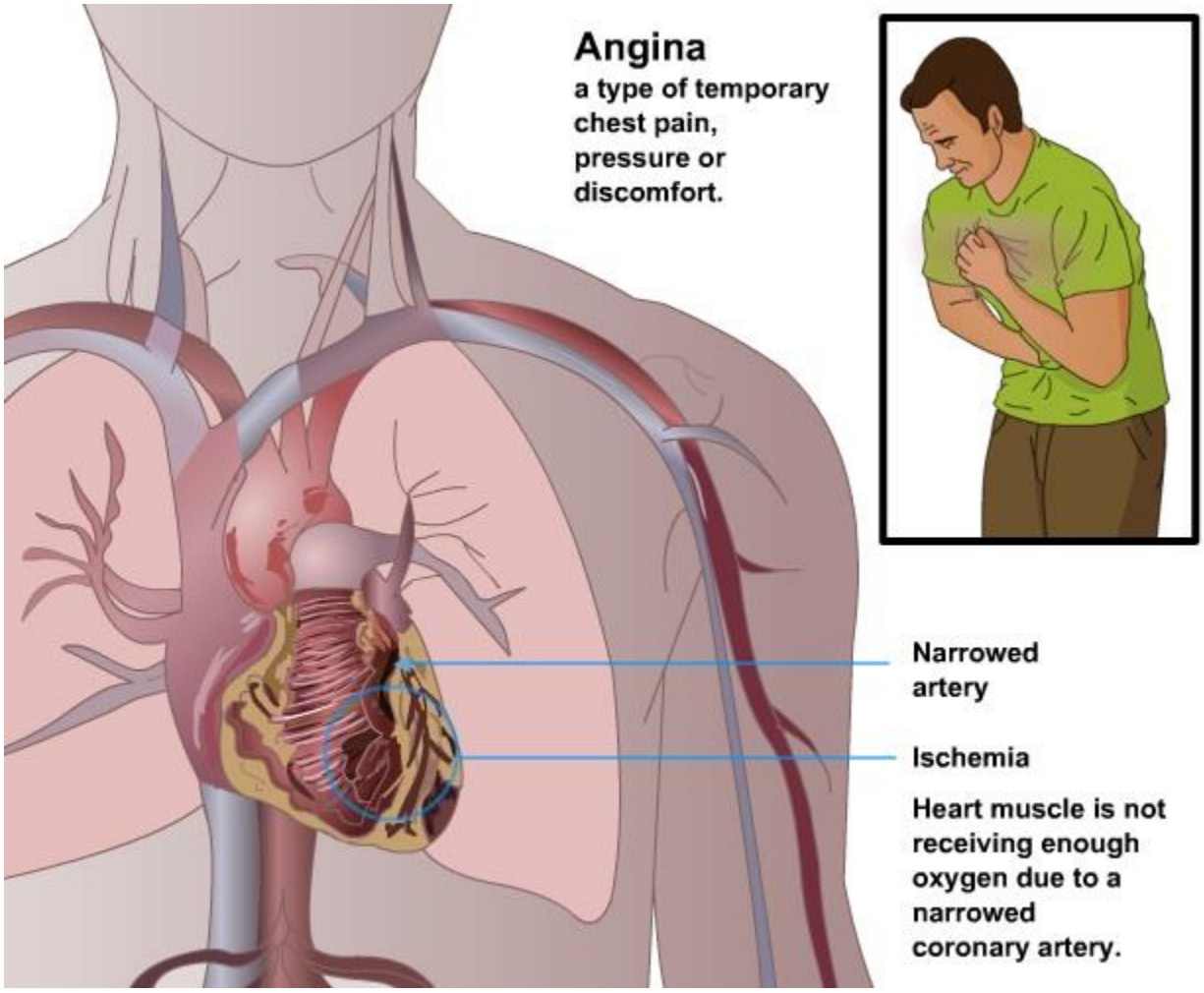
الذبحة الصدرية (الخناق الصدري)

Angina Pectoris

د. طلة المللي



آلية عمل العضلة القلبية وتغذيتها:

في طور الانقباض Systole:

يتم ضخ الدم من البطين الأيسر إلى الشريان الأبهر ومنه إلى كافة أنحاء الجسم ومن البطين الأيمن إلى الرئتين لتتم تنقيته.

وفي طور الانبساط Diastole:

يعود الدم إلى الأذينة اليمنى عبر الوريدين الأجوفين العلوي والسفلي ثم ينتقل منها إلى البطين الأيمن مرة أخرى وعبر الأوردة الرئوية إلى الأذين الأيسر

⇐ يعمل القلب كمضخة تدفع الدم عبر الأوعية الدموية إلى كافة أنحاء الجسم من خلال انقباضاته القوية ومعدل ضرباته المنتظم، والتي يؤمن من خلالها كمية كافية من الدم وبالتالي كمية كافية من الغذاء والأكسجين والطاقة لعمل مختلف الأعضاء والأنسجة في الجسم.

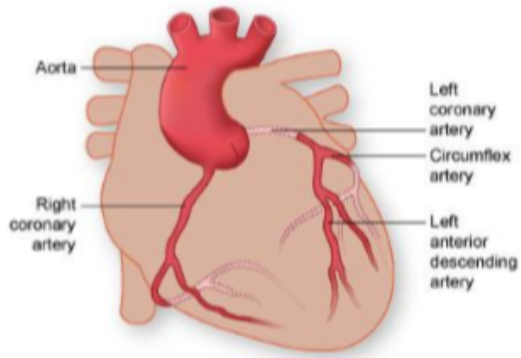
ملاحظة: يتم نظم عمل القلب عبر خلايا متخصصة (ناظمة للخطى) تستطيع توليد مكونات عمل نظمية داخلية المنشأ في غياب المنبه الخارجي تتجمع في مجموعات:

- العقدة الجيبية الأذينية SA: Sinoatrial node.
- العقدة الأذينية البطينية AV: Atrioventricular node.
- حزمة هيس Pundle of His.
- جملة بوركنجي Purkinje system.

كيف يحصل القلب على الطاقة اللازمة لعمله؟ وكيف تتم تغذيته؟

للقلب ترويته الخاصة به عن طريق شرايين تتوضع على سطحه وتسمى الشرايين الإكليلية تزود العضلة القلبية بالدم والأكسجين والطاقة، أي أن الدم عندما يكون في أجواف القلب فإنه لا يكون ذا فائدة للقلب نفسه، فـ للقلب ترويته الخاصة.

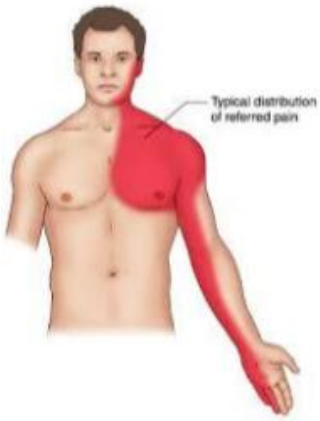
يتفرع عن الشريان الأبهر شريانان إكليليان هما:



1. **الشريان الإكليلي الأيمن:** المسؤول عن تروية العضلة البطينية اليمنى بصورة أساسية (وبشكل ثانوي تروية جزء من العضلة البطينية اليسرى).
2. **الشريان الإكليلي الأيسر:** المسؤول عن تروية العضلة البطينية اليسرى بصورة أساسية (وبشكل ثانوي تروية جزء من العضلة البطينية اليمنى).

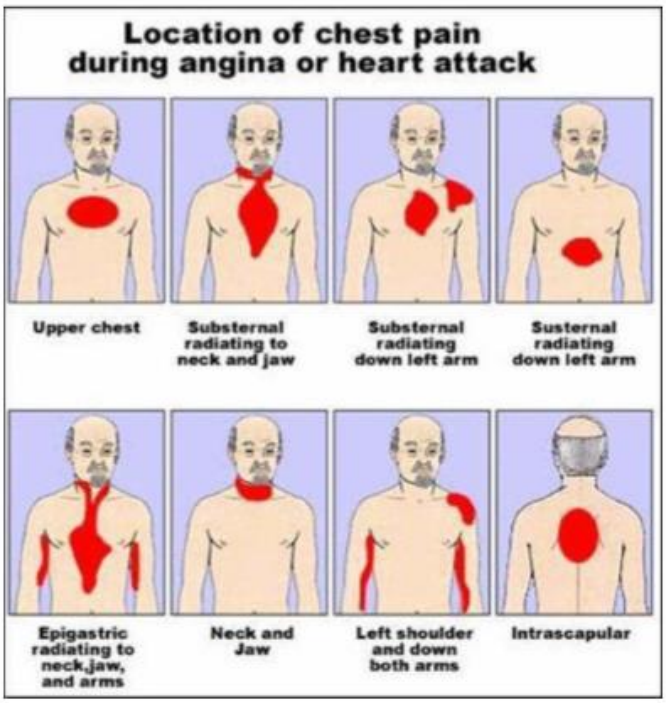
والهدف من الدوران الإكليلي هو توفير العناصر المولدة للطاقة للعضلة القلبية وفي مقدمتها الأكسجين، فعندما يصل الأكسجين إلى العضلة القلبية بشكل كافي يحصل استقلاب هوائي للغلوكوز يتحول فيه إلى CO_2 و H_2O وطاقة يستخدمها القلب للقيام بوظائفه وذلك في كلا حالتي الجهد والراحة لدى الشخص السليم.

وإذا نقصت كمية الأكسجين الواردة إلى العضلة القلبية (نتيجة مشكلة في التروية الإكليلية) يتعذر الاستقلاب الهوائي فتلجأ العضلة عندئذ إلى الاستقلاب اللاهوائي الذي يتحول بموجبه الغلوكوز إلى كمية قليلة من الطاقة (أقل من تلك الناتجة عن الاستقلاب الهوائي) ويتشكل أيضاً حمض اللبن lactic acid الذي سيعمل على تنبيه النهايات العصبية ومستقبلات الألم، لذلك يتميز الخناق الصدري (الذي ينقص بنتيجته الأكسجين الوارد إلى القلب) بنوبات ألمية قد تكون حادة جداً وقد تكون قابلة للتحمل تستمر من 15 ثانية إلى 15 دقيقة وتتكرر خلال مدة قد تصل إلى ساعات أو أيام



ويفصل بين النوبات فترة راحة، أما من حيث مكان الألم فيمتد ليشمل منتصف وأعلى القفص الصدري وإلى الكتف الأيسر والذراع الأيسر وفي كثير من الأحيان يشمل أيضاً الرقبة وهو الألم النموذجي للذبحة القلبية ويمكن أن يكون بأماكن أخرى ولكن بنسبة أقل.

إذاً: سبب الألم الناتج عن خناق الصدر هو نقص الأكسجين الوارد إلى العضلة القلبية (أو إلى منطقة محددة من العضلة القلبية).



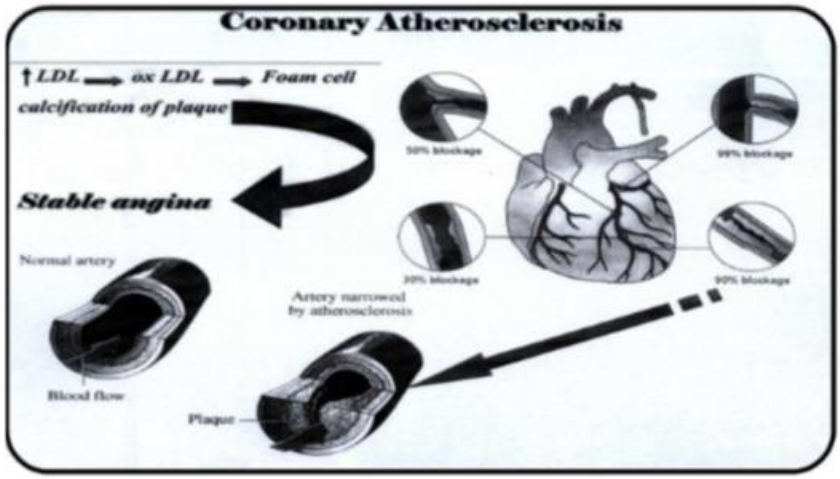
ما هو سبب نقص الأكسجين في الخناق الصدري؟؟

إعاقة في جريان الدم عبر الشرايين الإكليلية إلى القلب وقد تنجم هذه الإعاقة عن:

- إما تشنج إكليلي Coronary spasm.
- أو تصلب إكليلي Coronary sclerosis .

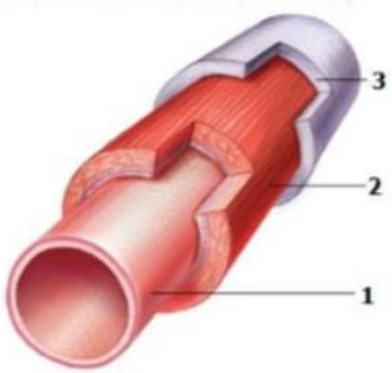
أولاً: التصلب الإكليلي Coronary sclerosis

من حيث المبدأ هو عبارة عن تضيق في فوهة مجرى الدم نتيجة تراكم البروتينات الشحمية وفي مقدمتها الـ LDL (Low density lipoprotein) على الطبقة الوسطى العضلية للشريان ومن ثم تتضخم هذه الطبقة على حساب فوهة الشريان مما يؤدي إلى نقص في معدل الجريان الإكليلي 30٪ أو 50٪ أو 90٪ أو حتى 99٪.



مراحل حدوث التصلب الإكليلي:

يتألف الشريان من ثلاث طبقات (تشريحياً):

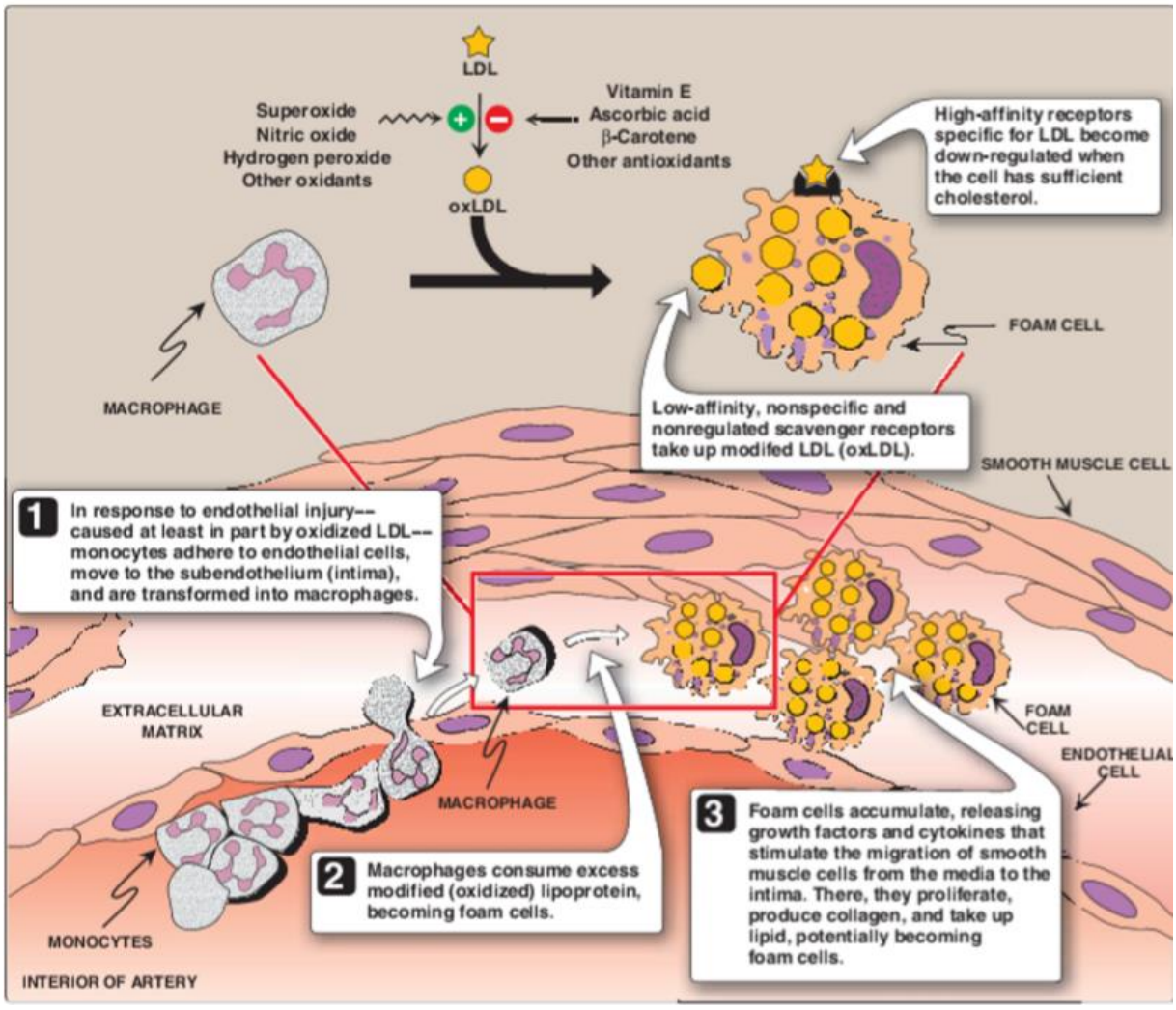


- الطبقة الداخلية البطانية التي تكون على تماس مباشر مع الدم.
- الطبقة الوسطى العضلية المسؤولة عن المرونة والتقلص والإرتخاء.
- طبقة النسيج الضام الداخلية.

- عند حدوث أذية وعائية في الطبقة الداخلية (نتيجة مرور الدم والاحتكاك المستمر مع مكوناته أو نتيجة ارتفاع الضغط أو تضيق عرضي بهذا الشريان)

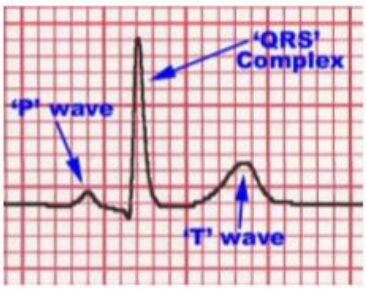
يزداد الاحتكاك بين الدم والطبقة الداخلية الملامسة له مما يؤدي إلى زيادة الأكسدة الحاصلة على هذا السطح وتشكل الجذور الحرة.

- تؤكسد الجذور الحرة البروتين الشحمي LDL فيفقد قدرته على الارتباط بمستقبلاته الموجودة على الخلية الكبدية ويصبح عرضةً للبلعمة من قبل البالعات الكبيرة والتي تتحول إلى خلايا تدعى بالخلايا الرغوية لدى بلعمتها لعدد كبير من جزيئات الـ LDL المؤكسد.
- تتميز الخلايا الرغوية foam cells بقابليتها للالتصاق بجدار الشريان المتأذي وبالتحديد على الطبقة الوسطى العضلية التي تكشفت في مكان الأذية.
- تتراكم الخلايا الرغوية في مكان الأذية مع الوقت ومن ثم تتكلس لتتحول إلى عصيدة شريانية ليفية Plaqueتحدث تضيقاً بلمعة الشريان الإكليلي وبالتالي نقصاً في معدل مرور الدم ضمنه من جهة وتجعله صلباً قابلاً للكسر من جهة أخرى.
- يتبع مدى الأذية والضرر الناجم عن الشريان المتصلب لدوره وأهميته ومساحة المنطقة التي يقوم بترويتها.
- في مثل هذه الحالة غالباً ما تكفي كمية الأكسجين الواردة إلى العضلة القلبية (عن طريق الشريان الإكليلي المتصلب) لحالة الراحة ولا تظهر الحاجة إلى الأوكسجين إلا عند القيام بجهد ما وهو ما يدعى بالخناق الصدري الجهدي أو الذبحة المستقرة Stable angina، وما يحصل هو أن الشرايين في الذبحة المستقرة متصلبة غير قابلة للتمدد والإيفاء بمتطلبات الجهد.
- والتفسير: في الحالة الطبيعية معدل جريان الدم في الشريان الإكليلي 250 مل/دقيقة. وفي حالة القيام بالجهد يزيد معدل الجريان إلى 600 مل/دقيقة، حيث يتوسع الشريان عفوياً بما يتوافق مع حاجة القلب. وهو ما لا يمكن للشريان المتصلب القيام به.


LDL
Superoxide
Nitric oxide
Hydrogen peroxide
Other oxidants
Vitamin E
Ascorbic acid
β-Carotene
Other antioxidants
oxLDL
High-affinity receptors specific for LDL become down-regulated when the cell has sufficient cholesterol.
FOAM CELL
MACROPHAGE
Low-affinity, nonspecific and nonregulated scavenger receptors take up modifed LDL (oxLDL).
SMOOTH MUSCLE CELL
1 In response to endothelial injury--caused at least in part by oxidized LDL--monocytes adhere to endothelial cells, move to the subendothelium (intima), and are transformed into macrophages.
EXTRACELLULAR MATRIX
FOAM CELL
ENDOTHELIAL CELL
MACROPHAGE
3 Foam cells accumulate, releasing growth factors and cytokines that stimulate the migration of smooth muscle cells from the media to the intima. There, they proliferate, produce collagen, and take up lipid, potentially becoming foam cells.
2 Macrophages consume excess modified (oxidized) lipoprotein, becoming foam cells.
MONOCYTES
INTERIOR OF ARTERY

تشخيص الذبحة القلبية المستقرة:

يتم بإجراء مخطط لعمل القلب ECG (ElectroCardiography).

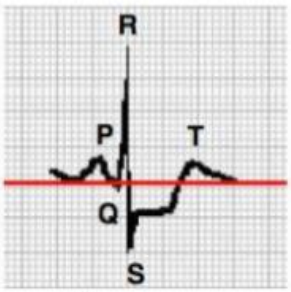


يتكون هذا المخطط في الحالة الطبيعية من ثلاث موجات:

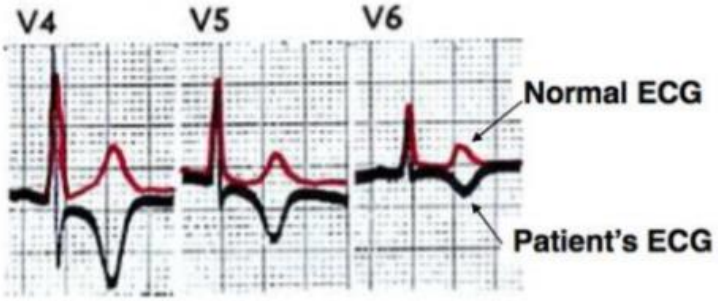
- P.
- QRS.
- T.

وفي حالة الذبحة القلبية يلاحظ:

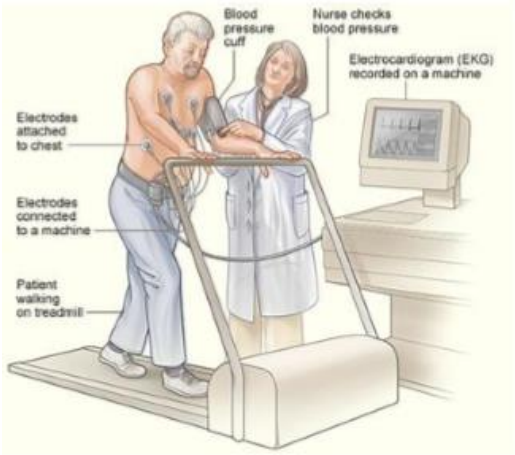
- ♦ انقلاب الموجة T T wave Inversion.
- ♦ اختفاء في القطعة ST.



ST segment depression



T Wave Inversion



إن مشكلة هذا الاختبار أن هذه التغيرات لا تظهر إلا أثناء النوبة وتعود لطبيعتها مع الراحة، لذلك يلجأ الأطباء إلى إحداث نوبة مفتعلة يتم أثناءها إجراء تخطيط القلب وهو ما يسمى "اختبار الجهد" الذي يجري ضمن المشافي أو في العيادات حيث يتم وضع المريض على جهاز عداء كبير كهربائي أو ما شابه مزود بجهاز لإجراء تخطيط القلب وتراقب التغيرات السابقة (انقلاب الموجة T واختفاء القطعة ST) فيما يبذل المريض جهداً.

ملاحظة: لا خطر على حياة المريض في هذه الحالة إذ أن الاختبار يجرى تحت مراقبة طبية وبوجود جميع الأدوية الإسعافية اللازمة.

ثانياً: التشنج الإكليلي Coronary Spasm

تلعب الوراثة دوراً فيه حيث يكون لدى المرضى حساسية مفرطة تجاه مستقبلات α_1 الموجودة في الشرايين والتي يسبب تنبيهها تقلص الشريان وحدوث التشنج.

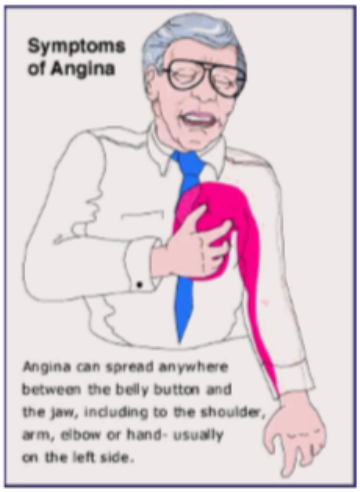
- ❖ كثيراً ما نسمع بحدوث الوفاة في ساعات الصباح الباكر (أثناء النوم) إثر نوبة قلبية والتفسير هو أن الجملة الودية تبدأ عملها في ساعات الصباح الباكر وتبدأ بإفراز النورأدرينالين مما قد ينتج عنه فرط استجابة من قبل المستقبلات α_1 وتشنج إكليلي (عند المهيئين لإصابة به) يؤدي إلى الموت، كما يعني فرط حساسية هذه المستقبلات أنها ستستجيب بشدة لأي عامل مسبب لإفراز النورأدرينالين كالخوف والأخبار السيئة.
- ❖ قد يؤدي التشنج الشديد إلى انسداد تام في الشريان الإكليلي وباستمرار هذا الانسداد قد تنتج الوفاة.

الذبحة القلبية- الخناق الصدري **Angina pectoris**

الآلية الإمراضية لخناق الصدر

أنماط الذبحة القلبية (خناق الصدر):

1. الذبحة القلبية المستقرة (خناق الصدر العصيدي) Stable angina:



- هو عبارة عن نقص مؤقت في الأكسجة.
- غالباً ما يكون سببه هو تصلب بالشريان الإكليلي atherosclerosis.
- عادةً لا يسبب أذية قلبية حقيقية.
- يظهر الألم عند بذل الجهد ويختفي تماماً عند الراحة.
- تشكل 90٪ من حالات الذبحة ويمكن أن تتطور إلى ذبحة غير مستقرة.
- قد يمهد بحدوثه إلى حدوث الاحتشاء القلبي.

2. الذبحة القلبية الغير مستقرة (الخناق المتصاعد) Unstable angina:

- ويعرف أيضاً باسم المتلازمة الإكليلية الحادة.
- ينتج عن تشكل خثرة في شريان إكليلي سليم أصلاً.
- تحدث نوبات الألم لدى بذل جهد أقل نسبة للمستقر وتكون أكثر تواتراً.
- يعالج كحالة إسعافية مهددة للحياة.

3. الذبحة القلبية المتبدلة (خناق التشنج الوعائي) Varient angina:

- تلعب الوراثة دوراً فيه.
- سببه هو تشنج إكليلي حاد (عند المرضى الذين لديهم حساسية مفرطة لمستقبلات α_1 تجاه النورأدرينالين).
- قد يكون التشنج الإكليلي شديداً بحيث يسبب الوفاة.
- تحدث النوبات أثناء الجهد أو الراحة أو أثناء الليل (ساعات الصباح الباكر).
- يمكن أن يتطور إلى ذبحة قلبية غير مستقرة.

وأياً كان نوع الذبحة يكون لدى المريض نقص بتروية القلب عن طريق الشرايين الإكليلية نسبة إلى الحالة الطبيعية التي يكون فيها توازن في كمية الأكسجين الوارد عن طريق الشرايين الإكليلية وكمية الأكسجين المتطلبة من قبل عضلة القلب.

الاستراتيجيات العلاجية:

في الحالة الطبيعية يكون لدينا توازن بين :

كمية الأوكسجين في القلب الواردة من الشرايين الإكليلية (Supply) وبين كمية الأكسجين المتطلبة (Demand).

إن الخلل الكامن وراء حدوث الألم الخناقي هو عدم كفاية الأكسجين الواصل إلى الدوران الإكليلي نسبة لحاجة العضلة القلبية من الأكسجين.

ويمكن تصحيح هذا الخلل بطريقتين:

- ☒ إما عبر إنقاص كمية الأكسجين المستهلك.
- ☒ أو عبر زيادة كمية الأكسجين الوارد عبر الدوران الإكليلي.

إنقاص كمية الأكسجين المستهلك:

وذلك بالتأثير على:

A. **عمل القلب:** باستخدام حاجبات مستقبلات β_1 حيث تقوم هذه المركبات بإنقاص معدل ضربات القلب وقوة تقلص العضلة القلبية.

B. **الحمولة اللاحقة:** باستخدام موسعات الشرايين التي تنقص الحمولة اللاحقة والمجموعة المستعملة في هذه الحالة هي حاجبات قنوات الكالسيوم.

ولكن لماذا لم نستعمل موسعات أخرى كحاجبات α_1 مثلاً؟؟

لأن أغلب الموسعات الأخرى تؤدي إلى حدوث رد فعل انعكاسي يتمثل في تسرع القلب (زيادة حاجته للطاقة) واحتباس صودي مائي وزيادة حجم الدم (والذي بدوره أيضاً يزيد العبء على القلب).

C. **الحمولة السابقة:** باستخدام موسعات الأوردة والمجموعة المستعملة في هذه الحالة هي مركبات النترات العضوية والتي تنقص حاجة القلب للأكسجين بآليتين فهي:
   - توسع الأوردة ⇐ تنقص الحمولة السابقة.
   - توسع الأوردة ⇐ تزيد مدة الطور الانبساطي.

زيادة كمية الأكسجين الوارد:

وذلك عبر زيادة معدل الجريان الإكليلي **Coronary blood flow**.

وبما أن الجريان الإكليلي يصل حده الأعلى في طور الانبساط **Diastole** وحده الأدنى في طور الانقباض **Systole**، فينبغي لزيادة معدل الجريان الإكليلي أن تتم إطالة مدة طور الانبساط الذي يتم خلاله امتلاء البطين الأيمن بالدم، والزمرة الدوائية التي تؤدي إلى توسع وريدي ستعطي النتيجة السابقة إذ أنها ستبطئ من انصباب الدم في القلب وبالتالي تزيد مدة طور الانبساط.

إن الزمرة الدوائية التي تعطي أفضل النتائج فيما يتعلق بزيادة تروية القلب هي النترات العضوية (وهي بالمناسبة مجموعة دوائية نوعية لعلاج الذبحة).

يوضح المخطط التالي تأثير كل من طوري الانقباض والانبساط على معدل جريان الدم ضمن الشريان الإكليلي الأيسر (تم التركيز على الشريان الإكليلي الأيسر كونه يتعرض لضغط أكبر عند التقبض البطيني ويقوم بتروية القسم الأقوى من القلب "البطين الأيسر") حيث نلاحظ أن معدل جريان الدم الإكليلي يكون أكبر بشكل واضح في طور الانبساط عما هو عليه في طور الانقباض.

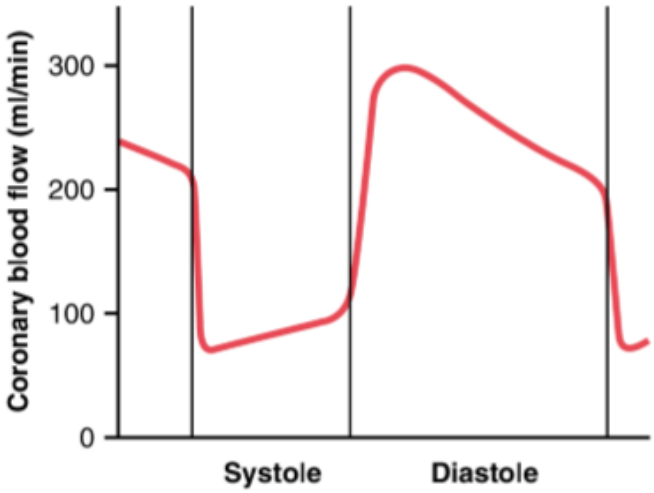
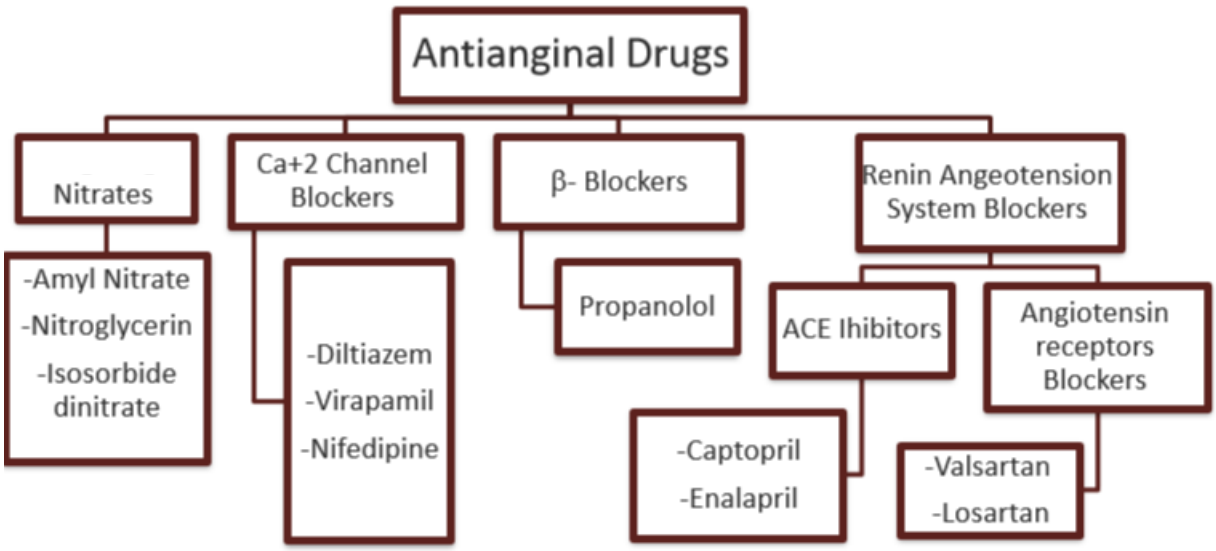


Figure 21-4 Phasic flow of blood through the coronary capillaries of the human left ventricle during cardiac systole and diastole (as extrapolated from measured flows in dogs).

الأدوية المستعملة في علاج الذبحة الصدرية:



أولاً: مركبات النترات العضوية Organic Nitrate:

Amyl nitrate:

طريق الإعطاء: الاستنشاق Inhalation.

الاستقلاب والإطراح: يستقلب في الكبد ويطرح عن طريق الكلية.

Nitroglycerin:

طريق الإعطاء: - لسينات SL (Sublingual). -PO (فموي). - IV (وريدي).

- مراهم Ointment. - لصوقات Patches .

الاستقلاب والإطراح: يستقلب في الكبد ويطرح عن طريق الكلية.

Isosorbide dinitrate:

طريق الإعطاء: - لسينات SL (Sublingual). -PO (فموي). - IV (وريدي).

- مراهم Ointment. - لصوقات Patches .

الاستقلاب والإطراح: يستقلب في الكبد (يستقلب في المرور الأول إلىمستقلب فعال هو الإيزوسوربيد مونونترات ولكنه أقل فعالية من الدي نترات)، ويطرح عن طريق الكلية.

آلية تأثير مركبات النترات العضوية:

Figure 18.2
Effects of nitrates and nitrites on smooth muscle. cGMP = cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate.

- تحرر مركبات النترات العضوية جذر NO (أوكسيد النتريك) ضمن خلايا البطانة الوعائية.
- يقوم جذر NO بتفعيل الغوانيلليل سيكلاز Guanylyl cyclase الذي يحول الـ GTP إلى cGMP.
- يتسبب زيادة تركيز cGMP ضمن الخلية بنزع فسفرة خيوط الميوزين وبالتالي ارتخاء عضلي وتوسع وعائي.

التأثيرات الجانبية:

1- صداع نابض (في مقدمة الرأس) وينجم عن حدوث التوسع الوعائي، وهو مميز لمركبات النترات.

2- التحمل Tolerence: إن تحرر جذور الـ NO من مركبات النترات يتم بتوسط أنزيمات يتم إنتاجها في الكبد بكمية معينة ومحدودة فإذا ما تكرر إعطاء مركبات النترات ستستنفذ هذه الأنزيمات ولن يعود الكبد قادراً على تحرير الـ NO حتى تتسنى له الفرصة لكي يصنع كمية جديدة من تلك الأنزيمات.

ملاحظة: عندما تستنفذ الأنزيمات تفقد مركبات النترات فعاليتها، أي أنه لا فائدة من زيادة الجرعة في هذه الحالة.

ويمكن التخلص من هذا التأثير عن طريق إبقاء الجسم خالياً من مركبات النترات العضوية فترة من الزمن.

3- هبوط ضغط انتصابي، احتباس صودي مائي، تسرع قلب خفيف (ليس إلى الدرجة التي يتعارض فيها مع فعاليتها).

اختيار الدواء المناسب:

في حال الذبحة القلبية المستقرة تظهر النوبة الألمية وقت الجهد فقط ولا حاجة لوضع لصوقات النتروغليسرين أثناء النوم ويمكن الاكتفاء بتناول الأشكال الفموية قبل القيام بالنشاطات المجهدة للوقاية من الذبحة، أما في حال الذبحة القلبية الغير مستقرة أو المتبدلة التي تعد أشد خطراً، حيث أنها قد تحدث أيضاً في حالة الراحة فيعطى المريض قبل النوم لصوقة جلدية (تستمر مدة تأثيرها 12 ساعة) للوقاية من حدوث النوبة في ساعات الصباح الباكر، ويمكن للمريض تناول لسينات النتروغليسرين في حال حصول الذبحة أثناء النهار (بدء التأثير بعد 2 دقيقة فقط ويستمر حتى 25 دقيقة).

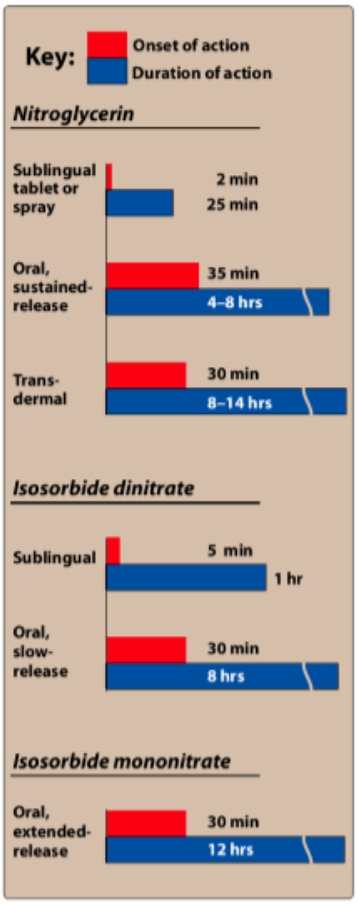


Figure 18.3
Time to peak effect and duration of action for some common organic nitrate preparations.

ثانياً: حاصرات قنوات الكالسيوم Ca^{+2} channel blockers:

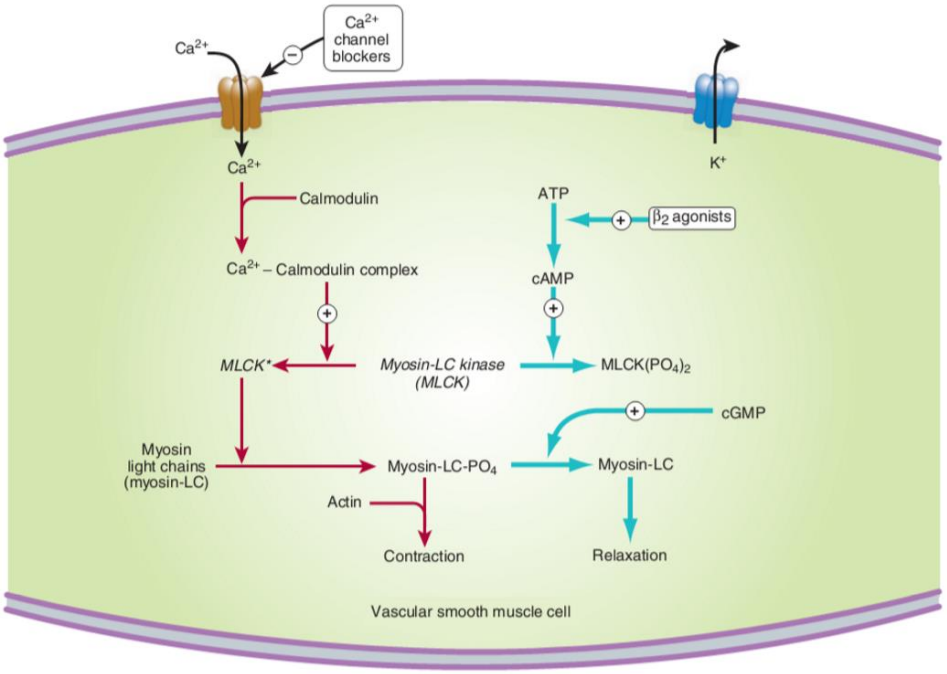
Diltiazem & Virapamil & Nifedipine

تحجب قنوات الكالسيوم من النمط L-type الموجودة في العقدة الجيبية الأذينية SA والعقدة الأذينية البطينية AV (عقدة Tawara) والعضلة البطينية والعضلات الملساء الوعائية.

أولاً: تأثير حاجبات قنوات الكالسيوم على الأوعية الدموية:

تعد شوارد الكالسيوم العامل المسؤول عن التقبض الوعائي (فهي تفعل أنزيم MLCK المفسفر للميوزين وبالأخص في الشرايين (أكثر من الأوردة)

لذلك فإن حجب القنوات التي تدخل شوارد الكالسيوم سيؤدي إلى توسع وعائي (شرياني بشكل أوضح) وبالتالي تنقص الحمولة اللاحقة.



ثانياً: تأثير حاجبات قنوات الكالسيوم على القلب:

تؤثر حاجبات قنوات الكالسيوم بالنسبة للقلب على ثلاث مراكز:

- العقدة الجيبية الأذينية.
- العقدة الأذينية البطينية (عقدة Tawara).
- العضلة البطينية.

حيث تعمل شوارد الكالسيوم في العقدة الجيبية الأذينية على توليد التنبيه، ويؤدي حجبها في هذا المركز إلى تباطؤ بمعدل ضربات القلب.

كما أنها تلعب دوراً في نقل التنبيه في العقدة الأذينية البطينية وحجب قنوات الكالسيوم في هذا المركز يبطئ نقل الإشارة عبر العقدة ويؤدي أيضاً إلى تباطؤ في ضربات القلب.

أما حجب قنوات الكالسيوم الموجودة في العضلة البطينية فإنه يؤدي إلى نقص بقوة تقلص العضلة القلبية.

Diltiazem & Virapamil:

طريق الإعطاء: IV -PO.

الاستقلاب والإطراح: الاستقلاب في الكبد (P450) وتطرح عن طريق الكلية والأمعاء.

الفيراباميل:

يؤثر الفيراباميل على قنوات الكالسيوم من النوع L أينما وجدت لذلك نجد أنه:

- يؤدي إلى توسع شرياني (ينقص الحمولة اللاحقة).
- يبطئ من معدل ضربات القلب.
- وينقص قوة تقلص العضلة القلبية.

لذلك يمكن استخدامه في كافة أشكال الذبحة (المستقرة وغير المستقرة والمتبدلة) ويستخدم أيضاً في حالة الرجفان البطيني والرفرفة الأذينية بالإضافة إلى حالات ارتفاع الضغط.

الدلتيازيم:

يستخدم في حالتي الذبحة المستقرة والمتبدلة وفي اضطرابات نظم القلب فوق البطينية وأيضاً في الرجفان البطيني والرفرفة الأذينية وحالات ارتفاع الضغط.

التأثيرات الجانبية:

- تباطؤ في ضربات القلب.
- انخفاض في الضغط.
- نقص في قوة تقلص العضلة القلبية.

} ديلتيازيم + فيراباميل.

- إمساك.
- زيادة مستويات الديجوكسين في الدم.

} فيراباميل.

حيث يتنافس الفيراباميل مع الديجوكسين على الإطراح في الكلية، يعمل الديجوكسين كمقوي للقلب (يزيد حاجته للأكسجين).

♦ النيفيدبين:

طريق الإعطاء: PO.

الاستقلاب والإطراح: يستقلب في الكبد ويطرح عن طريق الكلية والأمعاء

لا يحبب استخدام النيفيدبين في حالات الذبحة لأن تأثيره محصور على الأوعية الدموية ولا يؤثر على القلب وبالتالي فإنه سيؤدي إلى توسع شديد في الأوعية الدموية (الشرايين) لينتج رد الفعل الانعكاسي الذي يتمثل بتسرع القلب Reflextachycardia ⇐ زيادة حاجة القلب للأكسجين ولذلك يستثنى هذا المركب من الاستخدام في حالة الذبحة القلبية.

أهم التأثيرات الجانبية لحاجبات قنوات الكالسيوم:

سؤال:

هل تمتلك حاجبات قنوات الكالسيوم تأثير مرضي للعضلات الهيكلية؟

لا، لأن آلية تقلص العضلات الهيكلية لا علاقة لها بقنوات الكالسيوم من النمط L حيث أن الكالسيوم في العضلات الهيكلية لا يدخل من خارج الخلية وإنما يتحرر من الشبكة الإندوبلاسمية (الشبكة الهيولية الداخلية)، ويتحكم بتحرره تنبيه مستقبلات Nm أو حجبها (بالسوكسنيل كولين أو التوبوكورارين)[1].

---

[1] آلية تحرر الكالسيوم في العضلات الهيكلية: يرتبط الأستيل كولين بمستقبلاته Nm في الوصل العصبي العضلي ⇐ انفتاح قنوات الصوديوم ودخوله إلى الخلية ⇐ نزع استقطاب ⇐ تحرر الكالسيوم من مخازنه وحدوث التقلص.

[2] إن قنوات الكالسيوم L-type موجودة أيضاً في الرحم والجهاز الهضمي والقصبات ⇐ من التأثيرات الجنبية لهذه المركبات حدوث الإمساك (تحد من تقلص العضلات الملساء الهضمية) ولكنها تؤثر أيضاً على العضلات الملساء القصبية فتؤدي إلى ارتخائها ولذلك تعتبر حاجبات قنوات الكالسيوم خافض الضغط الأفضل لمرضى الربو.

ثالثاً: حاجبات β Blockers β:

Propranolol:

طريق الإعطاء: IV -Po.

الاستقلاب والإطراح: الاستقلاب في الكبد والإطراح عن طريق الكلية وجهاز الهضم.

آلية التأثير: يعمل البربرانولول بآليتين:

الآلية الأولى (رئيسية): وهي الآلية التي تستخدم لأجلها في حالة الذبحة الصدرية، حيث يقوم بإنقاص عدد ضربات القلب وبالتالي ينقص حاجة القلب للأوكسجين.

الآلية الثانية (ثانوية): حيث ينقص من قوة تقلص العضلة القلبية ⇐ زيادة زمن الانبساط ⇐ زيادة معدل الجريان الإكليلي.

ولكن هذا التأثير ضعيف جداً ولا يستخدم لأجله

البروبرانولول ليس موسع وعائي (شرياني أو وريدي) يستخدم في حالات الذبحة المستقرة أو الغير مستقرة.

مشاركة البروبرانولول الدوائية:

1. يستخدم مشاركةً مع النترات أو مع حاجبات قنوات الكالسيوم (ولكن ليس الديلتيازيم أو الفيراباميل حيث أن كليهما يملك تأثيراً مبطئاً لمعدل ضربات القلب وكلاهما يضعف من قوة العضلة البطينية ومن القواعد الهامة لدى مشاركة الأدوية أن لا تتم مشاركة دوائين لهما نفس آلية وموضع التأثير.
2. يشارك مع النيفيدبين: لأن النيفيدبين يسبب تسرع قلب انعكاسي والبربرانولول يسبب تباطؤ عدد ضربات القلب (أي يعاكس تأثير النيفيدبين هذا) وبالتالي أصبح من الممكن استخدام النيفيدبين في معالجة الذبحة الصدرية.

التأثيرات الجانبية: - انخفاض الضغط.
- تباطؤ ضربات القلب.
- تعب.
- ضعف في الوظيفة الجنسية.
- تقبض قصبي.
- أرق .

ملاحظة: تملك بعض حاجبات β تأثيراً منبهاً بدئياً، أي أنها تنبه الجهاز الودي لفترة قصيرة ثم تثبطه فيما بعد.

لا يفضل أبداً استخدام هذه الحاجبات في حالات الذبحة القلبية.

مثال: **Pindolol + Acebutelol**

كما يفضل استخدام الـ **Carvidolol** على الـ **Labetalol** (كلاهما يحجبان α و β إلا أن **Labetalol** يملك تأثير منبه بدئي).

ملاحظة: البروبرانولول مضاد استطباب في حالات الربو والانسداد الرئوي المزمن **chronic pulmonary embolism** لأنه غير نوعي بالنسبة لمستقبلات β_1 فيحجب أيضاً مستقبلات β_2 الموجودة في الرئة كما أنه مضاد استطباب في حالة السكري لأنه يحجب مستقبلات β_2 الموجودة على البنكرياس ويخفض بالتالي تحرر الأنسولين منها، بالإضافة إلى أن حجب هذه المستقبلات يخفي الأعراض المؤشرة لحدوث غيبوبة نقص السكر.

TABLE 10–2 Properties of several beta-receptor–blocking drugs.

	Selectivity	Partial Agonist Activity	Local Anesthetic Action	Lipid Solubility	Elimination Half-life	Approximate Bioavailability
Acebutolol	β_1	Yes	Yes	Low	3–4 hours	50
Atenolol	β_1	No	No	Low	6–9 hours	40
Betaxolol	β_1	No	Slight	Low	14–22 hours	90
Bisoprolol	β_1	No	No	Low	9–12 hours	80
Carteolol	None	Yes	No	Low	6 hours	85
Carvedilol[1]	None	No	No	Moderate	7–10 hours	25–35
Celiprolol	β_1	Yes	No	Low	4–5 hours	70
Esmolol	β_1	No	No	Low	10 minutes	0
Labetalol[1]	None	Yes	Yes	Low	5 hours	30
Metoprolol	β_1	No	Yes	Moderate	3–4 hours	50
Nadolol	None	No	No	Low	14–24 hours	33
Nebivolol	β_1	?[2]	No	Low	11–30 hours	12–96
Penbutolol	None	Yes	No	High	5 hours	>90
Pindolol	None	Yes	Yes	Moderate	3–4 hours	90
Propranolol	None	No	Yes	High	3.5–6 hours	30[3]
Sotalol	None	No	No	Low	12 hours	90
Timolol	None	No	No	Moderate	4–5 hours	50

[1] Carvedilol and labetalol also cause α_1-adrenoceptor blockade.

[2] β_2 agonist.

[3] Bioavailability is dose-dependent.

رابعاً: مضادات جملة الرينين- أنجيوتنسين:

وهي موسعات وعائية (لا تسبب تسرع قلب انعكاسي كما أنها تمنع حصول احتباس صودي مائي) محببة في حالة الذبحة وتضم:

- مثبطات الخميرة المحولة للأنجيوتنسين ACE inhibitors:

Captopril – Enalapril

- حاجبات مستقبلات الأنجيوتنسين Angiotensin receptors blockers:

Valsartan – losartan

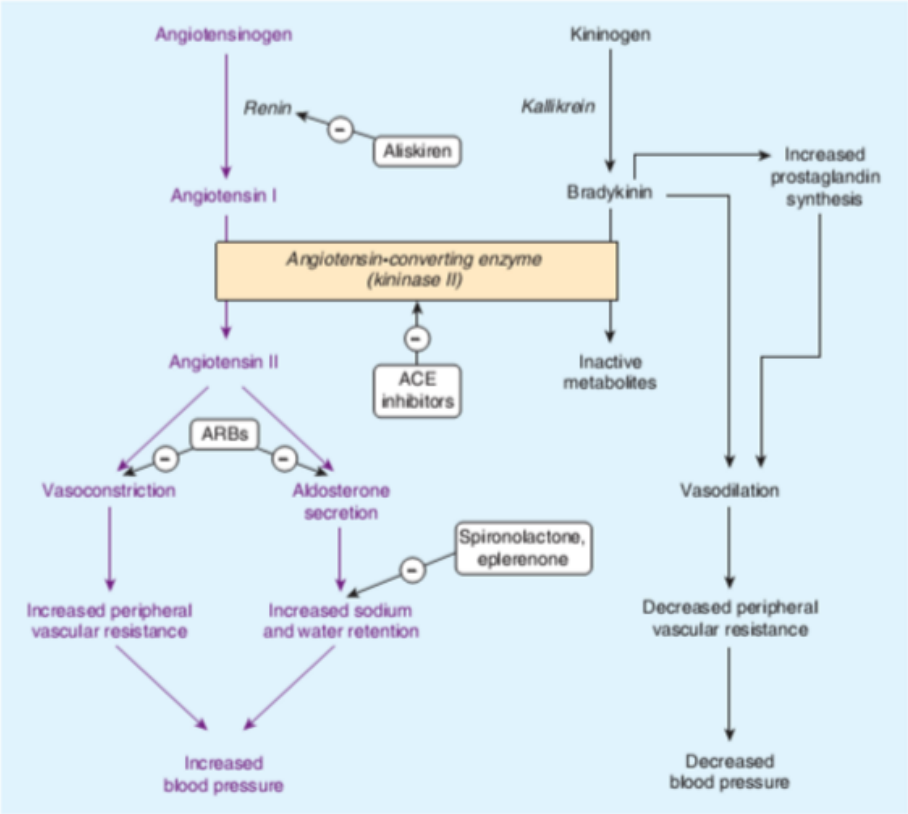
يفرز الرينين من الخلايا قرب الكبيبة الكلوية إلى الدوران، حيث يحول الأنجيوتنسينوجين المفرز في الكبد، فيتحول إلى أنجيوتنسين I غير فعال يتحول بتأثير الأنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE إلى أنجيوتنسين II والذي يملك التأثيرات التالية:

1- زيادة الفعالية الودية وتحرر النورأدرينالين.

2- تقبض وعائي شديد نتيجة تاثير مباشر على العضلات الملساء الوعائية.

3- يحفز قشر الكظر على إفراز الألدوسترون الذي يؤدي لاحتباس مائي وزيادة حجم الدم.

4- مسؤول عن استقلاب البراديكنين Bradykinin إلى مستقلبات غير فعالة (يملك البراديكنين المفرز في الجسم تاثير موسع وعائي).



مثبطات الخميرة المحولة للأنجيوتنسين:

Captopril – Enalapril

واللذان يعطيان التأثيرات المعاكسة لتأثيرات الأنجيوتنسين:

1) نقص في الفعالية الودية.
2) توسع وعائي.
3) انخفاض في مستويات الألدوسترون.
4) زيادة فعالية البراديكنين وإحداث توسع وعائي.

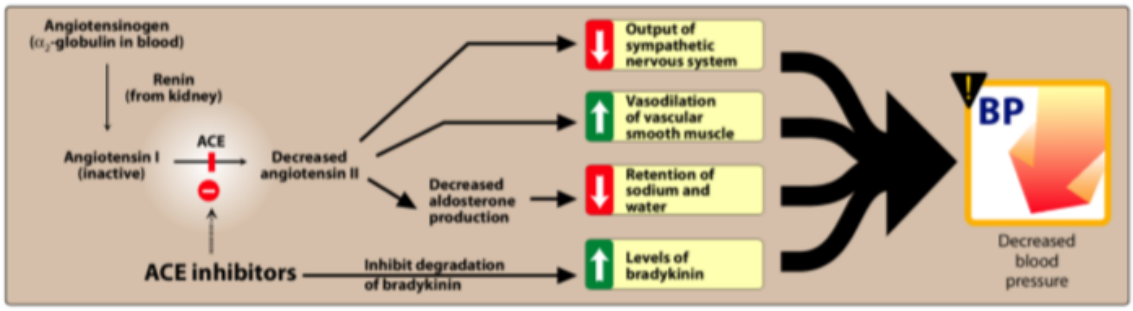


Figure 19.11
Effects of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors.

لماذا تفضل مثبطات جملة الرينين أنجيوتنسين كموسعات وعائية في علاج الذبحة القلبية؟؟

لأنها تحدث توسع وعائي دون أن تؤدي إلى رد فعل انعكاسي (تنقص الفعالية الودية).

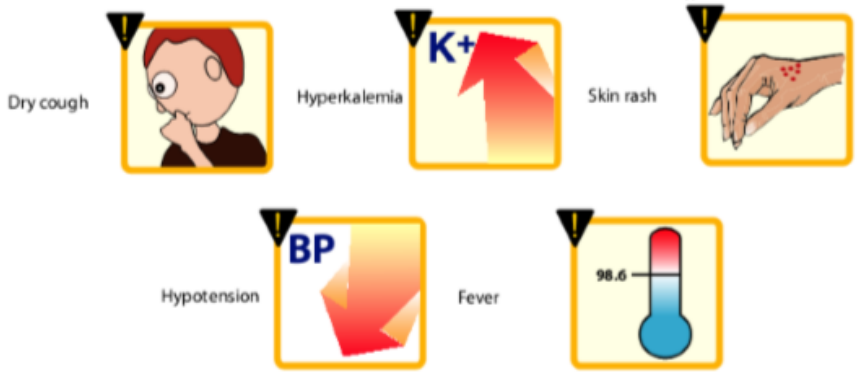
التأثيرات الجانبية:

- **ردود فعل تحسسية.**
- **سعال جاف.**

لذلك لا تعطى فى حالة الربو

- **مشوهة للأجنة.**
- **زيادة تركيز البوتاسيوم في الدم (الانتباه لمشاركتها مع بعض أنواع المدرات).**
- **انخفاض في الضغط.**
- **نقص في المعتدلات.**
- **تؤثر على وظيفة الكلية.**

⇐ **مضادات استطباب في حالات الربو والحمل وأمراض الكلية.**



حاجبات مستقبلات الأنجيوتنسين:

Lasartan – Valsartan:

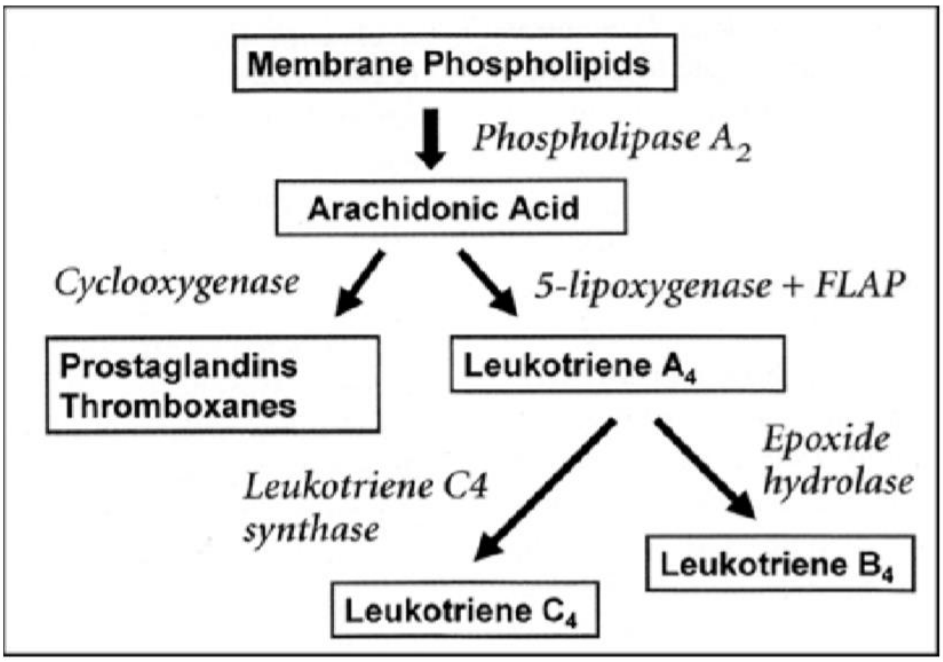
الاستقلاب عن طريق الكبد والإطراح عن طريق الكلية.

تعطي هذه المركبات نفس التأثيرات التي تعطيها مثبطات الخميرة المحولة للأنجيوتنسين فيما عدا التأثيرات الخاصة بالبراديكنين والتي تنتج عن تثبيط الخميرة حصراً.

مضادات الاستطباب: - الحمل. – القصور الكلوي.

الأسبرين

كل مريض يشخص بالذبحة القلبية يتم لديه إضافة الأسبرين إلى الأدوية الخاصة بالذبحة والهدف من ذلك منع التكدس الصفيحي فقد يؤدي تشكل خثرة في مكان حدوث التصلب العصيدي (وهو أمرٌ محتمل جداً) إلى حدوث انسداد تام في الشريان المتصلب واحتشاء العضلة القلبية.



بعض الأدوية الحديثة المستخدمة حاليا في معالجة الذبحة الصدرية

Ranolazine:

آلية تأثيره: ينقص من تركيز شوارد الصوديوم داخل العضلة القلبية، حيث توجد مضخة Ca^{+2}/Na^{+2} تنظم عبور شوارد الصوديوم والكالسيوم عبر الغشاء الخلوي بالتبادل وهي تعمل وفقاً لمدروج التركيز، فمثلاً عند نقص شوارد الصوديوم داخل العضلة القلبية فإنها تعمل على إدخال شوارد الصوديوم وإخراج شوارد الكالسيوم وبالتالي يؤدي هذا لنقص قوة تقلص العضلة القلبية وبالتالي حاجتها من الأوكسجين.

Trimetazidine:

آلية تأثيره: يثبط تأكسد الحموض الدسمة، حيث أننا نحصل على الطاقة من استقلاب الغلوكوز الهوائي، والقلب يفضل الحصول على الطاقة من خلال أكسدة الحموض الدسمة، فعند تثبيط أكسدة الحموض الدسمة نخفف من حاجة العضلة القلبية للأوكسجين وبالتالي نزيد من الاستقلاب الهوائي للغلوكوز.

- **Allopurinol:**

آلية تأثيره: يثبط أنزيم الكزانتين أوكسيداز الذي يؤدي لتشكل حمض البول.
إن أنزيم كزانتين أوكسيداز يؤدي لحدوث الشدة التأكسدية على مستوى البطانة الوعائية حيث يسبب تحرر الجذور الحرة التي تؤكسد الـ LDL وبالتالي عند تثبيطه نخفف من حدوث التصلب الإكليلي وبالتالي الذبحة الصدرية.

- **Ivabradine:**

آلية تأثيره: يحجب قنوات الصوديوم الموجودة في العقدة الجيبية الأذينية وبالتالي تثبيط العقدة مما يؤدي لتباطؤ ضربات القلب فينقص من حاجة العضلة القلبية للأوكسجين.

- **Fasudil:**

آلية تأثيره: يثبط أنزيم Rhoكيناز الذي له تأثير مضاد لتوسع الأوعية الإكليلية، أي يؤدي لتقلص الشرايين الإكليلية فتثبيطه يفيد في معالجة الذبحة الصدرية.
ملاحظة: ينصح بتناول فيتامين E وفيتامين C اللذان يفيدان في الوقاية من الذبحة بسبب تأثيرهما المضاد للأكسدة.

النصائح الواجب اتباعها لدى مرضى الذبحة:

1- يجب ترك التدخين.
2- أخذ الأدوية المناسبة في حالات الضغط والسكري وشحوم الدم.
3- بالإضافة لتخفيف الوزن في حالات البدانة.

ما الذي يجب فعله خلال الذبحة الصدرية:

- عند الإحساس بآلام الذبحة الصدرية، يجب أن يأخذ المريض النتروغليسرين على شكل بخاخ أو لسينات (على اعتبار أن الشعيرات الدموية الموجودة تحت اللسان تساعد على امتصاصه ووصوله مباشرة للدوران).

- يجب أن يعطي النتروغليسيرين تأثيره خلال دقيقتين فإذا لم يعطي التأثير خلال هذه الفترة نطلب من المريض الانتظار لـ 5 دقائق.
- بعد مرور الـ 5 دقائق نعطي المريض نتروغليسيرين مرة ثانية تحت اللسان وننتظر 5 دقائق أخرى.
- فإذا لم نحصل على التأثير أيضاً نعطي المريض نتروغليسرين مرة ثالثة وننتظر 5 دقائق.
- وأخيراً إذا لم نحصل على التأثير بعدها ننقل المريض إلى المشفى فوراً لأنه قد يكون مصاباً باحتشاء العضلة القلبية.