند، اگرچه استفاده از آن در این تنظیم پاسخ بطنی را کاهش می دهد و به تشخیص ECG کمک می کند.

مکانیسم عمل

آدنوزین دارای اعمال خاصی بر روی گره SA و AV است که با واسطه گیرنده های آدنوزین A1 انجام می شود که در جای دیگری در قلب یافت نمی شوند. این کانال های K^+ حساس به آدنوزین باز می شوند و سبب هیپرپلاریزه شدن غشاء می شوند و پروتئین های Gi سبب کاهش cAMP می شوند. این موضوع منجر به یک اثر کرونوتروپیک منفی چشمگیر در گره AV می شود.

اثرات جانبی

به دلیل نیمه عمر کوتاه، عوارض جانبی آن نیز کوتاه است، اما ممکن است برای بیمار بسیار ناراحت کننده باشد. قلبی: ممکن است سبب ایجاد فیبریلاسیون دهلیزی یا فلوتر شود زیرا دوره مقاومت دهلیزی را کاهش می دهد. در افراد مبتلا به بلوک AV درجه دوم یا سوم یا سندرم سینوس بیمار منع مصرف دارد. غیر قلبی: این موارد شامل ناراحتی قفسه سینه، تنگی نفس و برافروختگی صورت است. در بیماران آسمی باید با احتیاط مصرف شود زیرا ممکن است اسپاسم برونش را تسریع کند. تداخلات دارویی: اثرات آن ممکن است توسط دی پیریدامول (با مسدود کردن جذب آن) افزایش یافته و توسط متیل گزانتین ها، به ویژه آمینوفیلین، آنتاگونیست شود.

سینتیک

آدنوزین در دوزهای افزایشی از 3 تا 12 میلی گرم به صورت بولوس داخل وریدی، ترجیحاً از طریق یک کانول مرکزی تجویز می شود. به سرعت در پلاسما دآمین می شود و توسط گلوبول های قرمز جذب می شود به طوری که نیمه عمر آن کمتر از 10 ثانیه است.

وراپامیل²⁹

وراپامیل یک آنتاگونیست رقابتی کانال Ca^{2+} است.

ارائه

این دارو به صورت قرص های روکش شده و با رهش اصلاح شده و به عنوان محلولی برای تزریق داخل وریدی حاوی $2.5mg. ml^{-1}$ ارائه می شود.

کاربرد

وراپامیل برای درمان SVT، فیبریلاسیون دهلیزی یا فلوتر استفاده می شود، که ممکن است آن را کاهش دهد یا به ریتم سینوسی تبدیل کند. همچنین در پیشگیری از آنژین و درمان فشار خون بالا استفاده می شود.

مکانیسم عمل

وراپامیل از هجوم Ca^{2+} از طریق کانال های کند حساس به ولتاژ (L) در گره SA و AV جلوگیری می کند و در نتیجه خودکار بودن آنها را کاهش می دهد. این تأثیر بسیار کمتری بر بافت انقباضی قلب دارد، اما هجوم Ca^{2+} را در فاز فلات 2 کاهش می دهد. تضاد این کانال های Ca^{2+} منجر به کاهش سرعت انتقال از طریق گره AV و اتساع شریان کرونر می شود.

اثرات جانبی

• قلبی: اگر برای درمان سندرم ولف-پارکینسون-وایت (WPW) SVT استفاده شود، وراپامیل ممکن است به دلیل افزایش رسانش در مسیر جانبی، VT را رسوب دهد. در بیماران با عملکرد ضعیف بطن چپ ممکن است نارسایی قلبی را تسریع کند. هنگامی که همزمان با داروهایی که هدایت AV را کند می کنند (دیگوکسین، بتا بلوکرها، هالوتان) تجویز می شود، ممکن است سبب برادی کاردی جدی و بلوک AV شود. ممکن است سطح سرمی دیگوکسین را افزایش دهد. گزارش شده است که آب گریپ فروت سطح سرمی را افزایش می دهد و باید در طول درمان با وراپامیل از مصرف آن اجتناب شود. اگرچه اثرات آن نسبتاً مختص بافت قلب است، اما ممکن است از طریق شل شدن عضلات صاف عروق، افت فشار خون را نیز تسریع کند.

غیر قلبی: اتساع عروق مغزی پس از تجویز وراپامیل رخ می دهد.

سینتیک

وراپامیل به صورت خوراکی و داخل وریدی استفاده می شود. اگرچه تقریباً 90٪ از روده جذب می شود، متابولیسم گذر اول بالا، فراهمی زیستی خوراکی آن را تا حدود 25٪ کاهش می دهد. تقریباً 90٪ به پروتئین های پلاسما متصل می شود.

²⁹ Verapamil

این در کبد به حداقل 12 متابولیت غیر فعال که از طریق ادرار دفع می‌شود، متابولیزه می‌شود. حجم توزیع آن 1 l. kg^{-1} 3-5 است. با اشیاع شدن آنزیم های کبدی، نیمه عمر حذف 3 تا 7 ساعت با دوزهای بالاتر طولانی می شود.

بتا بلوکرها³⁰

اثرات کاتکول آمین ها توسط بتابلوکرها تضاد می‌شود. بنابراین، آنها برادی کاردی را القا می‌کنند (با طولانی شدن دپلاریزاسیون دیاستولی - فاز 4)، انقباض میوکارد را کاهش می‌دهند و هدایت AV را طولانی می‌کنند. علاوه بر این، برخی از بتا بلوکرها درجه ای از فعالیت تثبیت کننده غشاء (کلاس I) را نشان می‌دهند، اگرچه این احتمالاً اهمیت بالینی کمی دارد. سوتالول همچنین فعالیت کلاس III را با مسدود کردن کانالهای K^+ و طولانی تر کردن قطبش مجدد نشان می‌دهد.

بتابلوکرها در درمان فشار خون بالا، آنژین صدری، انفارکتوس میوکارد، تاکی آریتمی، تیروتوکسیکوز، حالت های اضطرابی، پیشگیری از میگرن و به صورت موضعی در گلوکوم استفاده می‌شود. استفاده از آنها به عنوان یک ضد آریتمی محدود به کنترل سرعت در درمان SVT حمله ای، AF و تاکی کاردی سینوسی به دلیل افزایش سطح کاتکول آمین ها است. آنها پس از انفارکتوس حاد میوکارد نقش دارند که در آن ممکن است آریتمی را کاهش دهند و از انفارکتوس بیشتر جلوگیری کنند. به دلیل اثرات منفی اینوتروپیک آنها باید در افرادی که عملکرد بطنی ضعیفی دارند به دلیل ترس از تسریع نارسایی قلبی از مصرف آنها اجتناب شود. مسدود کننده های β نیز در صفحه 210 مورد بحث قرار گرفته اند.

اسمولول³¹

اسمولول یک بتابلوکر نسبتاً انتخابی قلبی با شروع و جبران سریع است.

ارائه

این به صورت مایع شفاف با 2.5 گرم یا 100 میلی گرم در 10 میلی لیتر ارائه می شود. اولی باید قبل از تجویز به عنوان انفوزیون رقیق شود (محدوده دوز 50 تا 200 میکروگرم بر کیلوگرم دقیقه)، در حالی که دومی در بولوسهای 10 میلی گرمی برای اثرگذاری تیترا می شود.

کاربرد

اسمولول در مدیریت کوتاه مدت تاکی کاردی و فشار خون بالا در دوره بعد از عمل و برای SVT حاد استفاده می شود. هیچ فعالیت سمپاتومیمتیک ذاتی یا خاصیت تثبیت کننده غشا ندارد.

³⁰ β -Blockers

³¹ Esmolol

اثرات جانبی

اگرچه اسمولول نسبتاً انتخابی قلبی است، اما در دوزهای بالا تضاد گیرنده β_2 آدرنرژیک را نشان می‌دهد و بنابراین باید در بیماران آسمی با احتیاط استفاده شود.

مانند سایر بتابلوکرها نیز ممکن است نارسایی قلبی را تسریع کند. با این حال، به دلیل مدت زمان اثر کوتاه، این عوارض جانبی نیز از نظر زمانی محدود هستند. برای وریدها تحریک کننده است و خارج شدن آن ممکن است منجر به نکروز بافتی شود.

سینتیک

اسمولول فقط به صورت داخل وریدی در دسترس است و 60٪ به پروتئین پلاسما متصل می‌شود. حجم توزیع آن 1 l. kg^{-1} است. به سرعت توسط استرازهای گلبول قرمز به یک متابولیت اسیدی غیرفعال (با نیمه عمر طولانی) و متیل الکل تبدیل می‌شود. متابولیسم سریع آن نیمه عمر کوتاه 10 دقیقه ای را تضمین می‌کند. استرازهای مسئول هیدرولیز آن از کولین استراز پلاسما متمایز هستند به طوری که فعالیت سوگزامتونیوم را طولانی نمی‌کند.

کینیدین^{۳۲}

استفاده از کینیدین کاهش یافته است زیرا درمان های جایگزین با پروفایل های بهبود یافته عوارض جانبی در دسترس قرار گرفته‌اند. با این حال، همچنان ممکن است برای درمان SVT، از جمله فیبریلاسیون دهلیزی و فلوتر، و ضربان های نابجای بطنی استفاده شود.

مکانیسم عمل

کینیدین یک ضد آریتمی کلاس Ia است و به این ترتیب با مسدود کردن کانال های Na^+ ، سرعت افزایش فاز 0 پتانسیل عمل را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، پتانسیل آستانه را افزایش می‌دهد و دوره refractory را بدون تأثیر بر مدت زمان پتانسیل عمل طولانی می‌کند. همچنین با تون واگی مخالفت می‌کند.

اثرات جانبی

این موارد شایع بوده و در 30 درصد بیماران غیرقابل قبول می‌شوند.

قلبی: کینیدین ممکن است آریتمی های دیگری از جمله بلوک قلبی، تاکی کاردی سینوسی (عمل واگولیتیک) و آریتمی های بطنی را تحریک کند. تغییرات ECG زیر ممکن است دیده شود: فاصله طولانی PR، QRS گسترده و فاصله QT طولانی. هنگامی که برای درمان فیبریلاسیون دهلیزی یا فلوتر استفاده می‌شود، بیمار باید با مسدود کننده های بتا، آنتاگونیست های کانال Ca^{2+} یا دیگوکسین پیش درمان شود تا هدایت AV را کند کند، که در غیر این صورت ممکن

³² Quinidine

است افزایش یابد و منجر به ضربان بطنی معادل ضربان دهلیزی شود. افت فشار خون ممکن است ناشی از بلوک α یا افسردگی مستقیم میوکارد باشد که با هیپرکالمی تشدید می‌شود.

مسمومیت غیر قلبی: CNS که به عنوان "سینکونیزم" شناخته می‌شود با وزوز گوش، تاری دید، اختلال شنوایی، سردرد و گیجی مشخص می‌شود.

تداخلات دارویی: دیگوکسین از محل اتصال خود خارج می‌شود تا غلظت سرمی آن افزایش یابد. فنی توئین سطح کینیدین را کاهش می‌دهد (القای آنزیم کبدی) در حالی که سایمتیدین سبب افزایش سطح کینیدین (مهار آنزیم کبدی) می‌شود. اثرات شل کننده های عضلانی دیپلاریز کننده و غیر دیپلاریز کننده افزایش می‌یابد.

سینتیک

کینیدین به خوبی از روده جذب می‌شود و فراهمی زیستی خوراکی آن حدود 75 درصد است. این بسیار به پروتئین متصل است (حدود 90٪) و توسط کبد به متابولیت های فعال متابولیزه می‌شود که عمدتاً از طریق ادرار دفع می‌شوند. نیمه عمر حذف 5-9 ساعت است.

تاکی آریتمی بطنی

لیدوکائین³³

لیدوکائین یک عامل ضد آریتمی کلاس Ib است.

ارائه

محلول های 1٪ یا 2٪ $10-20 \text{ mg. ml}^{-1}$ آماده سازی های مورد استفاده در این تنظیمات هستند.

کاربرد

لیدوکائین برای درمان تاکی آریتمی های بطنی پایدار به ویژه زمانی که با ایسکمی (که در آن هائل های Na^+ غیرفعال غالب است) یا مسیرهای ورود مجدد همراه باشد، استفاده می‌شود. یک بولوس وریدی اولیه 1 میلی گرم بر کیلوگرم وزن 1 به دنبال انفوزیون داخل وریدی 1 تا 3 میلی گرم برای یک بزرگسال است. این سرعت انفوزیون باید در جایی که جریان خون کبدی کاهش می‌یابد یا کاهش یابد زیرا متابولیسم کبدی نیز کاهش می‌یابد.

مکانیسم عمل

لیدوکائین با مسدود کردن کانال های Na^+ غیر فعال و افزایش پتانسیل آستانه، سرعت افزایش فاز 0 پتانسیل عمل را کاهش می‌دهد. مدت زمان پتانسیل عمل و دوره refractory با کوتاه شدن فاز رپلاریزاسیون 3 کاهش می‌یابد.

³³ Lidocaine

اثرات جانبی

قلبی: سمیت قلبی عروقی با فراتر از 10 میکروگرم در میلی لیتر در پلاسما آشکار می شود و به صورت بلوک AV و افت فشار خون بدون پاسخ به دلیل افسردگی میوکارد آشکار می شود. برخی از اثرات قلبی ممکن است به دلیل فرورفتگی مدولاری مرکزی باشد.

غیر قلبی: این موارد تنها زمانی آشکار می شوند که سطح پلاسما از 4 میکروگرم در میلی لیتر فراتر رود. در ابتدا مسمومیت CNS به صورت سوزن سوزن شدن محیطی، سرگیجه و پارستزی آشکار می شود. با افزایش سطح پلاسما به بالای 5 میکروگرم در میلی لیتر، این به گیجی، کما و تشنج تبدیل می شود.

سینتیک

هنگامی که برای درمان آریتمی استفاده می شود، لیدوکائین فقط به صورت داخل وریدی تجویز می شود. 33 درصد آن یونیزه و 70 درصد به پروتئین متصل است. توسط آمیدازهای کبدی به محصولات که از ادرار دفع می شوند متابولیزه می شود. نیمه عمر حذف آن حدود 90 دقیقه است به طوری که در صورت وجود عملکرد طبیعی کبد، در صورت عدم وجود دوز بارگیری، پس از حدود 6 ساعت به حالت پایدار می رسد. کلیرانس آن در نارسایی قلبی به دلیل کاهش جریان خون کبدی کاهش می یابد.

مکزیتین^{۳۴}

مکزیتین آنالوگ لیدوکائین با اثرات مشابه بر تاکی آریتمی بطنی است.

ارائه

این به صورت محلول بی رنگ حاوی 250 میلی گرم مکسیلتین هیدروکلراید در 10 میلی لیتر ارائه می شود. فرمول خوراکی به صورت رهش اصلاح شده نیز موجود است.

کاربرد

مکزیتین دارای نشانه های مشابه لیدوکائین است، به ویژه هنگامی که آریتمی با ایسکمی یا دیگوکسی همراه باشد.

مکانیسم عمل

مکزیتین با مسدود کردن کانال های Na^+ و افزایش پتانسیل آستانه، سرعت افزایش فاز 0 پتانسیل عمل را کاهش می دهد. مدت زمان پتانسیل عمل و دوره refractory با کوتاه شدن فاز رپلاریزاسیون 3 کاهش می یابد.

³⁴ Mexiletine

اثرات جانبی

مکزیتین نسبت درمانی پایینی دارد و عوارض جانبی شایع است.

قلبی: ممکن است سبب برادی کاردی سینوسی، تاکی آریتمی فوق بطنی و بطنی شود.

غیر قلبی: تا 40 درصد بیماران تهوع و استفراغ غیرقابل قبول و تغییر عادت روده دارند. گیجی، دوبینی، تشنج، لرزش و آتاکسی نیز دیده می‌شود.

ترومبوسیتوپنی، بثورات پوستی و یرقان نیز گزارش شده است.

سینتیک

فراهمی زیستی خوراکی آن 90٪ منعکس کننده جذب خوب از قسمت فوقانی روده کوچک و حداقل متابولیسم اولین گذر (حدود 10٪) است. 65٪ به پروتئین پلاسما متصل است و حجم توزیع آن 613 لیتر بر کیلوگرم در کیلوگرم است. متابولیسم کبدی به تعدادی متابولیت غیرفعال می‌شود. تا 20٪ بدون تغییر از طریق ادرار دفع می‌شود.

تاکی آریتمی های فوق بطنی و بطنی

آمیودارون^{۳۵}

آمیودارون یک مشتق بنزوفوران است.

ارائه

این دارو به صورت قرص های حاوی 100-200 میلی گرم و به صورت محلول حاوی 150 میلی گرم در هر آمپول ارائه می‌شود. قبل از مصرف باید در دکستروز 5 درصد رقیق شود.

کاربر

آمیودارون در درمان سندرم SVT، VT و WPW استفاده می‌شود. این یک داروی پیچیده با اثرات و عوارض جانبی بسیار است.

دوز بارگیری $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ در مدت 1 ساعت و به دنبال آن $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ در طول 24 ساعت نقطه شروعی را برای استفاده داخل وریدی آن فراهم می‌کند که باید بر اساس پاسخ تنظیم شود. هنگامی که از طریق خوراکی استفاده می‌شود، درمان با 200 میلی گرم در روز به مدت 1 هفته، به دنبال آن 200 میلی گرم در روز برای یک هفته دیگر و پس از آن 200 میلی گرم در روز شروع می‌شود.

³⁵ Amiodarone

مکانیسم عمل

در حالی که آمیودارون به طور سنتی به عنوان ضد آریتمی کلاس III شناخته می شود، فعالیت کلاس I، II و IV را نیز نشان می دهد. با مسدود کردن کانال های K⁺، سرعت قطبش مجدد را کاهش می دهد و در نتیجه مدت پتانسیل عمل را افزایش می دهد.

اثرات جانبی

عوارض جانبی آمیودارون در صورت مصرف طولانی مدت بر اکثر بیماران تأثیر می گذارد، اگرچه در صورت توقف درمان، اکثر آنها برگشت پذیر هستند.

ریوی: بیماران ممکن است دچار پنومونیت، فیبروز یا پلوریت شوند. بروز گزارش شده 10 درصد در 3 سال با نرخ مرگ و میر 10 درصد است. با این حال، اگر درمان به موقع متوقف شود، ممکن است روند معکوس شود. شواهدی وجود دارد که نشان می دهد FiO₂ بالا ممکن است یک عامل خطر در ایجاد سمیت حاد ریوی در هنگام استفاده از آمیودارون در بیماران بدحال باشد.

تیروئید: هم پرکاری تیروئید (در 0.9٪) و هم کم کاری تیروئید (در 6٪) مشاهده شده است و هر دو معمولاً برگشت پذیر هستند. از تبدیل محیطی T₄ به T₃ جلوگیری می کند.

کبدی: سیروز، هپاتیت و زردی همگی مشاهده شده است. آزمایشات عملکرد کبد باید قبل و در طول درمان طولانی مدت انجام شود.

قلبی: هنگامی که دوزهای زیاد به سرعت داده شود ممکن است سبب برادی کاردی و افت فشار خون شود. پتانسیل آریتمی پایینی دارد. فاصله QT ممکن است طولانی شود.

چشمی: ریز رسوبات قرنیه معمولاً رخ می دهد، اما اهمیت بالینی کمی دارند و سبب ایجاد هاله های بینایی و تاری خفیف بینایی می شوند. برگشت پذیر هستند. معاینه چشمی سالانه برای کسانی که درمان طولانی مدت دارند توصیه می شود.

روده: در طول دوز بارگیری ممکن است طعم ناخوشایند مشاهده شود. ناراحتی جزئی روده گاهی دیده می شود.

عصبی: نوروپاتی محیطی و بندرت میوپاتی گزارش شده است.

پوست: پوست حساس به نور می شود و ممکن است تا چند ماه پس از اتمام درمان باقی بماند. ممکن است رنگ خاکستری به خصوص در صورت ایجاد شود.

تداخلات: اثرات سایر داروهای با پروتئین بالا (فنی توئین، وارفارین) افزایش یافته و دوز آنها باید تنظیم شود. سطح پلاسمایی دیگوکسین ممکن است با افزودن آمیودارون به دلیل جابجایی از محل های اتصال به پروتئین پلازما افزایش

یابد و سبب ایجاد علائم سمیت شود. هنگام استفاده با داروهایی که هدایت AV را کند می‌کنند (بتابلوکرها، وراپامیل) باید احتیاط کرد و نباید با سایر داروهایی که فاصله QT را طولانی می‌کنند (فنوتیازین ها، TCAs، تیازیدها) استفاده کرد. متفرقه: داروی داخل وریدی تحریک کننده است و باید از طریق ورید مرکزی تجویز شود.

سینتیک

آمیودارون به خوبی از روده جذب نمی‌شود و فراهمی زیستی خوراکی آن بین 50 تا 70 درصد است. در پلاسما بسیار به پروتئین متصل است (بیش از 95٪) و دارای حجم توزیع $21-70 \text{ l. kg}^{-1}$ است. ماهیچه ها و چربی ها آمیودارون را به میزان قابل توجهی انباشته می‌کنند. نیمه عمر حذف آن طولانی است و بین 20 تا 100 روز متغیر است. متابولیسم کبدی دسمتی لامیودارون را تولید می‌کند که به نظر می‌رسد فعالیت ضد آریتمی دارد. از طریق غدد اشکی، پوست و مجاری صفراوی دفع می‌شود.

فلکاینید³⁶

ارائه

فلکاینید به صورت خوراکی یا داخل وریدی در دسترس است و یک بی حس کننده موضعی آمیدی با خواص کلاس Ic است. دوز خوراکی 100 میلی گرم در روز (حداکثر 400 میلی گرم در روز) است. هنگامی که به صورت داخل وریدی استفاده می‌شود، دوز 1 mg.kg^{-1} در مدت 10-30 دقیقه (حداکثر 150 میلی گرم) است. پس از آن ممکن است انفوزیون ابتدا با $1.5 \text{ h}^{-1} \text{ mg. kg}^{-1}$ انجام شود که سپس به 100-250 میکروگرم در کیلوگرم-1.1h تا 24 ساعت (حداکثر دوز 24 ساعته) کاهش می‌یابد. 600 میلی گرم است).

کاربرد

فلکاینید دارای اثرات ضد آریتمی قوی در برابر میات تاکی آریتمی دهلیزی و بطنی از جمله سندروم WPW است.

مکانیسم عمل

فلکاینید از شار سریع Na^+ به بافت قلب جلوگیری می‌کند و فاز 0 پتانسیل عمل را طولانی می‌کند. هیچ تاثیری بر طول مدت پتانسیل عمل ندارد. اثرات آن به ویژه در مسیرهای رسانا مشخص است.

اثرات جانبی

قلبی: فلکاینید ممکن است اختلالات هدایتی از قبل موجود را تشدید کند و هنگام استفاده در بیماران مبتلا به بیماری SA یا AV با بلوک شاخه ای به مراقبت ویژه نیاز است. افزایش متناقض در ضربان بطنی ممکن است در فیبریلاسیون دهلیزی یا فلوتر دیده شود. هنگامی که برای سرکوب ضربان های نابجای بطنی به دنبال انفارکتوس میوکارد استفاده

³⁶ Flecainide

می‌شود با افزایش مرگ و میر همراه بود. نارسایی قلبی ممکن است استفاده از آن را به دلیل اثرات اینوتروپ منفی آن پیچیده کند. آستانه قدم زدن را بالا می‌برد.

غیر قلبی: سرگیجه، پارستزی و سردرد ممکن است استفاده از آن را پیچیده کند.

سینتیک

فلکائینید به خوبی از روده جذب می‌شود و فراهمی زیستی خوراکی آن 90 درصد است. حدود 50٪ به پروتئین پلاسما متصل است و دارای حجم توزیع 6-10 لیتر در کیلوگرم است. متابولیسم کبدی متابولیت‌های فعال تولید می‌کند که همراه با دارو بدون تغییر از طریق ادرار دفع می‌شود.

پروکائین آمید³⁷

پروکائین آمید اثراتی مشابه کینیدین دارد اما واگولیتیک کمتری دارد.

کاربرد

پروکائین آمید برای درمان SVT و تاکی آریتمی بطنی استفاده شده است. به اندازه لیدوکائین در خاتمه VT موثر است. ممکن است به صورت خوراکی یا داخل وریدی تجویز شود. دوز خوراکی تا $50 \text{ mg. kg. day}^{-1}$ در دوزهای منقسم و دوز داخل وریدی 100 میلی گرم به آرامی تا حداکثر 1 گرم است. این ممکن است با انفوزیون 2-6 میلی گرم در دقیقه دنبال شود که باید متعاقباً به درمان خوراکی تبدیل شود.

مکانیسم عمل

پروکائین آمید یک ضد آریتمی کلاس Ia است و به این ترتیب با مسدود کردن کانال‌های Na^+ ، سرعت افزایش فاز 0 پتانسیل عمل را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، پتانسیل آستانه را افزایش می‌دهد و refractory را بدون تغییر در مدت زمان پتانسیل عمل طولانی می‌کند. همچنین با تون واگ مخالفت می‌کند اما به میزان کمتری از کینیدین.

اثرات جانبی

قلبی: به دنبال تزریق داخل وریدی ممکن است سبب کاهش فشار خون، اتساع عروق و کاهش برون ده قلبی شود. همچنین ممکن است بلوک قلبی را رسوب دهد. هنگامی که برای درمان SVT استفاده می‌شود، میزان پاسخ بطنی ممکن است افزایش یابد. همچنین ممکن است فاصله QT را طولانی تر کند و تورساید پونتس را رسوب دهد.

غیر قلبی: به طور مزمند لوپوس اریتماتوز ناشی از دارو با فاکتور ضد هسته ای مثبت در 20 تا 30 درصد بیماران (که بسیاری از آنها استیلاتور کند هستند) ایجاد می‌شود.

³⁷ Procainamide

سایر عوارض جزئی عبارتند از ناراحتی دستگاه گوارش، تب و بثورات پوستی. با تولید پارا آمینوبنزوئیک اسید اثر ضد میکروبی سولفونامیدها را کاهش می دهد.

سینتیک

پروکائین آمید به خوبی از روده جذب می شود و فراهمی زیستی خوراکی آن 75 درصد است. نیمه عمر کوتاه آن 3 ساعت است که نیاز به تجویز مکرر یا فرمولاسیون آهسته رهش دارد. در کبد توسط آمیدازها و با استیلایسیون به-N استیل پروکائین آمید فعال متابولیزه می شود. مسیر دوم پلی مورفیزم ژنتیکی را نشان می دهد به طوری که بیماران ممکن است به عنوان استیلاتورهای آهسته یا سریع گروه بندی شوند. استیلاتورهای کند بیشتر احتمال دارد عوارض جانبی ایجاد کنند.

دیسوپیرامید³⁸

دیسوپیرامید یک ضد آریتمی کلاس Ia است.

ارائه

این دارو به صورت قرص (شامل رهش آهسته) و محلول حاوی 10 میلی گرم در میلی لیتر در دسترس است. دوز خوراکی روزانه تا 800 میلی گرم در دوزهای منقسم می باشد. دوز داخل وریدی 2 mg. kg^{-1} در 30 دقیقه تا 150 میلی گرم است، که با انفوزیون 1 mg. kg. h^{-1} تا 800 میلی گرم در روز دنبال می شود.

کاربرد

دیسوپیرامید به عنوان یک عامل خط دوم در درمان SVT و تاکی آریتمی بطنی استفاده می شود. هنگامی که برای درمان فیبریلاسیون دهلیزی یا فلاتر دهلیزی استفاده می شود، ابتدا باید ضربان بطنی را با بتا بلوکرها یا وراپامیل کنترل کرد.

مکانیسم عمل

دیسوپیرامید یک ضد آریتمی کلاس Ia است و به این ترتیب با مسدود کردن کانال های Na^+ سرعت افزایش فاز 0 پتانسیل عمل را کاهش می دهد. علاوه بر این، پتانسیل آستانه را افزایش می دهد و refractory را طولانی می کند و در نتیجه مدت پتانسیل عمل را افزایش می دهد. همچنین دارای اثرات آنتی کولینرژیک است.

اثرات جانبی

قلبی: با افزایش غلظت پلاسما، فاصله QT طولانی می شود، انقباض میوکارد کاهش می یابد در حالی که تحریک پذیری بطن افزایش می یابد و ممکن است مستعد آریتمی های ورودی مجدد شود. نارسایی قلبی و شوک قلبی به ندرت رخ می دهد.

³⁸ Disopyramide

غیر قلبی: اثرات آن‌تی کولینرژیک (تاری دید، خشکی دهان و گاهی اوقات احتباس ادراری) اغلب غیر قابل قبول است.

سینتیک

دیسوپیرامید به خوبی از روده جذب می‌شود و فراهمی زیستی خوراکی آن 75 درصد است. این فقط تا حدی در کلیه متابولیزه می‌شود، اکثر دارو بدون تغییر از طریق ادرار دفع می‌شود. نیمه عمر حذف آن حدود 5 ساعت است اما در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی یا قلبی به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد.

پروپافنون³⁹

پروپافنون از بسیاری جهات شبیه فلکائینید است.

ارائه

این دارو فقط به صورت قرص های روکش دار در بریتانیا در دسترس است، اگرچه به صورت داخل وریدی با دوز 1 mg. kg^{-1} 1-2 استفاده شده است. دوز خوراکی در ابتدا 600-900 میلی گرم و سپس 150-300 میلی گرم در روز یا هر روز است.

کاربرد

پروپافنون به عنوان خط دوم درمان برای SVT مقاوم، از جمله فیبریلاسیون دهلیزی و فلوتر، و همچنین برای تاکی آریتمی بطنی استفاده می‌شود.

مکانیسم عمل

پروپافنون از شار سریع Na^+ به بافت قلب جلوگیری می‌کند و فاز 0 پتانسیل عمل را طولانی می‌کند. مدت زمان پتانسیل عمل و دوره refractory به خصوص در بافت رسانا طولانی می‌شود. پتانسیل آستانه افزایش می‌یابد و تحریک پذیری قلبی با افزایش آستانه فیبریلاسیون بطنی کاهش می‌یابد. در دوزهای بالاتر ممکن است برخی از خواص بتا بلوک کننده را نشان دهد.

اثرات جانبی

پروپافنون به طور کلی به خوبی تحمل می‌شود.

قلبی: به دلیل عملکرد ضعیف بتا بلوک کننده آن باید در افراد مبتلا به نارسایی قلبی با احتیاط مصرف شود.

³⁹ Propafenone

غیر قلبی: ممکن است اثرات جزئی سیستم عصبی ایجاد کند و در دوزهای بالاتر عوارض جانبی GI ممکن است برجسته تر شود. ممکن است میاستنی گراویس را بدتر کند. پروپانولول سطح پلاسمایی دیگوکسین و وارفارین را افزایش می‌دهد. به دلیل خاصیت مسدودکنندگی بتا ممکن است سبب تشدید آسم شود.

سینتیک

جذب از روده تقریباً کامل است و در ابتدا فراهمی زیستی خوراکی 50 درصد است. با این حال، با اشباع شدن آنزیم‌های دخیل در متابولیسم گذر اول، این به طور نامتناسبی تا نزدیک به 100٪ افزایش می‌یابد. بیش از 95 درصد به پروتئین متصل است. متابولیسم کبدی تضمین می‌کند که فقط مقادیر کمی بدون تغییر دفع می‌شود. با این حال، آنزیم مسئول متابولیسم آن، پلی مورفیسم ژنتیکی را نشان می‌دهد به طوری که بیماران مبتلا ممکن است پاسخ بیشتری داشته باشند.

سوتالول⁴⁰

سوتالول یک بتا بلوکر است اما دارای فعالیت ضد آریتمی کلاس I و III نیز می‌باشد.

ارائه

این دارو به صورت قرص و محلول حاوی 40 میلی گرم در 4 میلی لیتر موجود است. این یک مخلوط راسمیک است، ایزومر D فعالیت کلاس III را اعطا می‌کند در حالی که ایزومر L دارای عملکردهای مسدودکننده کلاس III و β است.

کاربرد

سوتالول برای درمان تاکی آریتمی بطنی و در پیشگیری از SVT حمله ای استفاده می‌شود. دوز خوراکی 80-160 میلی گرم در روز و دوز داخل وریدی 50-100 میلی گرم در مدت 20 دقیقه است.

مکانیسم عمل

سوتالول مدت پتانسیل عمل را طولانی می‌کند به طوری که دوره refractory موثر در بافت رسانا طولانی می‌شود. همچنین یک بتا بلوکر غیرانتخابی است و در حفظ ریتم سینوسی به دنبال کاردیوورژن DC برای فیبریلاسیون دهلیزی موثرتر از سایر مسدودکننده های β است. اگر ریتم دوباره به فیبریلاسیون دهلیزی تبدیل شود، ضربان بطنی نیز به خوبی کنترل می‌شود.

عوارض جانبی

⁴⁰ Sotalol

قلبی: جدی ترین عارضه جانبی رسوب تورساد پوینت است که در کمتر از 2٪ از افرادی که برای VT یا VF پایدار درمان می‌شوند، رخ می‌دهد. این بیماری با دوزهای بالاتر، فاصله QT طولانی مدت و عدم تعادل الکترولیت شایع تر است. ممکن است نارسایی قلبی را تسریع کند.

غیر قلبی: برونکواسپاسم، پوشاندن علائم هیپوگلیسمی، اختلالات بینایی و اختلال عملکرد جنسی نادر هستند.

سینتیک

سوتالول به طور کامل از روده جذب می‌شود و فراهمی زیستی خوراکی آن بیش از 90 درصد است. به پروتئین پلاسما متصل نیست و متابولیزه نمی‌شود. تقریباً 90٪ بدون تغییر از طریق ادرار دفع می‌شود و بقیه در صفر دفع می‌شود. نارسایی کلیوی به طور قابل توجهی پاکسازی را کاهش می‌دهد.

سمیت دیگوکسین⁴¹

فنی توئین⁴²

اگرچه فنی توئین عمدتاً برای فعالیت ضد صرع خود استفاده می‌شود، اما نقش محدودی در درمان آریتمی‌های مرتبط با سمیت دیگوکسین دارد.

فعالیت ضربان ساز طبیعی را کاهش می‌دهد و در عین حال رسانایی را از طریق سیستم رسانا افزایش می‌دهد، به ویژه زمانی که دیگوکسین دچار افسردگی شده است. همچنین با مسدود کردن کانال‌های Na^+ خواص ضد آریتمی کلاس I را نشان می‌دهد.

متفرقه

ایوآبرادین⁴³

ارائه

ایوآبرادین یک بنزازپین (شامل یک حلقه بنزن و آزپین) است و به صورت قرص‌های 2.5-5.7 میلی گرمی موجود است.

کاربرد

در مدیریت آنژین مزمن پایدار و نارسایی خفیف/شدید قلبی استفاده می‌شود. به نظر می‌رسد که در افرادی که ضربان قلب آنها قبل از درمان بیش از 75 ضربه در دقیقه است، مؤثرتر است. دوز شروع 5 میلی گرم در روز است که به 7.5 میلی گرم در روز افزایش می‌یابد. استفاده از آن با مسدود کننده‌های کانال کلسیم منع مصرف دارد.

⁴¹ Digoxin

⁴² Phenytoin

⁴³ Ivabradine

مکانیسم عمل

ایوابرادین با مهار انتخابی جریان ضربان ساز کانال " (If) " در گره SA عمل می کند. این به عنوان "funny" توصیف شد، زیرا در مقایسه با سایر سیستم های فعلی در زمان کشف، ویژگی های غیرعادی داشت. جریان درونی If (که توسط یون های Na^+ و K^+ حمل می شود) برای تولید و سرعت جریان ضربان ساز، یعنی فاز 4 قلب، دپولاریزاسیون مرکزی است. این توسط hyperpolarisation فعال شده و توسط cAMP درون سلولی تحت کنترل سیستم عصبی خودمختار (ANS) تعدیل می شود. بنابراین گفته می شود که زیرواحدهای ساختاری کانال های حلقوی دردار نوکلئوتیدی (HCN) فعال شده با هیپرپلاریزاسیون هستند. بلوک انتخابی توسط ایوابرادین ضربان قلب را کند می کند در حالی که بر مدت زمان پتانسیل عمل یا اینوتروپی تأثیر نمی گذارد، بر خلاف سایر عوامل، به عنوان مثال. مسدود کننده های β یا آنتاگونیست های کانال های Ca^{2+} .

اثرات جانبی

ایوابرادین ممکن است سبب پدیده های نورانی (احساس افزایش درخشندگی بینایی)، تاری دید، بلوک قلبی درجه یک، سردرد، سرگیجه و فشار خون کنترل نشده شود.

سینتیک

فراهمی زیستی خوراکی آن 40٪ است، 70٪ به پروتئین پلاسما متصل می شود و توسط CYP3A4 کبدی به یک مشتق فعال N-desmethylated متابولیزه می شود که به طور مساوی در صفرا و ادرار دفع می شود. استفاده از آن با داروهای (و آب گریپ فروت) که به شدت CYP3A4 را مهار می کنند، توصیه نمی شود. نیمه عمر حذف آن 2 ساعت است.

فصل 16

وازودیلاتورها⁴⁴

سدیم نیتروپروساید⁴⁵

سدیم نیتروپروساید (SNP) یک کمپلکس معدنی است و به عنوان یک پیش دارو عمل می کند.

کاربرد

نیتروپروساید سدیم معمولاً به صورت انفوزیون داخل وریدی 0.005-0.02٪ (200-50 میکروگرم در میلی لیتر) تجویز می شود که دوز 0.5-6 میکروگرم بر کیلوگرم برای اثرگذاری تیترا شده است.

مکانیسم عمل

⁴⁴ Vasodilators

⁴⁵ Sodium Nitroprusside

سدیم نیتروپروساید با تولید اکسید نیتریک (NO) شریان ها و سیاهرگ ها را گشاد می کند. این آنزیم گوانیلات سیکلاز را فعال می کند که منجر به افزایش سطح گوانوزین مونوفسفات حلقوی درون سلولی (cGMP) می شود. اگرچه هجوم Ca^{2+} به عضله صاف عروقی مهار می شود، جذب آن به شبکه آندوپلاسمی صاف افزایش می یابد به طوری که سطوح سیتوپلاسمی کاهش می یابد و در نتیجه اتساع عروق ایجاد می شود.

اثرات

قلبی عروقی: اتساع عروق شریانی مقاومت عروق سیستمیک را کاهش می دهد و منجر به افت فشار خون می شود. اتساع عروق وریدی ظرفیت وریدی را افزایش می دهد و پیش بارگذاری را کاهش می دهد. برون ده قلبی توسط تاکی کاردی رفلکس حفظ می شود. با این حال، برای آن دسته از بیماران مبتلا به نارسایی قلبی، کاهش بار قلبی و پس از آن، برون ده قلبی را بدون افزایش ضربان قلب افزایش می دهد. کشش دیواره بطن و مصرف اکسیژن میوکارد کاهش می یابد. هیچ تاثیر مستقیمی بر انقباض ندارد. برخی از بیماران دچار تاکی فیلاکسی می شوند که مکانیسم دقیق آن نامشخص است.

تنفسی: SNP ممکن است انقباض عروق هیپوکسیک ریوی را مهار کند و منجر به افزایش شانت شود. اکسیژن مکمل ممکن است کمک کند.

سیستم عصبی مرکزی: فشار داخل جمجمه به دلیل اتساع عروق مغزی و افزایش جریان خون مغزی افزایش می یابد. با این حال، خودتنظیمی مغزی در طول تزریق SNP بسیار کمتر از حد طبیعی حفظ می شود.

سینتیک

سدیم نیتروپروساید پس از مصرف خوراکی جذب نمی شود. نیمه عمر کوتاهی دارد و مدت اثر آن کمتر از 10 دقیقه است. با این حال، نیمه عمر تیوسیانات 2 (SCN) روز است.

متابولیسم

متابولیسم SNP پیچیده است (شکل 16.1 را ببینید). در ابتدا در گلبول قرمز با اکسی هموگلوبین واکنش می دهد تا NO، پنج یون CN^- و متهموگلوبین را تشکیل دهد. سپس موگلوبین متای ممکن است با CN^- ترکیب شود و سیانومتهموگلوبین را تشکیل دهد که تصور می شود غیر سمی است.

سپس CN^- باقی مانده می تواند از گلبول قرمز فرار کند، جایی که در کبد و کلیه توسط آنزیم میتوکندری روداناز با افزودن یک گروه سولفیدریل برای تشکیل تیوسیانات (SCN) تبدیل می شود. گلبول های قرمز حاوی آنزیم تیوسیانات اکسیداز هستند که می تواند SCN را به CN^- تبدیل کند، اما بیشتر SCN از طریق ادرار دفع می شود. نیمه عمر SCN 2 روز است اما در صورت وجود نارسایی کلیوی ممکن است تا 7 روز افزایش یابد. متناوبا CN^- با هیدروکسی کوبالامین (ویتامین B12) ترکیب می شود و سیانوکوبالامین را تشکیل می دهد که یک ذخیره غیر سمی CN^- را تشکیل می دهد و می تواند از طریق ادرار دفع شود.

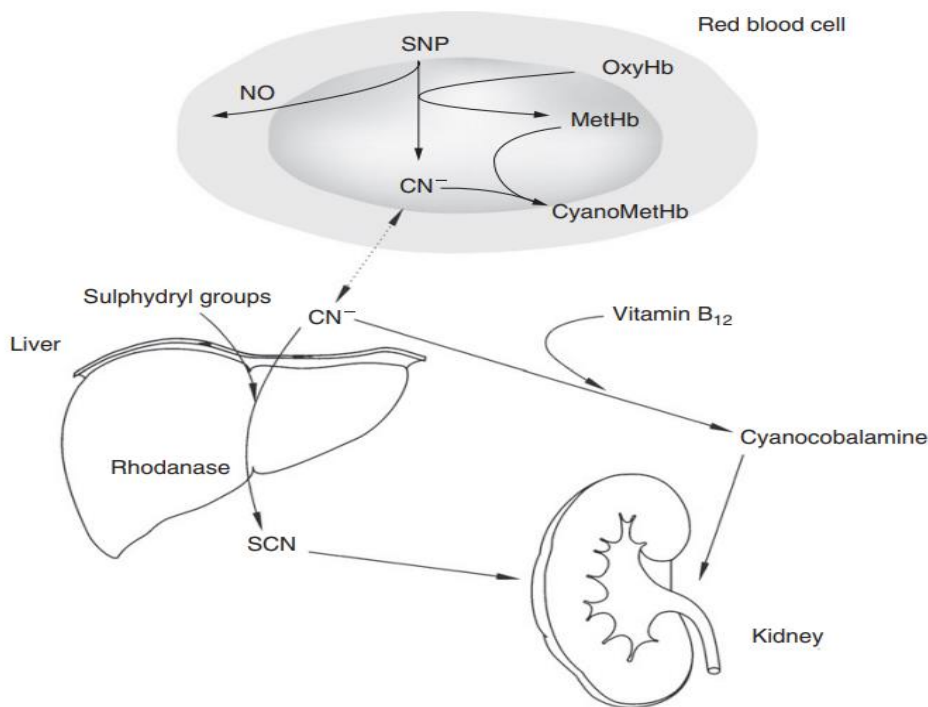
سمیت

خطر عمده سمیت ناشی از CN^- است، اگرچه SCN نیز سمی است. CN^- آزاد می‌تواند سیتوکروم اکسیداز را متصل کرده و متابولیسم هوازی را مختل کند. با انجام این کار، اسیدوز متابولیک ایجاد می‌شود و اشباع اکسیژن وریدی مخلوط افزایش می‌یابد زیرا بافت‌ها قادر به استفاده از اکسیژن نیستند. مدیریت سمیت CN^- شامل توقف تزریق SNP و بهینه‌سازی اکسیژن‌رسانی به بافت‌ها است. سه روش درمانی مفید هستند:

دیکوبالت ادتات که یون‌های CN^- را کلات می‌کند.

تیوسولفات سدیم، که گروه‌های سولفیدریل اضافی را برای تسهیل تبدیل CN^- به SCN فراهم می‌کند. این گاهی اوقات به عنوان پیشگیری استفاده می‌شود.

نیتريت‌ها: نیتريت سدیم یا نیتريت آمیل اکسی‌هموگلوبین را به متهموگلوبین تبدیل می‌کند که میل ترکیبی بالاتری برای CN^- نسبت به سیتوکروم اکسیداز دارد. در حالی که ویتامین B12 برای کمپلکس CN^- به سیانوکوبالامین مورد نیاز است، در شرایط حاد ارزش کمی دارد. با این حال، گاهی اوقات به عنوان پیشگیری استفاده می‌شود.



شکل 16.1 متابولیسم نیتروپروساید سدیم CN^- ، SNP ، سیانید؛ SCN ، تیوسیانات.

نیترات ها

گلیسریل تری نیترات⁴⁶

گلیسریل تری نیترات (GTN) یک نیترات آلی است.

ارائه

گلیسریل تری نیترات در فرمول‌های زیر تهیه می‌شود: اسپری آئروسول با 400 میکروگرم در هر دوز اندازه‌گیری شده و قرص‌هایی حاوی 300 تا 600 میکروگرم که هر دو به صورت زیربانی استفاده می‌شوند. قرص‌های رهش اصلاح‌شده حاوی 1 تا 5 میلی‌گرم برای تجویز باکال بین لب بالایی و لثه قرار می‌گیرند و با حداکثر دوز 5 میلی‌گرم در روز استفاده می‌شوند، در حالی که قرص‌های رهش اصلاح‌شده 2.6 تا 10 میلی‌گرم باید بلعیده شوند و حداکثر استفاده شوند. دوز 12.8 میلی‌گرم در روز. پیچ ترانس درمال 5 تا 15 میلی‌گرم در 24 ساعت آزاد می‌شود و باید در محل دیگری روی قفسه سینه قرار داده شود. محلول تزریقی بی‌رنگ شفاف حاوی 1 تا 5 میلی‌گرم است و باید قبل از تزریق توسط پمپ انفوزیون به محلول 0.01% (100 میکروگرم در میلی‌لیتر) رقیق شود و در 10-200 میکروگرم در دقیقه استفاده شود.

GTN توسط پلی‌وینیل کلراید جذب می‌شود. بنابراین، مجموعه‌های تجویز پلی‌اتیلن خاص ترجیح داده می‌شود. اگر گرم شود GTN منفجر می‌شود، بنابراین آماده‌سازی‌های ترانس درمال باید قبل از کاردیوورژن DC حذف شوند.

کاربرد

گلیسریل تری نیترات در درمان و پیشگیری از آنژین، در نارسایی بطن چپ مرتبط با انفارکتوس میوکارد و پس از جراحی قلب استفاده می‌شود. همچنین در کنترل فشار خون حین عمل و برای اسپاسم مری استفاده شده است.

مکانیسم عمل

گلیسریل تری نیترات با تولید اکسید نیتریک رگ‌ها را گشاد می‌کند. این آنزیم گوانیلات سیکلاز را فعال می‌کند که منجر به افزایش سطح GMP حلقوی درون سلولی می‌شود. اگرچه هجوم Ca^{2+} به عضله صاف عروقی مهار می‌شود، جذب آن به شبکه آندوپلاسمی صاف افزایش می‌یابد به طوری که سطوح سیتوپلاسمی کاهش می‌یابد و منجر به اتساع عروق می‌شود (شکل 16.2 را ببینید).

اثرات

• قلبی عروقی: برخلاف SNP و علیرغم مکانیسم اثر مشابه، GTN عمدتاً در عروق خازن، یعنی وریدها، اتساع عروق ایجاد می‌کند، اگرچه شریان‌ها تا حدی گشاد می‌شوند. در نتیجه سبب کاهش پیش‌بارگذاری، بازگشت وریدی، فشار انتهای دیاستولی بطنی و کشش دیواره می‌شود. این به نوبه خود منجر به کاهش تقاضای اکسیژن و افزایش جریان خون کرونر

⁴⁶ Glyceryl Trinitrate

به مناطق زیر اندوکارد می شود و دلیل اصلی استفاده از آن در نارسایی قلبی و بیماری ایسکمیک قلب است. کاهش پیش بار ممکن است منجر به کاهش برون ده قلبی شود، اگرچه بیماران مبتلا به نارسایی قلبی ممکن است شاهد افزایش برون ده قلبی باشند. افت فشار خون وضعیتی ممکن است رخ دهد. در دوزهای بالاتر مقاومت عروقی سیستمیک کاهش می یابد و افت فشار خون را افزایش می دهد که در عین کاهش کار میوکارد، فشار و زمان پرفیوژن شریان کرونر (ثانویه به تاکی کاردی) را کاهش می دهد. جریان شریان کرونری ممکن است مستقیماً با اتساع عروق کرونر افزایش یابد. تحمل در عرض 48 ساعت ایجاد می شود و ممکن است به دلیل کاهش گروه های سولفیدریل در ماهیچه صاف عروق باشد. یک دوره چند ساعته روزانه بدون دارو از تحمل جلوگیری می کند. پیشنهاد شده است که تزریق استیل سیستین (تامین کننده گروه های سولفیدریل) ممکن است از تحمل جلوگیری کند.

سیستم عصبی مرکزی: افزایش فشار داخل جمجمه و سردرد ناشی از اتساع عروق مغزی ممکن است رخ دهد اما اغلب فقط در شروع درمان مشکل ساز است.

هماتولوژیک: به ندرت متهموگلوبینمی رسوب می کند.

سینتیک

گلیسرین تری نیترات به سرعت از مخاط زیرزبانی و دستگاه گوارش جذب می شود، اگرچه دومی در معرض متابولیسم گسترده کبدی گذر اول است که منجر به فراهمی زیستی خوراکی کمتر از 5٪ می شود. اثرات زیر زبانی در عرض 3 دقیقه دیده می شود و 30 تا 60 دقیقه طول می کشد. نیترات ردوکتاز کبدی مسئول متابولیسم GTN به گلیسرول دینیترات و نیتريت (-NO₂) در فرآیندی است که به تیول های بافتی (R-SH) نیاز دارد. نیتريت سپس به NO تبدیل می شود که مکانیسم عمل آن را نشان می دهد (به بالا مراجعه کنید). تحت شرایط خاصی نیتريت ممکن است اکسی هموگلوبین را با اکسیداسیون یون آهن (Fe²⁺) به یون آهن (Fe³⁺) به متهموگلوبین تبدیل کند.

ایزوسوربايد دینیترات و ایزوسوربايد مونونیترات⁴⁷

ایزوسوربايد دینیترات (ISDN) با لاکتوز و مانیتول برای کاهش خطر انفجار تهیه می شود. این به خوبی از روده جذب می شود و در معرض متابولیسم گذر اول گسترده در کبد به ایزوسوربايد 2-مونونیترات و ایزوسوربايد 5-مونونیترات (ISMN) است، که هر دو احتمالاً اکثریت فعالیت ISDN را ایجاد می کنند.

ISMN نیمه عمر بسیار بیشتری دارد (4.5 ساعت) و به تنهایی مورد استفاده قرار می گیرد. این دارو تحت متابولیسم گذر اول کبدی نیست و فراهمی زیستی خوراکی آن 100٪ است. هر دو در پیشگیری از آنژین استفاده می شوند.

فعال کننده های کانال پتاسیم

⁴⁷ Isosorbide dinitrate and isosorbide mononitrate

نیکوراندیل (nicotinamidoethyl nitrate) یک فعال کننده کانال پتاسیم با نصف نیترات است و به همین دلیل با سایر فعال کننده های کانال پتاسیم متفاوت است. از سال 1984 در ژاپن مورد استفاده قرار گرفت و در سال 1994 در انگلستان راه اندازی شد.

ارائه و موارد استفاده

نیکوراندیل به صورت قرص در دسترس است و دوز معمول آن 10 تا 30 میلی گرم در روز است. برای درمان و پیشگیری از آنژین و در درمان نارسایی احتقانی قلب و فشار خون بالا استفاده می شود. به صورت تجربی از طریق راه وریدی استفاده شده است.

مکانیسم عمل

کانال های K^+ حساس به ATP در طول چرخه قلبی طبیعی بسته می شوند اما در طول دوره های ایسکمی باز (فعال) می شوند که سطح ATP درون سلولی کاهش می یابد. در حالت باز، K^+ گرادیان غلظت خود را به خارج از سلول منتقل می کند و در نتیجه هیپرپولاریزاسیون ایجاد می شود که کانال های Ca^{2+} را می بندد و در نتیجه Ca^{2+} کمتری برای انقباض میوکاردا ایجاد می کند.

نیکوراندیل کانال های K^+ حساس به ATP را در قلب و شریان ها فعال می کند. علاوه بر این، نیکوراندیل ماهیچه صاف ظرفیت وریدی را با تحریک گوانیلات سیکلاز از طریق قسمت نیترات آن شل می کند و منجر به افزایش cGMP داخل سلولی می شود.

اثرات

قلبی عروقی: نیکوراندیل سبب گشاد شدن رگ ها و اتساع عروق می شود که منجر به کاهش بار قبل و بعد می شود. فشار خون پایین می آید. فشار انتهایی دیاستولیک بطن چپ کاهش می یابد و جریان خون شریان کرونر طبیعی و جانبی بهبود می یابد که تا حدودی ناشی از گشاد شدن عروق کرونر بدون پدیده «steal» است. افزایش برون ده قلبی در بیماران مبتلا به بیماری ایسکمیک قلب و نارسایی قلبی مشاهده می شود. در سرکوب تورساده پوینت های مرتبط با فاصله QT طولانی مدت موثر است. غلظت های بالا در شرایط آزمایشگاهی منجر به کاهش پتانسیل عمل با تسریع رپلاریزاسیون می شود. همچنین اندازه ایسکمی ناشی از تجربی را کاهش می دهد، مکانیسم آن نامشخص است، به طوری که یک مکانیسم جایگزین، هنوز تعریف نشده، محافظت از قلب فرض شده است. برخلاف نیترات درمانی، با تحمل در طول تجویز طولانی مدت همراه نیست. انقباض و هدایت دهلیزی تحت تأثیر قرار نمی گیرد.

سیستم عصبی مرکزی: سردرد که معمولاً با ادامه درمان برطرف می شود.

⁴⁸ Nicorandil

متابولیک: نیکوراندیل بر خلاف سایر داروهای کاهنده فشار خون تاثیری بر پروفایل لیپیدی یا کنترل گلوکز ندارد. هماتولوژیک: نیکوراندیل تجمع پلاکتی ناشی از ADP را در شرایط آزمایشگاهی مهار می کند (به روشی مشابه نیترات ها)، که با افزایش cGMP داخل پلاکتی همراه است.

سینتیک

نیکوراندیل با متابولیسم گذر اول ناچیز به خوبی از روده جذب می شود. مسیر اصلی متابولیک، دنیتاسیون است که 20 درصد آن به صورت متابولیت در ادرار دفع می شود. نیمه عمر حذف 1 ساعت است، اگرچه اثرات آن تا 12 ساعت طول می کشد، اما در صورت وجود نارسایی کلیوی هیچ کدام افزایش نمی یابد. به میزان قابل توجهی به پروتئین پلاسما متصل نمی شود.

آنتاگونیست های کانال کلسیم⁴⁹

علیرغم ساختارهای شیمیایی متفاوتشان (جدول 16.1 را ببینید)، آنتاگونیست های کانال Ca^{2+} همگی به طور خاص در مسدود کردن ورود Ca^{2+} از طریق کانال های نوع L موثر هستند در حالی که کانال های Ca^{2+} نوع T، N و P را بدون تأثیر می گذارند. کانال نوع L در سیستم قلبی عروقی گسترده است و مسئول فاز فلات (جریان آهسته به داخل) پتانسیل عمل قلب است. این سبب آزادسازی داخلی Ca^{2+} می شود و توسط پروتئین کیناز وابسته به cAMP تنظیم می شود. کانال نوع T از نظر ساختاری شبیه کانال نوع L است و عمدتاً در سلول های قلبی که فاقد سیستم لوله T هستند، یعنی گره سینوسی دهلیزی (SA) و انواع خاصی از عضلات صاف عروقی وجود دارد. آنها در میوکار بطنی وجود ندارند. کانال های نوع N فقط در سلول های عصبی یافت می شوند.

آنتاگونیست های کانال کلسیم تمایل متغیری برای کانال های نوع L در عضله صاف میوکار، گره و عروق دارند که منجر به اثرات متغیر می شود. همه آنها در درمان فشار خون ضروری مفید هستند، اگرچه برخی نیز به ویژه در درمان آنژین یا آریتمی مفید هستند.

وراپامیل⁵⁰

وراپامیل یک مخلوط راسمیک و مشتق مصنوعی پاپاورین است.

ارائه و موارد استفاده

وراپامیل به صورت قرص های 20 تا 240 میلی گرمی در دسترس است که برخی به صورت رهش اصلاح شده و به صورت سوسپانسیون خوراکی حاوی 40 میلی گرم در 5 میلی لیتر تهیه می شود. آماده سازی داخل وریدی بی رنگ حاوی 2.5 mg. ml^{-1} است. برای برخی از آریتمی های فوق بطنی (نه در فیبریلاسیون دهلیزی که سندرم ولف پارکینسون

⁴⁹ Calcium Channel Antagonists

⁵⁰ Verapamil

وایت (WPW) را پیچیده می کند) و آنژین صدری استفاده می شود. این برای درمان فشار خون بالا استفاده شده است، اگرچه خواص اینوتروپیک منفی آن، مفید بودن آن را در این شرایط محدود می کند.

مکانیسم عمل

ایزومر L دارای عملکردهای مسدودکننده کانال های Ca^{2+} با میل ترکیبی خاص برای گره SA و گره AV است، در حالی که ایزومر D روی کانال های Na^{+} سریع عمل می کند که منجر به برخی فعالیت های بی حس کننده موضعی می شود. اثرات

قلبی عروقی (به جدول 16.2 مراجعه کنید): وراپامیل به طور خاص برای کند کردن هدایت پتانسیل عمل در گره SA و AV عمل می کند که منجر به کاهش ضربان قلب می شود. به میزان کمتری اثرات اینوتروپیک منفی ایجاد می کند و ماهیچه صاف عروق محیطی را گشاد می کند. این یک گشادکننده عروق کرونر خفیف است. فشار خون پایین می آید. ممکن است منجر به درجات مختلفی از بلوک قلبی یا نارسایی قلبی در افراد دارای اختلال عملکرد بطنی و فیبریلاسیون بطنی در افراد مبتلا به سندرم WPW شود.

سیستم عصبی مرکزی: گردش خون مغزی را گشاد می کند.

متفرقه: به دنبال مصرف مزمن آن ممکن است اثرات شل کننده های عضلانی غیر دیپلاریز کننده و دیپولاریز کننده را تشدید کند.

جدول 16.1 طبقه بندی شیمیایی آنتاگونیست های کانال کلسیم

وراپامیل	فنیل آلکیل آمین ها	کلاس I
نیفدیپین، آملودیپین، نیمودیپین	دی هیدروپیریدین ها	کلاس II
دیلتiazم	بنزوتیازپین ها	کلاس III

جدول 16.2 اثرات اصلی قلبی عروقی برخی از آنتاگونیست های کانال کلسیم

فشار خون	ضربان قلب	زمان هدایت AV	انقباض میوکارد	اتساع عروق محیطی و عروق کرونر
↓	↓	↑	↓↓	↑
↓	→↑	→↑	→↑	↑↑↑
↓	↓	↑	↓	↑↑

سینتیک

وراپامیل به خوبی از روده جذب می‌شود، اما متابولیسم کبدی گذر اول گسترده، فراهمی زیستی خوراکی را تا 20 درصد کاهش می‌دهد. د متیلاسیون نوروراپامیل را تولید می‌کند که خواص ضد آریتمی قابل توجهی را حفظ می‌کند. 90٪ به پروتئین پلاسما متصل است و عمدتاً به دنبال متابولیسم از طریق ادرار دفع می‌شود، اگرچه تا 20٪ در صفرا دفع می‌شود.

نیفدیپین⁵¹

ارائه و موارد استفاده

نیفدیپین به صورت کپسول های حاوی 5 تا 10 میلی گرم، که محتویات آن ممکن است به صورت زیر زبانی تجویز شود، و قرص های حاوی 10 تا 60 میلی گرم، که برخی از آنها به صورت رهش پایدار در دسترس هستند، در دسترس است. شروع اثر 15 تا 20 دقیقه پس از مصرف خوراکی و 5 تا 10 دقیقه پس از مصرف زیر زبانی است. قورت دادن محتویات کپسول باز شده ممکن است زمان شروع را کاهش دهد. در پیشگیری و درمان آنژین، فشار خون بالا و در سندرم رینود استفاده می‌شود.

اثرات

قلبی عروقی (به جدول 16.2 مراجعه کنید): نیفدیپین تون را در شریان های محیطی و کرونر کاهش می‌دهد و در نتیجه سبب کاهش مقاومت عروقی سیستمیک، کاهش فشار خون، افزایش جریان خون شریان کرونر و افزایش رفلکس در ضربان قلب و انقباض می‌شود. برون ده قلبی افزایش یافته است. گاهی اوقات این تغییرات رفلکس سبب بدتر شدن نسبت عرضه/تقاضای اکسیژن می‌شود.

سینتیک

نیفدیپین پس از مصرف خوراکی به خوبی جذب می‌شود، اگرچه متابولیسم گذر اول کبدی فراهمی زیستی خوراکی آن را تا 60 درصد کاهش می‌دهد. 95٪ به پروتئین پلاسما متصل است و نیمه عمر حذف آن 5 ساعت پس از مصرف خوراکی است. عمدتاً به صورت متابولیت های غیرفعال از طریق ادرار دفع می‌شود (جدول 16.3 را ببینید).

جدول 16.3 خواص دارویی مختلف برخی از آنتاگونیست های کانال کلسیم

درصد جذب	درصد فراهمی زیستی خوراکی	درصد اتصال به پروتئین	متابولیت های فعال	استخراج	نیمه عمر حذف (ساعت)	
وراپامیل	95	20	90	بله	کلیه	6-12
نیفدیپین	95	60	95	خیر	کلیه	2-5

⁵¹ Nifedipine

3-6	60% کبدی، 40% کلیه	بله	75	50	95	دیلتiazem
-----	-----------------------	-----	----	----	----	-----------

نیمودیپین⁵²

نیمودیپین یک آنالوگ محلول در چربی بیشتر از نیفدیپین است و به همین دلیل می تواند به سد خونی مغزی نفوذ کند. در پیشگیری و درمان وازواسپاسم مغزی به دنبال خونریزی زیر عنكبوتیه و در میگرن استفاده می شود. ممکن است به صورت خوراکی یا داخل وریدی تجویز شود.

عملکرد آن ممکن است وابسته به مسدود کردن یک آبشار وابسته به Ca^{2+} از فرآیندهای سلولی باشد که در غیر این صورت منجر به آسیب و تخریب سلول می شود.

دیلتiazem⁵³

ارائه و موارد استفاده

دیلتiazem به صورت قرص های 60 تا 200 میلی گرمی موجود است که برخی از آنها به صورت آهسته رهش در دسترس هستند. همچنین در ترکیب با هیدروکلروتیازید موجود است. برای پیشگیری و درمان آنژین و در فشار خون بالا استفاده می شود.

اثرات

قلبی عروقی (به جدول 16.2 مراجعه کنید): دیلتiazem هم در قلب و هم در گردش خون محیطی اعمال می کند. زمان هدایت AV را طولانی می کند و انقباض را کاهش می دهد اما به میزان کمتری از وراپامیل. همچنین مقاومت عروق سیستمیک را کاهش می دهد و فشار خون کاهش می یابد، اگرچه تاکی کاردی رفلکس معمولاً دیده نمی شود. جریان خون کرونر به دلیل اتساع عروق کرونر افزایش می یابد.

سینتیک

دیلتiazem تقریباً به طور کامل از روده جذب می شود اما متابولیسم گذر اول کبدی فراهمی زیستی خوراکی را تا 50 درصد کاهش می دهد. متابولیسم کبدی یک متابولیت فعال به نام دزاستیل دیلتiazem تولید می کند که از طریق ادرار دفع می شود. ادرار همچنین 40 درصد دیلتiazem را به شکل بدون تغییر دفع می کند. تقریباً 75٪ به پروتئین پلاسما متصل می شود.

متفرقه

⁵² Nimodipine

⁵³ Diltiazem

هیدرالازین به صورت قرص های 25 تا 50 میلی گرمی و به صورت پودر حاوی 20 میلی گرم برای بازسازی در آب قبل از تزریق داخل وریدی موجود است (دکستروز 5 درصد باید اجتناب شود زیرا سبب تجزیه سریع آن می شود). هیدرالازین به صورت خوراکی در کنترل فشار خون مزمن و نارسایی مزمن قلبی شدید همراه با سایر عوامل استفاده می شود. این دارو به صورت داخل وریدی در فشار خون حاد همراه با پره اکلامپسی با دوز 10-20 میلی گرم استفاده می شود. ممکن است تا 20 دقیقه طول بکشد تا اثر کند و ممکن است نیاز به تکرار دوز باشد.

مکانیسم عمل

مکانیسم دقیق اثر نامشخص است اما شامل فعال شدن گوانیلات سیکلاز و افزایش cGMP داخل سلولی است. این منجر به کاهش Ca^{2+} داخل سلولی و اتساع عروق می شود.

اثرات

قلبی عروقی: اثر اصلی آن کاهش بار شریانی و مقاومت عروقی سیستمیک است، در حالی که عروق ظرفیت کمتر تحت تأثیر قرار می گیرند. در نتیجه افت فشار خون مشکلی ایجاد نمی کند. تاکی کاردی انعکاسی و افزایش برون ده قلبی به دنبال دارد، اما ممکن است به طور موثر با بلوک بتا مخالف شود.

سیستم عصبی مرکزی: جریان خون شریان مغزی در نتیجه گشاد شدن عروق مغزی افزایش می یابد.

کلیه: با وجود افزایش جریان خون کلیوی، احتباس مایعات، ادم و کاهش برون ده ادرار اغلب دیده می شود. این ممکن است با تجویز همزمان یک دیورتیک برطرف شود.

روده: حالت تهوع و استفراغ شایع است.

متفرقه: نوروپاتی محیطی و دیسکرازی خون. سندرم نوع لوپوس اریتماتوز گاهی اوقات پس از مصرف طولانی مدت دیده می شود و ممکن است در زنان شایع تر باشد. ممکن است نیاز به درمان طولانی مدت با کورتیکواستروئید داشته باشد.

سینتیک

هیدرالازین به خوبی از روده جذب می شود، اما در معرض متابولیسم گذر اول متغیر است که منجر به فراهمی زیستی خوراکی 25-55٪ بسته به وضعیت استیلاتور فرد می شود. نیمه عمر پلازما معمولاً 2 تا 3 ساعت است، اما در استیلاتورهای سریع این مدت ممکن است به 45 دقیقه کاهش یابد. 90٪ در پلازما به پروتئین متصل می شود. تا 85

⁵⁴ Hydralazine

درصد به صورت متابولیت های استیله و هیدروکسیله از طریق ادرار دفع می شود که برخی از آنها با اسید گلوکورونیک کونژوگه می شوند. از جفت عبور می کند و ممکن است سبب تاکی کاردی جنین شود.

ماینوکسیدیل^{۵۵}

ارائه و موارد استفاده

ماینوکسیدیل به صورت قرص های 2.5-10 میلی گرمی، محلول 2٪ برای استفاده داخل وریدی و لوسیون 5٪ تهیه می شود. برای فشار خون شدید و آلپسی آره آتا استفاده می شود.

مکانیسم اثر و اثرات اصلی آن اساساً مانند هیدرالازین است. مکانیسم تحریک فولیکول مو به خوبی شناخته نشده است. همچنین ممکن است سبب ایجاد هیپرتریکوز در صورت و بازوها و حساسیت پستان شود. واکنشی از نوع لوپوس اریتماتوز ایجاد نمی کند.

سینتیک

ماینوکسیدیل به خوبی از روده جذب می شود و فراهمی زیستی خوراکی آن 90 درصد است. در پلاسما به پروتئین متصل نمی شود. نیمه عمر پلاسمایی آن تنها 3 ساعت است اما اثرات کاهش فشار خون آن ممکن است تا 3 روز ادامه داشته باشد. این کونژوگاسیون گلوکورونید کبدی انجام می شود و متعاقباً از طریق ادرار دفع می شود.

دیازوکسید^{۵۶}

این وازودیلاتور از نظر شیمیایی با دیورتیک های تیازیدی مرتبط است.

ارائه و موارد استفاده

دیازوکساید به صورت قرص 50 میلی گرمی و محلولی برای تزریق داخل وریدی حاوی 15 میلی گرم در میلی لیتر در دسترس است. این دارو به صورت داخل وریدی برای درمان اورژانس های فشار خون مرتبط با بیماری کلیوی با دوز 1-3 میلی گرم بر کیلوگرم تا حداکثر دوز 150 میلی گرم استفاده می شود که ممکن است بعد از 15 دقیقه تکرار شود. همچنین برای درمان کم خونی هیپوگلی مقاوم و تومور سلول جزایری بدخیم استفاده شده است.

مکانیسم عمل

اثرات کاهنده فشار خون آن از طریق تغییر سطوح cAMP در شریان ها انجام می شود و سبب اتساع عروق می شود. همچنین ممکن است به دلیل کاهش هجوم Ca^{2+} باشد. اثرات بیوشیمیایی آن به دلیل مهار ترشح انسولین و افزایش آزادسازی کاتکول آمین ها است.

⁵⁵ Minoxidil

⁵⁶ Diazoxide

اثرات

قلبی عروقی: دیازوکسید سبب اتساع عروق شریانی می‌شود که تأثیر کمی بر عروق ظرفیت دارد. در نتیجه فشار خون کاهش می‌یابد و ضربان قلب و برون ده قلبی افزایش می‌یابد. افت فشار خون وضعیتی مشکلی نیست.

متابولیک: سطح گلوکز، کاتکول آمین ها، رنین و آلدوسترون را افزایش می‌دهد. همچنین سبب احتباس مایعات می‌شود (علی رغم رابطه شیمیایی آن با تیازیدها)، که ممکن است نیاز به درمان با دیورتیک لوپ داشته باشد.

متفرقه: عوارض زیر ممکن است رخ دهد: حالت تهوع، به ویژه در شروع درمان، اثرات خارج هرمی از جمله بحران چشم، ترومبوسیتوپنی و هیپراوریسمی.

سینتیک

دیازوکسید با فراهمی زیستی خوراکی 80 درصد به خوبی از روده جذب می‌شود و به طور گسترده در پلاسما به پروتئین متصل می‌شود (حدود 90 درصد). اثرات هیپرگلیسمی حدود 8 ساعت طول می‌کشد در حالی که اثرات کاهش فشار خون حدود 5 ساعت طول می‌کشد. با این حال، نیمه عمر پلاسما ممکن است تا 36 ساعت طول بکشد. تا حدی در کبد متابولیزه می‌شود و به صورت داروی بدون تغییر و به صورت متابولیت های غیرفعال از طریق ادرار دفع می‌شود.

سیلدنافیل^{۵۷}

سیلدنافیل در فشار خون شریان ریوی و اختلال نعوظ استفاده می‌شود. دوز 20 mg tds برای فشار خون شریان ریوی استفاده می‌شود.

مکانیسم عمل

سیلدنافیل یک مهارکننده قوی cGMP نوع 5 است. با افزایش سطح cGMP، ماهیچه صاف عروقی در شریان های ریوی و جسم کاورنوزوم شل می‌شود.

سینتیک

به سرعت جذب می‌شود و فراهمی زیستی خوراکی آن 40 درصد است، 95 درصد به پروتئین پلاسما متصل می‌شود و حجم توزیع آن 100 لیتر است. این متابولیزه توسط CYP3A4 (و به درجات کمتر CYP2C) به یک متابولیت فعال N دمیله شده متابولیزه می‌شود که حدود 35٪ به اثر کلی کمک می‌کند. تنظیم دوز باید در حضور آنزیم های مهار کننده CYP3A4 در نظر گرفته شود. نیمه عمر دفع آن 3 تا 5 ساعت است و 80 درصد آن از طریق مدفوع دفع می‌شود. نارسایی قابل توجه کلیوی و نارسایی کبدی منحنی غلظت-زمان پلاسما را افزایش می‌دهد.

⁵⁷ Sildenafil

Bosentan برای درمان فشار خون شریان ریوی در بزرگسالان و کودکان استفاده می‌شود. دوز بزرگسالان 62.5 میلی گرم در روز برای 4 هفته است که پس از آن به 125 میلی گرم افزایش می‌یابد.

مکانیسم عمل

Bosentan یک آنتاگونیست گیرنده اندوتلین دوگانه (ERA) در هر دو زیرگروه گیرنده A و B است. مقاومت ریوی و عروقی سیستم را بدون افزایش ضربان قلب کاهش می‌دهد.

سینتیک

فراهمی زیستی خوراکی آن 50٪ است، اما غلظت پلاسمایی آن با تجویز مداوم به دلیل القای آنزیم های متابولیزه کننده CYP2C9 و CYP3A4 50٪ کاهش می‌یابد. در صفر دفع می‌شود.

فصل 17: داروهای ضد فشار خون

سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون

فیزیولوژی

دستگاه juxtaglomerular در کلیه از سه نوع سلول مجزا تشکیل شده است:

- سلول های Juxtaglomerular بخشی از شریان آوران را تشکیل می دهند که به گلومرول وارد می شود و توسط اعصاب سمپاتیک تامین می شود. آنها حاوی پرورنین هستند که قبل از انتشار سیستمیک به اسید پروتئاز رنین تبدیل می شود.
 - ماکولا دنسا ناحیه ای از سلول ها در ابتدای لوله پیچ خورده دیستال است که در مجاورت سلول های مجاورت گلومرولی همان نفرون قرار دارند.
 - سلول های آگرانولار لاسیس، که بین شریان های آوران و وبران مجاور گلومرول قرار دارند.
- تحت شرایط زیر دستگاه juxtaglomerular سبب آزاد شدن رنین در گردش خون می‌شود:
- کاهش پرفیوژن کلیه
 - کاهش Na^+ در ماکولا دنسا
 - تحریک فیبرهای سمپاتیک کلیه از طریق گیرنده های β_1 آدرنرژیک.

رنین (نیمه عمر 80 دقیقه) دکاپتید آنژیوتانسین I را از پروتئین در گردش پلاسما آنژیوتانسینوژن جدا می‌کند که در کبد سنتز می‌شود و در بخش α -2 گلوبولین پروتئین های پلاسما وجود دارد. آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) آنژیوتانسین I را به اکتاپتید فعال آنژیوتانسین II تبدیل می‌کند و همچنین برادی کینین را غیرفعال می‌کند. آنژیوتانسین II در کلیه و کبد به متابولیت های غیرفعال و آنژیو تنسین III تجزیه می‌شود که تا حدی فعالیت خود را حفظ می‌کند (شکل 17.1).

آنژیوتانسین II⁵⁹

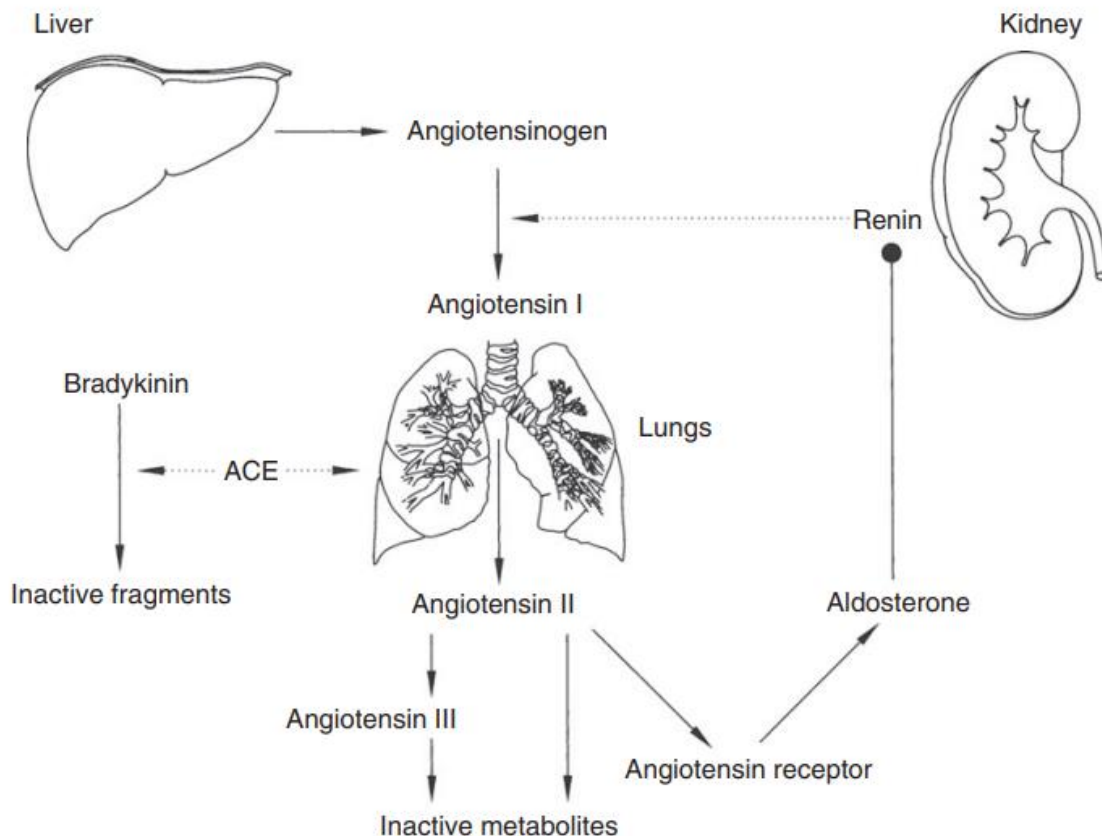
مکانیسم عمل

دو زیرگروه گیرنده آنژیوتانسین II وجود دارد، AT1 و AT2. آنژیوتانسین تمایل بیشتری به گیرنده های AT1 دارد که با پروتئین G همراه هستند.

اثرات

- انقباض عروق قوی (حدود پنج برابر قوی تر از نورآدرنالین)، که مستقیماً روی شریان ها و به طور غیرمستقیم از طریق مکانیسم های مرکزی تأثیر می‌گذارد.
- انسداد جذب مجدد نورآدرنالین (جذب 1) در اعصاب سمپاتیک و فعال شدن سیستم عصبی سمپاتیک.

⁵⁹ Angiotensin II



شکل 17.1 سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون. عمل آنزیمی، بازخورد منفی اثرات مرکزی: تشنگی و ترشح ADH و ACTH را افزایش می دهد.

• آزادسازی آلدوسترون از قشر آدرنال را تحریک می کند و از آزاد شدن رنین از سلول های juxtaglomerular جلوگیری می کند.

• کاهش نرخ فیلتراسیون گلومرولی

مهارکننده های ACE و آنتاگونیست های گیرنده آنژیوتانسین II به طور گسترده در درمان فشار خون بالا استفاده می شوند. بتابلوکرها (به فصل 14 مراجعه کنید) آزادسازی افرنین با واسطه سمپاتیک را کاهش می دهند که به اثرات ضد فشار خون آنها کمک می کند.

مهارکننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین

مهارکننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) در تمام درجات نارسایی قلبی و در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد با اختلال عملکرد بطن چپ استفاده می شود که پیش آگهی را بهبود می بخشد. آنها در فشار خون بالا، به ویژه در بیماران دیابتی وابسته به انسولین مبتلا به نوروپاتی استفاده می شوند. با این حال، فشار خون بالا نسبت به مهار ACE در جمعیت

سیاه پوست که ممکن است نیاز به درمان همزمان با دیورتیک باشد، نسبتاً مقاوم است. در حالی که بیشتر داروها باید در طول دوره بعد از عمل ادامه داشته باشند، مهارکننده‌های ACE و آنتاگونیست‌های گیرنده آنژیوتانسین II اغلب به دلیل افزایش فراوانی افت فشار خون بعد از عمل حذف می‌شوند. از دیدگاه جنبشی، مهارکننده‌های ACE را می‌توان به سه گروه تقسیم کرد:

گروه 1. کاپتوپریل: یک داروی فعال است که به متابولیت‌های فعال متابولیزه می‌شود.

گروه 2. انالاپریل، رامیپریل: پیش داروها، که فقط به دنبال متابولیسم کبدی به قسمت دی اسید فعال می‌شوند.

گروه 3. لیزینوپریل: یک داروی فعال که متابولیزه نمی‌شود و بدون تغییر از طریق ادرار دفع می‌شود. از جهات دیگر، اثرات مهارکننده‌های ACE مشابه است و در رامیپریل مورد بحث قرار می‌گیرد.

رامیپریل⁶⁰

ارائه

رامیپریل به صورت قرص‌های 1.25-10 میلی گرمی موجود است. دوز اولیه 1.25 میلی گرم است که سپس بسته به اندیکاسیون آن تیتراژ می‌شود.

مکانیسم عمل

رامیپریل توسط استراژهای کبدی به بخش فعال رامیپریلات تبدیل می‌شود که یک مهارکننده ACE رقابتی است و بنابراین از تشکیل آنژیوتانسین II و اثرات آن جلوگیری می‌کند. پس بارگذاری به میزان بیشتری نسبت به پیش بارگذاری کاهش می‌یابد.

اثرات

قلبی عروقی: رامیپریل مقاومت عروق سیستمیک را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد و در نتیجه فشار خون را کاهش می‌دهد. کاهش بار اضافی ممکن است برون ده قلبی را افزایش دهد، به ویژه در کسانی که نارسایی قلبی دارند. ضربان قلب معمولاً تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد اما ممکن است افزایش یابد. رفلکس‌های بارورسپتور نیز تحت تأثیر قرار نمی‌گیرند. افت فشار خون گذرا ممکن است در شروع درمان رخ دهد که ممکن است تحت نظارت متخصص شروع شود.

کلیه: عملکرد طبیعی آنژیوتانسین II برای حفظ فشار شریانی و ابران (از طریق انقباض عروق) در گلو مریول در حضور پرفیوژن ضعیف کلیه از بین می‌رود. بنابراین فشار پرفیوژن کلیه کاهش می‌یابد و نارسایی کلیه ممکن است به دنبال داشته باشد. در نتیجه تنگی دو طرفه شریان کلیوی یا تنگی یک طرفه شریان کلیوی به یک کلیه فعال یک منع مصرف در نظر گرفته می‌شود. در جایی که پرفیوژن کلیوی طبیعی حفظ شود، اتساع عروق کلیه ممکن است منجر به ناتریورز شود.

⁶⁰ Ramipril

متابولیک: کاهش ترشح آلدوسترون بازخورد منفی تولید رنین را مختل می‌کند به طوری که سطح رنین افزایش می‌یابد. همچنین ممکن است منجر به هایپرکالمی و افزایش اوره و کراتینین شود، به ویژه در افرادی که حتی عملکرد کلیوی آنها خفیف است.

تداخلات: رامیپریل ترشح آلدوسترون را کاهش می‌دهد که ممکن است منجر به هایپرکالمی شود، بنابراین نباید با دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم مصرف شود. با هیپوگلیسمی غیر قابل توضیح در دیابت نوع I و II همراه است. این اثرات معمولاً با ادامه درمان کاهش می‌یابد. داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی اثرات ضد فشار خون رامیپریل را کاهش داده و ممکن است نارسایی کلیه را تسریع کنند.

سرفه: سرفه خشک مداوم ممکن است نتیجه افزایش سطح برادی کینین باشد که معمولاً توسط ACE تجزیه می‌شود. متفرقه: عوارض نادر اما جدی ممکن است استفاده از آن را پیچیده کند و شامل آنژیوادم (0.2٪)، آگرانولوسیتوز و ترومبوسیتوپنی باشد. عوارض جانبی کمتر جدی شایع تر است و شامل از دست دادن چشایی، بثورات پوستی، خارش، تب و زخم آفتی است. این موارد با دوزهای بالاتر و در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد کلیوی شایع تر است.

سینتیک

همانطور که در بالا توضیح داده شد رامیپریل یک پیش دارو است و تقریباً به طور کامل به قسمت فعال خود رامیپریلات متابولیزه می‌شود. به سرعت از روده جذب می‌شود و فراهمی زیستی خوراکی رامیپریلات 50٪ است. نیمه عمر آن در دوزهای بالا تقریباً 15 ساعت است اما در دوزهای پایین طولانی تر است. این به ظرفیت اشباع ACE در غلظت‌های بالاتر مربوط می‌شود. دفع آن اساساً کلیوی است و بنابراین در نارسایی کلیه دچار اختلال می‌شود.

انالاپریل⁶¹

سینتیک

انالاپریل یک پیش دارو است که در کبد و کلیه به ترکیب فعال انالاپریلات هیدرولیز می‌شود. ممکن است به صورت خوراکی (به صورت انالاپریل) یا داخل وریدی (به عنوان انالاپریلات) تجویز شود. نیمه عمر حذف 4 تا 8 ساعت است اما در درمان طولانی مدت به 11 ساعت افزایش می‌یابد. مدت اثر آن تقریباً 20 ساعت است.

آنتاگونیست‌های گیرنده آنژیوتانسین II (ARAs)

⁶¹ Enalapril

سینتیک

لوزارتان به خوبی از روده جذب می شود، اما متابولیسم قابل توجهی در اولین گذر به یک متابولیت اسید کربوکسیلیک فعال (که به صورت غیر رقابتی عمل می کند) و چندین ترکیب غیرفعال دیگر را متحمل می شود. فراهمی زیستی خوراکی آن 30٪ است و 99٪ به پروتئین پلاسما متصل می شود. نیمه عمر حذف آن 2 ساعت و نیمه عمر حذف متابولیت فعال 7 ساعت است. کمتر از 10٪ بدون تغییر به شکل فعال از طریق ادرار دفع می شود. متابولیت های غیر فعال در صفرا و ادرار دفع می شوند.

موارد منع مصرف

مانند مهارکننده های ACE، لوزارتان در تنگی دو طرفه شریان کلیوی و بارداری منع مصرف دارد.

مقایسه ARA ها با مهارکننده های ACE

استفاده از ARA ممکن است به دلایل زیر گسترده تر شود:

1. مسدود کردن گیرنده AT1 خاص ترین راه برای جلوگیری از اثرات نامطلوب آنژیوتانسین II است که در نارسایی قلبی و فشار خون بالا مشاهده می شود، به خصوص که آنژیوتانسین II ممکن است توسط مسیرهای غیر ACE جایگزین سنتز شود.

2. گیرنده AT2 مسدود نشده است، که ممکن است دارای خواص محافظتی قلبی باشد.

3. بروز سرفه و آنژیوادم بسیار کمتر است و بنابراین سازگاری بهبود یافته است.

بلوک عصبی آدرنرژیک⁶²

این گروه از داروها با آزادسازی نورآدرنالین از نورون های آدرنرژیک تداخل می کنند.

فیزیولوژی

نورآدرنالین از تیروزین (به فصل 13 مراجعه کنید) در پایانه عصبی آدرنرژیک سنتز می شود. در وزیکول های ذخیره نگه داشته می شود و متعاقباً در شکاف عصبی آزاد می شود تا بر روی گیرنده های آدرنرژیک تأثیر بگذارد. اقدامات آن توسط:

جذب 1 - نورآدرنالین توسط یک سیستم انتقال با میل ترکیبی بالا به انتهای عصبی بازگردانده می شود. این مسیر اصلی را برای پایان دادن به اثرات آن فراهم می کند. درون نورون بازیافت می شود و به وزیکول های ذخیره بازگردانده می شود. با این حال، در حالی که در سیتوپلاسم برخی ممکن است توسط MAO دآمینه شوند.

⁶² Adrenergic Neurone Blockade

جذب 2 - نورآدرنالین به دور از پایانه عصبی به داخل گردش خون منتشر می شود و در آنجا توسط بافت های خارج عصبی از جمله کبد جذب می شود و توسط کاتکول-O-متیل ترانسفراز (COMT) متابولیزه می شود.

گوانتیدین⁶³

ارائه و موارد استفاده

گوانتیدین به صورت قرص و محلول بی رنگ برای تزریق حاوی 10 mg. ml^{-1} موجود است. این دارو به عنوان یک عامل ضد فشار خون استفاده می شود اما در حال حاضر فقط برای کنترل درد مزمن با واسطه سمپاتیک استفاده می شود. دوز اولیه ضد فشار خون 10 میلی گرم در روز است که به دوز نگهدارنده 30 تا 50 میلی گرم در روز افزایش می یابد. هنگام انجام بلوک منطقه ای داخل وریدی برای درد مزمن از دوز 20 میلی گرم استفاده می شود. بلوک های تکراری معمولاً مورد نیاز است.

مکانیسم عمل

گوانتیدین با استفاده از مکانیسم انتقال جذب 1 به نورو آدرنژیک دسترسی پیدا می کند. پس از تزریق داخل وریدی، مقداری افت فشار خون اولیه با اتساع مستقیم عروق شریان ها وجود دارد. متعاقباً، نورآدرنالین را از محل اتصال آن جابجا می کند، که ممکن است سبب فشار خون گذرا شود. در نهایت، گوانتیدین با جلوگیری از آزاد شدن مقدار کمی نورآدرنالین باقی مانده در پایانه عصبی، فشار خون را کاهش می دهد. تجویز خوراکی همان پاسخ سه فازی را ایجاد نمی کند، زیرا شروع اثر آن بسیار کندتر است. این ترشح کاتکول آمین ها توسط مدولای آدرنال را تغییر نمی دهد.

اثرات

• قلبی عروقی: افت فشار خون عمل اصلی آن است. افت فشار خون وضعیتی شایع است زیرا هرگونه افزایش جبرانی در تون سمپاتیک را مسدود می کند. احتباس مایعات منجر به ادم ممکن است رخ دهد.

• روده: اسپهال شایع است.

• متفرقه: عدم انزال.

• تداخلات دارویی: داروهایی که جذب 1 را مسدود می کنند (داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای، کوکائین) از ورود گوانتیدین به پایانه عصبی و مختل شدن ذخیره نورآدرنالین جلوگیری م کند. بنابراین آنها با گوانتیدین مخالفت می کنند. افزایش تنظیم گیرنده های آدرنژیک به دنبال استفاده طولانی مدت از گوانتیدین است به طوری که این بیماران به آمین های سمپاتومیمتیک با اثر مستقیم بسیار حساس هستند.

⁶³ Guanethidine

سینتیک

پس از مصرف خوراکی، گوانتیدین به طور متغیر و ناقص جذب می‌شود. متابولیسم گذر اول کبدی منجر به فراهمی زیستی خوراکی 50٪ می‌شود. به پروتئین‌های پلاسما متصل نمی‌شود و از سد خونی مغزی عبور نمی‌کند. نیمه عمر حذفی آن چند روز است. دفع از طریق متابولیسم کبدی و دفع دارو بدون تغییر و متابولیت‌های آن از طریق ادرار انجام می‌شود.

متیروزین^{۶۴}

متیروزین یک مهارکننده رقابتی تیروزین هیدروکسیلاز است و بنابراین می‌تواند از سنتز کاتکول آمین‌ها جلوگیری کند. فقط باید برای مدیریت فشار خون بالا مرتبط با فئوکروموسیتوم استفاده شود. ممکن است سبب اسهال شدید، آرام بخش، اثرات خارج هرمی و واکنش‌های حساسیت مفرط شود.

مرکز فعالیت

متیل دوپا^{۶۵}

ارائه و موارد استفاده

متیل دوپا به صورت قرص‌های روکش شده حاوی 125 تا 500 میلی‌گرم و به صورت سوسپانسیون خوراکی حاوی 50 میلی‌گرم در میلی‌لیتر در دسترس است. آماده‌سازی داخل وریدی که به ندرت استفاده می‌شود بی‌رنگ است و حاوی 50mg. ml^{-1} است و از ماده نگهدارنده متابی سولفیت سدیم استفاده می‌کند. این دارو با دوز 250 میلی‌گرم در روز با افزایش حداکثر 3 گرم در روز برای کنترل فشار خون بالا، به ویژه فشار خون مرتبط با بارداری، استفاده می‌شود.

مکانیسم عمل

متیل دوپا به آسانی از سد خونی مغزی عبور می‌کند و در آنجا دکربوکسیله می‌شود و به α -متیل نورآدرنالین می‌رسد که یک آگونیست قوی α_2 است. خواص محدود آلفا 1 آگونیست را حفظ می‌کند (نسبت $\alpha_2:\alpha_1$ 10:1). تحریک گیرنده‌های α_2 پیش‌سیناپسی در هسته تراکتوس سولیتریوس یک حلقه بازخورد منفی برای آزادسازی بیشتر نورآدرنالین تشکیل می‌دهد، به طوری که α -متیل نورآدرنالین سبب کاهش تون سمپاتیک با واسطه مرکزی می‌شود که منجر به کاهش فشار خون می‌شود.

قلبی عروقی: اثر اصلی آن کاهش مقاومت سیستمیک عروقی است که منجر به کاهش فشار خون می‌شود. افت فشار خون وضعیتی گاهی اوقات یک مشکل است. با وجود برادی کاردی نسبی، برون ده قلبی بدون تغییر است. اگر درمان به طور ناگهانی قطع شود، ممکن است فشار خون برگشتی رخ دهد، اما نسبت به کلونیدین کمتر شایع است.

⁶⁴ Metirosine

⁶⁵ Methyl dopa

سیستم عصبی مرکزی: آرام بخش شایع است، در حالی که سرگیجه، افسردگی، کابوس و حالت تهوع کمتر شایع است. MAC بی حس کننده های فرار کاهش می یابد.

هماتولوژیک: تست کومبز مستقیم مثبت در 10 تا 20 درصد بیماران که متیل دوپا مصرف می کنند دیده می شود. ترومبوسیتوپنی و لکوپنی به ندرت رخ می دهد.

آلرژیک: ممکن است یک کم خونی همولیتیک خود ایمنی را تسریع کند. ائوزینوفیلی همراه با تب گاهی در چند هفته اول درمان رخ می دهد. واکنش حساسیت مفرط ممکن است سبب میوکاردیت شود.

کلیه: رنگ ادرار ممکن است به دلیل تجزیه متیل دوپا یا متابولیت های آن در معرض هوا تیره تر شود.

کبدی: عملکرد کبد ممکن است در طول درمان طولانی مدت بدتر شود و نکروز کبدی کشنده گزارش شده است.

متفرقه: متیل دوپا در طول موج های مشابه کاتکول آمین ها فلورسانس می کند به طوری که سنجش کاتکول آمین های ادرار ممکن است به طور کاذب بالا باشد. سنجش VMA تحت تاثیر قرار نمی گیرد. ممکن است سبب یبوست و ژنیکوماستی شود (به دلیل سرکوب ترشح پرولاکتین).

سینتیک

متیل دوپا به طور نامنظم از روده جذب می شود و فراهمی زیستی خوراکی بسیار متغیر و شروع اثر آهسته دارد. در معرض متابولیسم گذر اول کبدی است و به O-سولفات تبدیل می شود. کمتر از 20 درصد به پروتئین های پلاسما متصل می شود. تقریباً 50٪ بدون تغییر از طریق ادرار دفع می شود.

کلونیدین

کلونیدین یک آگونیست α با میل ترکیبی برای گیرنده های α_2 200 برابر گیرنده های α_1 است. برخی مطالعات آن را به عنوان یک آگونیست نسبی شناسایی می کنند. ارائه و موارد استفاده کلونیدین به صورت قرص 25-300 میکروگرم و به عنوان محلول بی رنگ برای تزریق حاوی 150 میکروگرم در میلی لیتر-1 موجود است. یک پیچ ترانس درمال موجود است اما برای رسیدن به سطوح درمانی 48 ساعت طول می کشد. این دارو در درمان فشار خون بالا، دردهای حاد و مزمن، سرکوب علائم ترک مواد افیونی و تقویت آرام بخشی در طی تهویه بیمار بدحال استفاده می شود.

مکانیسم عمل

اثرات مفید کلونیدین بر توانایی آن در تحریک گیرنده های α_2 در هسته شبکه جانبی است که منجر به کاهش جریان سمپاتیک مرکزی می شود، و در نخاع، جایی که آنها ترشح مواد افیونی درون زا را افزایش می دهند و مسیرهای نورآدرنژیک نزولی درگیر در پردازش درد ستون فقرات را تعدیل می کنند. به نظر می رسد MAC با تحریک گیرنده های α_2 پس سیناپسی مرکزی کاهش می یابد.

سیگنال دهی غشایی گیرنده های α_2 با Gi همراه است که منجر به کاهش cAMP لولار داخل سلولی می شود. کانال های K^+ نیز فعال هستند.

اثرات

قلبی عروقی: پس از تزریق داخل وریدی، فشار خون ممکن است به دلیل تحریک α_1 محیطی افزایش یابد، اما به دنبال آن کاهش طولانی تر فشار خون به دنبال دارد. برون ده قلبی با وجود برادی کاردی به خوبی حفظ می شود. فاصله PR طولانی تر می شود، هدایت گرهی دهلیزی کاهش می یابد و رفلکس های بارورسپتور توسط کلونیدین حساس می شوند که منجر به کاهش ضربان قلب برای افزایش معین فشار خون می شود. اثرات کلونیدین بر گردش خون عروق کرونر پیچیده است زیرا هرگونه انقباض مستقیم عروق ممکن است با کاهش تون سمپاتیک و با آزادسازی اکسید نیتریک موضعی جبران شود. پاسخ های قلبی عروقی به محرک های حین عمل را تثبیت می کند. هنگامی که دوز بیش از 1.2 گرم در روز به طور ناگهانی قطع شود، فشار خون برگشتی بیشتر دیده می شود. این به دلیل انقباض عروق محیطی و افزایش کاتکول آمین های پلاسما است و ممکن است با بلوک β تشدید شود. افزایش دوز اثر سقفی دارد و با افزایش تحریک α_1 محدود می شود.

سیستم عصبی مرکزی: کلونیدین سبب ایجاد آرامش و کاهش تا 50 درصد در MAC عوامل فرار می شود. در دوزهای پایین ضد اضطراب است اما در دوزهای بالاتر اضطراب زا می شود.

بی دردی: کلونیدین از طریق مسیرهای زیر عنکبوتیه و اپیدورال استفاده می شود.

بی دردی طولانی مدت بدون دپرسیون تنفسی ایجاد می کند و به نظر می رسد که با مواد افیونی تجویز شده همزمان به صورت هم افزایی عمل می کند. انسداد حرکتی یا حسی ایجاد نمی کند. همچنین به نظر می رسد کلونیدین نیاز به مواد افیونی بعد از عمل را در صورت تجویز داخل وریدی کاهش می دهد.

سیستم کلیوی: تعدادی مکانیسم از جمله مهار آزاد شدن ADH به عنوان علت دیورز در طول استفاده از آن دخیل است. تنفسی: بر خلاف مواد افیونی، تضعیف تنفسی قابل توجهی ایجاد نمی کند.

غدد درون ریز: پاسخ استرس به محرک جراحی مهار می شود. ترشح انسولین مهار می شود، اگرچه این امر به ندرت سبب افزایش سطح قند خون می شود.

هماتولوژیک: علیرغم وجود گیرنده های α_2 آدرنرژیک روی پلاکت ها، دوزهای درمانی کلونیدین سبب تجمع پلاکتی نمی شود و اثرات سمپاتولیتیک آن تجمع پلاکتی ناشی از آدرنالین را مسدود می کند.

سینتیک

کلونیدین پس از مصرف خوراکی به سرعت و تقریباً به طور کامل جذب می شود و به فراهمی زیستی خوراکی نزدیک به 100 درصد می رسد. 20% به پروتئین پلاسما متصل است و حجم توزیع آن در حدود 2 لیتر کیلوگرم-1 است. نیمه

عمر کلونیدین بین 9 تا 18 ساعت است و تقریباً 50 درصد دارو در کبد به متابولیت های غیرفعال متابولیزه می شود و بقیه بدون تغییر از طریق ادرار دفع می شود. در صورت وجود نارسایی کلیه، دوز باید کاهش یابد.

آتپامزول

آتپامزول یک آنتاگونیست انتخابی α_2 است که از سد خونی مغزی عبور می کند تا آرام بخش و بی دردی مرتبط با کلونیدین و دکسمدتومیدین را معکوس کند. در 2 ساعت نیمه عمر حذف آن مشابه دکسمدتومیدین است و مزایای بالینی آشکاری دارد. دسته های دارویی زیر با جزئیات بیشتری در جاهای دیگر توضیح داده شده اند: دیورتیک ها (فصل 22)، آنتاگونیست های گیرنده آدرنرژیک (فصل 14) و آنتاگونیست های گیرنده کانال کلسیم (فصل 16).