

دکتر محمدحسین پورغلامی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دارو درمانی نارسائی مزمن قلب

خلاصه

پس از وارد شدن یک آسیب پاتولوژیک و برگشت ناپذیر به ساختمان قلب، مکانیزم های جبرانی جهت حفظ عملکرد قلب در خونرسانی به نقاط مختلف بدن به کار می افتد. بعد از مدتی این مکانیزم های جبرانی خسته و بی اثر شده و لذا بدن جهت حفظ پر فروزیون سیستمیک دست به اقدامات دیگری از قبیل احتباس سدیم و آب و همینطور تنگی عروق می زند. این اقدامات ثانویه فشار بیشتری را بر قلب آسیب دیده وارد نموده و نارسایی وارد مرحله جدید و خطیرناک می شود. داروهای مختلفی جهت مقابله با این تغییرات ثانویه و همینطور جهت افزایش قدرت انقباضی بطن ها موجود و به کار گرفته می شوند. مشکل اساسی در داروهای موثر بر نارسایی مزمن

و آنرا به عنوان اختلالی در سیستم گردن خون بدن مطرح می‌نمایند. بسیاری از بیماران با آسیب‌دیده‌گیهای قلبی وجود دارند که آسیب‌دیدگی آنها بر عمل سیستول یا دیاستول قلب تأثیر سوء می‌گذارد ولی به علت به کار افتادن مکانیزم‌های جرمانی در جهت تأمین بروندۀ قلبی و خون‌رسانی محیطی، این دسته از بیماران را به عنوان بیماران مبتلا به نارسایی قلبی در نظر نمی‌گیرند. نارسایی قلبی وقتی ظاهر می‌شود که مکانیزم‌های جرمانی همودینامیک و نوروهورمونی بدن خسته یا از کار افتداده باشند و زمانی که این مکانیزم‌های درونی اثراتی سوء ببروی عملکرد قلب یا گردن خون در بدن داشته باشند نارسایی قلبی تشید خواهد شد. هرچند نارسایی قلبی می‌تواند به علت نقصی در پریکارد یا آندوکارد بهمراه هپرترووفی یا اختلالات محدودکننده میوکارد بروز نماید ولی در این نوشتار عمده بحث پاتوفیزیولوژی نارسائی مزمن قلب براساس نقص عمل سیستولی بطن چپ استوار خواهد بود.

مکانیزم‌های جرمانی

اتفاق‌عمده‌ای که منجر به بروز نارسایی قلب می‌شود از بین رفتن تعداد قابل توجهی از سلولهای میوکارد براثر یک آسیب‌دیدگی قلب می‌باشد. این آسیب می‌تواند به علت یک آثارکوتاه حاد میوکارد، سموم (الکل یا داروهای سیتو توکسیک)، عفونتهای ویروسی یا انگلی و یا استرس طولانی مدت قلبی - عروقی (فسار خون یا اختلال دریچه‌ای) به وجود آید. در بسیاری موارد علت آسیب نامشخص می‌باشد. به منظور جبران این عارضه، هر دو مکانیزم‌های همودینامیکی و نوروهورمونی فعال می‌شوند تا از طریق افزایش قدرت انقباضی سلولهای سالم میوکارد

■ دیورتیک‌ها از طریق وقفه باز جذب سدیم و کلر در نواحی خاص توبولهای کلیوی، مشکل احتباس سدیم موجود در نارسائی را کاهش می‌دهند.

قلب بروز تحمل نسبت به اثرات درمانی بعضی از داروهای رده اول نظیر دیورتیک‌ها و یا گشاکننده‌های مستقیم عروق می‌باشد. مصرف این داروها با تحریک سیستمهای نوروهورمونی نظیر سیستم سمپاتیک و سیستم رنین - آنزیوتانسین ممکن است در دراز مدت وضعیت بیماری را وخیم‌تر و احتمال بروز مرگ قلبی - عروقی را افزایش دهنده. از طرف دیگر بعضی داروهای موجود نظیر دیگوکسین و یا داروهای وقفه‌دهنده آتزیم تبدیل کننده آتزیوتانسین می‌توانند به صورت حاد و مزمن اثرات درمانی مفیدی داشته باشند. در این نوشتار چگونگی بروز نارسایی مزمن و مکانیزم‌های دخیل در آن بررسی و اثر گروههای دارویی مختلف بر این مکانیزمها و روند بیماری مورد ارزیابی قرار خواهد گرفت.

پاتوفیزیولوژی

بطور سنتی نارسایی قلب به عنوان یک اختلالی که در آن بطنها نمی‌توانند به اندازه نیاز طبیعی خون پمپ نمایند مطرح می‌شود. در نتیجه این ناتوانی جریان خون کلیوی کاهش یافته و احتباس سدیم ناشی از آن منجر به بروز ادم محیطی و ریوی می‌گردد. براین اساس دیژیتال و مدرها بطور وسیع برای درمان این اختلال به کار گرفته شده‌اند. اما امروزه دیگر این بیماری را تنها به عنوان یک بیماری قلب نمی‌شناسند

■ بعضی داروهای موجود نظری دیگوکسین و یا داروهای وقفه‌دهنده آنزیم تبدیل کننده آثربوتناسین می‌توانند به صورت حاد و مزمن اثرات درمانی مفیدی داشته باشند.

بر روی این دیواره بروی تعداد بیشتری فیبر توزیع می‌گردد. علاوه بر این فیرهای عضلانی که جدیداً تحت تأثیر فشار ساخته شده‌اند از نظر بازدهی انژری کارآئی بیشتری نسبت به فیرهای قدیمی دارند. بنابراین هبیر و تروفی قلب از هر دو نظر کیفی و کمی مصرف انژری در قلبی که بارش زیاد است را کاهش می‌دهد. ثانیاً، افزایش فشار در زمان دیاستول در دهلیز موجب سرکوب اثرات سیستم سمپاتیک می‌گردد. کشیده شدن دیواره دهلیزی موجب تحریک باورپسپورها و وقه جریان عصبی سمپاتیک از مرکز واژوموتور در مغز می‌شود. علاوه بر این پیتیداتریبورتیک دهلیزی (ANP)¹ نیز آزاد و موجب وقه آزادسازی نورآدرنالین و اثرات آن بر روی عروق محیطی می‌شود. این پیتید همچنین دارای اثرات مستقیم گشادکننده عروق و دفع سدیم می‌باشد که از این طریق نیز باز همودینامیکی قلب را کاهش می‌دهد. این مکانیزم‌های کاهنده فشار مجموعاً نقش اساسی در محدود نمودن عوارض ناگوار ناشی از گشادی بطی و تحریک سیستم سمپاتیک بازی می‌نمایند. بهر حال از طریق مکانیزم‌های ذکر شده یک تعادل همودینامیکی و نوروهورمونی بدست می‌آید که در ازاء مصرف حداقل انژری، عملکرد قلبی را به چیزی در حدود قابل از آسیب‌دیدگی می‌رساند. ولی مشکل از آنجا شروع می‌شود که در دراز مدت این اثرات مطلوب

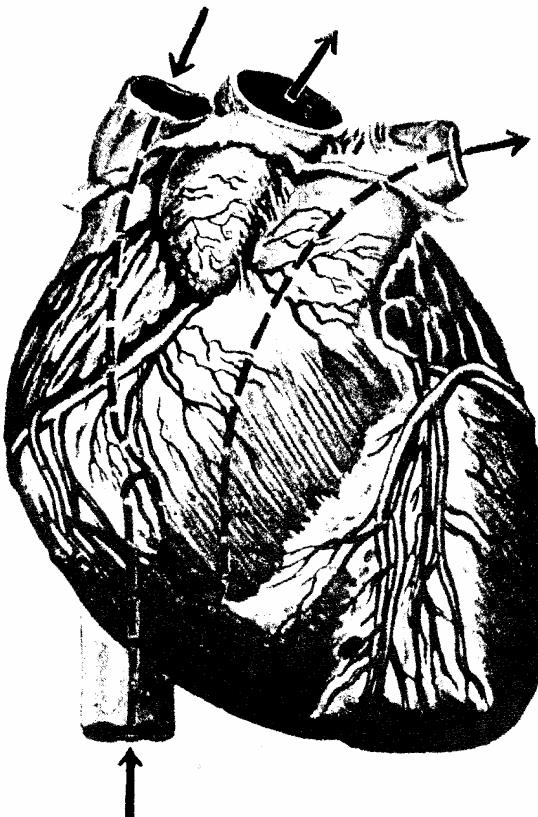
عملکرد طبیعی قلب را حفظ نمایند. در مرحله اول کاهش توانایی بطی در تخلیه خون در زمان سیستول منجر به افزایش فشار ببروی سلوهای سالم می‌کارد در زمان دیاستول خواهد گشت. در عکس العمل به این افزایش فشار در دیاستول (افزایش پیش‌بار)، بطی قدرت انقباضی خود را افزایش می‌دهد. علاوه بر این کاهش توانایی بطی چپ در پمپ کردن خون کافی به درون شریان آنورت موجب فعال شدن سیستم عصبی سمپاتیک می‌گردد. تحریک گیرنده‌های آدرنرژیک در سلوهای سالم می‌کارد موجب افزایش قدرت و فرکاتس انقباضات می‌گردد. در هر یک از این دو مکانیزم اینوتروپ مثبت جبرانی، کلیسم داخل سلوی نقش دارد. تحریک سیستم سمپاتیک موجب دسترسی بیشتر رشته‌های عضلانی قلب به کلیسم و گشاد شدن بطنهای موجب افزایش حساسیت این فیرهای عضلانی به کلیسم می‌گردد. البته این مکانیزم‌های جبرانی در عین حالیکه قلب آسیب‌دیده را از نظر اثرات اینوتروپ حمایت می‌کنند ولی خود نیز می‌توانند خطراتی را برای قلب ایجاد نمایند. این مکانیزم‌ها با انقباض شریانها و وریدهای محیطی، بطور چشمگیری فشار داخلی بر روی قلب در زمان دیاستول را افزایش می‌دهند که این امر موجب تغییرات ساختمانی این سلوهای و همینطور افزایش مصرف انژری توسط آنها می‌گردد. برای جلوگیری از این اثرات جانبی ساختمان و عملکردی، سیستم جریان خون به طور مشهودی در تنظیم دیلاتاسیون بطی و فعال شدن سیستم سمپاتیک دخالت می‌نماید. اولاً افزایش فشار دیوار بطنهای در زمان دیاستول سبب القاء پروتواتونکوژنها (C-fos ; C-myc) و تحریک ساخت فیرهای عضلانی می‌شود. در نتیجه این امر ضخامت دیواره بطی افزایش یافته و فشار موجود

در نتیجه این تغییرات تنگی عروقی شدیدتر شده و سبب فرونی فشار و حجم در قلب و در نتیجه افزایش بار موجود بر بطن می‌گردد. قلب توانایی کمتری برای انقباض دارد، سیستول به خوبی صورت نمی‌گیرد و برونده قلبی کاهش می‌یابد. زمانی که برونده قلبی کاهش یافته، فشار پرفوژیون سیستمیک از طریق دو مکانیزم تنگی عروق محیطی و احتباس سدیم حفظ می‌شود. این دو پدیده را می‌توان در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی یافته. بستگی به مرحله خاص بیماری، جهت برقراری اثرات ذکر شده هورمونهای متفاوتی از جمله نورآدرنالین، رنین - آثربوتانسین، وازوپرسین و آندوتلین (تنگکننده موضعی عروقی) در بدن آزاد می‌شوند، متناسب با شدت بیماری آزادسازی آندوتلین نیز در بدن افزایش می‌یابد و یا اینکه عمدتاً در مراحل آخر بیماری که پرفوژیون سیستمیک در خطر است ترشح وازوپرسین افزایش می‌یابد. در حالت طبیعی اثرات این مواد تنگ کننده عروقی توسط مواد گشادکننده عروقی مثل پیتیدناتریورتیک دهیزی و EDRF² خشی می‌شود ولی در نارسایی قلبی آزادسازی و حتی اثربخشی این ترکیبات گشادکننده عروقی کاهش می‌یابد. در نتیجه از دست رفتن فعالیت فاکتورهای گشادکننده عروقی، اثرات فاکتورهای تنگ کننده بر بدن غالب خواهد شد. علاوه بر این فاکتور دخیل دیگر احتباس سدیم می‌باشد. در نارسایی قلبی فعال شدن سیستم‌های نوروهورمونی منجر به احتباس سدیم و آب می‌گردد. این اختلال در موازنۀ حجم مایعات به دلیل اثرات مستقیم و غیرمستقیم سیستم رنین - آثربوتانسین صورت می‌گیرد. آثربوتانسین با انقباض آرتیولی موجب اختلال در عمل گلومرولی و توبولی گردیده و با بهم زدن موازنۀ فشارهای هیدرولیک و انکوتیک

فیزیولوژیک تضعیف خواهد گشت. در دراز مدت دیواره بطن نازک، نکروزه و دچار فیبروز می‌شود؛ تغییرات حاصل در بارورسپتورهای دهیزی موجب تضعیف اثر وقفه‌ای آن بر جریان سیستم سیپاتیک خواهد گشت؛ ذخائر پیتید ناتریورتیک دهیزی تهی خواهد گشت و میزان سنتز آن توسط دهیزها و در این زمان حتی توسط بطن‌ها دیگر کفاف نیاز را نخواهد داد. این تغییرات به منزله از دست رفت توانایی سیستم گردش خون در محدود نمودن فشار دیوار دهیزی و آزادسازی مواد متفاوض کننده عروقی می‌باشد. با پیشرفت دیلاتاسیون بطنی و تداوم تحریک سیستم سیپاتیک نارسا شدن قلب شروع می‌شود. بعد از این تغییر و تحولات در سیستم قلبی - عروقی به نحوی خواهد بود که وضعیت عملکرد قلب را بدتر و نارسایی را تشدید می‌نمایند به طور مثال قلب دیگر توانایی افزایش اثر اینوتروپ در پاسخ به افزایش حجم بطنی را نخواهد داشت؛ افزایش پیش‌بار موجب افزایش خون پمپ شونده از بطن نخواهد گشت؛ با تنظیم کاهشی گیرنده‌های β -آدرنرژیک در قلب و کوبیل نشدن این گیرنده‌ها با آنزیمهای درون سلولی (آدنیلات سیکلаз)، قلب توانایی خود جهت نشان دادن عکس العمل مناسب نسبت به کاتکل آمینها و اثرات اینوتروپ آنها را از دست می‌دهد، بطن توانایی خود برای افزایش فعالیت جهت مقابله با افزایش مقاومت (پس‌بار) را نیز از دست می‌دهد. بر عکس قلب سالم، قلب نارسا نسبت به افزایش پیش‌بار مقاوم در حالیکه نسبت به افزایش پس‌بار بسیار حساس می‌باشد. در نارسایی قلبی نه تنها حساسیت نسبت به تحریک گیرنده β -آدرنرژیک تضعیف شده است بلکه همزمان حساسیت نسبت به تحریک گیرنده‌های α -آدرنرژیک در عروق محیطی افزایش یافته است.

تغییرات حاصل در دراز مدت نه تنها منجر به تضعیف عملکردی قلب بلکه بتدربیج موجب نکروز سلولهای سالم میوکارد نیز خواهد گشت. در نتیجه عملکرد بطئی به طور روزافزونی کاهش یافته و به نارسایی ترمینال منجر خواهد گشت. البته چگونگی دقیق تداخل بین فاکتورهای همودینامیک و نوروهورمونی که منجر به پیشرفت بیماری می‌گردد هنوز ناشناخته‌اند. هر دو مکانیزم موجب افزایش فشار دیواره قلب و به دلیل تغییراتی در فیبرهای عضلانی، قلب چهار تغییر شکل ظاهری (remodelling) می‌شود. علاوه‌بر این دیلاتاسیون پیشرونده بطنی موجب کاهش حمایت از دریچه میترال و در نتیجه واپس زدن خون از این دریچه می‌گردد. افزایش حجم و فشار بر روی قلب نیز ممکن است از طریق بالا بردن مصرف انرژی و کاهش جریان خون ساب آندوکاردیال موجب بروز ایسکمی گردد. این مسئله به خصوص در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر مشهودتر می‌باشد. واکنش هیپرتروفیک قلب در پاسخ به استرس ممکن است نیاز به انرژی را افزایش و از طرف دیگر به علت ضخامت دیواره قلب دیفوژیون اکسیژن را کاهش دهد. علاوه‌بر این افزایش فعالیت سیستم‌های آدرنرژیک و رنین - آثربوتنسین ممکن است با اثرات نامطلوبی که بر روی الکتروفیزیولوژی قلب می‌گذارند موجب بروز آریتمی‌های کشنده شوند.

موجب افزایش احتباس سدیم در قسمت پروکسیمال توبولی می‌شود. از طرف دیگر با تحریک آزادسازی آلدوسترون نیز این اثر را تقویت می‌نماید. آثربوتنسین با تحریک مرکز تشنجی در مغز، مصرف مایعات را افزایش و با تحریک آزادسازی وازوپرسین از هیپوفیز، دفع آب از بدن را کاهش می‌دهد. در نتیجه این اثرات آثربوتنسین موجب احتباس آب در بدن می‌شود. تمامی این اثرات احتباس سدیم و آب با تحریک اعصاب سمهاتیک کلیوی (در مراحل اولیه نارسایی) و یا کاهش جریان خون کلیوی (در مراحل آخر نارسایی) تشدید می‌شوند.



دارو درمانی

با توضیحاتی که ارائه گردید متوجه این امر می‌شویم که بروز نارسائی مزمن قلب و پیشرفت آن در نتیجه یک تداخل پیچیده بین فاکتورهای نوروهورمونی و همودینامیک رخ می‌دهد تا صرفاً یک اختلال مکانیکی در عملکرد قلب. لذا هدف

نهایی در درمان این بیماران نه صرفاً بهبود عملکردی در سیستول بلکه باید متوجه اصلاح نمودن اختلالات پاتوفیزیولوژیک در سیستم گردش خون و در نتیجه بهبود نشانه‌ها و طولانی نمودن عمر بیمار باشد. در بیماران مبتلا به نقص عمل سیستولی بطن چپ، عمدۀ ترین خصوصیات پاتوفیزیولوژیک نارسائی قلب، افزایش فشار دیواره‌ای و افزایش فعالیت فاکتورهای نوروهورمونی می‌باشند. هر دو گروه فاکتورهای همودینامیک و نوروهورمونی در بروز نشانه‌ها و پیشرفت بیماری دخالت دارند. اقدامات درمانی بکار گرفته شده در جهت کاهش اثرات نامطلوب این فاکتورها تا حدودی و با درجات مختلف موثر واقع شده‌اند.

داروهای موثر در کاهش فشار دیواره بطنی

داروهای متعددی قادر به ایجاد فواید همودینامیک در نارسایی مزمن می‌باشند این داروها از طریق آتنا گونیزه نمودن سه فاکتور پاتوفیزیولوژیکی که در افزایش فشار دیواره بطنی دخالت دارند اثرات درمانی خود را اعمال می‌نمایند بدین صورت که دیورتیک‌ها جهت مقابله با احتباس سدیم، واژودیلاتورها جهت مقابله با تنگی عروق محیطی و داروهای اینتوتروپ مثبت جهت افزایش قدرت اقاضی بکار گرفته می‌شوند.

دیورتیک‌ها

دیورتیک‌ها از طریق وقفه باز جذب سدیم و کلر در نواحی خاص توبولهای کلیوی مشکل احتباس سدیم موجود در نارسایی را کاهش می‌دهند. در این زمینه تیازیدها و دیورتیک‌های نگهدارنده پتابسیم فقط به طور نسبتاً ضعیفی دفع سدیم را افزایش داده و زمانی

که عملکرد کلیوی مختل شود (GFR کمتر از ۳۰ میلی لیتر در دقیقه) این ترکیبات اثربخشی خود را از دست می‌دهند. برخلاف تیازیدها، دیورتیک‌های موثر بر لوب هنله نظیر فوروسیمید، اتاکرینیک اسید و بومتایند اثری به مراتب قویتر بر دفع سدیم داشته و تا زمانی که GFR به کمتر از ۵ میلی لیتر در دقیقه برسد نیز اثربخشی خود را حفظ می‌نمایند. بنابراین به دلیل اثربخشی بیشتر، دیورتیک‌های لوب در اینجا ترجیح داده می‌شوند. البته موقعی که نیاز به احتباس پتابسیم باشد می‌توان این ترکیبات راه بهمراه دیورتیک‌های نگهدارنده پتابسیم مصرف نمود. در بیماران مبتلا به احتقانهای ریوی یا محيطی، دیورتیک‌ها همواره اثرات مفید همودینامیک و نشانه‌ای خواهند داشت. این داروها به سرعت اختلال تنفسی و ادم را از بین برده و علاوه بر این اثر ناتری دیورتیک آنها ممکن است پاسخ‌دهی عروق محیطی به واژودیلاتورهای مستقیم و وقفه‌دهنده‌های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACEI)^۳ را افزایش دهد. بنابراین برای مدت طولانی، دیورتیک‌ها به عنوان پایه اصلی درمان نارسایی مزمن به شمار می‌آمدند. حال اینکه مطالعات بالینی کنترل شده نشان داده‌اند که این ترکیبات به تنهایی نمی‌توانند وضعیت بیماران را تثبیت نمایند. بسیاری از بیمارانی که در ابتدا با مصرف دیورتیک به تنهایی به خوبی تحت کنترل در آمده بودند، بعداً در دراز مدت چهار نشانه‌های وخیم بالینی ناشی از پیشرفت بیماری می‌شوند. علاوه بر این مصرف دیورتیک با خطر تخلیه ذخائر الکترولیتی (پتابسیم و منیزیم) و آماده شدن زمینه برای آریتمی‌های مرگ‌آور بطنی نیز همراه می‌باشد. اثربخشی محدود و عوارض بالقوه سمی دیورتیک‌ها ظاهراً مربوط به فعل شدن سیستم رینین آنژیوتانسین می‌باشد. در نارسایی

**■ نتایج بدست آمده از مطالعات بالینی
دلالت براین دارند که نارسائی مزمن، یک
اختلال در هر دو سیستم همودینامیکی و
نوروهورمونی می باشد.**

که عمدتاً بر شریانهای محیطی موثرند نظیر هیدرالازین، مینوکسیدیل و مسددهای کانال کلسیم و سوم داروهایی که هم بر شریانها و هم بر وریدها موثر می باشند نظیر فلوسکوینان (Flosequinan). بسیاری از واژودیلاتورها دارای اثرات اینوتrop نیز می باشند مثلاً بعد از مصرف هیدرالازین و فلوسکوینان قدرت انقباضی افزایش و بعد از مصرف مسددهای کانال کلسیم قدرت انقباضی ضعیف می شود. البته به نظر نمی رسد که این اثرات از نظر بالینی حائز اهمیت باشند. هرچند در کوتاه مدت واژودیلاتورها اثرات همودینامیکی مفیدی دارند ولی بسیاری از این داروها (نظیر نیتراتها و هیدرالازین) در دراز مدت اثربخشی محدودی را نشان داده اند. این مسئله احتمالاً مربوط به بروز تحمل نسبت به اثرات گشادکنندگی این داروها در دراز مدت می باشد. علاوه بر این در بیماران مبتلا به نارسایی، بعضی از واژودیلاتورهای مستقیم ممکن است عوارض ناخواسته ای را موجب شوند. مطالعات کنترل شده نشان داده اند که بیماران تحت درمان با مینوکسیدیل یا مسددهای کانال کلسیم (وراپامیل، نیفتیزین یا دیلتیازم) در زمینه و خامت نارسایی و مرگ قلبی - عروقی از خطر بیشتری برخوردارند.

همچون دیورتیکها، اثربخشی محدود و سمیت بالقوه واژودیلاتورهای مستقیم احتمالاً مربوط به فعال شدن سیستم های نوروهورمونی بدن می باشد. نیتراتها و

قلب مصرف دیورتیک یکی از علل اصلی افزایش فعالیت رینین پلاسمایی بوده و آنزیوتانسین موجب کاهش اثرات همودینامیک و تقویت اثر دافع پتابسیم این داروها می شود. بنابراین جهت جلوگیری از وخیم تر شدن وضعیت بیمار و همینطور کاهش عوارض متابولیک دیورتیکها، می توان به طور همزمان از داروهای وقفه دهنده آنزیم تبدیل کننده (ACEI) استفاده نمود. این مشاهدات حکایت از آن دارند که اثربخشی و امن بودن مصرف دیورتیکها در نارسایی قلب محدود است زیرا از یک طرف فشار بر دیواره قلب را کاهش می دهند ولی از طرف دیگر سبب تشدید تحریک نوروهورمونی می گردند. این مسئله باعث گردیده تا اقداماتی در جهت تهیه داروهای دیورتیک موثرتر با اثرات نوروهورمونی مناسب ترکیبات وقفه دهنده آتریوپیتیاز می باشد. این آنزیم مسئول تجزیه پتیدناتری یورتیک دهیزی بوده و در نتیجه وقفه آن موجب افزایش غلظت در گرش ANP یعنی دیورتیک طبیعی بدن می گردد. وقفه دهنده های ANP علاوه بر ایجاد دیورز موجب کاهش غلظت رین نیز می شوند. مطالعه اثرات دراز مدت این داروها در نارسایی قلب هم اکنون تحت بررسی می باشد.

واژودیلاتورهای مستقیم

واژودیلاتورها از طریق شل نمودن عضلات صاف عروقی در نواحی خاص از گردش خون محیطی می توانند تنگی عروق محیطی موجود در نارسایی را تخفیف دهند. واژودیلاتورهای مستقیم قابل استفاده از طریق خوارکی را براساس محل اثر به سه گروه تقسیم بندی نموده اند؛ اول داروهایی که عمدتاً بر وریدهای محیطی موثرند نظیر نیتراتها، دوم داروهای

موجب تقویت قدرت انقباضی می‌شوند نظریه دیگوکسین.

از این دو گروه، ظاهراً داروهای گروه اول اثر قویتری در کاهش فشار دیواره قلب دارند، که علت این امر دara بودن اثر گشادکننده عروقی این ترکیبات می‌باشد. علاوه بر این در سلولهای میوکارد قلب نارسا ظاهرآ تولید AMP حلقوی کمتر از حد طبیعی می‌باشد که شاید این مسئله یکی از دلایل نقصان قدرت انقباضی باشد. داروهای افزاینده AMP حلقوی این نقص را نیز اصلاح می‌نمایند. البته مطالعات انجام گرفته نشان داده‌اند که برخلاف انتظارات اولیه، این ترکیبات نه تنها موجب بهبود نشانه‌ها و افزایش تحمل نیز به فعالیت فیزیکی نمی‌شوند بلکه در درازمدت میزان مرگ و میر را نیز افزایش می‌دهند. برخلاف این، بکارگیری گلیکوزیدهای دیئریتال در نارسایی قلب همواره با فواید درمانی مستمر همراه می‌باشد. درمان دراز مدت با دیگوکسین موجب کاهش نشانه‌ها، طولانی شدن تحمل نسبت به فعالیت فیزیکی و کاهش روند بیماری می‌گردد. سوال مهم اینست که چرا تابلوی درمانی دیگوکسین اینقدر متفاوت از داروهای گروه اول یعنی افزایش دهنده‌های AMP حلقوی می‌باشد. دیگوکسین برخلاف اینوتروپهای مثبت وابسته به AMP حلقوی، فعالیت هر دو سیستم سمپاتیک و رنین - آژیوتانسین را کاهش می‌دهد. این اثر غیروابسته به اثرات همودینامیک دیگوکسین بوده و به توانایی دارو جهت اصلاح عمل بارورسپتورها و در نتیجه برقراری مجدد اثر مهاری بارورسپتورهای قلبی بر جریان سمپاتیک مرکزی مربوط می‌باشد. برخلاف دیگوکسین، وقفه‌دهنده‌های فسفودی استراز سبب تقویت اثر سمپاتیک بر روی قلب می‌شوند. بنابراین در اینجا نیز تفاوت بین داروهای مختلف به

هیدرالازین موجب فعال شدن سیستمهای سمپاتیک و رنین - آژیوتانسین گردیده که در نتیجه اثرات همودینامیک دارو تضعیف و نسبت به آن تحمل بروز می‌نماید. این مسئله در مورد مسددهای کانال کلسیم نیز گزارش شده است.

جهت برطرف نمودن این مشکل، داروهای واژودیلاتور با اثرات نوروهورمونی مناسب تحت بررسی می‌باشند. فلوسکوینان دارای اثرات گشادکننده بر هر دو وریدها و شریانها بوده و از طرف دیگر جریان عصبی سمپاتیک به قلب را نیز کاهش می‌دهد. آملودپین (Amlodipine) و فلودپین (Felodipine) نیز دو داروی جدید از گروه مسددهای کانال کلسیم هستند که برخلاف دیگر مسددهای کانال کلسیم نه تنها فعالیت سمپاتیک را افزایش نداده بلکه آنرا کاهش نیز می‌دهند. در بیماران مبتلا به نارسائی قلب، این ترکیبات موجب بهبود نشانه‌ها و افزایش تحمل نسبت به فعالیت گشته‌اند. در حال حاضر اثرات دراز مدت این داروها تحت بررسی می‌باشد.

داروهای اینوتروپ مثبت:

داروهای اینوتروپ مثبت از طریق افزایش قدرت انقباضی موجب کاهش فشار بر دیواره قلب می‌شوند. این داروها را به دو گروه عمده تقسیم‌بندی می‌نمایند:
۱- آنهایی که از طریق افزایش AMP حلقوی درون سلولی موجب افزایش قدرت انقباضی می‌شوند نظیر آگونیستهای β - آدرنرژیک (تحریک سترز AMP حلقوی) و یا وقفه‌دهنده‌های آنزیم فسفودی استراز (وقفه متابولیزم AMP) مثل آمرینون (Amrinone) یا میلرینون (Milrinone).
۲- داروهایی که از طریق مکانیزم‌های غیروابسته به AMP حلقوی (مثلاً وقفه $\text{Na}^+ \cdot \text{K}^+$ -ATPase)

چگونگی تأثیر بر تغییرات نوروهورمونی مربوط می‌گردد.

داروهای کاهش دهنده فعالیت نوروهورمونی
در اینجا دو گروه دارویی موجود و قابل استفاده می‌باشد:

- ۱ - داروهای وقفه‌دهنده آنزیم تبدیل کننده آنتیوتانسین
- ۲ - داروهای مسدودگیرنده‌های β -آدرنرژیک

داروهای وقفه دهنده آنزیم تبدیل کننده آنتیوتانسین

چندین مطالعه کنترل شده بالینی نشان داده‌اند که این داروها اثرات درمانی مستمری در نارسایی مزمن قلب دارند. اثرات همودینامیک این داروها در دراز مدت مناسبتر از داروهای دیگر بوده و احتمال بروز تحمل نسبت به اثرات درمانی دارو نیز بسیار پائین می‌باشد. علاوه‌بر این تأثیر این داروها در جهت کاهش نشانه‌ها نیز بهتر از اثر واژودیلاتورها بوده به نحوی که اختلال تنفسی تسکین یافته، تحمل نسبت به فعالیت فیزیکی افزایش یافته و خطر و خیم‌تر شدن بیماری نیز کمتر می‌شود. مهمتر از همه، این داروها طول عمر بیمار را افزایش می‌دهند و در این زمینه اثر داروهای ACEI بیشتر از سایر داروهای مربوطه می‌باشد.

این فواید همودینامیک، نشانه‌ای و پروگنوستیک را می‌توان در انواع بیماران با نشانه‌های ملایم، میانه و شدید مشاهده نمود. چرا باید این داروها چنین اثرات برجسته و بارزی داشته باشند؟ جواب این سوال را می‌توان در اثرات دوگانه این داروها یافت بدان معنا که بر هر دو سیستم همودینامیکی و نوروهورمونی موثر می‌باشند. این داروها دیلاتاسیون پیشرونده بطنی که

بعد از آنفارکتوس میوکارد حاد پدید می‌آید را گفته نموده و در نتیجه از بروز تغییرات ساختمانی ناشی از فشار مستمر بر دیواره بطنی ممانعت می‌کنند. داروهای وقفه‌دهنده آنزیم تبدیل کننده آنتیوتانسین همچنین موجب کاهش اثرات سمی آنتیوتانسین به سلوهای میوکارد گردیده و از نکروز سلولی و فیبروز و پیشرفت بیماری جلوگیری می‌نمایند. کدام یک از این دو مکانیزم در کلینیک اهمیت بیشتری دارد؟ براساس مدارک موجود به نظر می‌رسد که فواید درمانی این داروهای عمدها مربوطه به اثرات نوروهورمونی آنها می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند در بیمارانی که با فعالیت بالای نوروهورمونی مواجه بوده‌اند این داروها باعث کاهش مرگ گردیده‌اند. علاوه‌بر این در مقایسه با واژودیلاتورها که اثرات همودینامیک قویتر دارند، وقفه‌دهنده‌های ACE اثر بیشتری در کاهش میزان مرگ داشته‌اند.

یکی از عوارض جانبی شایع وقفه‌دهنده‌های ACE تجمع کینین‌ها در بدن می‌باشد که منجر به بروز عوارضی چون سرفه و آثیرو ادم می‌گردد. دلیل بروز این عارضه تجمع بیش از اندازه کینین در نتیجه عدم تجزیه آن توسط ACE می‌باشد. به عبارت دیگر کینین در بدن پایید توسط آنزیم ACE تجزیه گردد ولذا وقفه ACE موجب عدم تجزیه آن خواهد گشت.

آتناگونیستهای β -آدرنرژیک

از جاییکه سیستم عصبی سمهاتیک یک جزء مهم از سیستم نوروهورمونی می‌باشد لذا جلوگیری از بروز اثرات تحریکی این سیستم باید در درمان نارسایی قلب موثر واقع شود. در این رابطه داروهای مختلفی مورد آزمایش قرار گرفته‌اند. انسداد گیرنده α_1 آدرنرژیک توسط پرازوسین در حالیکه در کوتاه مدت

نوروهورمونی اثرات مفید درمانی را در نارسایی مزمن قلب سبب گردد (نظیر وقفه‌دهنده‌های ACE). این داروها موجب بهبود نشانه‌ها و طولانی شدن عمر بیمار می‌شوند.

به طور کلی نتایج موجود دلالت بر موثر بودن وقفه‌دهنده‌های ACE در نارسایی قلب با درجات مختلف بیماری دارند. در بیماران مبتلا به نقص عملکردی بطن و بدون نشانه‌های ظاهری، این داروها بروز نارسایی را به تأخیر می‌اندازند. در بیمارانی که چgar احتقان ریوی یا محيطی نیز هستند، وقفه‌دهنده‌های ACE ضمن تقویت اثرات بالینی دیورتیک‌ها، عوارض جانبی آنها را نیز محدود می‌نمایند و این فواید درمانی سبب کاهش مرگ و میر در بیماران می‌شود. در صورتی که بعد از بکارگیری رژیم ترکیبی دیورتیک و وقفه‌دهنده ACE هنوز نشانه‌ها باقی باشند می‌توان از دیژیتال استفاده نمود. علاوه‌بر این در آینده ممکن است داروهایی با فواید درمانی بهتر را نیز در اختیار داشته باشیم.

پاورقی:

1- ANP = Atrial Natriuretic Peptide

2- EDRF = Endothelium Derived Relaxing Factor

3- ACEI = Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor

ماخذ:

1- Packer, M.: Pathophysiology of chronic heart failure. *Lancet*, 340: 88-91, 1992.

2- Packer, M.: Treatment of Chronic heart failure. *Lancet*, 340: 92-95, 1992.

3- Wilson, P.A.: Advances in the treatment of chronic heart heart failure. *BMJ*, 304: 1069-1070, 1992.

دارای اثرات هموдинامیکی مفیدی است لیکن در دراز مدت احتمالاً به علت تحریک سیستم رنین - آثریوتانسین، اثرات مفیدی بر نشانه‌ها، تحمل فعالیت فیزیکی یا survival ندارد. هرچند مسددهای گیرنده β آدرنرژیک نظر پروپرانالول و متیپرول اثراتی مفید بر نشانه‌های موجود در بیماران مبتلا به Idiopathic dilated cardiomyopathy و بر survival بیماران مبتلا به نارسایی قلب، ثانویه به بیماری ایسکمیک دارند اما استفاده از این داروها خطر و خامت نارسایی را به طور چشمگیری (۵ تا ۲۰ درصد) افزایش می‌دهد. این مسئله به دلیل اثرات اینتوتروپ منفی داروهای مسدد گیرنده β می‌باشد. جهت رفع این مشکل، وقفه‌دهنده‌های سمپاتیک با اثرات هموдинامیک و نوروهورمونی مناسب ساخته شده و در مراحل ارزیابی می‌باشند. در میان این داروها می‌توان به کارودیلول (carvedilol) اشاره کرد که علاوه‌بر انسداد گیرنده β ، گیرنده α_1 را نیز مسدود نموده و لذا دارای اثرات گشادکننده‌گی عروقی نیز می‌باشد.

نتیجه گیری

نتایج بدست آمده از مطالعات بالینی دلالت براین دارند که نارسایی مزمن یک اختلال در هر دو سیستم هموдинامیک و نوروهورمونی می‌باشد. داروهایی که اثرات هموдинامیک مفید دارند ولی موجب تحریک سیستم نوروهورمونی می‌شوند نمی‌توانند به طور مستمر موثر و مفید واقع شوند. از طرف دیگر داروهایی که سیستم نوروهورمونی را مختل می‌نمایند ولی علاوه‌بر آن اثر تضعیفی بر روی میوکارد دارند (نظیر آتناگونیستهای β) نیز به خوبی در دراز مدت قابل تحمل نیستند. بنابراین داروی مناسب دارویی خواهد بود که با تأثیرگذاری بر هر دو سیستم هموдинامیکی و