

فارماکولوژی دستگاه قلبی و عروقی

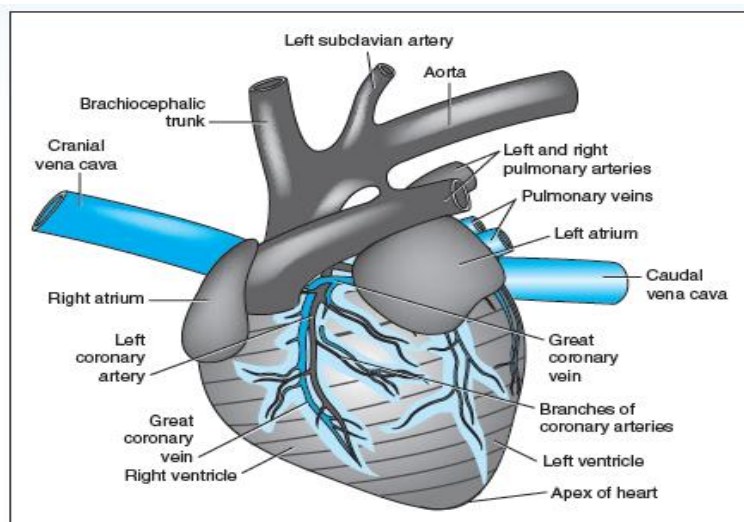


Figure 8-1 External heart structures.

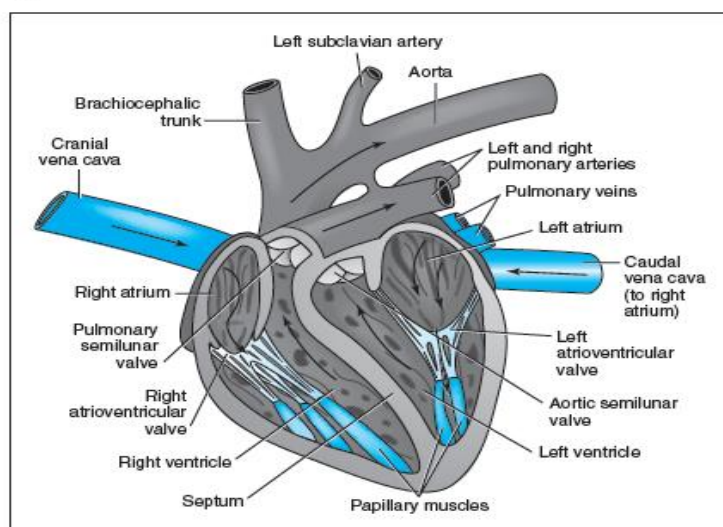


Figure 8-2 Internal heart structures.

فارماکولوژی سیستم قلبی عروقی در دامپزشکی محدود است به درمان نارسایی قلبی و آریتمی های قلبی چرا که بیماری های قلبی در حیوانات مکانیسم های پیچیده و گاهی غیر قابل درک دارد؛ از علل آن می توان به موارد زیر اشاره کرد:

1. تنوع گونه ایی
2. ایجاد تداخلات دارویی در مصرف همزمان چند دارو با هم
3. مهمترین علت مقرون به صرفه نبودن و محدود بودن به حیوانات خانگی و اسب است
4. خود اختلالات قلبی روی فارماکوکینتیک داروها تأثیر می گذارد

بنا به دلایل فوق، درمان بیماری های قلبی و عروقی در دامپزشکی محدود به نارسایی قلبی و آریتمی های قلبی در اسب و حیوانات خانگی است.

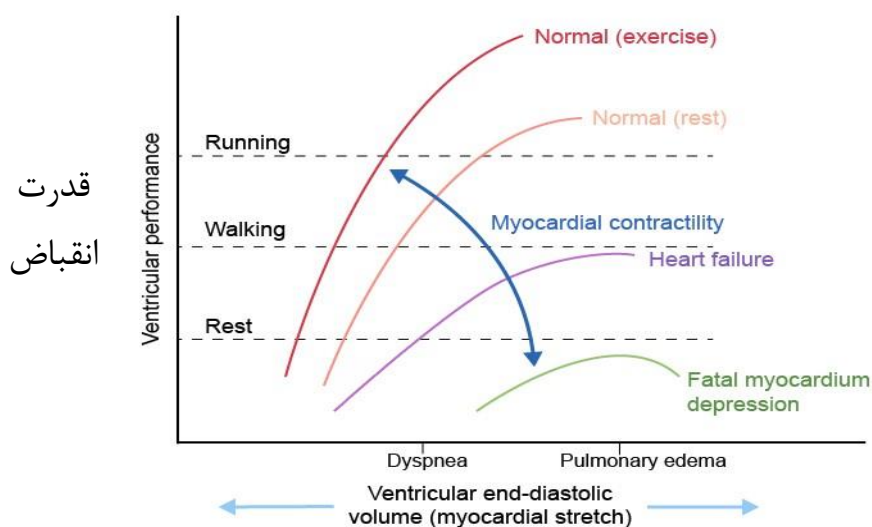
فعالیت طبیعی قلب در پستانداران از دو راه تنظیم می شود:

1. تنظیم ذاتی

2. تنظیم توسط اعصاب سیستم سمپاتیک و پاراسمپاتیک

در تنظیم ذاتی؛ عضله قلب با تغییر طول عضله می تواند انقباضات خود را تنظیم کند. به عبارت دیگر در انتهای دیاستول وقتی که خون در قلب جمع می شود و بطن ها متسع می شوند، چند لحظه بعد قلب متسع شده یا عضله متسع شده دچار انقباض می شود و خون را از طریق سرخرگ ها وارد بدن می کند. این تنظیم ذاتی اولین بار توسط فرانک- استارلینگ مطرح شد و منحنی را بیان کردند که این نمودار به نمودار فرانک استارلینگ مشهور است. نمودار فرانک استارلینگ بر اساس قدرت انقباضی و طول رشته میوکارد در انتهای دیاستول رسم می شود. نمودار به صورت سهمی است و نشان می دهد هر چقدر طول رشته میوکارد در انتهای دیاستول بیشتر شود قدرت انقباضی هم افزایش پیدا می کند اما یک حداکثری وجود دارد و به همین دلیل در آخر به صورت خط مستقیم است. در قلبی که دچار نارسایی شده به دلیل شل شدن رشته های میوکارد قدرت انقباضی هم کاهش پیدا می کند.

Frank-Starling Relationship



طول رشته میوکارد در انتهای دیاستول

تنظیم دوم توسط سیستم عصبی سمپاتیک و پاراسمپاتیک می باشد. در سیستم سمپاتیک از طریق گیرنده های α_1 (موجب افزایش فشار خون)، α_2 (افزایش تعداد و قدرت الکتریکی قلب)، β_2 (مسئول گشاد کردن عروق کرونر و عروق اسکلتی) است، بر عکس در سیستم پاراسمپاتیک که سیستم استراحت و ذخیره است، گیرنده موسکارینی (M) موجب کاهش تعداد و کاهش قدرت و سرعت هدایت الکتریکی می شود. در عروق از آندوتلیوم NO آزاد می شود و در نتیجه موجب گشاد شدن عروق و افت فشار خون می شود.

امواج دپولاریزان:

توسط الکتروکاردیوگرام ثبت می شود و به طور خلاصه ECG گفته می شود و از موج P، کمپلکس QRS و موج T تشکیل شده است. در امواج دپولاریزاسیون، بر آمدگی کوچکی است که حاصل از دپولاریزاسیون یا انقباض دهلیزها است. کمپلکس QRS در اثر دپولاریزاسیون یا انقباض بطن ها و موج T در اثر رپولاریزاسیون و شل شدن بطن ها و تدارک برای دپولاریزاسیون بعدی ایجاد می شود. فاصله کوتاهی که بین موج P و کمپلکس QRS وجود دارد به دلیل تأخیری است که در انقباض گره دهلیزی AV ایجاد می شود.

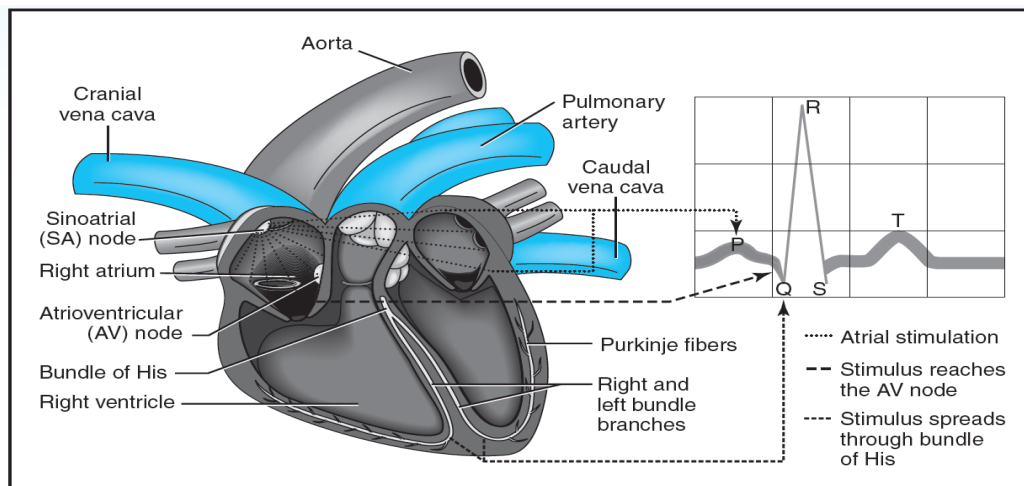


Figure 8-3 Conduction systems of the heart.

هر گونه تغییر در ECG بیماری به حساب می آید و آریتمی قلبی (خارج شدن قلب از ریتم طبیعی خود) می باشد. در سگ ها آریتمی سینوسی و پیش آهنگ سرگردان طبیعی است، در صورتی که هر دو تا مورد در انسان بیماری است. در آریتمی سینوسی با عمل دم تعداد ضربان قلب افزایش می یابد و با عمل بازدم تعداد کاهش می یابد. در سگ به دلیل فشاری که روی

عصب واگ است، پیش آهنگ سرگردان در سگ های بزرگ جثه وجود دارد (فاصله و اندازه موج P متفاوت است).

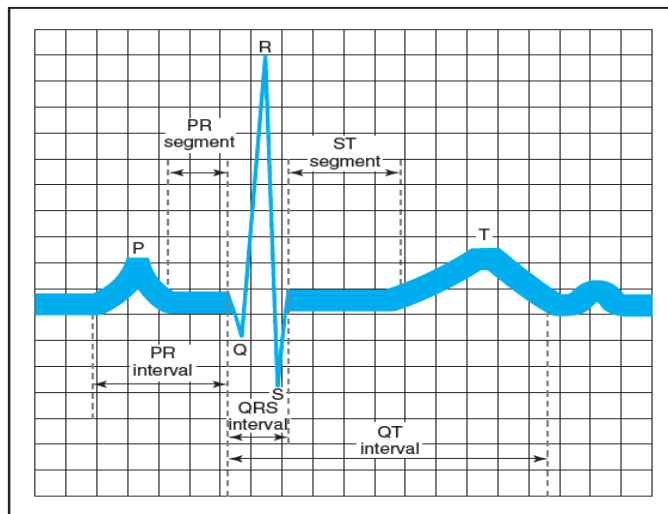


Figure 8-4 Anatomy of an electrocardiogram. The first deflection, the P wave, represents excitation (depolarization) of the atria. The PR interval represents conduction through the atrioventricular valve. The QRS complex results from excitation of the ventricles. The QT interval represents ventricular depolarization and repolarization. The ST segment represents the end of ventricular depolarization to the onset of ventricular repolarization. The T wave results from recovery (repolarization) of the ventricles.

در عمل دیپولاریزاسیون با ورود یون سدیم به داخل سلول، بار مثبت سلول افزایش پیدا می کند. در عمل ریپولاریزاسیون پتاسیم از سلول خارج می شود و در استراحت توسط پمپ سدیم پتاسیم ATP آژ، جای سدیم و پتاسیم با هم عوض می شود. حالت استراحت یعنی سدیم بیرون زیاد و پتاسیم داخل زیاد است.

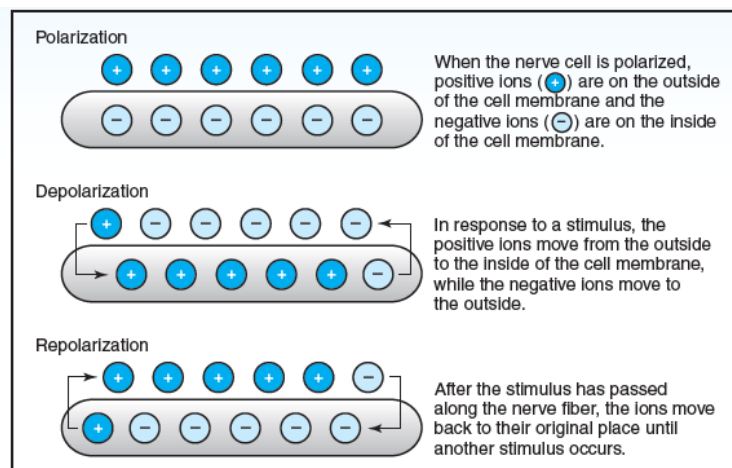


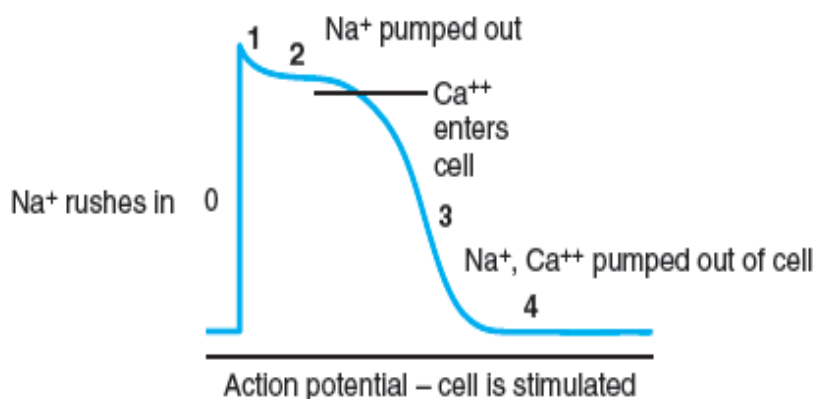
Figure 8-12 Polarization, depolarization, and repolarization.

تفاوت نورون و سلول های عضله قلبی:

1. در نورون ها توالی دیپولاریزاسیون و ریپولاریزاسیون سریع است

2. در سلول های عضله قلب بین دپولاریزاسیون و رپولاریزاسیون کفه وجود دارد ولی در نوروں ها وجود ندارد

علت وجود کفه ورود کلسیم و سدیم از طریق کانال های آهسته کلسیمی و سدیمی است. اگر نمودار تغییر بار الکتریکی قلب را بر اساس میلی ولت هنگام دپولاریزاسیون و رپولاریزاسیون رسم کنیم به این صورت خواهد بود.



فاز 0: یعنی ورود سدیم یا دپولاریزاسیون که موجب افزایش بار مثبت می شود.

فازهای 1 و 2 و 3: خروج پتاسیم یا رپولاریزاسیون + ورود کلسیم در فاز 2 (مهم).

فاز 4: مرحله استراحت که در فاز 4 پمپ سدیم پتاسیم ATP آف فعال می شود و جای سدیم و پتاسیم را با هم عوض می کند.

در جاهایی که نیاز است دپولاریزاسیون سریع باشد، فاز 2 کوتاه و شیب فاز 4 بیشتر است.

کلسیم مورد نیاز برای انقباض عضله قلب از 3 راه تأمین می شود:

1. بخش اعظم که حدود 99٪ است از کلسیم ذخیره ای موجود در شبکه اندوپلاسیک تأمین می شود

2. مقدار کمی کلسیم (کمتر از 1 درصد) در مرحله کفه (فاز 2) از طریق کانال های آهسته کلسیمی وارد می شود

3. مقدار کمی کلسیم از مایع خارج سلولی توسط پمپ کلسیم سدیم ATP آف تأمین می شود که دو یون سدیم را با یک کلسیم معاوضه می کند

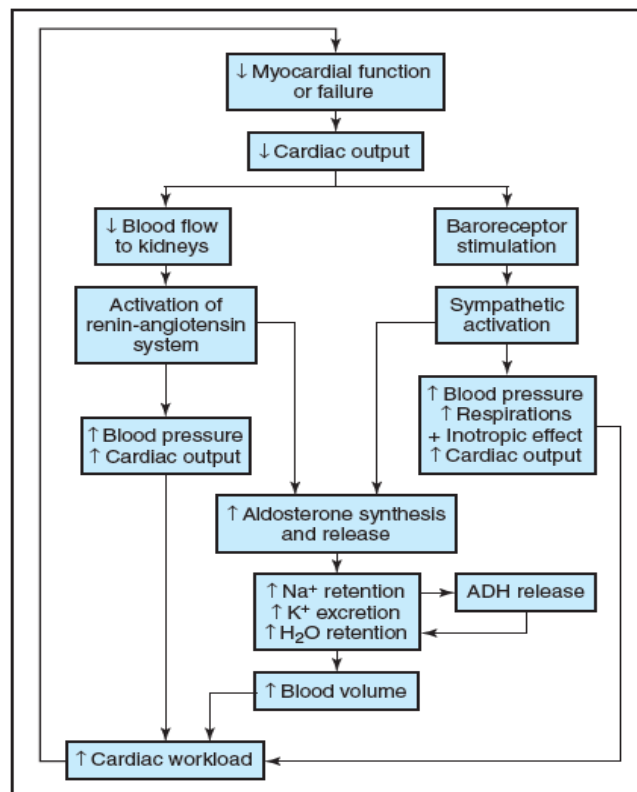


Figure 8-10 Compensatory mechanisms in CHF which lead to increased cardiac workload and further CHF.

نارسایی احتقانی قلب یعنی اینکه عضله قلب در تأمین نیاز خود و تأمین نیاز بدن دچار مشکل شده است. احتقانی یعنی جمع شدن مایعات قلب در اثر نارسایی قدرت انقباضی اش کاهش پیدا می کند. این کاهش قدرت منجر می شود تا بدن یکسری راه حل های فیزیولوژیک و پاتولوژیک را برای جبران نارسایی فعال کند؛ چون در نارسایی فشار خون کاهش پیدا می کند، بارورسپتورها در قوس آئورت و سینوس کاروتید تحریک می شوند و با فعال شدن سیستم سمپاتیک تعداد ضربان قلب و فشار خون افزایش پیدا می کند. در اثر انقباض عروق پیش بار و پس بار قلبی افزایش پیدا می کند. زمانی که قلب می خواهد پر شود چون فشار خون وریدی افزایش پیدا می کند، فشاری به قلب وارد می شود که اصطلاحاً به آن پیش بار می گویند. بعد از اینکه قلب پر شد، وقتی می خواهد پمپ کند سرخرگ ها در مقابل خروج خون مقاومت می کنند. این مقاومت فشاری به قلب وارد می کند که اصطلاحاً پس بار قلبی می گویند.

ابتدا این راه حل به نفع بدن است ولی به دلیل فشاری که به قلب وارد می شود قلب دچار هایپرتروفی می شود و حجم عضله اش افزایش پیدا می کند. با افزایش عضله، حفره داخلی

قلب کوچک می شود و نیاز قلب به اکسیژن افزایش پیدا می کند. به دلیل این که تعداد ضربان قلب افزایش پیدا می کند، از دیاستول کم و به سیستول اضافه می شود و از آنجایی که خونرسانی به خود قلب در دیاستول است، خون کمتری به خود عضله قلب می رسد و قلب دوباره دچار نارسایی می شود. چون حجم عضله زیاد شده است، حفره داخلی کوچک و برون ده و فشار خون به مرور زمان کاهش پیدا می کند؛ در نتیجه خون رسانی به کلیه کاهش پیدا کرده و این امر موجب آزادسازی رنین از کلیه ها می شود. رنین، آنژیوتانسین موجود در پلاسما را تبدیل به Ag I می کند و آنژیوتانسین I توسط آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) تبدیل به Ag II می شود که یک ماده فعال و دارای نقش انقباضی روی عروق است که این نقش حدود 40 برابر آدرنالین است؛ در نتیجه موجب افزایش پیش بار و پس بار (-after load preload) می شود. از طرف دیگر Ag II موجب آزاد شدن ADH از هیپوفیز خلفی می شود. ADH یا وازوپرسین با هورمون ضد ادراری موجب انقباض عروق و افزایش آب بدن می شود. مرکز تشنگی تحریک می شود و جذب آب بدن از روده افزایش پیدا می کند و موجب آزادسازی آلدسترون از غده فوق کلیه و در نتیجه احتباس آب و نمک می شود. همه این عوامل باعث می شوند که حجم خون به شدت افزایش پیدا کند. سپس پیش بار و پس بار قلبی افزایش پیدا می کند. در اوایل این تغییرات تا حدودی کارساز هستند ولی با گذشت زمان عضله قلب شل و بزرگ می شود و قدرت انقباضی اش را از دست می دهد. مایعات و پلاسما از عروق به محوطه بطنی پس می زنند و موجب ایجاد آسیت و ادم می شوند. با وجود چنین حالاتی علایم زیر دیده می شود:

ضعف و بی حالی ، ناتوانی ، ادم در قسمت های مختلف بدن ، تنفس با دهان باز، اسهال، تنگی نفس، گوشه گیری، نارسایی کبدی، کلیوی و ریوی که اصطلاحاً می گویند شخص دارد در آب بدن خودش خفه می شود. برای چنین شخصی بایستی سریعاً درمان صورت گیرد. برای درمان از چند دسته ی دارویی می توان استفاده کرد:

1. داروهای تقویت کننده قلب
2. مدرها
3. گشاد کننده های عروق
4. مهار کننده های سیستم رنین آنژیوتانسین آلدسترون

که همه این داروها باعث اصلاح منحنی فرانک - استارلینگ و کاهش بار قلب می شود.

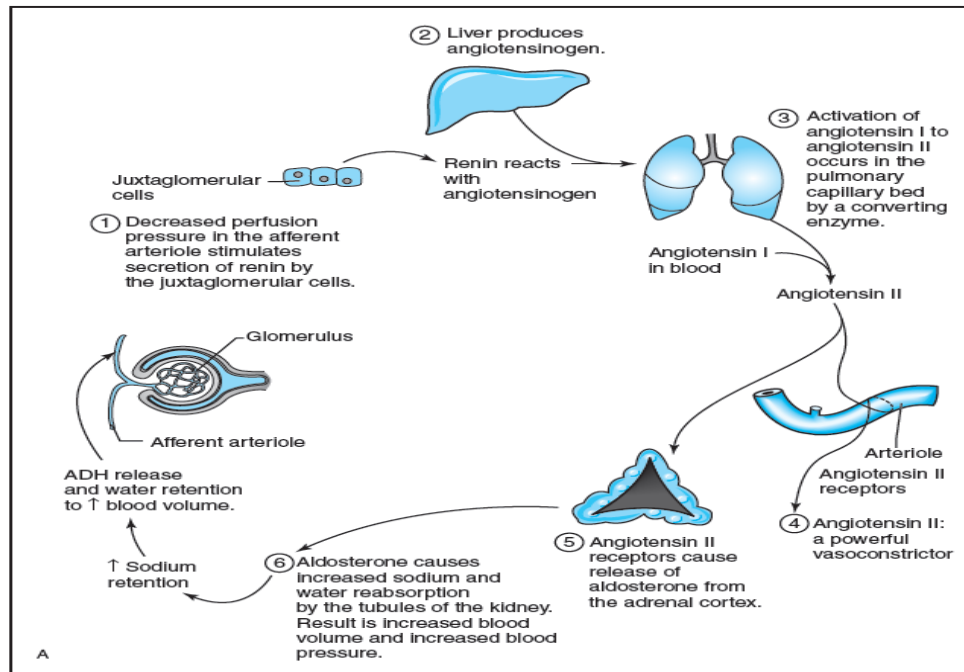


Figure 8-7 (A) The renin-angiotensin system.

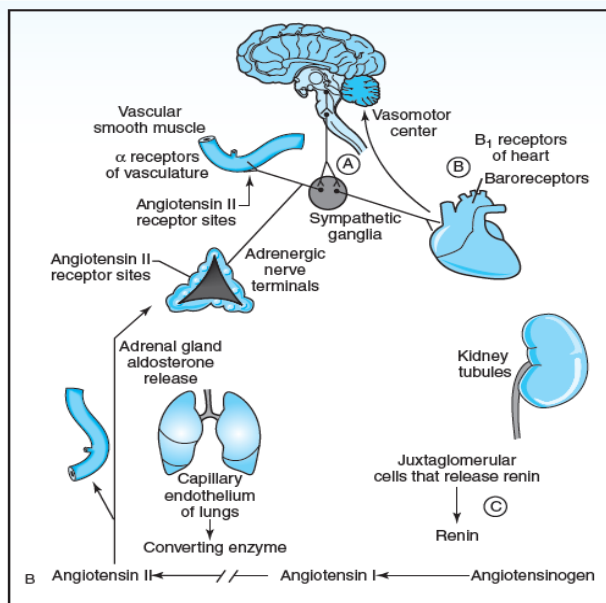


Figure 8-7 (Continued) (B) Control of blood pressure. (A) The sympathetic nervous system controls blood pressure through α receptors. When α receptors present on arterioles are activated, they constrict, which increases peripheral resistance and blood pressure. (B) The vasomotor center in the brain responds to stimuli from aortic baroreceptors to cause vasodilation if blood pressure is high or vasoconstriction if blood pressure is low. (C) The kidneys release renin to activate the renin-angiotensin system, causing vasoconstriction and increased blood volume.

داروهای مقوی قلب با داروهای اینوتروپ مثبت:

از این ترکیبات در درمان نارسایی احتقانی قلب برای افزایش قدرت انقباضی قلب استفاده می کنند شامل کاتیکول آمین ها، گلیکوزیدهای قلبی و مهار کننده های فسفو دی استراز.

الف) کاتیکول آمین ها:

کاتیکول آمین ها داروهای آدرنرژیک یا مقلد سیاتیک اند مثل اپی نفرین، نور اپی نفرین، ایزوپروترنول، دوپامین و دوبوتامین. مصرف این داروها محدود به درمان نارسایی حاد قلب است که به صورت انفوزیون داخل وریدی یا داخل قلبی تزریق می شوند، علت آن هم این است که چون هم تعداد ضربان و هم فشار خون بالاست، بعد از مصرف مکرر باعث ایجاد پدیده تنظیم کاهنده یا down regulation می شود.

ب) مهار کننده های فسفو دی استراز:

مهار کننده های فسفو دی استراز با مشتقات گزانتین ترکیبات متنوعی اند مثل کافئین، تئوفیلین، تئوبرومین و این ترکیبات همه ی فسفو دی استرازها را مهار می کنند اما چون در قلب فسفولیپاز دی استراز (PDE_3) غالب است، داروهایی مناسب برای مهار آن وجود دارد شامل آمترینون و میلرینون. تمایل این دو دارو به PDE_3 بیشتر است. این ترکیبات معایب و محاسنی دارند. حسنشان این است که خاصیت مدری دارند، مرکز تنفس را تحریک می کنند، اثر گشاد کنندگی روی برونش ها دارند و باعث بهبود عملکرد عضلات تنفسی می شوند ولی از معایب آنها می توان به افزایش تلفات، اختلالات گوارشی و ترومبوسیتمی (افزایش پلاکت) اشاره کرد. به همین دلیل داروهای مناسبی برای طولانی مدت نیستند.

ج) گلیکوزیدهای قلبی:

مناسب ترین داروها برای مصرف طولانی مدت هستند، مانند دیگوکسین و دیژیتوکسین. استروئید های قلبی یا گلیکوزیدهای قلبی یا گلیکوزیدهای دیجیتالی، داروهای انتخابی برای ایجاد اینوتروپ مثبت در قلب هستند و مشتقات گروهی از گیاهان وابسته به خانواده انگستانه یا دیجیتال هستند. یکی از این گیاهان دیجیتالیسیم پورپورا است که اصطلاحاً گل انگستانه پشم دار می باشد که حاوی دیگوکسین و دیژیتوکسین می باشد. علت اینکه به این ترکیبات اسامی مختلفی می گویند، این است که در ساختمان این ها حلقه لاکتون + استروئید با یک پل اکسیژن متصل شده به قند ویژه ی digitoxose وجود دارد. به مجموعه حلقه لاکتون و استروئید genin یا Aglycon گفته می شود که این قسمت مسئول فارماکودینامیکس دارو میباشد و قند ویژه دیجیتو کسوز مسئول فارماکوکینتیک دارو است.