

الأدوية المؤثرة على قوة تقلص القلب Anti-arrhythmic drugs

Contents

3 الآلية الفيزيولوجية الطبيعية لتقلص القلب:
4 الآليات التي تنظم تقلص العضلة القلبية
4 1. النواقل الغشائية (المضخات)
4 2. تخزين الكالسيوم وتحرره:
5 3. حساسية بروتينات التقلص ل Ca^{2+}
5 4. العوامل العصبية الهرمونية
5 الحالات المرضية
5 الأدوية المستخدمة في المعالجة
5 الغليكوزيدات القلبية Cardiac Glycosides
6 Digoxin
6 الحركية الدوائية لديجوكسين
6 الاحتياطات
7 سمية ديغوكسين:
7 ديجيتوكسين
7 مقلدات β
8 مثبطات فوسفودي استراز PDE
9 الأدوية التي تزيد الحساسية للكالسيوم
10 الأدوية المستعملة لعلاج أمراض القلب
10 ارتفاع الضغط وأمراض نقص الأكسجة القلبية وفشل القلب
10 ارتفاع الضغط Hypertension
10 خفض الحجم داخل الأوعية الدموية
10 المدرات
11 الأدوية التي تخفض من فعالية الودي
11 الأدوية التي تؤثر على مقوية العضلات الملساء الوعائية
12 الأدوية التي تؤثر على رينين-أنجيوتنسين
12 الأدوية التي تستعمل لعلاج ارتفاع الضغط الحرج Hypertension crisis
13 الآلية الإمراضية لمرض نقص الأكسجة القلبية
13 مرض الشريان التاجي المزمن

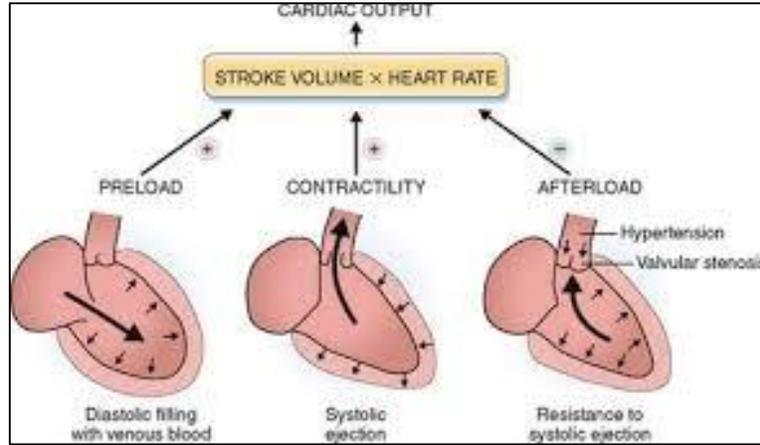
- 13 المتلازمات التاجية الحادة
- 14 التدبير السريري لمرض نقص الأكسجة القلبية
- 14 تدبير مرض الشريان التاجي المزمن
- 14 حاجبات β
- 14 حاجبات قنوات الكالسيوم
- 14 النترات
- 15 اسبرين
- 15 الأدوية الخافضة للشحوم
- 15 تدبير المتلازمات التاجية الحادة
- 15 الذبحة غير المستقرة واحتشاء العضلة القلبية دون ارتفاع ST (UA/NSTEMI)
- 15 مضادات الذبحة
- 15 مضادات الصفائح
- 15 هيبارين وأسبرين
- 15 حاجبات مستقبلات ADP
- 16 احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع ST
- 16 الأدوية الحالة للخثرة (streptokinase, alteplase, Tenecteplase, Reteplase)
- 16 تدبير المريض بعد نوبة الاحتشاء

الأدوية المؤثرة على قوة تقلص القلب Anti-arrhythmic drugs

في عام 1785، وصف Dr. William Withering الفوائد القلبية الوعائية لخلصة نبات Foxglove والتي تسمى ديجيتال Digitalis. استخدمت هذه الخلاصة لعلاج المرضى الذين يعانون من "الاستسقاء" وهي حالة تتراكم فيها السوائل خارج الأوعية الدموية وتؤدي إلى ضيق التنفس ووذمة محيطية. سميت فيما بعد بفشل القلب (Heart Failure).

الآلية الفيزيولوجية الطبيعية لتقلص القلب:

يستقبل القلب الدم غير المؤكسج من المحيط، ثم يدفع به عبر الدوران الرئوي إلى الرئتين حيث يتم إعادة أكسجة هيموغلوبين ثم يعود إلى القلب الذي يضخ الدم المؤكسج إلى المحيط. وكما يتمكن القلب من إنجاز هذه المهمة، لا بد أن يكون البطين الأيسر قادراً على التقلص بشكل كافٍ للتغلب على مقاومة الدوران المحيطي. يعمل كل من الحمل المسبق (Preload) (حجم الدم الوارد إلى البطين)، والحمل التالي (Afterload) (المقاومة التي يتغلب عليها البطين الأيسر عند ضخ الدم) ومعدل ضربات القلب وانقباض القلب على تحديد نتاج القلب cardiac output (الشكل 1).

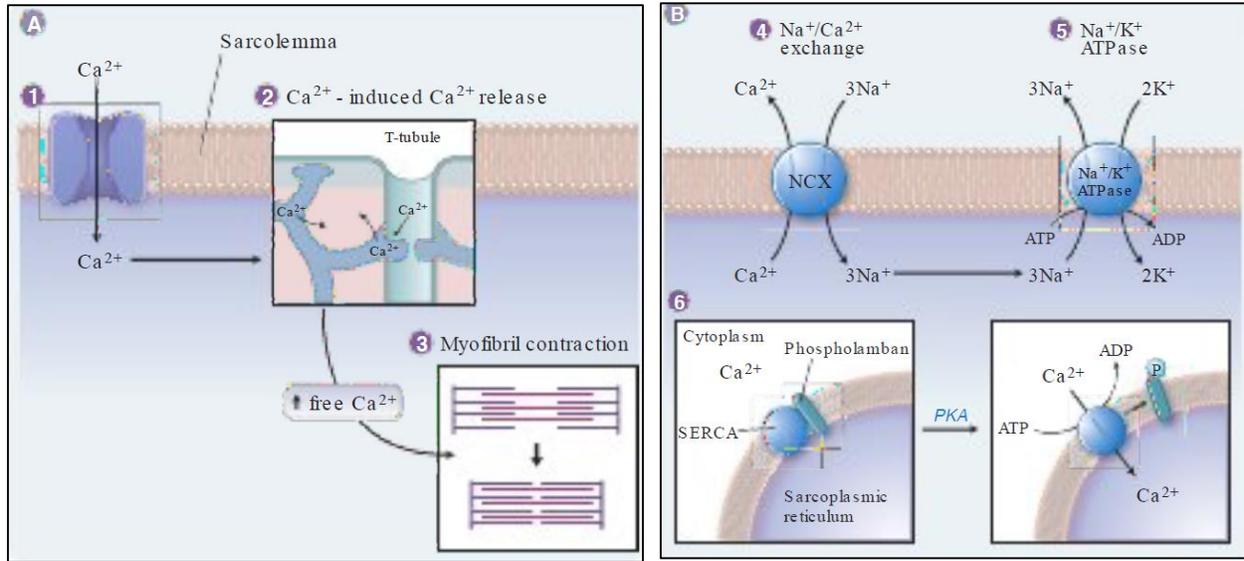


الشكل 1 العوامل المحددة لنتاج القلب

تنتقل عضلة القلب عندما يؤدي كمن العمل إلى زوال استقطاب غشاء الخلية العضلية القلبية وتفعيل آلية تنبيه-تقلص (Excitation-Contraction EC) حيث يتحول كمن العمل نتيجة لها إلى قوة ميكانيكية تأخذ التسلسل التالي (الشكل 2):

- دخول Ca^{2+} إلى داخل الخلية
- تحفيز تحرر Ca^{2+} من الشبكة البلاسمية SR وبالتالي زيادة Ca^{2+} في السيتوبلازما
- تفعيل بروتينات التقلص
- تداخل خيوط أكتين-ميوزين وتقلص الخلية العضلية القلبية.

إن فعالية ATPase الخاصة بميوزين ضرورية من أجل تقلص وارتخاء الخلية العضلة القلبية. فإذا كانت كمية ATP غير كافية تبقى خيوط أكتين ميوزين مقفولة (locked) وبذلك تكون الخلية العضلية القلبية غير قادرة على الاسترخاء.



الشكل 2 مراحل تقلص الخلية العضلية القلبية

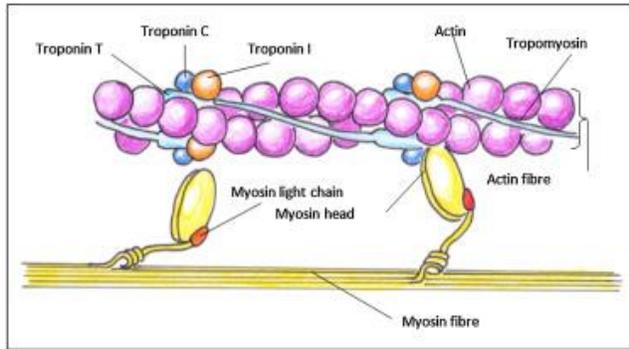
الآليات التي تنظم تقلص العضلة القلبية

توجد عدة آليات تنظم قوة تقلص عضلة القلب هي:

1. النواقل الغشائية (المضخات)

تنظم تركيز شوارد الكالسيوم داخل العضلة القلبية وتشمل:

- مضخة Na^+/K^+ ATPase تسمى أيضاً مضخة الصوديوم. عملها ضروري من أجل المحافظة على كل من كمون راحة الغشاء ومدروج تركيز شوارد Na^+ و K^+ ويرتبط عملها بشكل وثيق مع $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ Exchanger.
- $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ Exchanger تعمل في الاتجاهين حسب تركيز كل من Na^+ و Ca^{2+} . حيث يؤدي انخفاض تركيز Na^+ داخل الخلية وارتفاع تركيز Ca^{2+} إلى ضخ Na^+ إلى داخل الخلية و Ca^{2+} إلى خارجها وبالعكس.
- مضخة الكالسيوم Ca^{2+} ATPase تحافظ على تركيز Ca^{2+} من خلال التقاطها من بلاسما الخلية العضلية القلبية بعد تقلصها.



الشكل 3 وظيفة تروبونين I

2. تخزين الكالسيوم وتحرره:

يتطلب التقلص الكافي للعضلة القلبية تحرر Ca^{2+} إلى السيتوبلازما بكمية كافية لتفعيل التقلص ومن ثم التقاطه من أجل تخزينه وارتفاعه داخل الخلية العضلية القلبية.

3. حساسية بروتينات التقلص ل Ca^{2+}

توجد آليات عديدة تنظم حساسية بروتينات التقلص مثل فسفرة تروبونين I بواسطة protein kinase A التي تعتمد على cAMP تخفض من حساسية بروتينات التقلص للكالسيوم (الشكل 3).

4. العوامل العصبية الهرمونية

تشمل بشكل خاص مستقبلات β التي تتوسط دورة الكالسيوم خلال قنوات الكالسيوم والنواقل الشاردية بالإضافة إلى دورها في زيادة مستوى cAMP الذي يفعل protein kinase A.

- مستقبلات β_1 الأدرينرجية في القلب تزيد من دخول الكالسيوم إلى داخل العضلة القلبية أثناء الانقباض وبالتالي تزيد قوة تقلص العضلة القلبية بالإضافة إلى دورها في زيادة عدد ضربات القلب.
- مستقبلات β_2 الأدرينرجية في العضلات الملساء يؤدي تفعيلها إلى توسع الأوعية الدموية وانخفاض المقاومة المحيطية والحمل التالي.
- مستقبلات α_1 الأدرينرجية المحيطية تؤدي إلى زيادة المقاومة المحيطية والحمل التالي.
- مستقبلات دوبامين في مستوى الدوران الكلوي أيضا تنظم المقاومة الوعائية المحيطية

الحالات المرضية

تؤدي الإصابة بالعديد من الأمراض إلى اختلال وظيفة الخلية العضلية أو موتها مما ينتج عنه استبدال الخلية العضلية القلبية بنسيج ليفي وتثبيت التقلص. الخلل الأكثر شيوعاً هو مرض الشريان التاجي CAD والذي ينتج عنه احتشاء العضلة القلبية Myocardial infarction، وارتفاع الضغط الجهازى وأمراض صمامات القلب. أما السبب الأقل شيوعاً فهو اختلال وظيفة البطين الأيسر مجهول السبب والذي يصيب الخلية العضلية القلبية بشكل رئيس. مهما كان السبب فإن خلل تقلص العضلة القلبية يؤدي إلى متلازمة فشل القلب الانقباضي (HF).

قد ينتج فشل القلب عن أمراض قلبية وعائية شائعة مثل نقص أكسجة الخلية العضلية الشديد وينتج عنه خلل في تقلص وملئ البطين الأيسر وبالتالي ارتفاع الضغط الانبساطي حتى في حال الوظيفة الانقباضية الطبيعية ولذلك يسمى فشل القلب الانبساطي.

أما على مستوى الخلية يحصل خلل في توازن الكالسيوم، أو خلل في بروتينات التقلص أو تغير في مسار عمل مستقبلات β الأدرينرجية.

الأدوية المستخدمة في المعالجة

يعتمد العلاج على استخدام الأدوية المقوية للعضلة القلبية inotropic agents وتشمل:

الجليكوزيدات القلبية Cardiac Glycosides

تشمل مشتقات ديجيتال مثل ديجوكسين وديجيتوكسين وغير ديجتال مثل أوبائين.

Digoxin

هو مثبط انتقائي لمضخة الصوديوم في الغشاء السيتوبلازمي ونتيجة لذلك يزداد تركيز شوارد Na^+ داخل الخلية وتتفعل Na^+/Ca^{2+} Exchanger وتكون محصلة التأثير هي زيادة Ca^{2+} داخل الخلية ويزداد تحرر Ca^{2+} من SR.

بالإضافة إلى ذلك يرتبط ديجوكسين مع مضخة الصوديوم في الغشاء السيتوبلازمي للأعصاب في الجهاز العصبي المركزي وينتج عن ذلك تثبيط فعالية الودي وزيادة حساسية مستقبلات الضغط وزيادة فعالية المبهم (نظير الودي) كما يغير الخواص الكهربائية للقلب.

يؤدي ديجوكسين بالجرعات العلاجية إلى خفض الخاصية التلقائية للعقدة الجيبية الأذينية AV node ويطيل مدة العصيان ويبطئ سرعة الناقلية وهذا يفسر الفائدة من استعماله عند المرضى المصابين بالرفرفة الأذينية. لكن ديجوكسين يزيد سرعة الناقلية في (His-Purkinje). وهذا الاختلاف بين (His-Purkinje, AV node) قد يؤدي إلى أعراض الاضطراب الكهربائي الذي قد يحصل عند المصابين بالرفرفة الأذينية و التسمم بديجوكسين.

الحركية الدوائية لديجوكسين

يتصف ديجوكسين بهامش علاجي ضيق. يبلغ التوافر الحيوي لديجوكسين الفموي حوالي 75%، ولكن يوجد لدى البعض نوع من الفلورا الجرثومية المعوية تقوم باستقلاب ديجوكسين إلى مشتقات ديهيدروديجوكسين غير فعالة لذلك يعطى هؤلاء المرضى أحياناً بعض الصادات من أجل القضاء على هذه الجراثيم. لديجوكسين حجم انتشار كبير وينطرح 70% منه دون أن يتغير تركيبه في البول بينما يتم التخلص من الباقي عن طريق الاستقلاب الكبدي أو الأمعاء.

جرعة ديجوكسين:

جرعة التحميل: 250-500 ميكروغرام (0.25-0.5 ملغ) بالاعتماد على تصفية كرياتينين، يمكن تكرار الجرعة بعد 8 ساعات
جرعة المحافظة (maintenance) بعد 24 ساعة من جرعة التحميل، وهي 62.5-125 ميكروغرام (إذا بقيت الاستجابة ضعيفة تزداد الجرعة بإضافة 62.5 ميكروغرام بشكل تدريجي حتى 250 ميكروغرام /يوم كحد أقصى.

الاحتياطات

تؤدي الإصابة بالأمراض الكلوية المزمنة إلى انخفاض حجم الانتشار وتصفية ديجوكسين لذلك يجب خفض جرعة ديجوكسين في هذه الحالة. بينما يؤدي انخفاض بوتاسيوم الدم إلى زيادة توضع ديجوكسين في القلب وبالتالي ظهور سمية ديجوكسين.

يتداخل ديجوكسين مع الكثير من الأدوية مثل:

Pharmacodynamics		Pharmacokinetics	
حاجبات β : تخفض ناقلية AV node	خطر تثبيط شديد ل AV node	الصادات مثل اريثرومايسين	زيادة امتصاص ديجوكسين
حاجبات β وحاجبات Ca^{2+} : تخفض الناقلية	اضعاف تأثير ديجوكسين المقوي للقلب	Verapamil Quinidine Amiodarone	زيادة مستوى ديجوكسين بسبب التأثير على حجم الانتشار والإطراح
المدرات الطارحة للبو تاسيوم	خفض مستوى K وسمية ديجوكسين		

وجد أن تناول ديجوكسين مع كارفيديلول (حاجب β) يخفض معدل الوفيات عند المرضى المصابين باضطراب تقلص العضلة القلبية. يعتقد أن حاجب β في هذه الحالة يعاكس التأثيرات الناتجة عن تفعيل الودي (الآلية غير معروفة).

سمية ديجوكسين:

تشمل الأعراض اضطراب نظم القلب وحدوث رؤيا ملونة صفراء أو خضراء.

تعتمد المعالجة على ضبط مستويات K. كما يمكن معالجتها باستخدام ديجوكسين حيث تشكل معقدات ضد مستضد وتنطرح سريعاً عن طريق البول.

يؤدي تناول ديجوكسين إلى تحسن حياة مريض فشل القلب وتحسن أعراض المرض ويخفض معدل الدخول إلى المشفى لكنه لا يزيد فرص النجاة. بشكل عام قل استعمال ديجوكسين خلال السنوات الماضية.

ديجيتوكسين

أقل استخداماً من ديجوكسين لكنه يستعمل في حالات خاصة مثل المرضى المصابين بفشل القلب والقصور الكلوي في نفس الوقت وذلك لأنه يشبه ديجوكسين لكنه يستقلب وي طرح عن طريق الكبد. عند استعماله يجب الانتباه إلى الجرعة بسبب عمره النصف الطويل (حوالي 7 ساعات) أما ديجوكسين فعمر النصف (36 ساعة).

مقلدات β

هي مجموعة مركبات ذات انتقائية متفاوتة لنوع معين من المستقبلات الأدرينية وقد يعتمد ذلك على جرعتها أيضاً. وتستعمل لفترات قصيرة خلال الفشل الدوراني وذلك بسبب تأثيراتها الجانبية المتعلقة بالحركية الدوائية و الآثار الجانبية مثل تسرع القلب و اضطراب نظم القلب و زيادة استهلاك العضلة القلبية للأوكسجين قد تؤدي إلى حدوث التحمل بسبب down-regulation و زوال الحساسية.

1. دوبامين

هو ناقل عصبي مقلد للودي وطليلة لنور أدرينالين وأدرينالين ويعتمد تأثيره على جرعته:

- بجرعات تسريب منخفضة $2-5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ له تأثير منبه للقلب (يزيد من قوة تقلص القلب ويخفض المقاومة المحيطية) من خلال التأثير على مستقبلات D_1
- أما بجرعات متوسطة فيؤثر على β_1 و β_2 فيزيد قوة القلب ويخفض المقاومة المحيطية
- أما بجرعات كبيرة $< 10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ فإن تأثيره يعتمد بشكل كبير على تفعيل مستقبلات α_1 لذلك يسبب تقبضاً وعائياً عاماً ويزيد الحمل التالي

يستعمل في حالات فشل الدوران الناتج عن توسع شديد للأوعية الدموية مثل التآق والانتان. وتفيد جرعاته المنخفضة والمتوسطة في علاج الصدمة ذات المنشأ القلبي أو فشل القلب.

2. دوبوتامين

هو مقلد ودي صناعي له خصائص منبه ل β_1 بشكل "pure" ذلك لأن المستحضرات المستعملة سريرياً هي مزيج راسيمي من مماكبات (+) و (-). كل من (+) و (-) تنبه β_1 و بدرجة أقل β_2 . لكن المماكبات (+) له دور حاصر ل α_1 و المماكبات (-) له دور مقلد ل α_1 . لذلك تكون محصلة المزيج الراسيمي هي منبه قوي ل β_1 وبدرجة أقل β_2 .

يؤخذ دوبيوتامين عن طريق التسريب الوريدي المستمر ولكنه يستقلب سريعاً بواسطة انزيم كاتيكول-O-ميثيل ترانسفيراز لذلك يكون عمره النصفي قصيراً جداً (2.5 دقيقة). وقد يؤدي إلى حدوث اضطراب نظم القلب ولكن بدرجة أقل من دوبامين لذلك أصبح دوبيوتامين الدواء الودي المفضل للمنبه للقلب وخاصة في حالة فشل الدوران ذو المنشأ القلبي.

أدرينالين (أبي نفرين)

هو مقلد ودي غير انتقائي يفرزه لب الكظر من أجل دعم الدوران. وأيضاً يعتمد تأثيره على الجرعة:

- بكل الجرعات: يزيد كلا من قوة تقلص القلب وعدد ضربات القلب من خلال التأثير على مستقبلات β_1
- بجرعات منخفضة ينبه مستقبلات β_2 مؤدياً إلى التوسع الوعائي
- أما بجرعات كبيرة ينبه مستقبلات α_1 مؤدياً إلى تقبض وعائي وزيادة الحمل التالي. كما يؤدي إلى تسرع القلب واضطرابات نظم بطينية مهددة للحياة. لذلك تكون جرعاته الكبيرة غير مفضلة في علاج فشل القلب.

التطبيق السريري الأساسي لأدرينالين هو في حالة الإنعاش من السكتة القلبية، وهي حالة تتطلب استعادة وظيفة الدورة الدموية العفوية بشكل سريع.

نورأدرينالين

هو منبه قوي ل β_1 وبالتالي يحسن الأداء الانقباضي والانبساطي للقلب ولكنه منبه قوي ل α_1 أيضاً

بالجرعات العلاجية يؤدي إلى تسرع القلب واضطراب نظم القلب وزيادة استهلاك القلب للأوكسجين كما يؤدي إلى تقبض وعائي محيطي ويزيد الحمل التالي مما يضعف التأثير المقوي للقلب. لذلك يستعمل في حالة صدمة الانتشار الناتجة عن خلل غير قلبي.

ايزوبروتيرينول

هو مقلد صناعي لمستقبلات β مع انتقائية نسبية ل β_1 وتشمل تأثيراته زيادة قوة تقلص القلب وتوسع وعائي محيطي. لا يستعمل عند المصابين بنقص الأوكسجة القلبي لكنه يستعمل في حالة تجاوز جرعة حاصرات β .

مثبطات فوسفودي استراز PDE

تزيد مثبطات فوسفودي استراز قوة تقلص العضلة القلبية من خلال زيادة مستوى cAMP داخل الخلية وزيادة تركيز الكالسيوم داخل الخلية بشكل غير مباشر.

- مثبطات فوسفودي استراز غير الانتقائية مثل ثيوفيللين الذي يستعمل بشكل رئيس لعلاج الربو إلا أن له خصائص مقوية للقلب.

- مثبطات فوسفودي استراز الانتقائية مثل PDE3 له تأثيرات قلبية وعائية مفيدة. مثاله amrinone و milrinone فهو يزيد تقلص القلب و يوسع الأوعية الدموية لذلك تسمى مثبطات PDE بـ “ino-dilators”

تستعمل سريرياً في العلاج قصير الأمد للفشل الدوراني الشديد ولكن يفضل عدم استعماله بشكل واسع بسبب آثاره الجانبية مثل انخفاض الصفائح (عند 10%) من المرضى. كما أن الاستعمال طويل الأمد قد يؤدي إلى زيادة احتمال الوفاة.

الأدوية التي تزيد الحساسية للكالسيوم

هي مجموعة أدوية حديثة مثل levosimendan ذات خصائص مقوية للقلب “ino-dilators” من خلال زيادة التداخل بين خيوط أكتين وميوزين عند أي تركيز لشوارد الكالسيوم ودون زيادة حاجة العضلة القلبية للأوكسجين.

نوع المستقبل					
	α_1	α_2	β_1	β_2	D ₁
الدواء	تقبض للأوعية المحيطة	تنشيط مستقبلات قبل المشبك	زيادة معدل ضربات القلب وتقلص القلب والاسترخاء الانبساطي	توسع للأوعية المحيطة	موسع للأوعية الدموية الكلوية
Dopamine	+		++	+	++
Dobutamine	+/-		++	+	
Epinephrine	++	++	++	++	
Norepinephrine	++	++	++		

الأدوية المستعملة لعلاج أمراض القلب

ارتفاع الضغط وأمراض نقص الأكسجة القلبية وفشل القلب

ارتفاع الضغط Hypertension

يعتبر ارتفاع الضغط الدموي ظاهرة سريرية معقدة ذلك لأن ارتفاع الضغط الشرياني قد يبقى بدون أعراض لفترة طويلة بينما يحدث ضرر في الأعضاء. تعتمد المعالجة الفعالة على تحديد الأشخاص ذوي الضغط المرتفع حتى بدون أعراض. ونظراً لأن علاج ارتفاع الضغط قد يؤدي إلى عدم الراحة عند المريض الذي لا أعراض لديه، تتطلب المعالجة طويلة الأمد استعمال نظام علاجي يتم تحديدها بشكل شخصي من أجل تحقيق أفضل مفعول وأفضل التزام من قبل المريض.

- يعتمد الخط الأول من العلاج على تعديل نظام الحياة مثل تخفيض الوزن وزيادة النشاط البدني وإيقاف التدخين وتناول حمية غذائية قليلة الدسم وقليلة الملح وتجنب المواد الني ترفع الضغط مثل الكحول وموانع الحمل والستيروئيدات القشرية.

خفض الحجم داخل الأوعية الدموية

المدرات

على الرغم من أنها تشكل حجر الأساس في علاج ارتفاع الضغط إلا أن علاقتها بارتفاع الضغط غير معروفة بالكامل.

- **المدرات الثيازيدية (هيدروكلوروثيازيد)** تستعمل بشكل كبير لعلاج ارتفاع الضغط لذلك يمكن اعتبارها الخط الأول للعلاج. وتساعد خصائصها الحركية الدوائية وآلية تأثيرها في استعمالها لفترات طويلة وهي فعالة بشكل خاص عند المرضى الذين ينتج ارتفاع الضغط لديهم عن زيادة الحجم مثل المصابين بأمراض كلوية. لكن يؤدي انخفاض الحجم داخل الأوعية الدموية إلى خفض نتاج القلب لكن ذلك يفعل جملة رينين-أنجيوتنسين وبالتالي احتباس السوائل وتخفيف التأثير الخافض للضغط. يعتقد أن التأثير الخافض للضغط لمركبات التيازيد يتحقق عند جرعات أخفض من تلك اللازمة للحصول على أقصى تأثير مدر للبول. الممارسة السريرية المتبعة حالياً هي البدء بجرعات منخفضة (12.5-25 مغ/اليوم).
- **مدرات العروة (فورسماید):** يستعمل لعلاج ارتفاع الضغط الخفيف والمعتدل، عمرها النصفى قصير نسبياً (4-6 ساعات) وعلى الرغم من تأثيرها المدر الشديد إلا أن تأثيرها الخافض لضغط يكون معتدلاً. لكنها مفضلة على المدرات التيازيدية في حالات مثل ارتفاع الضغط الخبيث وارتفاع الضغط الناتج عن الحجم مثل الأمراض الكلوية المزمنة المتقدمة.
- **المدرات الحابسة للبوتاسيوم (سبيرونولاكتون و تيريامترين و اميلوريد)** أقل فعالية بشكل عام لكنها تستعمل مع مدرات أخرى لتعديل أو تصحيح تأثيرها الطارح للبوتاسيوم. عدا سبيرونولاكتون الذي يستعمل لعلاج ارتفاع الضغط الناتج عن فرط ألدوستيرون. لكن يجب الحذر من تناول المكملات الحاوية على بوتاسيوم أو مثبطات ACE لأن ذلك يقلل من طراح البوتاسيوم ويؤدي إلى حالة خطيرة مهددة للحياة من ارتفاع البوتاسيوم.

الأدوية التي تخفض من فعالية الودي

حاجبات β_2 (بروبرانولول, ميتوبرولول, أتينولول, نيبيفولول): إن تأثيرها الخافض لقوة تقلص العضلة القلبية هو الأساس في تأثيرها الخافض للضغط بالإضافة إلى تأثيرها على الأوعية الدموية وخفض المقاومة الوعائية المحيطية و خاصة مع العلاج طويل الأمد.

حاجبات β_2 مع α (لابيتالول)

يحضر وريدياً ويستعمل لعلاج ارتفاع الضغط الشديد في الحالات الاسعافية. أما فموياً فيستعمل في علاج ارتفاع الضغط طويل الأمد. الميزة الوحيدة للدواء في هذه الحالة هي أن انخفاض الضغط الناتج عن حجب مستقبلات α_1 لا يصاحبه حدوث تسرع قلب انعكاسي بسبب تأثير حجب مستقبلات β_2 في نفس الوقت. يمكن استعماله كعلاج وحيد monotherapy.

في السنوات القليلة الماضية، قل الاعتماد على حاجبات β_2 في بداية علاج ارتفاع الضغط إذ تكون المدرات أكثر فعالية في هذه المرحلة، لكنها الأكثر استعمالاً في حال ترافق ارتفاع الضغط مع أمراض أخرى مثل أمراض الشريان التاجي وقشل القلب. تستعمل حاجبات β لعلاج ارتفاع الضغط عند الشباب.

حاجبات α_1 (برازوسين, تيرازوسين, دوكسازوسين) تخفض من تقبض الأوعية الدموية وتخفف المقاومة الوعائية المحيطية. الميزة الأساسية لهذه الأدوية هي عدم تأثيرها على استقلاب الشحوم بعد استعمالها لفترة طويلة.

أما حاجبات α غير الانتقائية (فينوكسي بنزأمين و فينتولامين) فلا تستخدم في العلاج طويل الأمد بسبب نشوء آليات معاوضة مفرطة و خاصة من خلال حجب مستقبلات α_2 المركزية. تستعمل هذه المواد لعلاج ورم القواتم.

حالات الودي المركزية تشمل منبهات α_2 المركزية (كلوندين و ميتيل دوبا) تؤخذ عن طريق الفم (كلوندين يحضر على شكل لصاقات عبر الأدمة). استعملت كثيراً في الماضي وقل استعمالها بسبب وجود بدائل مناسبة.

منبهات α_2 العقدية (تريمي ثافان و هكساميثونوم) تثبط مستقبلات استيل كولين النيكوتينية. هذه المواد شديدة الفعالية في خفض الضغط لكن يترافق استعمالها مع تثبيط نظير الودي بشدة مما يؤدي إلى حدوث الإمساك وتشويش الرؤيا والعجز الجنسي وهبوط الضغط الانتصابي. ريزيربين و غوانيثيدين تقوم باستنزاف النواقل العصبية من النهايات العصبية الأدرينرجية و تؤدي إلى هبوط الضغط و آثار جانبية شديدة مثل الاكتئاب الشديد و هبوط الضغط الانتصابي و العجز الجنسي. هذه الأدوية أصبحت من التاريخ وغير مستعملة حالياً لعلاج ارتفاع الضغط.

الأدوية التي تؤثر على مقوية العضلات الملساء الوعائية

حاجبات قنوات Ca^{2+} : (فيراباميل, ديلتيازيم, نيفيديبين, أملوديبين) مستحضرات فموية شائعة الاستخدام جداً لعلاج ارتفاع الضغط طويل الأمد. تعمل كموسعات شريانية وتخفف من قوة تقلص العضلة القلبية و/أو عدد ضربات القلب.

يؤثر ديهيدروبيرين (نيفيديبين) كموسع وعائي بشكل رئيس أما باقي المشتقات فتؤثر على القلب بشكل رئيس. تستعمل حاجبات قنوات الكالسيوم بالمشاركة مع أجوية أخرى عندما يترافق ارتفاع الضغط مع نقص الأوكسجة القلبية (خافض للضغط ومضاد للذبحة).

يجب الحذر عند استعمال هذه الأدوية لدى المرضى المصابين بخلل ناقلية SA node و AV node أو تثبيط البطين الأيسر أو عند تناول حاجبات β .

الأدوية التي تفتح قنوات K^+ مينوأكسيديل وهيدرالازين

موسعات شريانية تستعمل أحياناً لعلاج ارتفاع الضغط. يؤدي استعمال كلاً منهما إلى احتباس الصوديوم والماء بالإضافة إلى حدوث تسرع قلب انعكاسي. لذلك يستعمل معها دواء حاجب ل β ومدر أيضاً لتجنب تلك الآثار الجانبية. وبسبب مزايا حاجبات قنوات الكالسيوم المتعددة فإن هذه الأدوية تستعمل في حالة ارتفاع ضغط الشرياني الشديد أو غير المستجيب للعلاج.

الأدوية التي تؤثر على رينين-أنجيوتنسين

مثبطات رينين (Aliskiren) هو مثبط لانزيم رينين الذي يحول طليعة أنجيوتنسين إلى أنجيوتنسين I, لكن أثبتت التجارب السريرية أن استعماله مع مثبطات ACE أو ARBs. يزيد من احتمال الفشل الكلوي وهبوط الضغط، لذلك فإن استعماله قليل.

مثبطات ACE هي معالجات فعالة بالمشاركة مع مدرات تيازيد أو حاجبات β لعلاج ارتفاع الضغط ولها مزايا خاصة مثل خفض التراجع في الوظيفة الكلوية عند المصابين بأمراض كلوية مزمنة، بالإضافة إلى أن تأثيرها ضئيل على مستوى البوتاسيوم. لكن يجب استعمالها بحذر عند المصابين بانخفاض الحجم داخل الأوعية الدموية لأن عملها يؤدي إلى خلل في وظائف التنظيم التلقائي وبالتالي حدوث القصور الكلوي. وأيضاً عند المصابين بتضيق الشريان الكلوي أحادي أو ثنائي الجانب. وعلى الرغم من المحاذير السابقة تبقى مفضلة عند المصابين بالداء السكري لأنها تؤخر تطور الأمراض الكبدية.

حاجبات مستقبلات أنجيوتنسين AT_1 (لوسارتان وفالسارتان) تؤخذ عن طريق الفم وتستعمل بكل شائع لعلاج ارتفاع الضغط بشكل مشابه لمثبطات ACE ويمكن أن تحل مكانها عند المرضى المصابين بالسعال (الأثر الجانبي الشائع لمثبطات ACE).

الأدوية التي تستعمل لعلاج ارتفاع الضغط الحرج Hypertension crisis

Hypertension crisis هو حالة ارتفاع الضغط الشرياني الشديد الحرج الذي قد يؤدي الأوعية الدموية (ينتج عن ذلك نزف الشبكية أو الاعتلا الدماغية) أو يؤدي إلى فشل الأعضاء مثل الفشل الكلوي الشديد.

تهدف المعالجة الإسعافية إلى خفض الضغط بشكل سريع وتتم غالباً في المشفى لذلك تستعمل الأدوية التالية:

- موسعات الأوعية الحقيقية (clevidipine, nitroprusside)
- المدرات (furosemide)
- و/أو حاجبات β (لابتالول)

بعد السيطرة على الحالة الحادة، لابد من خفض الضغط إلى المجال الطبيعي خلال فترة أطول (12-24 ساعة) من أجل خفض أذية الأعضاء والأوعية الدموية.

الآلية الإمراضية لمرض نقص الأكسجة القلبية

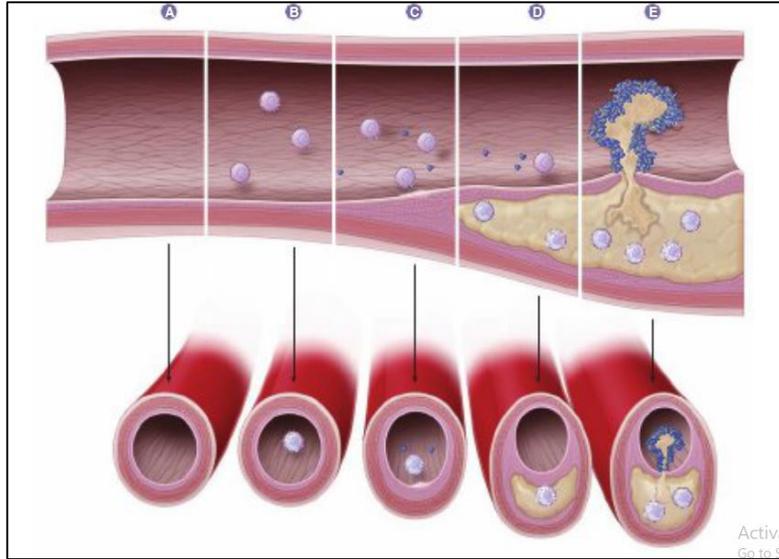
مرض الشريان التاجي المزمن

يتصف بانخفاض قدرة الشريان التاجي على التوسع في الظروف التي تحتاج فيها العضلة القلبية إلى الأوكسجين مما يؤدي إلى عدم التوازن بين إمداد العضلة القلبية إلى الأوكسجين وحاجتها إلى الأوكسجين.

المتلازمات التاجية الحادة

تنتج في معظم الأحيان عن تمزق لويحة التصلب العصيدي وتسمى أيضاً باللويحة غير المستقرة والتي تتميز بغطاء ليفي رقيق سهل التمزق. ولها ثلاثة أنواع هي (الشكل 4):

- **الذبحة غير المستقرة:** يعاني المريض من تسارع التواتر أو شدة ألم الصدر، نشوء ألم ذبحة جديد، أو ألم صدري مميز يحدث فجأة في وقت الراحة. لا يحدث تغير في الانزيمات التي تدل على الاحتشاء
- **احتشاء العضلة القلبية دون ارتفاع ST:** يحدث عند تمزق اللويحة فجأة وبالتالي تصغر لمعة الشريان التاجي دون أن تتسد بشكل كامل. لكن وجود قطعة اللويحة يذهب إلى حدوث نقص الأكسجة.
- **احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع ST:** تعمل الخثرة الموجودة داخل الوعاء الدموي على سدده بشكل كامل مما يعيق تدفق الدم وبالتالي يذهب إلى تآذي العضلة القلبية.



الشكل 4 المتلازمة التاجية الحادة

التدبير السريري لمرض نقص الأكسجة القلبية

تدبير مرض الشريان التاجي المزمن

الهدف الأساسي من المعالجة هو إعادة التوازن بين امداد عضلة القلب بالأكسجين وحاجة العضلة القلبية للأكسجين. معظم العلاجات الدوائية. تركز معظم المعالجات الدوائية على خفض حاجة العضلة القلبية التي يتحكم بها معدل ضربات القلب وقوة تقلص العضلة وتوتر جدار البطين. تقسم الأدوية إلى:

حاجبات β

تعتبر حجر الأساس لعلاج الذبحة الصدرية عند مرضى الذبحة المستقرة المزمنة حيث تخفض من حاجة العضلة القلبية للأكسجين من خلال خفض معدل ضربات القلب وقوة التقلص. وعند استعمالها ينخفض عدد ضربات القلب أثناء الراحة وأثناء التمرين وبالتالي تؤخر حدوث الذبحة. تحسب جرعتها بحيث تحافظ على ضربات القلب بمعدل 50 ضربة في الدقيقة أثناء الراحة و110-120 ضربة في الدقيقة أثناء التمرين. تشارك غالباً مع النترات العضوية للحصول على مفعول أفضل.

يمكن في هذه الحالة مشاركة حاجبات β مع حاجبات قنوات الكالسيوم مثل ديلتيازيم أو فيراباميل لكن ذلك يؤدي إلى تثبيط الخاصية التلقائية ل SA node و/ أو تثبيط الناقلية وبالتالي تفاقم بطء القلب، لذلك أصبح العلاج معتمداً على ناظم خطا عن طريق الوريد ومن ثم يتابع العلاج بحاجبات β .

الأثار الجانبية هي التعب والحمول والأرق والعجز الجنسي.

حاجبات قنوات الكالسيوم

تخفض من دخول شوارد الكالسيوم إلى داخل الخلية وبالتالي تخفض تقلص كلاً من القلب والعضلات الملساء للأوعية الدموية. تخفض حاجبات قنوات الكالسيوم حاجة عضلة القلب للأكسجين وربما تزيد من واردة الأكسجين إلى القلب.

تعتبر حاجبات قنوات الكالسيوم فعالة بشكل مشابه لحاجبات β لعلاج الذبحة المستقرة المزمنة. إذا لم تكن المعالجة الأولية بحاجبات قنوات الكالسيوم فعالة، يمكن إعطاء حاجبات β بمفردها أو بالمشاركة مع حاجبات قنوات الكالسيوم.

النترات

تعمل النترات العضوية بشكل على توسيع أوردة السعة المحيطية وبالتالي تخفض الحاجة إلى الأكسجين. بالإضافة إلى أنها قد تفيد عند المرضى المصابين بالذبحة الناتجة عن التشنج الوعائي بالإضافة إلى تأثيرها المضاد لتكدس الصفائح.

تفيد مركبات النترات عند المصابين بالذبحة أثناء الجهد حيث تزيد من تحمل التمرين سواء بمفردها أو من خلال تأزرها مع حاجبات β أو حاجبات قنوات الكالسيوم. وتؤخذ على شكل أقراص تحت اللسان من أجل الحصول على تأثير سريع، بينما تفيد النترات ذات المفعول الطويل في الوقاية وعلاج الذبحة الناتجة عن الجهد (ايزوسوربيد ثنائي نترات وأحادي نترات).

اسبرين

له دور مركزي في علاج المتلازمة التاجية الحادة وذلك لدوره في منع الخثار الشرياني الذي قد يؤدي إلى احتشاء العضلة القلبية. يمنع استخدامه عند المرضى الحساسين لأسبرين وفي هذه الحالة يستعمل كلوبيدوغريل. يجب استعمال هذه المركبات بحذر عند المصابين بأمراض كبدية مثل المرضى المؤهين للنزف بسبب نقص عوامل التخثر التي تصنع عادة في الكبد.

الأدوية الخافضة للشحوم

إن تناول الأدوية التي تخفض LDL تقلل من احتمال حوادث نقص الأكسجة القلبية الوعائية. يعتمد اختيار خافض الشحوم على نتائج التجارب السريرية وحالة الشحوم عند المريض. لكن الدواء الأكثر شيوعاً هو مشتقات ستاتين، يعطى كل مرضى المتلازمة التاجية الحادة ستاتين من أجل خفض LDL إلى 70 mg/dl أو أقل. بالإضافة إلى الحماية الغذائية المناسبة. يجب عدم إعطاء هذه المركبات للمرأة الحامل أو المرضع.

تدبير المتلازمات التاجية الحادة**الذبحة غير المستقرة واحتشاء العضلة القلبية دون ارتفاع ST (UA/NSTEMI)**

الهدف الأساسي من المعالجة هو تخفيف أعراض نقص الأكسجة ومنع تشكل المزيد من الخثرات عند مكان تمزق لويحة التصلب العصيدي. تشمل أسبرين وهيبارين وحاجبات β بالإضافة إلى مضادات الصفائح مثل حاجبات GPIIb-IIIa وحاجبات ADP و/أو مثبطات ثرومبين المباشرة من أجل المرضى ذوي الخطر المرتفع. على الرغم من أن تأثيرها على معدل الوفيات غير واضح إلا أنها تستعمل بشكل رئيس لتخفيف الأعراض.

لا تستخدم حالات الخثرة في UA/NSTEMI لأنها قد تزيد معدل الوفيات. وإذا استمر الألم بعد بدء العلاج يجب حينها القيام بتصوير الأوعية الدموية.

مضادات الذبحة

يعطى نترروغليسيرين عن طريق الوريد خلال 24 ساعة الأولى بعد بدء أعراض UA/NSTEMI من أجل الوصول إلى تركيز متوقع في الدم. ثم يتابع العلاج بعد زوال الأعراض بمستحضرات النترات طويلة التأثير. يجب خفض حاجة العضلة القلبية للأوكسجين بتناول حاجبات β حتى بعد زوال الألم لأنها تفيد في خفض معدل الوفيات. وعلى الرغم من أن حاجبات الكالسيوم تخفض من حاجة القلب للأوكسجين إلا أنها لا تخفض خطر عودة الاحتشاء أو الموت القلبي عند UA/NSTEMI.

مضادات الصفائح

هيبارين وأسبرين

حاجبات Glycoprotein IIb-IIIa

حاجبات مستقبلات ADP

مثبطات ثرومبين المباشرة.

احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع ST

تهدف المعالجة في هذه الحالة إلى إعادة التدفق الدموي في الشريان التاجي المسدود. تشمل المعالجة: أسبرين وهيبارين لكنها غير كافية لفتح قناة في الوعاء المغلق. يتم فتح الشريان الاكليلي المغلق إما دوائياً باستعمال الأدوية للحثرة أو ميكانيكياً (فغر الشريان التاجي الاسعافي الجراحي). لا يستعمل كلوبيدوغريل يزيد من احتمال بقاء الوعاء الدموي مغلقاً.

الأدوية الحالة للحثرة (streptokinase, alteplase, Tenecteplase, Reteplase)

يعتمد نجاح المعالجة بها على الزمن عند المرضى المصابين باحتشاء العضلة القلبية. وبشكل عام تكون فرص النجاة أعلى بضعفين في حال تناولها المريض خلال ساعتين من بدء الأعراض بالمقارنة مع تناولها بعد ست ساعات. من مضادات الاستطباب زيادة خطر النزف عند المريض.

تدبير المريض بعد نوبة الاحتشاء

الهدف الأساسي:

- منع ومعالجة نقص الأوكسجة المتبقي
- تحديد ومعالجة عوامل الخطر مثل فرط الشحوم أو الداء السكري أو التدخين.

يجب ضبط النظام العلاجي بشكل فردي. وبشكل عام توصي منظمة القلب ب النظام التالي:

1. أسبرين (75-325 مغ/يوم) عند عدم وجود مضاد استطباب أو كلوبيدوغريل عند المرضى الذين لديهم مضاد استطباب لأسبرين
2. حاجبات β
3. خافضات الشحوم
4. مثبطات ACE عند مرضى فشل القلب أو اعتلال البطين الأيسر أو ارتفاع الضغط أو الداء السكري
5. سيبرونولاكتون أو إيبيليرينون عند مرضى اعتلال البطين الأيسر
6. كلوبيدوغريل أو براسوغريل أو تيكاغريلور بالإضافة إلى أسبرين عند المرضى الذين لديهم شبكة.