

استفاده از بتابلوکرها در نارسایی قلب

دکتر عباس پوستی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه مقاله

تا به امروز هنوز نتوانسته‌اند بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب (CHF) را به مدت طولانی زنده نگاه دارند، حتی پیدایش داروهای مهم مهارکننده میشل آنژیوتانسین (ACEI) تنها تأثیر کمی روی مرگ و میر این بیماران داشته است. بتابلوکرها ممکن است درمان استاندارد بعدی در CHF باشند این مواد به‌طور واضح موجب بهبود فاکتورهای همودینامیک و تحمل ثمرین زیر حداکثر، در آزمایشات بالینی کنترل شده و اتفاقی می‌شوند. به‌علاوه بتابلوکرها حجم ضربه‌ای بطن چپ را (LVEF) افزایش و حجم قلب را کاهش می‌دهند که در این صورت ممکن است پیشرفت سندرم نارسایی قلب را مهار نمایند. مطلب قابل توجه دیگر آن است که بتابلوکرها به‌طور ثابت فعالیت عصبی - هورمونی را پایین آورده که البته این موضوع به میزان نوراپی نفرین پلاسما برمی‌گردد. بنابراین این داروها ممکن است سیستم دفاع عصبی - هورمونی را توسعه داده اثرات داروهای ACEI را تقویت کنند. به‌زودی نتایج آزمایشات جدید با داروهای بتابلوکرها مانند کارودیلول (Carvedilol) و بیسوپرولول (Bisoprolol) تأیید می‌کند که این داروها با درجه‌ای شیبه انالاپریل باعث بهبود مرگ و میر بیماران دچار CHF می‌شوند. آزمایشات آینده با شاخص مرگ و میر به عنوان یک نقطه نهایی اصلی بایستی این مشاهدات را روشن کنند.

مقدمه

۲/۲ سال بعد زنده می‌مانند. امروزه با وجود مصرف وسیع داروهای مهارکننده آنزیم میشل آنژیوتانسین (ACEI) که پیشرفته‌ترین داروهای موثر در درمان این بیماری به حساب می‌آیند و

وفور نارسایی احتقانی قلب (CHF) رو به افزایش است و این یک بیماری کشنده است که پس از بروز علائم آن، مردان ۱/۷ سال و زنان



اکوکاردیوگرافی ارزیابی می‌شد). این آزمایشات کنترل شده نبودند و ۶ نفر از بیماران قبل از شروع حمله نارسایی قلب، بالقوه دارای عفونت ویروسی قابل برگشت بودند. ولی بهرحال این آزمایشات با بتابلوکرها نتایج رضایت بخشی را ببار آورد. در سال ۱۹۷۹ محقق دیگری به نام Swedberg و همکارانش (۲) با انجام آزمایشات خود پیشنهاد کردند که بتابلوکرها در جلوگیری از مرگ و میر بیماران با

درمان با بتابلوکرها می‌تواند بهره دهی و نیروی انقباضی میوکارد را بهبود بخشد.

نارسایی قلب اثر مثبتی نشان می‌دهند و بالاخره در سال ۱۹۸۰ گزارش شد که قطع بتابلوکرها در ۱۵ بیمار دچار IDC منجر به وخیم‌تر شدن حال بیماران شده است و تجویز مجدد آنها منجر به بهبود حالشان گردیده است و سرانجام با آزمایشات بالینی دیگر تأیید کردند که تجویز طولانی مدت بتابلوکرها (۶ تا ۶۲ ماه) می‌تواند موجب بهبود عملکرد سیستمیک و دیاستولیک میوکارد و وضع عمومی قلب بیماران با IDC گشته و به‌طور کلی میزان مرگ و میر آنها را پایین آورند که این یافته‌ها تعجب آور و غیر قابل انتظار بود.

مطالعات جدید

این آزمایشات خوشحال کننده ابتدایی باعث

اثر مفید بخش مشخصی در افزایش مدت زنده ماندن بیماران دارند ولی این بیماری هنوز کشتار می‌کند و افراد تحت معالجه با این داروها سالیانه مرگ و میری حدود ۱۰٪ دارند و درمان‌های موجود هم چندان موثر نیستند و تحقیقات برای پیدایش داروهای جدید شدیداً ادامه دارد.

مطالعات پیشین

حدود ۲۰ سال است که در روی تأثیر بتابلوکرها در درمان نارسایی قلب تحقیق می‌شود. چون این داروها نیروی انقباضی و تعداد ضربانات قلب را کم می‌کنند، لذا ممکن است نارسایی قلب را تشدید نموده و در این بیماران مصرفشان ممنوع باشد، لذا این مسأله مورد جدال بود تا این که در سال ۱۹۷۵ یک دانشمند سوئدی به نام Waagstein و همکارانش (۱) اولین گزارش مصرف بتابلوکرها را در بیماران با نارسایی قلب به چاپ رساندند بدین ترتیب که آلپرنولول یا پراکتولول را به مدت ۵/۴ ماه به ۷ بیمار مبتلا به کاردیومیوپاتی احتقانی پیشرفته (مانند کاردیوپاتی گشاد شده ایدیوپاتی، IDC) دادند و در زمان شروع درمان با بتابلوکرها، بیماران یا وضع ثابتی داشتند و یا حالشان رو به وخامت می‌گذاشت، و لیکن در طول درمان، بهبودی بالینی، افزایش ظرفیت فیزیکی، کاهش اندازه قلب و بهتر شدن فونکسیون بطنی مشاهده گردید (البته وضعیت حال بیماران با آزمایشات فنوکاردیوگرافی، رسم منحنی نبض کاروتید،

شد مطالعات جدی‌تر و عمیق‌تری روی بیماران با نارسایی قلب به توسط بتابلوکرها انجام پذیرد و پارامترهای دیگری مثل فاکتورهای همودینامیک، علایم بیماری، طبقه بندی عملکرد قلب و ظرفیت تمرینی قلب مورد توجه قرار گیرد. مدت آزمایشات از ۱ تا ۱۹ ماه بود. به طور کلی نتایجی که از آزمایشات انجام شده بدست آمد جالب و اثر بتابلوکرها روی پارامترهای مطالعه شده مثبت ارزیابی شد. در یک بررسی دیگر که توسط Bristow (۳) انجام گرفت خاطر نشان ساخت که درمان طولانی مدت با بتابلوکرها باعث بهبود کارکرد قلبی بیماران با نارسایی قلب بیشتر از هر دارو درمانی دیگر می‌شود و در بیش از ۳۰٪ مطالعات پیدا کرد که افزایش حجم ضربه‌ای بطن چپ (LVEF) به توسط بتابلوکرها در مقایسه با پلاسبو به طور مشخص افزایش پیدا می‌کند. بیمارانی که حجم ضربه‌ای در آنها حداقل ۱۰٪ زیاد شده باشد در طولانی مدت پیش آگهی خوبی دارند.

اثرات در تغییر وضع قلب

بتابلوکر درمانی شبیه ACEI اثر مفیدی هم روی حجم‌های بطنی سیستولیک و هم دیاستولیک دارد، بدین معنی که با این فرم درمان حداقل اندازه بطن‌ها کوچکتر می‌شود و در ۳۰٪ آزمایشات پیدا کردند که کاهش مشخصی در این پارامتر نسبت به پلاسبو دیده می‌شود. از طرفی گشادی بطن‌ها و تغییرات در شکل و توده آنها نشان دهنده تغییر وضع فیزیولوژیک در این

افراد بوده که می‌تواند منجر به نتیجه بدفرجامی برای آنها شود. به طوری که ممکن است نارسایی پمپ قلبی و مرگ ناگهانی را بدنبال داشته باشد و این تنها یک توجیه برای اثرات مفید داروهای ACEI در کاهش مرگ و میر بیماران با نارسایی قلب است

در مطالعه‌ای دیگر به اثبات رساندند که متوپرولول در بیماران با IDC و کاردیومیوپاتی ایسکمیک (ISCD) به طور واضح حجم بطنی را کم کرده و توده بطن چپ را به حالت اول برمی‌گرداند و باعث بهبود LVEF در بیماران با CHF می‌گردد. این مطلب نیز مهم است که آنها به این نتیجه رسیدند که برخلاف ACEI که باعث آهسته کردن تغییر وضع قلب بیمار می‌شوند. بتابلوکرها در حقیقت این تغییر وضع زیانبار قلب را معکوس می‌نمایند.

تغییرات در نیروی انقباضی قلب

درمان با بتابلوکرها می‌تواند بهره‌دهی و نیروی انقباضی میوکارد را بهبود بخشد. در یک گزارش نشان دادند که متوپرولول درمانی موجب بهتر شدن عملکرد بطنی (مانند افزایش اندکس کار قلب، حجم ضربه‌ای و فشار شریانی) بدون افزایش نیاز به اکسیژن (تغییری در مصرف اکسیژن میوکارد نمی‌دهد) می‌شود. همچنین تجویز نیبولول، Nebivolol (مخلوطی از ایزومر انتخابی β_1 راسمیک بدون اثر انسدادی آلفا و یا فعالیت سمپاتومیمتیک داخلی که با مکانیسم ناشناخته‌ای مقاومت را کم می‌کند) بعد



۸۲٪ بیماران که بتابلوکر دریافت کرده بودند تغییراتی در علایم بالینی بوجود آمد و بهبودی مشخصی (۵۲٪) حاصل شد که در مقایسه با پلاسبو این بهبودی حدود ۴۷٪ بود. در هیچکدام از آزمایشات انجام شده در طول درمان با بتابلوکرها، علایم بالینی بدتر نشده بود. در مطالعه‌های دیگر که توسط waagstein و همکارانش ارائه شد (۴) نشان دادند که قطع متوپرولول و تجویز مجدد آن بعد از مدت طولانی، تغییراتی را در حجم ضربه‌ای و اندازه انتهای دیاستولیک بطن چپ بوجود می‌آورد به طوری که در ۳۳ بیمار مبتلا به IDC تجویز متوپرولول به مدت ۱۶ ماه موجب افزایش LVEF از ۲۵٪ به ۴۱٪ گردید و اندازه قطر انتهای دیاستولیک بطن چپ از ۷/۳ سانتی متر به ۶/۳ سانتی متر تقلیل یافت و وقتی در ۹۲٪ بیماران متوپرولول به مدت ۸ ماه قطع گردید دو مرتبه پارامترهای فوق به طرف بدتر شدن حال بیمار تغییر جهت داد و ۳٪ از این بیماران در مدت قطع درمان حالشان رو به وخامت گذاشت به طوری که اجباراً دو مرتبه بتابلوکر تجویز گردید. یکی از تفاوت‌های دیگر این داروها با ACEI آن است که وقتی تجویز بتابلوکرها قطع گردید پس از ۸ ماه هنوز پارامترها به حد پایه قبل از دارو نرسیده بود در صورتی که داروهای ACEI که به مدت یک سال تجویز شده بودند پس از قطع آنها درست ۲ هفته بعد، علایم و پارامترهای بیماری به حد پایه قبل از درمان رسیده بود.

از ۳ ماه موجب افزایش LVEF می‌شود. آنها تأکید کردند که نتایج کارشان نشان داده است که بهتر شدن وضع همودینامیک از طریق بهبود پدیده نیروی انقباضی قلب انجام یافته است و نه این که تغییری در تعداد ضربانات قلب یا شرایط بارگیری آن رخ داده باشد. در یک بررسی دیگر خاطرنشان ساختند که بتابلوکرها عموماً و به طور نسبی آنتاگونیست‌های گیرنده‌های β_1 آدرنرژیک مثل متوپرولول باعث بهبود علایم بالینی، ظرفیت تمرینی و چند پارامتر دیگر مثل

برخلاف بحث و جدالی که در مورد افزایش گیرنده‌های بتا آدرنرژیک پیدا شده بود، در مورد حضور فعالیت مزمن سیستم عصبی هورمونی در CHF شکی باقی نماند.

فونکسیون بطنی در بیماران مبتلا به CHF با درجه II تا IV ناشی از IDC در عرض چند ماه می‌گردند. ولی بایستی تأکید کرد که مصرف بتابلوکرها در بیماران با نارسایی قلبی پیشرفته خطرناک است و این نوع درمان بایستی توسط متخصصین قلب و پزشکان ماهر و کارآزموده انجام گیرد.

تغییرات در علایم بالینی

در یک بررسی کوتاه که در روی عده‌ای بیمار با CHF انجام گرفت مشاهده کردند در



تغییرات در طول مدت تمرین

آزمایش تحمل تمرین بدنی یک وسیله ارزیابی ظرفیت عملکردی قلب در CHF است. بتابلوکرها اثر مهمی روی ظرفیت تمرینی زیر حداکثر نسبت به حداکثر دارند و در تمام گزارشات دیدند که بتابلوکر درمانی موجب کاهش ضربانات قلب ناشی از تمرین بدنی شده است.

کاهش گیرنده‌های بتا آدرنرژیک

(β - Receptor downregulation)

در تمام درجات اختلال عملکرد بطن چپ کاهش گیرنده‌های بتا در میکارداتفاق می‌افتد که این حادثه را می‌توان ناشی از تحریک بیش از حد معمول این گیرنده‌ها دانست. در نارسایی احتقانی قلبی شدید حدود ۶۰ تا ۷۰٪ کاهش در تراکم گیرنده‌های β_1 رخ می‌دهد ولی تعداد گیرنده‌های β_2 در CHF تقلیل نمی‌یابد اما مسؤلیت آنها به علت جدا شدن (جفت نشدن) از سیستم آدنیلین سیکلاز حدود ۲۰٪ کم می‌شود. تولید کلی آدنوزین مونوفسفات حلقوی تقریباً ۴۰٪ کاهش می‌یابد و عموماً در CHF، جواب به آگونیست‌های خارجی مثل ایزوپرتنول به طور تخمین ۵۰٪ کاهش نشان می‌دهد.

مصرف طولانی متوپرولول می‌تواند باعث برقراری و باقی ماندن تعداد گیرنده‌های β_1 کاهش یافته در بیماران با IDC گردد. به علاوه متوپرولول می‌تواند قدرت انقباضی قلب ناشی از دو بوتامین را بهتر کند که آن را مدیون طبیعی

کردن حساسیت گیرنده‌های β_1 آدرنرژیک به توسط متوپرولول می‌دانند. در این مورد این فرضیه مطرح است که بتابلوکرها رقابتی می‌توانند از راه آزاد کردن نوراپی نفرین آندوژن در طول تمرینات بدنی موجب کامل کردن جواب اینوتروپیک قلب از گیرنده‌های β افزایش یافته و دوباره حساس شده بشوند (۵).

برعکس متوپرولول، دو داروی بوسیندولول (Bucindolol) و کارودیلول (Carvedilol) هیچ کدام موجب افزایش گیرنده‌های β در میکارد نمی‌شوند. متوپرولول در ۷۱٪ آزمایشات انجام شده به طور مشخص ظرفیت حداکثر تمرینی را نسبت به پلاسبو زیادتیر می‌کند در حالی که در هیچ یک از آزمایشات با بوسیندولول یا کارودیلول آثار بهبودی مشخص در حداکثر تمرینی دیده نشد، اگر چه در ۲۳٪ آزمایشات با این دو دارو پیدا کردند که ظرفیت تمرینی زیر حداکثر نسبت به پلاسبو به طور مشخص افزایش یافته است و بدین ترتیب پیشنهاد شده است که ظرفیت تمرینی زیر حداکثر وسیله بهتری برای بتابلوکر درمانی است تا ظرفیت تمرینی حداکثر، زیرا تلاش‌های زیر حداکثر با فعالیت روزانه تطابق بیشتری دارد و همچنین پیدا کردند که دو داروی بوسیندولول و کارودیلول دارای اثرات گشاد کننده داخلی در مقایسه با متوپرولول می‌باشند و بدین جهت پیشنهاد شد که سازش‌های محیطی نقش مهم‌تری در توانایی به باقی ماندن تمرین زیر حداکثر بازی می‌کنند. روی هم رفته به نظر



در CHF شکی باقی نماند. تحریک عصبی هورمونی که در همه جای بدن به طور وسیع دیده می‌شود شامل فعالیت اعصاب سمپاتیک و سیستم رنین-آنژیوتانسین و افزایش میزان پلاسمایی آرژنینین و از وپرسین و وقفه فعالیت

**دریافته‌اند که نوراپی نفرین
پلاسمایی یک مشخصه فعال
شدن سیستم عصبی - هورمونی
به‌طور عموم و فعالیت سیستم
آدرنرژیک به‌طور اختصاصی و یک
عامل مستقل در پیش آگهی
CHF است.**

پارا سمپاتیک است. با وجودی که هموستازی اولیه جریان خون تأیید می‌شود ولی علی‌العموم این‌طور تصور می‌شود که فعالیت عصبی هورمونی سرانجام در CHF ناهماهنگی ایجاد می‌کند. بریستو خاطر نشان ساخت اکنون واضح است که فعالیت سیستم رنین آنژیوتانسین و سمپاتیک که در طول سابقه نارسایی قلب اتفاق می‌افتد نقشی در توسعه پیش رونده اختلال عملکرد قلبی دارند و بدین ترتیب این فکر شدیداً تقویت شد که فعالیت عصبی هورمونی با مرگ ناشی از CHF بستگی دارد ولی رابطه علت و معلولی آن هنوز شناخته نشده است (۳). اثرات جانبی فعالیت سمپاتیک در CHF قسمتی از فعالیت عصبی هورمونی است که اتفاق می‌افتد. برخی از این اثرات بالقوه شامل:

می‌رسد که آزمایش تمرینی زیر حداکثر وسیله خیلی بهتری در ارزیابی برای بهبودی با کارودیلول و بوسیندولول است.

برخی محققین اعلام کردند که افزایش گیرنده‌های بتای قلب (upregulation) نمی‌تواند بهبودی عملکرد بطن چپ را در حال استراحت با بتابلوکرها توجیه کند، اگر چه این ممکن است در تمرینات و عملکرد استرسی قلب با اهمیت باشد زیرا اولاً در این مورد رابطه‌ای بین علت و اثر آن دیده نمی‌شود و افزایش گیرنده‌های بتا خیلی زودتر از بهبود عملکرد بطنی اتفاق می‌افتد (ساعت‌ها تا روزها در مقابل ماه‌ها)، ثانیاً چنانچه افزایش گیرنده‌های بتا از علل مهم بهبود عملکرد بطنی باشند تعداد ضربانات قلب بایستی به موازات افزایش نیروی انقباضی زیاد شود، در حالی که در درمان با این داروها تعداد ضربانات کاهش می‌یابد. یک منظره دیگر این پدیده درمانی آن است که اگر تعداد گیرنده‌ها افزایش یابند، آنها هنوز به توسط بتابلوکرها اشغال خواهند شد. در دو آزمایش دیگر که با مطالعات وسیع انجام شد، دیدند که بتابلوکرها (کارودیلول و بوسیندولول) باعث بهبود عملکرد بطن چپ در حال استراحت و سایر فاکتورهای همودینامیک می‌گردند بدون این که گیرنده‌های بتا در میوکارد افزایش یابند.

فعالیت عصبی - هورمونی

برخلاف بحث و جدالی که در مورد افزایش گیرنده‌های بتا آدرنرژیک پیدا شده بود در مورد حضور فعالیت مزمن سیستم عصبی هورمونی



۱- اثر سمی مستقیم کاتکولامین‌ها روی میوکارده.

۲- تشدید آریتمی بطنی کشنده.

۳- کاهش جواب گیرنده‌های بتا در میوکارده.

۴- فعالیت سیستم رنین-آنژیوتانسین.

۵- تحریک جذب مجدد لوله‌ای آب و نمک در کلیه و کاهش جریان خون آن و تقلیل جواب به دیورتیک طبیعی پتیدی ناتریورتیک دهلیزی.

۶- افزایش بار کلسیم (که برای میوسیت‌ها سمی است).

۷- تشدید عدم تعادل انرژی میوکارده.

این طور می‌توان فکر کرد که آنتاگونیسم مستقیم این افزایش فعالیت عصبی هورمونی با بتابلوکرها می‌تواند منجر به بهبود نتایج بالینی شود.

پس از آن عده زیادی از محققین این عقیده را پیدا کردند که آنتاگونیسم عصبی هورمونی با مهارکننده‌های ACE یک مکانیسم اساسی را در بهبود زنده ماندن بیمار دارند.

دریافته‌اند که نوراپی نفرین پلاسماپی یک مشخصه فعال شدن سیستم عصبی-هورمونی به طور عموم و فعالیت سیستم آدرنرژیک به طور اختصاصی و یک عامل مستقل در پیش آگهی CHF است. محققان در آزمایشات خود روی قلب نارسا نتیجه گرفتند که گروهی از بیماران که با مخلوطی از هیدرالازین-ایزوسورباید دی‌نیترات درمان می‌شدند مرگ و میر آنها بیشتر از گروهی بود که انالاپریل را به تنهایی دریافت کرده بودند زیرا برخلاف گروه

اخیر، تجویز مخلوط درمانی، افزایش پیشرونده نوراپی نفرین سرم را مهار نمی‌کند. در آزمایشات دیگری نیز پیدا کردند که میزان زنده ماندن بیماران دریافت کننده انالاپریل خیلی بیشتر از آنهایی است که مخلوط هیدرالازین-ایزوسورباید دی‌نیترات را مصرف کرده‌اند زیرا آنها بیشترین میزان نوراپی نفرین پلاسماپی را داشته (به طور مثال فعال شدن بیشتر سیستم عصبی هورمونی). برعکس فلودیپین، یک کلسیم آنتاگونیست تأثیری در مرگ و میر بیماران با CHF نداشت زیرا روی بالا رفتن پیش رونده نوراپی نفرین تغییری نمی‌داد و این می‌رساند که فلودیپین تغییری در سابقه طبیعی بیماران CHF معالجه شده با انالاپریل نمی‌دهد. همان طوری که انالاپریل عمل می‌کند، بتابلوکرها هم بایستی یک اثر مثبت در بهبود پیش آگهی بیماران CHF داشته باشد. در یک آزمایش بالینی که با بتابلوکرها با روش دوسوکوره و کنترل شده با پلاسبو روی ۶ بیمار انجام گرفت و غلظت نوراپی نفرین پلاسماپی اندازه‌گیری شد در ۳ نفر از ۶ بیماری که بتابلوکر گرفته بودند نوراپی نفرین پلاسما به طور مشخص کاهش یافت و در هیچ کدام از آزمایشات نوراپی نفرین ثابت یا افزایش نیافت در حقیقت متوسط کاهش نوراپی نفرین پلاسماپی برای این آزمایشات ۱۶۰ پیکوگرم / میلی لیتر بود. در مطالعات دیگری که انجام گرفت معلوم شد که اگر غلظت پلاسماپی نوراپی نفرین از ۶۰۰ پیکوگرم / میلی لیتر بیشتر باشد

بیشتری در مدت زنده ماندن بیمار دارد. از طرفی دیگر برخی داروها مثل آمپروپولون که علائم نارسایی قلب را کم می‌کنند می‌تواند مرگ و میر بیماران را بالا ببرد. غلظت پلاسما می‌تواند نرفین در پیش آگهی بیماری نارسایی قلب قابل سؤال است. در بیمار با اختلال عمل بطن چپ انالاپریل اثر مفیدی در مدت بیشتر زنده ماندن بیمار دارد، اما این ماده روی میزان نرفین پلاسما در کوتاه یا بلند مدت اثری ندارد. میزان نرفین پلاسما ممکن است دقیقاً بازتاب مقدار تحریک سمپاتیک در قلب نباشد و این به این معنی نیست که با وجود داروهایی که اثر مثبت روی عوامل قلبی دارند روی میزان زنده ماندن بیمار اثر بهبودی بخش نخواهند داشت. Francis (۶) عقیده دارد که مرگ و میر بالای ناشی از نارسایی قلب به همراه اختلالات غیر طبیعی همودینامیک، تضعیف عملکرد قلبی و کاهش ظرفیت تمرینی می‌باشد. این عوامل را می‌توان به توسط دارو درمانی تغییر داد که در نتیجه پیش آگهی بیماری به طور مشخص تحت تأثیر قرار می‌گیرد.

آیا بتابلوکرها مستقیماً در طول مدت زنده ماندن بیماران با نارسایی قلب تأثیری دارند؟

در آنالیزهای گذشته نگر نشان داده‌اند که بتابلوکرها در درمان بیماران بعد از انفارکتوس حاد میوکارد جای ثابتی دارند و چنانچه درمان به زودی آغاز شود باعث کاهش وفور مرگ و

میزان مرگ و میر به طور مشخص بالاتر است. در پانزده نفر افراد مورد آزمایش فوق، متوسط نرفین پلاسما برای گروه کنترل بیش از ۶۰۰ پیکوگرم / میلی‌لیتر بود که احتمالاً نشان دهنده افزایش مرگ و میر در این بیماران بوده است.

به طور کلی انالاپریل تمایل دارد که نرفین پلاسما را تقلیل دهد. اگر چه انالاپریل بعد از ۱۲ هفته توانست نرفین پلاسما را تنها ۵ پیکوگرم / میلی‌لیتر کاهش دهد ولی در طولانی مدت (۶ ماه) یک افزایش غلظت نرفین در پلاسما گروه انالاپریل دیده شد.

مرگ و میر در نارسایی قلب

مصرف طولانی بتابلوکرها باعث بهبود فونکسیون سیستولیک بطن چپ می‌شود تا تضعیف آن. اگر چه موادی که به طور واضح همودینامیک را بهتر می‌کنند همیشه زنده ماندن بیماران با CHF را طولانی نمی‌کنند. در حقیقت بسیاری از داروها مثل میلرینون، فلودیپین، نیفیدپین، مینوکسیدیل، اپوپروستنول و فلوکسینان (Flosequinan) که اثر مفیدی روی همودینامیک دارند دارای اثر بهبودی بخش روی زنده ماندن بیماران ندارند. حتی گزارش دادند که xamoterol که یک داروی مسدود کننده گیرنده β_1 با فعالیت آگونیستی نسبی است در بیماران دچار CHF شدید یک اثر منفی اعمال می‌کند. در مطالعه دیگری در بیماران با نارسایی قلبی درجه II ملاحظه کردند که داروی انالاپریل نسبت به دو داروی هیدرالازین - ایزوسورباید اثر خیلی

میر بیماران با انفارکتوس مجدد در ۱۵٪ موارد در کوتاه مدت و ۲۰-۲۵٪ در بلند مدت می‌شوند.

به علاوه نشان دادند که بتابلوکرها در بیمارانی که سابقه CHF دارند در عین حال به انفارکتوس حاد میوکارد هم دچار می‌شوند مرگ و میر آنها را ۲۰ تا ۲۰٪ تقلیل می‌دهند. این داروها همچنین وفور مرگ ناگهانی را که یک عارضه شایع در بیماران با CHF و دارای سابقه انفارکتوس میوکارد هستند نقصان می‌دهند. در همین رابطه خاطر نشان ساختند که پروپرانولول مرگ ناگهانی را در بیماران با CHF حدود ۴۷٪ نسبت به آنهایی که CHF ندارند (۱۲٪) کاهش می‌دهد. بتابلوکرها کلیه مرگ و میرهای ناشی از آریتمی‌ها و وقفه‌های قلبی غیر کشنده را که بعد از ۳۰ روز، یک سال و ۲ سال پیگیری شده‌اند به طور مشخص کم می‌کنند. در آزمایشات بالینی آینده نگر اثرات برخی بتابلوکرها را روی نارسایی قلب ارزیابی کردند که عبارتند:

۱- متوپرولول: یک آنتاگونیست انتخابی β_1 (نسبت $\frac{\beta_1}{\beta_2} = \frac{20}{1}$) آدرنرژیک بوده بدون این که فعالیت آلفا بلوکر یا سمپاتومیمتیک داخلی داشته باشد و در آزمایشاتی که روی بیماران با IDC با این دارو به عمل آوردند مرگ و میر با متوپرولول بیشتر از شاهد بود ولی این دارو مرگ‌های اولیه و احتیاج به پیوند قلب را تا ۳۴٪ تقلیل داد و در LVEF و تحمل تمرین بدنی بعد از ۱۲ ماه بهبود مشخص پدید آمد. و کیفیت زندگی

آنها بهتر شد و بالاخره تأیید کردند که تجویز ۵ میلی‌گرم متوپرولول ۲ بار در روز و افزایش آن تا مقدار ۵۰ تا ۷۵ میلی‌گرم ۲ بار در روز به مدت ۶ هفته ممکن است اثرات مفیدی در این بیماران داشته باشد. در حالی که مقادیر زیاد بتابلوکرها می‌توانند نارسایی قلب را تشدید کنند ولی تجویز پلکانی و افزایش تدریجی داروهای مثل متوپرولول، کارودیلول و بوسیندولول پیشرفت نارسایی قلب را به تأخیر انداخته است (۷).

۲- بیسوپرولول (Bisoprolol): یک آنتاگونیست انتخابی آدرنرژیک β_1 ($\frac{\beta_1}{\beta_2} = \frac{75}{1}$) بدون فعالیت α بلوکر و سمپاتومیمتیک داخلی می‌باشد. در بیماران با نارسایی شدید قلب (گروه III) با علل مختلف، تجویز بیسوپرولول به مدت ۲ سال خطر مرگ را حدود ۲۰٪ در آنها کم کرده است. که نسبت به کنترل معنی دار نبوده است. در یک آمار دیگر در بیماران IDC با یا بدون سابقه انفارکتوس میوکارد تجویز این دارو مرگ و میر را ۵۰٪ تقلیل داده است. به هر حال پیشنهاد شده است باید عده بیشتری از بیماران در این آزمایش شرکت داده شوند. بوسیندولول یک بتابلوکر غیر انتخابی با اثر شبه هیدرالازین بوده که به طور مستقیم عروق را گشاد می‌کند و یک اثر قوی در درمان نارسایی قلب دارد.

۳- کارودیلول (Carvedilol): یک بتا آنتاگونیست غیر انتخابی گیرنده‌های بتا است که خاصیت α بلوکر گشاد کننده عروقی شبیه لابتالول دارد منتهی اثرش طولانی‌تر از لابتالول است و در بیماران با نارسایی قلب و ایسکمیک

منابع:

1. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I: Effect of chronic beta - adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. Br Heart J. 1975; 37: 1022 - 1036.
2. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I: Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta - receptor blockade. Lancet. 1979; 1: 1374 - 1376.
3. Bristow MR: pathophysiology and pharmacologic rationales for clinical management of chronic heart failure with beta - blocking agents. Am J Cardiol. 1993; 71 (Suppl): 12C - 22C.
4. Waagstein F, Caedahl K, Wallentin I, Bergh C - H, Hjalmarson A: Long - term beta - blockade in dilated cardiomyopathy: effect of short and long - term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol. Circulation. 1989; 80: 551 - 563.
5. Bristow MR, O'Connell JB, Gilbert EM, Frech WJ, Leatherman G, Kantroqitz NE, et al: Dose - response of chronic beta - blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. Bucindolol Investigators. Circulation. 1994; 89: 1632 - 1642.
6. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, Rector TS, Goldman S, Simon A: Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure; relation to survival and the effects of therapy in V Heft II. Circulation 1993; 87 (suppl VI): VI-40-VI-48.
7. Braunowald E. Approach to the patient with heart disease in: Principles of internal medicine (Braunwald F, Wilson I, Casper M and Long H;) 14th ed. New York: McGraw - Hill. 1998, PP1296.
8. Kelly RA, and Smith TW: Pharmacological treatment of heart failure in: Goodman & Gilman, s. The Pharmacological Basis Of Therapeutics (Hadman JG. et al.) 9th ed. New Yourk: McGraw - Hill. 1996, PP834 - 5.
9. Hash TW, and Prisant LM: Beta - blocker use in systolic heart failure and dilated cardiomyopathy. J Clin Pharmacol 1997; 37: 7 - 19.

مصرف شده است و به طور معنی داری مرگ و میر را کاهش داده است و به طور کلی چه در بیماران IDC و چه ISDCD اگر این داروها به طور عاقلانه، سالم و با احتیاط مصرف شوند، عمل بطنی، تحمل تمرینی و با جلوگیری از پیشرفت نارسایی، قلب را به طرف بهبودی سوق می دهد. ولی در نارسایی های پیشرفته مصرف آنها خطرناک است و از طرف FDA هم هنوز تأیید نشده اند (۸).

در مقایسه با مهار کننده های ACE، داروهای بتابلوکر چطور عمل می کنند؟

در یک آزمایش مقایسه ای اثرات ACE₁ با کارودیلول از نظر مرگ و میر نشان دادند که در آزمایشات اتفاقی کنترل شده با کاپتوپریل و انالاپریل کاهش مرگ و میر حدود ۳/۸ تا ۵٪ بود در حالی که این درصد برای کارودیلول نیز همین حدود (۳/۸ تا ۵٪) تخمین زده شد به این ترتیب پیشنهاد گردید که کارودیلول در زنده ماندن بیماران به اندازه کاپتوپریل ممکن است موثر باشد.

امروزه شکی باقی نمی ماند که بتابلوکرها یک اثر مثبت روی نتایج بالینی نارسایی قلبی دارند و در یک آزمایش فراگیر روی ۲۸۰۰ بیمار مبتلا به IDC و ISDCD با نارسایی قلبی درجه III و IV به طور تصادفی بتابلوکرها را مصرف کردند تمام بیماران از نظر بالینی در وضع ثابتی بوده و درمان استاندارد CHF را به طور فراگیر تحمل کردند (۹).