المحتويات المقرر

أدوية الجهاز القلبي الوعائي

- خافضات ضغط الدم
- المدرات البولية
- الموسعات الوعائية وأدوية الذبحة الصدرية
- أدوية القصور القلبي
- أدوية اللانظميات القلبية

الأدوية المستخدمة لعلاج أمراض الدم والالتهاب

- أدوية فقر الدم وعوامل النمو الدموية
- مضادات التخثر
- الأدوية الخافضة لشحوم الدم
- مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية

الأدوية المستخدمة لعلاج السكري

الأدوية الخافضة لضغط الدم

Antihypertensive Agents

1. مقدمة:

يعتبر ارتفاع ضغط الدم أكثر الأمراض القلبية الوعائية شيوعاً. ويختلف معدل الانتشار حسب العمر والعرق والتعليم والعديد من المتغيرات الأخرى. يؤدي ارتفاع ضغط الدم الشرياني المستمر إلى حدوث أذية في الأوعية الدموية في الكلية والقلب والدماغ ويؤدي إلى زيادة حدوث الفشل الكلوي، الداء الإكليلي، قصور القلب، السكتة الدماغية، والخرف.

التشخيص

يعتمد تشخيص ارتفاع ضغط الدم على قياسات متكررة من ارتفاع ضغط الدم.

Systolic/Diastolic Pressure (mm Hg)	Category
< 120/80	Normal
120–135/80–89	Prehypertension
≥ 140/90	Hypertension
140–159/90–99	Stage 1
≥ 160/100	Stage 2

تشير الدراسات الوبائية إلى أن مخاطر ضرر الكلية والقلب والدماغ ترتبط مباشرة بمدى ارتفاع الضغط الشرياني. حتى ارتفاع ضغط الدم الخفيف (ضغط الدم 90/140 ملم زئبقي) يزيد من خطر تخرب الأعضاء النهائي في نهاية المطاف.

إمراضية ارتفاع الضغط

يمكن تصنيف ارتفاع الضغط كمايلي:

- ارتفاع ضغط دم أساسي أو رئيسي حيث لا يوجد سبب محدد لارتفاع ضغط الدم وهو الغالب (90.85 % من المرضى)

- ارتفاع ضغط دم ثانوي نتيجة مسببات محددة: تضيق الشريان الكلوي، تضيق الأبهر، ورم القواتم، داء كوشينغ، وفرط الألدوستيرونية الأولية.

في معظم الحالات، يرتبط ارتفاع ضغط الدم مع زيادة في مقاومة تدفق الدم في الشرينات (زيادة المقاومة الوعائية المحيطية) بينما يبقى النتاج القلبي عادة طبيعي. لا يوجد تفسير محدد لزيادة المقاومة الوعائية المحيطية في ارتفاع ضغط الدم الأساسي. وتشير الأدلة الوبائية إلى أن العوامل الوراثية، والإجهاد النفسي، والعوامل البيئية والغذائية (زيادة الملح وانخفاض البوتاسيوم أو الكالسيوم المأخوذ) عوامل مساهمة في تفاقم ارتفاع ضغط الدم.

التنظيم الطبيعي لضغط الدم

يتناسب ضغط الدم الشرياني arterial blood pressure (BP) مباشرة مع النتاج القلبي cardiac output (CO) والمقاومة الوعائية المحيطية peripheral vascular resistance (PVR):

$$BP = CO * PVR$$

يتعلق النتاج القلبي بكل من معدل القلب (الذي يتم تنظيمه عن طريق الجهاز العصبي الذاتي) وحجم الدفقة القلبية التي تتعلق بحجم الدم وحجم نهاية الانبساط والقوة التقلصية للعضلة القلبية.

فيزيولوجياً، يتم الحفاظ على ضغط الدم عن طريق التنظيم بين النتاج القلبي والمقاومة الوعائية المحيطية لحظة بلحظة، التي تمارس في ثلاثة مواقع تشريحية: الشرينات، الوريدات (الأوعية المتوسعة) والقلب. يساهم الموقع الرابع وهو الكلية في الحفاظ على ضغط الدم عن طريق تنظيم حجم السائل داخل الأوعية الدموية. تعمل منعكسات مستقبلة الضغط بالمشاركة مع الآليات الخلطية، بما في ذلك نظام الرينين -أنجيوتنسين - ألدوستيرون، لتنسيق وظيفة هذه المواقع الأربعة للسيطرة والحفاظ على ضغط دم طبيعي. وأخيراً يمكن أن يشارك أيضاً التحرر المحلي للمواد الفعالة الوعائية من قبل البطانة الوعائية الدموية في تنظيم مقاومة الأوعية الدموية. على سبيل المثال، إندوتلين -1 (endothelin-1) الذي يقبض الأوعية الدموية وأكسيد النيتريك الذي يوسعها.

يتم التحكم بضغط الدم لدى مرضى ارتفاع ضغط الدم عن طريق نفس الآليات المذكورة. ولكن الاختلاف يكون في أن مستقبلات الضغط وأنظمة التحكم بضغط وحجم الدم الكلوي تكون مضبوطة للاحساس بمستوى أعلى من ضغط الدم. تعمل جميع الأدوية الخافضة للضغط عن طريق التدخل مع هذه الآليات الطبيعية، والتي يتم استعراضها أدناه.

A. منعكس مستقبلة الضغط Baroreflex

توجد مستقبلات عديدة تتحسس لتبدلات الضغط منتشرة في الأوعية أهمها تلك الموجودة في قوس الأبهر وفي الجيب السباتي، تنقل تنبيهاتها عبر ألياف عصبية حسية (البلعومي اللساني والمبهم) إلى جذع الدماغ حيث المركز المحرك الوعائي الذي يتحكم بقطر الأوعية عن طريق الجملة العصبية الذاتية والعصب المبهم الذي يتحكم بالفعالية اللاودية على القلب.

B. الاستجابة الكلوية لخفض ضغط الدم

تعتبر الكلية هي المسؤولة في المقام الأول عن السيطرة على ضغط الدم على المدى الطويل، عن طريق التحكم في حجم الدم. يسبب الانخفاض في ضغط التروية الكلوية إعادة توزيع داخل كلوية لتدفق الدم وزيادة إعادة امتصاص الماء والملح. وبالإضافة إلى ذلك، يحفز الضغط المنخفض في الشرايين الكلوية وكذلك النشاط العصبي الودي (عن طريق المستقبلات الأدرنرجية β) إنتاج الرينين، والذي يزيد إنتاج الأنجيوتنسين II. يسبب الأنجيوتنسين II (1) تقبض مباشر للأوعية المقاومة (2) تحفيز إنتاج الألدوستيرون من قشر الكظر، مما يزيد امتصاص الصوديوم الكلوي وحجم الدم داخل الوعائي. يلعب الفاسوبريسين أو الهرمون المضاد للادرار ADH المطلق من الغدة النخامية الخلفية أيضاً دوراً في الحفاظ على ضغط الدم من خلال قدرته على تنظيم إعادة امتصاص الماء من قبل الكلية.

2. التأثيرات الدوائية للعوامل الخافضة للضغط:

تعمل جميع العوامل الخافضة للضغط في واحد أو أكثر من مواقع التحكم التشريحية المذكورة سابقاً وتنتج تأثيراتها عن طريق التدخل في الآليات الطبيعية لتنظيم ضغط الدم. يكون التصنيف الجيد لهذه العوامل وفقاً للموقع التنظيمي الرئيسي أو الآلية التي تعمل بها. بسبب آلياتهم المشتركة في العمل، تميل الأدوية داخل كل فئة إلى إنتاج طيف مشابه من السمية. وتشمل الفئات مايلي:

1. المدرات التي تخفض ضغط الدم عن طريق استنزاف الصوديوم من الجسم وخفض حجم الدم.

2. الحاصرات الودية والتي تخفض ضغط الدم عن طريق التقليل من مقاومة الأوعية الدموية المحيطية، وتثبيط وظيفة القلب، وزيادة التجميع الوريدي في الأوعية المتوسعة. (يقلل التأثيران الأخيران من النتاج القلبي).

3. الموسعات المباشرة، التي تقلل الضغط عن طريق ارخاء العضلات الملساء للأوعية الدموية، وبالتالي تمدد الأوعية المقاومة وبدرجات متفاوتة زيادة السعة أيضاً.

4. العوامل التي تحصر إنتاج أو تأثير الأنجيوتنسين وبالتالي تقليل المقاومة الوعائية المحيطية وربما حجم الدم.

تسمح حقيقة أن مجموعات الأدوية هذه تعمل عبر آليات مختلفة في مشاركة أدوية من مجموعتين أو أكثر مما يسبب زيادة الفعالية، وفي بعض الحالات، تخفيض السمية.

2.1. الأدوية التي تغيروظيفة الجهاز العصبي الودي:

يبدأ ارتفاع ضغط الدم في كثير من المرضى ويستمر بسبب التنشيط العصبي الودي (على الأقل في جزء منه). في المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم المعتدل إلى الشديد، تشمل معظم أنظمة الأدوية الفعالة عامل يمنع وظيفة الجهاز العصبي الودي.

يمكن أن تثير جميع العوامل التي تخفض ضغط الدم عن طريق تغيير الوظيفة الودية تأثيرات معاوضة من خلال الآليات التي لا تعتمد على الأعصاب الأدرينرجية. وبالتالي، فإن التأثير الخافض لضغط الدم لأي من هذه العوامل التي تستخدم لوحدها قد تكون محدودة من خلال الاحتفاظ بالصوديوم من قبل الكلية وزيادة حجم الدم. لهذا السبب، الأدوية الخافضة للضغط الحاصرة للفعل الودي هي الأكثر فعالية عندما تستخدم بالتزامن مع مدر للبول.

1. الأدوية الحاصرة للفعل الودي ذات التأثير المركزي

أهمها الكلونيدين clonidine وألفا ميتيل دوبا α-methyldopa بالاضافة لـ غوانابينز guanabenz وغوانفاسين guanfacine التي أصبحت نادرة الاستخدام.

الآلية ومواقع التأثير:

تقلل هذه العوامل من التدفق الودي من المراكز المحركة الوعائية في جذع الدماغ مما يسبب خفض معدل القلب وخفض النتاج القلبي والمقاومة الوعائية المحيطية وبالتالي خفض الضغط.

- **ميتيل دوبا** يتحول إلى α- ميتيل نورابنفرين ويحل محل النورابينفرين في الحويصلات العصبية الأدرينرجية ويتحرر بدلاً منه. ويرتبط مع مستقبلات α2 المركزية لينقص من التدفق الودي من المركز المحرك الوعائي.
- **الكلونيدين** يرتبط مع مستقبلات α2 المركزية ويقلل من انتاج النورابنفرين ومن التدفق الودي وبالتالي يخفض الضغط. يخفض الكلونيدين معدل ضربات القلب والنتاج القلبي أكثر مما يفعل الميتيل دوبا الذي يخفض الضغط بشكل رئيسي عن طريق الحد من المقاومة الوعائية المحيطية.

يستخدم ميتيل دوبا لعلاج ارتفاع ضغط الدم أثناء الحمل.

الأثر الجانبي شيوعاً للميتيل دوبا هو التركين. يمكن أن يحدث ثر الحليب المرتبط بزيادة إفراز البرولاكتين سواء في الرجال أو في النساء المعالجين بالميتيل دوبا وذلك بسبب تثبيط الآليات الدوبامينية في الوطاء.

أما الكلونيدين فيسبب جفاف فم وتركين. يجب ايقاف المعالجة بالكلونيدين تدريجياً لأن السحب المفاجئ قد يسبب ارتفاع ضغط دم ارتدادي حاد عن طريق زيادة النشاط العصبي الودي.

2. العوامل الحاصرة العقدية

تحصر الحاصرات العقدية (hexamethonium) بشكل تنافسي المستقبلات النيكوتينية على الخلايا العصبية بعد العقدية في كل من العقد الودية ونظيرة الودية مما يؤدي إلى تثبيط التحرر الطبيعي للنواقل العصبية (Ach,

NE) المتحررة من الخلية بعد العقدية. بالإضافة إلى ذلك، قد تحصر هذه الأدوية بشكل مباشر مستقبل الأستيل كولين النيكوتيني في الوصل العصبي العضلي.

تشمل سلبية الحاصرات العقدية كل من الحصر الودي (انخفاض ضغط الدم الانتصابي المفرط والخلل الجنسي) والحصر نظير الودي (الإمساك، واحتباس البول، مفاقمة الزرق، تغيم الرؤية، جفاف الفم). هذه السمية الشديدة هي السبب الرئيسي للتخلي عن الحاصرات العقدية لعلاج ارتفاع ضغط الدم.

3. العوامل الحاصرة للخلايا العصبية الأدرنرجية

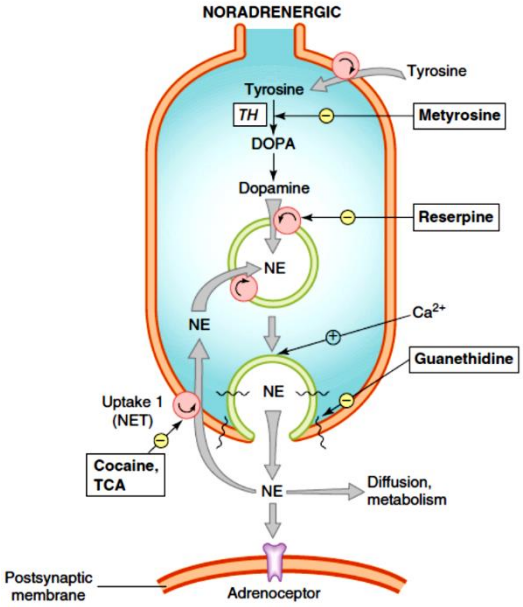
تخفض هذه الأدوية ضغط الدم عن طريق منع التحرر الفيزيولوجي الطبيعي للنورابينفرين من الخلايا العصبية الودية بعد العقدية وتضم الغوانيتيدين guanethidine والريزربين reserpine.

غوانيتيدين: أصبح الآن نادر الاستخدام. يمنع الغوانيتيدين تحرر النورابينفرين من النهايات العصبية الودية. يتم نقل الغوانيتيدين عبر غشاء العصب الودي من خلال نواقل إعادة قبط NE نفسه (NET)، والامتصاص أساسي لتأثير الدواء. مباشرة عند دخول الغوانييدين العصب، يتركز في حويصلات الناقل العصبي، حيث يحل محل NE. مما يسبب استنفاد تدريجي لـ NE المخزن بالنهايات العصبية. لأن عملية القبط من قبل العصب ضرورية للنشاط الخافض للضغط للغوانيتيدين، فإن الأدوية التي تحصر قبط الكاتيكولامين أو التي تحل محل الأمينات في النهايات العصبية تحصر فعله الخافض للضغط مثل الكوكائين، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات. غالباً ما يرتبط الاستخدام العلاجي للغوانيتيدين مع انخفاض ضغط الدم الانتصابي العرضي وانخفاض ضغط الدم بعد التمرين، وخاصة عندما يعطى الدواء بجرعات عالية والضعف الجنسي. يسبب الغوانيتيدين عادة الإسهال، والذي ينتج عن زيادة الحركية الهضمية بسبب غلبة نظير الودي في السيطرة على نشاط العضلات الملساء المعوية.

ريزيربين:

ريزيربين، هو قلويد نباتي هندي، كان واحداً من الأدوية الفعالة الأولى المستخدمة على نطاق واسع في علاج ارتفاع ضغط الدم. وهو في الوقت الحاضر نادر الاستخدام بسبب آثاره الضارة.

يحصر الريزيربين قدرة الحويصلات الناقلة الأمينية على أخذ وتخزين الأمينات الحيوية، وربما عن طريق التدخل بالناقل المرتبط بالغشاء الحويصلي (VMAT) مما يسبب خفض الضغط. يحدث هذا التأثير في جميع أنحاء الجسم، مما يؤدي إلى استنفاذ النورابينفرين، الدوبامين، والسيروتونين في كل من الخلايا العصبية المحيطية والمركزية. يدخل الريزيربين الدماغ بسهولة، ويسبب استنزاف مخازن الأمينات الدماغية التركين، والاكتئاب، وأعراض باركنسونية. في الجرعات المنخفضة المستخدمة لعلاج ارتفاع ضغط الدم الخفيف، يخفض الريزيربين ضغط الدم عن طريق مزيج من انخفاض النتاج القلبي وانخفاض المقاومة الوعائية المحيطية.



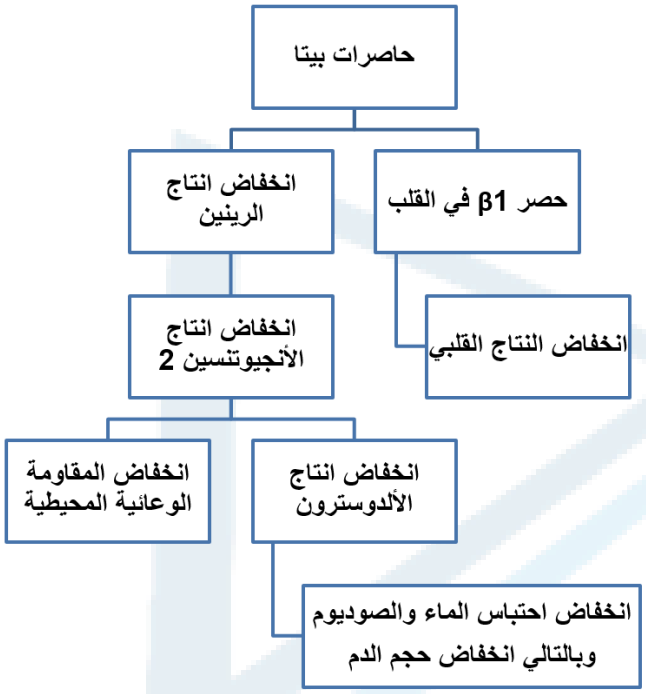
السمية: انخفاض ضغط دم انتصابي بسيط. آثار مركزية: التركين، والكوابيس، والاكتئاب؛ وتأثيرات خارج هرمية تشبه مرض باركنسون، كنتيجة لاستنفاذ الدوبامين في الجسم المخطط. غالباً ما ينتج الريزيربين إسهال معتدل وتشنجات هضمية ويزيد إفراز الحمض المعدي. يجب ألا يعطى الدواء للمرضى الذين لديهم تاريخ من القرحة الهضمية.

4. حاصرات المستقبلات الأدرنرجية

أولاً: حاصرات المستقبلات الأدرنرجية بيتا

من بين عدد كبير من حاصرات β التي تم اختبارها، أظهر معظمها فعالية في خفض ضغط الدم. تعمل هذه الأدوية على خفض ضغط الدم بآلية موضحة في المخطط المجاور. حيث تقلل ضغط الدم في المقام الأول كنتيجة لانخفاض النتاج القلبي.

وتمنع أيضاً تحفيز إنتاج الرينين من قبل الكاتيكولأمينات (بوساطة مستقبلات β1). وبالتالي انخفاض في نظام الرينين. أنجيوتنسين . ألدوستيرون مما يقلل المقاومة الوعائية المحيطية ويقلل حجم الدم وبالتالي خفض الضغط.



تقلل بعض العوامل التي تمتلك فعالية شادة جزئية من الضغط بإنقاص المقاومة الوعائية المحيطية (فعل شاد على مستقبلات β2 في الأوعية الدموية للعضلات الهيكلية أكثر من الفعل الحاصر) مثل Pindolol, Acebutolol, Penbutolol وقد يكون هذا مفيداً بشكل خاص للمرضى الذين يعانون من الأمراض الوعائية المحيطية.

بعض هذه الأدوية انتقائي لمستقبلات β1 القلبية مثل Acebutolol، Atenolol، Esmolol، Metoprolol، Bisoprolol، Betaxolol و nebivolol الذي يمتلك خواص موسعة للأوعية متواسطة بـ NO. قد تكون الانتقائية القلبية النسبية مفيدة في علاج مرضى ارتفاع ضغط الدم الذين يعانون أيضاً من الربو والسكري، أو الأمراض الوعائية المحيطية.

أما الأدوية غير الانتقائية فهي Nadolol، Propranolol، Carteolol، Carvedilol، Labetalol، Penbutolol، Pindolol، و Sotalol

يمتلك كل من Labetalol و Carvedilol فعالية حاصرة لكل من مستقبلات α و β. يفيد اللابيتالول في علاج ارتفاع ضغط الدم في ورم القواتم والحالات الطارئة لارتفاع ضغط الدم.

للإيزمولول عمر نصفي قصير (9-10 دقائق) ويعطى بالتسريب الوريدي المستمر. يستخدم الإسمولول لتدبير ارتفاع ضغط الدم أثناء وبعد العملية الجراحية، وأحياناً للحالات الطارئة من ارتفاع ضغط الدم، وخاصة عندما يرتبط ارتفاع ضغط الدم مع تسرع دقات القلب.

الاستعمالات السريرية لحاصرات بيتا:

- علاج ارتفاع ضغط الدم الخفيف إلى المتوسط وتستخدم في ارتفاع ضغط الدم الشديد، حيث تكون مفيدة بشكل خاص في منع عدم انتظام دقات القلب الانعكاسي الذي غالباً ما ينتج عن العلاج بالموسعات الوعائية المباشرة.
- علاج ارتفاع ضغط الدم المرافق للأمراض القلبية الأخرى كالاحتشاء والقصور القلبي.
- الحد من الوفيات بعد الاحتشاء القلبي وتزيد من البقيا وتقلل من حدوث السكتة عند مرضى ارتفاع الضغط.
- وبعض حاصرات بيتا (ميتوبرولول، كارفيدلول وبيزوبرولول) يقلل أيضاً من الوفيات في المرضى الذين يعانون من قصور القلب المزمن.
- علاج اللانظميات القلبية.
- علاج الشقيقة، الرعاش الناجم عن فرط نشاط الدرق وفرط الفعالية الودية.

السمية: تنتج السمية الرئيسية عن حصر مستقبلات β القلبية، الوعائية، أو القصبية (خاصة الحاصرات اللانتقائية). أهم التأثيرات المتوقعة لحصر مستقبلات β تحدث في المرضى الذين يعانون من بطء القلب أو خلل في التوصيل القلبي، والربو، والقصور الوعائي المحيطي، والسكري.

عندما يتم وقف حاصرات بيتا بعد الاستخدام المنتظم الطويل، يعاني بعض المرضى من متلازمة السحب، والتي تتجلى بالعصبية، وعدم انتظام دقات القلب، وزيادة حدة الذبحة الصدرية، وزيادة ضغط الدم، لذلك لا ينبغي وقفها بشكل مفاجئ. يعود ذلك ربما لارتفاع التعبير أو فرط حساسية المستقبلات β.

الأعمار النصفية والجرعات:

العمر النصفي للأتينولول 6 ساعات. الجرعة المعتادة هي 50-100 مغ / يوم.

يمتلك الميتوبرولول عمر نصفي قصير نسبياً من 4-6 ساعات، ولكن يمكن إعطاء المستحضرات مديدة التحرر مرة واحدة يومياً. يستخدم الميتوبرولول بجرعة بدئية 50 . 100 مغ / يوم وجرعة الصيانة 200 . 400 مغ / يوم.

يمتلك النادولول، الكارتيولول، البيتاكسولول، والبيزوبرولول أعمار نصفية طويلة نسبياً ولذلك يمكن أن تعطى مرة واحدة يومياً. النادولول عادة ما يبدأ بجرعة 40 ملغ/يوم، كارتيولول بـ 2.5 ملغ / يوم، بيتاكسولول بـ 10 ملغ / يوم، وبيزوبرولول بـ 5 مغ/يوم. يجب أن تكون الزيادات في الجرعة للحصول على التأثير العلاجي المقنع كل 4 أو 5 أيام لا أكثر.

الجرعات اليومية من البيندولول تبدأ بـ 10 ملغ. من الأسيبوتولول، بـ 400 ملغ. والبينبوتولول، بـ 20 ملغ.

الجرعات اليومية الفموية للابيتالول تمتد من 200 إلى 2400 ملغ / يوم. يعطى اللابيتالول كحقن بجرعة هجومية وريدية متكررة من 20-80 ملغ لعلاج الحالات الطارئة لارتفاع ضغط الدم.

الجرعة البدئية المعتادة من الكارفيدلول لارتفاع ضغط الدم العادي هي 6.25 ملغ مرتين يومياً

العمر النصفي للنيبيفولول 10-12 ساعة، ولكن يمكن إعطاء الدواء مرة واحدة يومياً. عادة ما تبدأ الجرعات بـ 5 ملغ / يوم، مع زيادة تدريجية بالجرعة حتى تبلغ أقصاها بـ 40 ملغ، إذا لزم الأمر.

يعطى الإسمولول عموماً كجرعة تحميل (0.5-1 مغ / كغ)، متبوعاً بتسريب مستمر. عادة ما يبدأ التسريب بـ 50-150 ميكروغرام/ كغ/دقيقة، وتزداد الجرعة كل 5 دقائق، وتصل إلى 300 ميكروغرام/كغ/دقيقة، حسب الحاجة لتحقيق التأثير العلاجي المطلوب.

ثانياً: حاصرات ألفا 1

تنتج معظم التأثيرات الخافضة للضغط لـ برازوسين، تيرازوسين، ودوكسازوسين عن طريق حصر مستقبلات α1 بشكل انتقائي في الشرايين والأوردة. تسبب هذه العوامل تسرع قلب انعكاسي بشكل أقل مما تفعل حاصرات α غير الانتقائية مثل فينتولامين. انتقائية مستقبلات ألفا 1 تسمح للنورابينفرين بممارسة تلقيم راجع سلبي غير

مقاوم (بوساطة مستقبلات α2 قبل المشبكية) على تحرره الخاص. في المقابل، الفنتولامين يحصر كل من مستقبلات α قبل وبعد المشبكية، بالنتيجة إن التنشيط الانعكاسي للخلايا العصبية الودية من قبل تأثيرات الفينتولامين تنتج تحرر أكبر من النواقل على مستقبلات β وبالمقابل تسرع قلبي أكبر.

تقلل حاصرات ألفا الضغط الشرياني عن طريق توسيع كل من الأوعية المتوسعة والمقاومة. كما هو متوقع، ينخفض ضغط الدم في وضعية الوقوف أكثر من وضعية الاستلقاء. يحدث احتباس الملح والماء عندما تعطى هذه الأدوية بدون مدر. تكون الأدوية عند استخدامها بالمشاركة مع عوامل أخرى، مثل حاصر β ومدر، أكثر فعالية من استخدامها لوحدها. نظراً لتأثيراتها المفيدة لدى الرجال الذين يعانون من تضخم البروستات وأعراض انسداد المثانة، تستخدم هذه الأدوية في المقام الأول للرجال الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم المتزامن مع تضخم البروستات الحميد.

يعطى التيرازوسين غالباً مرة واحدة يومياً، بجرعات من 5-20ملغ/ يوم. وعادة ما يعطى الدوكسازوسين مرة واحدة يومياً ابتداء من 1 ملغ/يوم وتتطور إلى 4 ملغ/يوم أو أكثر حسب الحاجة. مع أن العلاج طويل الأمد بحاصرات α هذه يسبب انخفاض ضغط الدم الوضعي بشكل قليل نسبياً، فإن بعض المرضى يتطور لديهم انخفاض حاد في ضغط الدم في وضعية الوقوف بعد فترة وجيزة من امتصاص الجرعة الأولى. لهذا السبب، يجب أن تكون الجرعة الأولى صغيرة وينبغي أن تعطى في وقت النوم.

وبغض النظر عن ظاهرة الجرعة الأولى، فإن السمية المبلغ عنها لحاصرات α1 هي نادرة نسبياً ومعتدلة. وتشمل الدوخة، والخفقان، والصداع، والتعب.

ثالثاً: حاصرات ألفا غير الانتقائية

تعتبر العوامل الغير انتقائية، الفينتولامين والفينوكسي بنزامين، مفيدة في تشخيص وعلاج ورم القواتم وفي الحالات السريرية الأخرى المرتبطة بالتحرر المبالغ فيه للكاتيكولامينات (على سبيل المثال، يمكن الجمع بين الفينتولامين والبروبرانول لعلاج متلازمة سحب الكلونيدين).

2.2. الموسعات الوعائية:

الآلية ومواقع التأثير

يتضمن هذا الصنف من الأدوية

- الموسعات الوعائية الفموية، الهيدرالازين ومينوكسيديل، والتي تستخدم لعلاج ارتفاع ضغط الدم طويل الأمد في العيادات الخارجية.
- الموسعات الوعائية الوريدية، نيتروبروسيد، ديازوكسيد، وفينولدوبام، والتي تستخدم لعلاج الحالات الطارئة لارتفاع ضغط الدم.
- حاصرات قنوات الكالسيوم، والتي تستخدم في كلتا الحالتين.
- والنترات، والتي تستخدم أساساً في الذبحة الصدرية.

ترخي كل الموسعات الوعائية المفيدة في ارتفاع ضغط الدم العضلات الملساء للشرايين، وبالتالي تقلل المقاومة الوعائية الجهازية. يرخي كل من نيتروبروسيد الصوديوم والنترات الأوردة أيضاً. يثير انخفاض المقاومة الشريانية وانخفاض ضغط الدم الشرياني المتوسط استجابات تعويضية، بوساطة مستقبلة الضغط والجهاز العصبي الودي، وكذلك الرينين، الأنجيوتنسين، والألدوستيرون. لأن المنعكسات الودية سليمة، لا يسبب العلاج الموسع للأوعية انخفاض ضغط الدم الانتصابي أو العجز الجنسي.

تعمل الموسعات الوعائية بشكل أفضل بالمشاركة مع الأدوية الخافضة للضغط الأخرى التي تقاوم الاستجابات القلبية الوعائية التعويضية.

الهيدرالازين Hydralazine

يوسع الهيدرالازين الشرايين ولكن ليس الأوردة ويعمل من خلال تحرير أوكسيد النتريك من الخلايا البطانية الوعائية. يحرض الهيدرالازين منعكس مستقبلة الضغط ويشارك لذلك عادة مع حاصرات بيتا أو المدرات.

يستخدم بشكل فعال في ارتفاع ضغط الدم الشديد. تعتبر مشاركة الهيدرالازين مع النترات فعالة في الفشل القلبي. تتراوح الجرعة المعتادة من 40 ملغ/يوم إلى 200 ملغ/يوم.

الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً للهيدرالازين هي الصداع، والغثيان، وفقدان الشهية، والخفقان، والتعرق، والتوهج. في المرضى الذين يعانون من مرض القلب الإقفاري، قد يحرض تسرع القلب الانعكاسي والتحفيز الودي الذبحة الصدرية أو عدم انتظام ضربات القلب الإقفارية. قد تسبب الجرعات العالية متلازمة تشبه الذئبة الحمامية تتميز بألم مفصلي، ألم عضلي، طفح جلدي، وحمى. لا ترتبط المتلازمة مع الضرر الكلوي ويتم عكسها عن طريق وقف الهيدرالازين.

المينوكسيديل Minoxidil

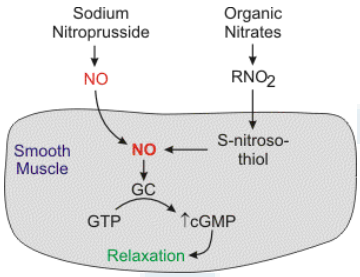
المينوكسيديل هو طليعة لسلفات المينوكسيديل وهو موسع وعائي فعال فموياً مؤثر جداً. ينتج تأثيره من فتح قنوات البوتاسيوم في الأغشية العضلية الملساء. يؤدي خروج البوتاسيوم إلى استقرار الغشاء في حالة كمون الراحة ويجعل الانقباض أقل احتمالاً. يوسع مينوكسيديل الشرايين ولكن ليس الأوردة. ينبغي أن يستخدم المينوكسيديل محل الهيدرالازين عندما تكون الجرعات العظمى من هذا الأخير غير فعالة أو في المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي وارتفاع ضغط الدم الشديد، الذين لا يستجيبون جيدا للهيدرالازين.

يجب أن يستخدم المينوكسيديل بالمشاركة مع حاصر β ومدر للعروة بسبب الاستجابة الانعاكسية الناجمة عن استخدامه.

الآثار الجانبية: لوحظ حدوث تسرع القلب، والخفقان، والوذمة وربما تحريض الذبحة الصدرية، عندما تكون الجرعات من حاصرات β والمدرات غير كافية. إن الصداع، والتعرق، والشعرانية، التي تكون مزعجة بشكل خاص عند النساء، شائعة نسبياً. يستخدم المينوكسيديل الموضعي كمنشط لنمو الشعر لتصحيح الصلع.

نتروبروسيد الصوديوم Sodium Nitroprusside

هو موسع وعائي قوي يعطى حقناً ويستخدم في علاج الحالات الطارئة لارتفاع ضغط الدم إضافة إلى القصور القلبي الحاد. يوسع نيتروبروسيد كل من الأوعية الشريانية والوريدية، مما يؤدي إلى انخفاض المقاومة الوعائية المحيطية والعود الوريدي. يحدث التأثير كنتيجة لتفعيل غوانيليل سيكلاز، إما عن طريق تحرير أكسيد النيتريك أو عن طريق التحفيز المباشر للأنزيم. والنتيجة هي زيادة cGMP داخل الخلوي، الذي يرخي العضلا ت الملساء الوعائية.



بغياب القصور القلبي، ينخفض ضغط الدم، ويرجع ذلك إلى انخفاض المقاومة الوعائية، في حين أن النتاج القلبي لا يتغير أو ينخفض قليلاً. في المرضى الذين يعانون من القصور القلبي والنتاج القلبي المنخفض، غالباً ما يزداد النتاج بسبب انخفاض الحمل البعدي.

يستقلب خلال دقلئق ولذلك يعطى عن طريق التسريب الوريدي. إن نيتروبروسيد الصوديوم في المحاليل المائية يكون حساساً للضوء، وبالتالي يجب أن يحضر من جديد قبل كل إعطاء وأن يغطى برقائق عاتمة.

يترافق استقلاب نيتروبروسيد الصوديوم مع تحرير السيانيد. يتم استقلاب السيانيد بوجود مانح للكبريت، إلى تيوسيانات الأقل سمية التي تطرح كلوياً.

الآثار الجانبية: اضافةً إلى خفض ضغط الدم المفرط، السمية الأخطر مرتبطة بتراكم السيانيد الناتج عن استقلاب نيتروبروسيد الصوديوم فقد ينتج الحماض الاستقلابي، وعدم انتظام ضربات القلب، وانخفاض ضغط الدم المفرط، والوفاة. في حالات قليلة.

يستخدم كل من تيوسلفات الصوديوم sodium thiosulfate وهيدروكسوكوبالامين Hydroxocobalamin للوقاية أوعلاج التسمم بالسيانيد خلال تسريب النيتروبروسيد حيث يقوم الأول بمنح الكبريت مما يسبب تشكل التيوسيانات الأقل سمية أما الثاني فيشكل معه السيانوكوبولامين غير السام.

ديازوكسيد Diazoxide

ديازوكسيد هو موسع شرياني معطى حقناً طويل المفعول نسبياً وفعال ويستخدم أحياناً لعلاج الحالات الطارئة لارتفاع ضغط الدم. يؤدي حقن الديازوكسيد إلى انخفاض سريع في المقاومة الوعائية الجهازية وضغط الدم الشرياني. يعمل من خلال منع انقباض العضلات الملساء الوعائية بفتح قنوات البوتاسيوم وتحقيق استقرار كمون الغشاء في طور الراحة.

ينتج التأثير الخافض لضغط الدم بعد حقن سريع في غضون 5 دقائق ويستمر لمدة 4-12 ساعة. تكون التأثيرات الخافضة للضغط للديازوكسيد أكبر عندما يكون المرضى معالجين مسبقاً بحاصرات β لمنع تسرع القلب الانعكاسي والزيادة المرتبطة بها بالنتاج القلبي.

الآثار الجانبية الأكثر أهمية للديازوكسيد هي انخفاض ضغط الدم المفرط، الذي قد يؤدي إلى السكتة الدماغية والاحتشاء القلبي. يمكن أن تحرض الاستجابة الودية الانعكاسية الذبحة الصدرية، إقفار مؤكد بالتخطيط الكهربائي للقلب، والقصور القلبي في المرضى الذين يعانون من مرض القلب الإقفاري، ويجب تجنب الديازوكسيد في هذه الحالة.

يمنع الديازوكسيد تحرر الأنسولين من البنكرياس (على الأرجح عن طريق فتح قنوات البوتاسيوم في غشاء الخلية بيتا) وهو يستخدم لعلاج نقص سكر الدم الثانوي المحدث بأورام البنكرياس.

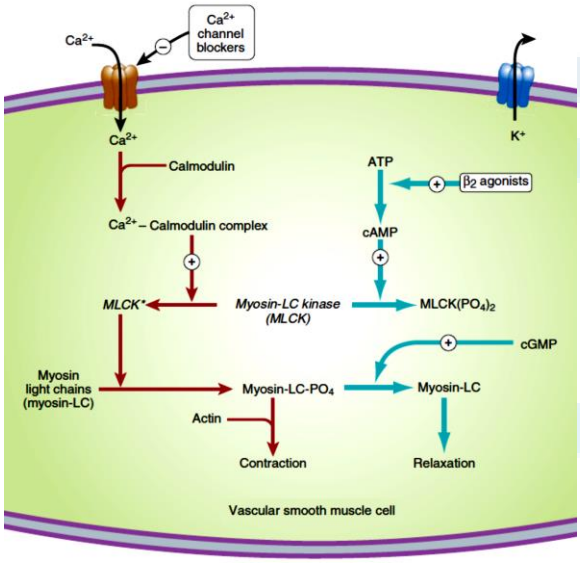
الفينولدوبام Fenoldopam

الفينولدوبام هو موسع شرياني محيطي يستخدم للحالات الطارئة لارتفاع ضغط الدم وارتفاع ضغط الدم بعد العمليات الجراحية. وهو شاد لمستقبلات الدوبامين D1، مما أدى إلى توسيع الشرايين المحيطية وبيلة الصوديوم. عمره النصفي 10 دقائق. يعطى بالتسريب الوريدي المستمر. يبدأ بالفينولدوبام بجرعة منخفضة (0.1 ميكروغرام / كغ / دقيقة)، ثم تعاير الجرعة تصاعدياً كل 15 أو 20 دقيقة حتى الوصول إلى الجرعة العظمى (1.6 ميكروغرام/كغ/دقيقة) أو حتى يتم تحقيق خفض ضغط الدم المطلوب.

كما هو الحال مع غيره من الموسعات الوعائية المباشرة، السميات الرئيسية هي تسرع القلب الانعكاسي، والصداع، والتورد. يزيد الفينولدوبام أيضاً الضغط داخل العين ويجب تجنبه في مرضى الزرق.

حاصرات قنوات الكالسيوم

يلعب الكالسيوم دوراً هاماً وأساسياً في تقلص العضلات الملس الوعائية والعضلات المخططة القلبية وكذلك في تنظيم عمل ناظم الخطا القلبي والعقدة الأذينية البطينية. ولذلك فإن حصر قنوات الكالسيوم يقلل من المقاومة الوعائية المحيطية ومن معدل القلب ومن قوة القلب التقلصية مما يقلل من الحاجة للأوكسجين.



بالإضافة إلى تأثيراتها المضادة لاضطراب النظم والمضادة للذبحة، تقلل حاصرات قنوات الكالسيوم أيضاً المقاومة المحيطية وضغط الدم. آلية التأثير في ارتفاع ضغط الدم (وفي جزء منه، في الذبحة الصدرية) هو تثبيط تدفق الكالسيوم إلى داخل خلايا العضلات الملساء الشريانية.

فيراباميل Verapamil، ديلتيازيم diltiazem، وعائلة الديهيدروبيريدين (أملوديبين amlodipine، فيلوديبين felodipine، إسراديبين isradipine، نيكارديبين nicardipine، نيفيديبين nifedipine، ونيسولديبين nisoldipine) كلها متساوية الفعالية في خفض ضغط الدم. كليفيدبين Clevidipine هو عضو جديد من هذه المجموعة صيغ للاستخدام الوريدي فقط.

النيفيديبين وغيرها من عوامل الديهيدروبيريدين هي أكثر انتقائية كموسعات وعائية وتملك تأثير مثبط قلبي أقل من فيراباميل وديلتيازيم. إن التفعيل الودي الانعكاسي مع تسرع قلبي طفيف يحافظ على أو يزيد النتاج القلبي في معظم المرضى الذين يتناولون الديهيدروبيريدينات. الفيراباميل لديه التأثير المخمد الأكبر على القلب وربما

يخفض معدل ضربات القلب والنتاج القلبي. الديلتيازيم لديه تأثيرات وسيطة. جرعات حاصرات قنوات الكالسيوم المستخدمة في علاج ارتفاع ضغط الدم مشابهة لتلك المستخدمة في علاج الخناق. وذكرت بعض الدراسات الوبائية زيادة خطر الاحتشاء القلبي أو الوفيات في المرضى الذين يتلقون النيفيديبين قصير المفعول لارتفاع ضغط الدم. ولذلك يوصى بعدم استخدام الديهيدروبيريدينات الفموية قصيرة المفعول لارتفاع ضغط الدم. توفر حاصرات الكالسيوم ذات التحرر المستمر أو حاصرات الكالسيوم ذات الأعمار النصفية الطويلة سيطرة على ضغط الدم أكثر ملاءمة لعلاج ارتفاع ضغط الدم المزمن. النيكارديبين والكليفيديبين الوريديين متوفرين لعلاج ارتفاع ضغط الدم عندما يكون العلاج الفموي غير ممكن؛ الفيراباميل والديلتيازيم المحقونة وريدياً يمكن أن تستخدم أيضاً لنفس الاستطباب. وعادة ما يسرب النيكارديبين بمعدل 2-15 ملغ/ساعة. الكليفيديبين يسرب ابتداءً من 1-2 ملغ/ساعة وتتقدم إلى 4-6 ملغ/ساعة ويمتلك بداية سريعة للتأثير، وقد استخدم في ارتفاع ضغط الدم الحاد الذي يحدث أثناء الجراحة. استخدم النيفيديبين قصير المفعول الفموي في التدبير الطارئ لارتفاع ضغط الدم الشديد.

تتضمن التأثيرات السمية للفيراباميل والدلتيازيم حصر العقدة الأذينية البطينية وفشل قلبي حاد، امساك ووذمة ويتآزر فعلها مع الأدوية ذات التأثير السلبي على قلوصية القلب. أما الديهيدروبيريدينات فتسبب حدوث انخفاض زائد في الضغط وتفعيل مستقبلات الضغط وحدوث تسرع قلبي ويتآزر فعلها مع الموسعات الوعائية الأخرى.

2.3. مثبطات الأنجيوتنسين:

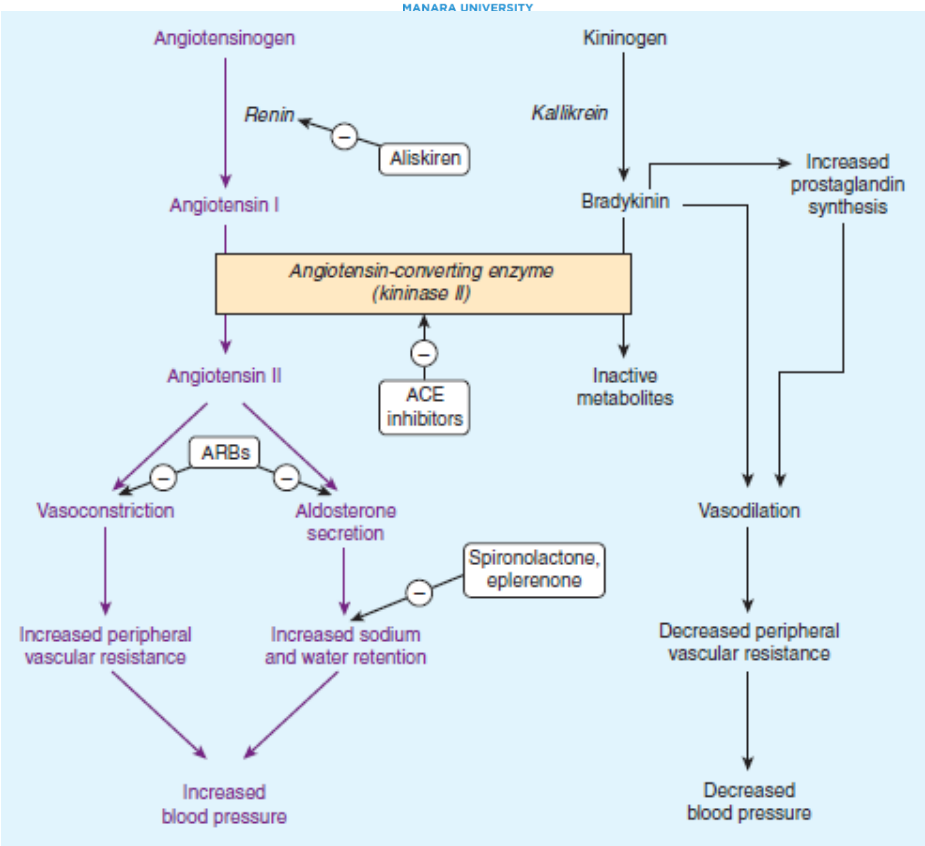
الآلية ومو اقع التأثير

يتم تحفيز تحرر الرينين من قشر الكلية نتيجة انخفاض الضغط الشرياني الكلوي، التحفيز العصبي الودي، وانخفاض توصيل الصوديوم أو زيادة تركيز الصوديوم في النبيب الكلوي القاصي. يعمل الرينين على الأنجيوتنسينوجين ليقسمه إلى الأنجيوتنسين-1 عشاري الببتيد الطليعي غيرالنشط. ثم يتم تحويل

الأنجيوتنسين 1، في المقام الأول عن طريق الأنزيم القالب للأنجيوتنسين البطاني، إلى الأنجيوتنسين 2 ثماني الببتيد المقبض الوعائي الشرياني والذي بدوره يحول في الغدة الكظرية للأنجيوتنسين 3. الأنجيوتنسين 2 لديه فعالية مقبضة وعائية وحافظة للصوديوم. يحفز كل من الأنجيوتنسين 2 و3 تحرر الألدوستيرون. قد يساهم الأنجيوتنسين في الحفاظ على مقاومة وعائية عالية في حالات ارتفاع ضغط الدم المرتبطة بفعالية الرينين البلازمي المرتفع، مثل التقبض الشرياني الكلوي، وبعض أنواع الأمراض الكلوية الذاتية، وارتفاع ضغط الدم الخبيث، وكذلك في ارتفاع ضغط الدم الأساسي بعد العلاج مع تقييد الصوديوم، والمدرات، أو الموسعات الوعائية. ومع ذلك، حتى في حالات ارتفاع ضغط الدم المنخفض الرينين، هذه الأدوية يمكن أن تخفض ضغط الدم.

يوجد نظام متماثل لتوليد الأنجيوتنسين في عدة أنسجة أخرى (مثل القلب)، وربما تكون مسؤولة عن التغيرات الاغتذائية مثل تضخم القلب. الأنزيم المحول المشارك في تركيب الأنجيوتنسين II النسيجي يثبط أيضاً بمثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين.

تعمل ثلاث فئات من الأدوية على وجه التحديد على نظام الرينين أنجيوتنسين: مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين. المثبطات التنافسية للأنجيوتنسين في مستقبلاته، بما في ذلك اللوسارتان وغيرهم من المثبطات الغير ببتيدية؛ وأليسكيرن aliskiren، وهو مضاد رينين فعال فموياً. مجموعة رابعة من الأدوية، مثبطات مستقبلات الألدوستيرون (مثل سبيرونولاكتون، إبليرينون) تناقش مع المدرات. بالإضافة إلى ذلك، حاصرات β، كما ذكر سابقاً، يمكن أن تقلل من إفراز الرينين.



مواقع تأثير الأدوية التي تتداخل مع نظام الرينين - أنجيوتنسين - ألدوستيرون. ACE، الأنزيم القالب للأنجيوتنسين. ARsB، حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين.

1. مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين (ACEi)

يمنع الكابتوبريل Captopril وغيره من الأدوية في هذه الفئة الأنزيم المحول الببتيديل ديببتيداز من حلمهة الأنجيوتنسين 1 إلى أنجيوتنسين 2 و(تحت اسم الكينيناز البلازمية) يسبب تحفيز البراديكينين، الموسع الوعائي القوي، والذي يعمل على الأقل جزئياً عن طريق تحفيز تحرر أكسيد النيتريك والبروستاسيكلين. تنتج الفعالية الخافضة لضغط الدم للكابتوبريل من كل من التأثير المثبط على نظام الرينين - أنجيوتنسين والتأثير المحفز عل نظام الكاليكرين-كينين. وقد أثبتت هذه الآلية الأخيرة أن مضاد مستقبلات البراديكينين، إيكاتيبانت icatibant، تخفف من التأثير الخافض لضغط الدم للكابتوبريل.

الإنالابريل Enalapril هو طليعة دواء فموي يتم تحويله عن طريق الحلمهة إلى مثبط للأنزيم القالب، إنالابريلات، بالتأثيرات مماثلة لتلك في الكابتوبريل. إنالابريلات نفسها متاحة فقط للاستخدام الوريدي، في المقام الأول للحالات الطارئة لارتفاع ضغط الدم. الليزينوبريل هو مشتق ليزيني من الإنالابريلات. بينازيبريل Benazepril، فوسينوبريل fosinopril، موكسيبريل moexipril، بيريندوبريل perindopril، كينابريل quinapril، راميبريل ramipril، وتراندولابريل trandolapril هي أفراد طويلة المفعول أخرى من الفئة. كلها عبارة عن طلائع أدوية، مثل الإنالابريل، ويتم تحويلها إلى عوامل فعالة عن طريق الحلمهة، في المقام الأول في الكبد.

مثبطات الأنجيوتنسين 2 تخفض ضغط الدم بشكل أساسي عبر تخفيض المقاومة الوعائية المحيطية. لا يتغير النتاج القلبي ومعدل ضربات القلب بشكل كبير. على عكس الموسعات الوعائية المباشرة، فإن هذه العوامل لا تؤدي إلى التفعيل الودي الانعكاسي ويمكن أن تستخدم بأمان في الأشخاص الذين يعانون من مرض القلب الإقفاري. قد يكون غياب تسرع القلب الانعكاسي بسبب إعادة الضبط التنازلي لمستقبلات الضغط أو لتعزيز الفعالية نظيرة الودية.

مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين لها دور مفيد بشكل خاص في علاج المرضى الذين يعانون من أمراض الكلى المزمنة لأنها تقلل البيلة البروتينية وتجعل الوظيفة الكلوية مستقرة (حتى في غياب تخفيض ضغط الدم). هذا التأثير هو قيم بشكل خاص في السكري، وهذه الأدوية هي الآن موصى بها في مرض السكري حتى بغياب ارتفاع ضغط الدم. هذه الفوائد ربما تنتج من تحسين الحركية الدموية داخل الكلوية، مع تخفيض المقاومة الشريانية الكبيبية الصادرة والانخفاض الناتج عن الضغط الشعري داخل الكبيبي.

اختبرت مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين أيضاً لتكون مفيدة للغاية في علاج القصور القلبي، وبعد احتشاء عضلة القلب، وهناك دليل حديث أن مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين تقلل من حدوث مرض السكري في المرضى الذين لديهم خطورة قلبية وعائية مرتفعة.

الحرائك الدوائية والجرعة

ذروة تراكيز الإنالابريلات، المستقلب الفعال للإنالابريل، تحدث من 3-4 ساعات بعد الجرعة بالإنالابريل. العمر النصفي للإنالابريلات حوالي 11 ساعة. الجرعات النموذجية من إنالابريل هي 10-20 ملغ مرة أو مرتين يومياً. ليسينوبريل لديه عمر نصفي 12 ساعة. الجرعات من 10-80 ملغ مرة واحدة يومياً فعالة في معظم المرضى. جميع مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين باستثناء الفوسينوبريل والميكسيبريل يتم طرحها في المقام الأول من قبل الكلى. ويجب تخفيض جرعات هذه الأدوية في المرضى الذين يعانون من القصور الكلوي.

السمية:

يمكن أن يحدث انخفاض ضغط الدم الشديد بعد الجرعات الأولية من أي حاصر للأنزيم القالب للأنجيوتنسين في المرضى الذين يكونون ناقصي حجم الدم كنتيجة للمدرات، تقييد الملح، أو فقدان السوائل المعوية. تأثيرات جانبية أخرى شائعة بين جميع مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين تشمل القصور الكلوي الحاد (وخاصة في المرضى الذين يعانون من تقبض الشريان الكلوي ثنائي الجانب أو تقبض الشريان الكلوي لكلية وحيدة)، وفرط بوتاسيوم الدم، وسعال جاف يرافقه أحياناً صفير، ووذمة وعائية. فرط بوتاسيوم الدم من الأرجح أن يحدث في المرضى الذين يعانون من القصور الكلوي أو السكري. يبدو أن البراديكينين والمادة P مسؤولين عن السعال والوذمة الوعائية المشاهدة مع مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين.

مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين ممنوعة الاستعمال خلال الثلث الثاني والثالث من الحمل بسبب خطر انخفاض ضغط الدم الجنيني، انقطاع البول، والفشل الكلوي، وترتبط أحياناً بحدوث تشوهات جنينية أو الموت. قد يسبب الكابتوبريل، وخاصة عندما يعطى بجرعات عالية للمرضى الذين يعانون من القصور الكلوي، قلة عدلات أو بيلة بروتينية. التأثيرات السامة الثانوية المشاهدة أكثر عادة ما تشمل الشعور المتغير بالطعم، والطفح الجلدي الأرجي، وحمى الدواء، والتي قد تحدث في ما يصل إلى 10٪ من المرضى.

وتشمل التفاعلات الدوائية الهامة التداخل مع الأدوية التي تحتوي على مكملات البوتاسيوم أو المدرات الحافظة للبوتاسيوم، والتي يمكن أن تؤدي إلى فرط بوتاسيوم الدم. قد تضعف الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيروئيدية

التأثيرات الخافضة للضغط لمثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين عن طريق منع التوسع الوعائي المتواسط بالبراديكينين، والذي هو على الأقل جزئياً، متواسط بالبروستاغلاندين.

2. العوامل الحاصرة لمستقبلات الأنجيوتنسين ARsB

اللوسارتان Losartan والفالسارتان valsartan كانت أول الحاصرات المسوقة لمستقبلات الأنجيوتنسين II النوع (AT1). كانديسارتان Candesartan، إبروسارتان eprosartan، إربيسارتان irbesartan، تلميسارتان telmisartan، وأولميسارتان olmesartan متوافرة أيضاً.

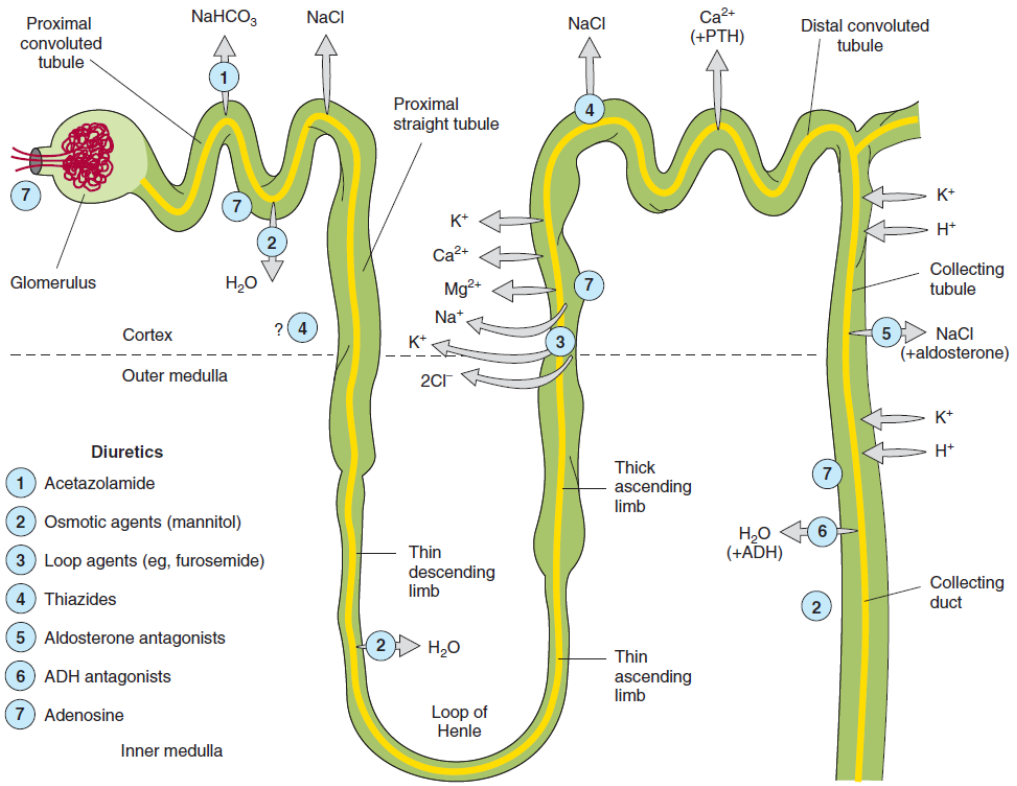
ليس لديها أي تأثير على استقلاب البراديكينين وبالتالي فهي حاصرات أكثر انتقائية لتأثيرات الأنجيوتنسين من مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين. لديهم أيضاً الإمكانية لتثبيط أكثر اكتمالاً لتأثير الأنجيوتنسين مقارنة مع مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين لأن هناك أنزيمات أخرى غير الأنزيم القالب للأنجيوتنسين تكون قادرة على توليد الأنجيوتنسين II.

توفر حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين فوائد مماثلة لتلك الموجودة في مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين في المرضى الذين يعانون من القصور القلبي ومرض الكلية المزمن. التأثيرات العكسية مماثلة لتلك الموصوفة لمثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين، بما في ذلك خطر الاستخدام أثناء الحمل. السعال والوذمة الوعائية يمكن أن تحدث ولكن أقل شيوعاً مع حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين من مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين.

الأدوية المدرة للبول

Diuretic Agents

المدر diuretic هو دواء يزيد حجم البول، في حين أن طارحات الصوديوم natriuretic تزيد الاطراح الكلوي للصوديوم وطارحات الماء aquaretic تزيد إطراح الماء الخالي من الذوائب. بما أن طارحات الصوديوم تزيد اطراح الماء بشكل دائم تقريباً، فإنها عادةً ما تدعى بالمدرات. إن المدرات الحلولية ومعاكسات الهرمون المضاد للإدرار تعتبر من طارحات الماء التي لا تطرح الصوديوم بشكل مباشر. تمارس العديد من المدرات تأثيرها على بروتينات غشائية نوعية في الخلايا الظهارية للنبيبات الكلوية. بعضها الآخر يمارس تأثيرات حلولية تمنع اعادة امتصاص الماء (كالمانيتول)، أو تثبط الأنزيمات (أسيتازولاميد) أو تتداخل مع المستقبلات الهرمونية في الخلايا الظهارية الكلوية (الفابتانات أو معاكسات الفازوبريسين). إن آلية كل مدر مرتبطة بالخصائص الوظيفية للجزء من الأنبوب الكلوي الذي يمارس تأثيره عليه.



د. نعمى حسن

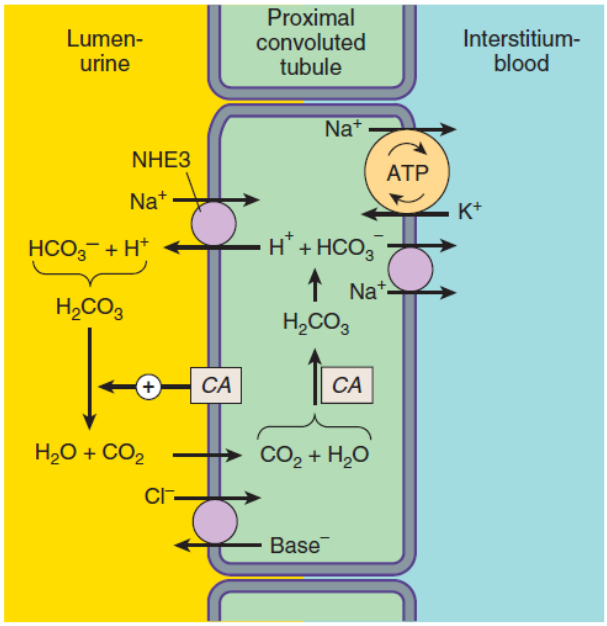
الشكل 1: أنظمة النقل النبيبي ومو اقع تأثير المدرات

1. مثبطات الكربونيك أنهيدراز:

تعمل هذه الأدوية على مستوى الأنبوب القريب ولذلك لابد من التذكير بآليات النقل على مستوى الأنبوب القريب.

يتم على مستوى الأنبوب المعوج القريب PCT إعادة امتصاص بيكربونات الصوديوم، كلور الصوديوم، الغلوكوز، الحموض الأمينية وذوائب عضوية أخرى، وذلك عبر أنظمة نقل نوعية. تتم إعادة امتصاص شوارد البوتاسيوم عبر السبيل خارج الخلوي. وتتم اعادة امتصاص الماء بشكل منفعل بحيث يحافظ على حلولية السائل في الأنبوب القريب في مستوى ثابت.

إن اعادة امتصاص بيكربونات الصوديوم في PCT يبدأ بفعل مضخة Na^+/H^+ (NHE3) المتواجدة في الغشاء اللمعي للخلايا الظهارية في الأنبوب القريب (الشكل 2). يسمح هذا الناقل بدخول الصوديوم من اللمعة إلى داخل الخلايا بالتبادل مع البروتونات. وكما هو حال جميع أجزاء النفرون، تقوم مضخة Na/K ATPase بضخ الصوديوم الممتص إلى الخلال لتحافظ على تركيز منخفض للصوديوم داخل الخلايا. تتحد البروتونات المفرزة إلى اللمعة مع البيكربونات لتشكل حمض الكربون H_2CO_3 الذي يتفكك بسرعة إلى CO_2 وH_2O بواسطة الكربونيك أنهيدراز. يدخل ثاني أكسيد الكربون الـ



الشكل 2: تبادل Na^+ وH^+ على الغشاء القمي بواسطة NHE3 واعادة امتصاص البيكربونات في خلايا الأنبوب المعوج القريب.

ليشكل حمض الكربون بتواسط الكربونيك أنهيدراز داخل الخلوي. بعد انفصال حمض الكربون يصبح البروتون متوافراً للنقل عبر مبادل Na^+/H^+، وتنقل البيكربونات خارج الخلية بفضل النواقل في الغشاء الجانبي القاعدي. وبالتالي فإن إعادة امتصاص البيكربونات في PCT معتمد على فعالية الكربونيك أنهيدراز. ويمكن تثبيط هذا الأنزيم بالأسيتازولاميد (الدواء النموذجي لهذه المجموعة) وأدوية أخرى.

بحصر الكربونيك أنهيدراز، تقوم مثبطات هذا الأنزيم بتقليل إعادة امتصاص الصوديوم والبيكربونات ($NaHCO_3$) مسببة فعالية ادرارية.

مثبطات الكربونيك أنهيدراز هي المدرات الأسبق من بين المدرات الحديثة. اكتشفت عام 1973 عندما وجد أن السلفوناميدات المثبطة للجراثيم تسبب ادرار قلوي وحماض استقلابي عالي الكلور. مع تطور عوامل جديدة، فإن استخدام مثبطات الكربونيك أنهيدراز كمدرات أصبح نادراً، لكنها لا تزال تستخدم لتطبيقات محددة عديدة.

تشمل **التطبيقات السريرية** الرئيسية لمثبطات الكربونيك أنهيدراز مايلي:

- الزرق: يسبب تثبيط الكربونيك أنهيدراز إنقاص انتاج الخلط المائي مما يخفض الضغط داخل العين. تستخدم هذه الأدوية موضعياً مثل acetazolamide، dorzolamide، brinzolamide أو جهازياً مثل Methazolamide.
- حالات القلاء الاستقلابي: الناتجة عن فرط استخدام المدرات لدى مرضى القصور القلبي الشديد.
- داء الجبال الحاد: حيث يفيد الحماض الاستقلابي الخفيف المركزي في معالجة توقف التنفس اثناء النوم.
- الحالات التي يطلب فيها إنقاص اصطناع السائل الدماغي الشوكي وتخفيف الضغط داخل القحف
- حالة فرط فوسفات الدم الشديد حيث تزيد اطراح الفوسفات في البول.

السمية:

- حماض استقلابي مفرط كلور الدم.

- الحصيات الكلوية: نتيجة تحفيز تشكل أملاح الكالسيوم غير الذوابة نسبياً في PH البول القلوي.
- خسارة البوتاسيوم الكلوية: ان ازدياد تركيز الصوديوم (مع البيكربونات) في لمعة الأنبوب الجامع تحرض إفراز البوتاسيوم إلى لمعة الأنبوب.

مضادات الاستطباب:

تنقص القلونة البولية المحرضة بمثبطات الكربونيك أنهيدراز الاطراح البولي للأمونيا ربما تساهم بتطور فرط أمونيا الدم واعتلال دماغي كبدي عند مرضى التشمع.

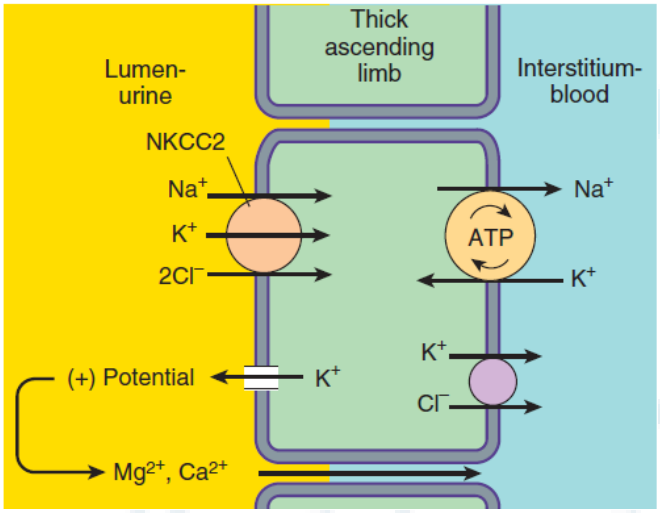
2. مدرات العروة:

تضم هذه المجموعة Furosemide، Ethacrynic acid، bumetanide، وtorsemide

آلية التأثيروالفعالية الدوائية:

تثبط مدرات العروة بشكل انتقائي إعادة امتصاص NaCl في TAL (الشعبة الصاعدة الثخينة لعروة هانله).

يُعاد امتصاص كلور الصوديوم بشكل فاعل (حوالي 25% من صوديوم الرشاحة) على مستوى الشعبة الصاعدة الثخينة من عروة هانله TAL بواسطة ناقل مشترك $Na^+/K^+/2Cl^-$ (NKCC2) الشكل (3) ورغم أن هذا الناقل متوازن كهربائياً (شاردتين موجبتين وشارتين سالبتين تُنقل بالتشارك) إلا أنه يساهم بتراكم زائد للبوتاسيوم داخل الخلية. والانتشار الراجع لهذا البوتاسيوم إلى داخل اللمعة يسبب قوة كهربائية ايجابية داخل اللمعة تساعد على إعادة



الشكل 3: طرق انتقال الشوارد عبرالغشاء اللمعي والغشاء الجانبي القاعدي لخلايا الشعبة الصاعدة الثخينة.

امتصاص الشوارد الموجبة بما فيها المغنزيوم والكالسيوم بالسبيل جانب الخلوي. يُكبح هذا الناقل بشكل نوعي بواسطة مدرات العروة. وإن تثبيط نقل الملح (كلور الصوديوم) في TAL بمدرات العروة يسبب زيادة في اطراح الشوارد الموجبة ثنائية التكافؤ (المغنزيوم والكالسيوم) بتخفيض الكمون الإيجابي داخل اللمعة.

يمكن أن يسبب الاستخدام المطول نقص هام في مغنزيوم الدم في بعض المرضى.

بما أن امتصاص الكالسيوم المعوي المحرض بالفيتامين D وإعادة الامتصاص الكلوية للكالسيوم المحرضة بهرمون جارات الدرق يمكن أن تزداد، فإن مدرات العروة لا تسبب نقص كالسيوم الدم.

ولكن تفيد هذه الأدوية في الاضطرابات المترافقة مع فرط كالسيوم الدم حيث تحفز اطراح الكالسيوم الكلوي.

أظهرت مدرات العروة أنها تحفز التعبير عن واحد من أنزيمات السيكلوأكسيجيناز (COX-2) الذي يساهم باصطناع البروستاغلاندينات من حمض الأراشيدونيك. إن البروستاغلاندين PGE2، يثبط إعادة امتصاص الملح على مستوى TAL وبذلك يساهم بالتأثيرات الكلوية لمدرات العروة.

يمكن لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs، التي تثبط فعالية السيكلوأكسيجيناز، أن تتداخل مع تأثيرات مدرات العروة بإنقاصها اصطناع البروستاغلاندينات في الكلية. هذا التداخل يكون أصغرياً في الأفراد الطبيعيين لكن ربما يكون هاماً عند مرضى المتلازمة النفرونية أو التشمع الكبدي.

تمتلك مدرات العروة تأثيرات مباشرة على الجريان الدموي في الأسرّة الوعائية العديدة. يزيد Furosemide التدفق الدموي الكلوي بتأثير البروستاغلاندينات على الجملة الوعائية الكلوية.

أظهر كل من Furosemide وethacrynic acid انقاصاً للاحتقان الرئوي وضغوط الامتلاء في البطين الايسر في القصور القلبي قبل ظهور التأثير المدر. هذه التأثيرات على المقوية الوعائية المحيطية أيضاً نتيجة تحرير البروستاغلاندينات الكلوية الذي حفز بتأثير مدرات العروة.

الحرائك الدوائية:

تمتص مدرات العروة بشكل سريع. تطرح عن طريق الكلية بالرشح الكبيبي والإفراز النبيبي (عبر الجملة المفرزة للحموض الضعيفة). بما أن مدرات العروة تؤثر على الجانب اللمعي من الأنبوب البولي، فإن فعاليتها الإدرارية

متعلقة بإفرازها من قبل النبيب القريب. قد يحدث نقص في الإفراز النبيبي لمدرات العروة عند اعطائها المتزامن مع عوامل أخرى مثل NSAIDs أو probencid، التي تتنافس معها على الافراز على مستوى النبيب القريب.

الجرعة والاستطبابات السريرية:

تستخدم مدرات العروة لعلاج ارتفاع الضغط الشرياني، وذمة الرئة الحادة، بقية الحالات الوذمية، وفرط كالسيوم الدم الحاد. وكذلك فرط بوتاسيوم الدم، القصور الكلوي الحاد (تزيد معدل جريان البول وإطراح البوتاسيوم)، وفرط جرعة الشوارد (التناول السمي للبروم، الفلور، واليود) التي يعاد امتصاصها على مستوى عروة هانله.

Drug	Total Daily Oral Dose[1]
Bumetanide	0.5–2 mg
Ethacrynic acid	50–200 mg
Furosemide	20–80 mg
Torsemide	5–20 mg

As single dose or in two divided doses.

السمية:

- قلاء استقلابي ناقص البوتاسيوم: إن تثبيط الامتصاص الملحي في TAL، يزيد من تسليم الصوديوم إلى الأنبوب الجامع الأمر الذي يؤدي إلى تزايد إفراز البوتاسيوم وشوارد H^+ من هذا الأنبوب، مؤدياً لقلاء استقلابي ناقص البوتاسيوم. هذه السمية هي انعكاس لحجم الادرار، ويمكن أن تعاكس بتعويض البوتاسيوم.
- السمية الأذنية: يمكن أن تسبب مدرات العروة أحياناً فقد سمع متعلق بالجرعة والذي يكون عادة عكوساً. يحدث بشكل أكثر شيوعاً في المرضى ناقصي الوظيفة الكلوية أو الذين يتلقون عوامل أخرى سامة أذنية مثل المضادات الحيوية من زمرة الامينوغلوكوزيدات.
- فرط حمض بول الدم: يمكن أن تسبب مدرات العروة فرط حمض بول وأن تسبب حدوث هجمات النقرس، يحدث ذلك بسبب الزيادة في إعادة امتصاص حمض البول المتعلقة بنقص الحجم في النبيب القريب. من الممكن الوقاية باستخدام جرعات أخفض لتجنب تطور نقص الحجم.
- نقص مغنزيوم الدم: استنزاف المغنزيوم هو نتيجة متوقعة للاستخدام المزمن لمدرات العروة ويحدث عادة في المرضى الذين لديهم عوز مغنزيوم غذائي. يمكن أن يعاكس بإعطاء محضرات المغنزيوم الفموية.

- التحسس والارتكاسات الأخرى: كل مدرات العروة باستثناء ethacrynic acid هي سلفوناميدات. لذلك فإن الطفح الجلدي، فرط حمضات الدم، وبشكل أقل شيوعاً التهاب الكلية الخلالي هي تأثيرات غير مرغوبة لهذه الأدوية. تزول هذه السمية عادة بشكل سريع بعد سحب الدواء. الارتكاسات التحسسية أقل شيوعاً مع ethacrynic acid.

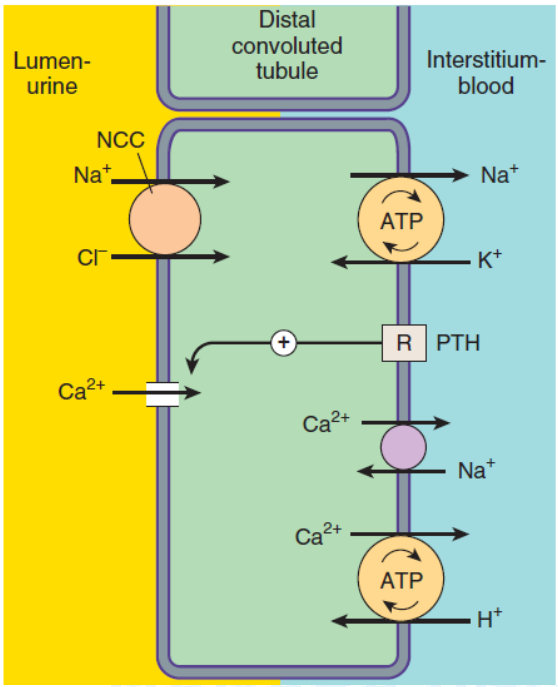
مضادات الاستطباب:

قد تظهر Furosemide, bumetanide, torsemide ارتكاسات تصالبية تحسسية في المرضى الذين لديهم حساسية للسلفوناميدات الأخرى، لكن يبدو ذلك نادراً جداً. الاستخدام المبالغ فيه لأي مدر هو أمر خطر في حالات تشمع الكبد، القصور الكلوي الحدي، أو القصور القلبي.

3. المدرات التيازيدية:

اكتشفت عام 1957، كنتيجة لجهود بذلت لتركيب مثبطات كربونيك أنهيدراز أكثر فعالية. تثبط التيازيدات نقل NaCl على مستوى الأنبوب المعوج البعيد DCT. بعض عناصر هذه المجموعة يبقى ذو فعالية مثبطة للكربونيك أنهيدراز بشكل هام (مثل Chlorthalidone). التيازيد النموذجي هو هيدروكلوروتيازيد (HCTZ). تتضمن الأفراد الأخرى Chlorothiazide، metolazone، indapamide.

يعاد امتصاص فقط 10% من NaCl الرشاحة على مستوى الأنبوب المعوج البعيد DCT. ويتم ذلك



الشكل 4: سبل انتقال الشوارد عبر الغشاء اللمعي والقاعدي الجانبي لخلايا الأنبوب المعوج البعيد.

بواسطة نواقل مشتركة للصوديوم والكلور NCC معتدلة كهربائياً. الشكل (4)

وبما أن البوتاسيوم لا يعاد تدويره عبر الغشاء القمي لخلايا DCT على عكس TAL، فإنه ليس هناك قوة كهربائية موجبة داخل اللمعة في هذه القطعة وبالتالي لا يعاد امتصاص الكالسيوم والمغنزيوم بقوى كهربائية. لكن بدلاً من ذلك يعاد امتصاص الكالسيوم بشكل فعال بواسطة قنوات الكالسيوم في الغشاء اللمعي ومضخة تبادل Na/Ca في الغشاء الجانبي القاعدي. ويتم تنظيم هذه الحدثية بواسطة هرمون جارات الدرق.

تثبط التيازيدات إعادة امتصاص NaCl من القطب اللمعي للخلايا الظهارية للأنبوب المعوج البعيد DCT بحصر الناقل Na^+/Cl^- (NCC). على عكس الحالة في عروة هانله، التي تثبط فيها مدرات العروة إعادة امتصاص الكالسيوم، تعزز التيازيدات فعلياً إعادة امتصاص الكالسيوم. يعتقد أن إعادة امتصاص الكالسيوم تحدث على مستوى النبيبات المعوجة القريبة والبعيدة. في النبيب القريب، يقود نقص الحجم المحرض بالتيازيد إلى تعزيز اعادة امتصاص الصوديوم وإعادة امتصاص الكالسيوم المنفعلة. في النبيب البعيد، تخفيض الصوديوم داخل الخلوي بحصار دخول الصوديوم المحرض بالتيازيد يحفز تبادل Na^+/Ca^{+2} في الغشاء القاعدي الجانبي ويحفز إعادة امتصاص الكلية للكالسيوم. على الرغم من أن التيازيدات نادراً ما تسبب فرط كالسيوم الدم بإعادة الامتصاص المحرض هذا، إلا أنها تفضح وجود فرط كلس الدم لأسباب أخرى (فرط نشاط جارات الدرق، كارسينوما). تفيد التيازيدات في علاج حصيات الكلية المسببة بفرط كلس البول. يعتمد جزء من تأثير التيازيدات على انتاج البرستاغلاندينات الكلوية. كما وصف من أجل مدرات العروة، يمكن أن تُثَبَط تأثيرات التيازيدات بـ NSAIDs تحت ظروف معينة.

الكيمياء والحرائك الدوائية:

مثل مثبطات الكربونيك أنهيدراز ومدرات العروة الثلاثية، تمتلك كل التيازيدات مجموعة سلفوناميد. يمكن أن تعطى كل التيازيدات فموياً، لكن هنالك اختلافات في استقلابها. كلورتيازيد هو التيازيد الوحيد القابل للإعطاء الخلالي. يعتبر HCTZ الأكثر فعاليةً.

تفرز جميع التيازيدات بنظام إفراز الحموض العضوية في النبيب القريب وتتنافس مع إفراز حمض البول بهذا النظام. وكنتيجة، قد ينقص استخدام التيازيدات إفراز حمض البول وبالتالي زيادة مستويات حمض البول في الدم.

الجرعة والاستطبابات السريرية:

- فرط التوتر الشرياني
- قصور القلب
- تحصي الكلية المسبب بفرط كلس البول مجهول السبب
- البيلة التفهة من منشأ كلوي nephrogenic diabetes insipidus.

Drug	Total Daily Oral Dose	Frequency of Daily Administration
Bendroflumethiazide	2.5–10 mg	Single dose
Chlorothiazide	0.5–2 g	Two divided doses
Chlorthalidone[1]	25–50 mg	Single dose
Hydrochlorothiazide	25–100 mg	Single dose
Hydroflumethiazide	12.5–50 mg	Two divided doses
Indapamide[1]	2.5–10 mg	Single dose
Methyclothiazide	2.5–10 mg	Single dose
Metolazone[1]	2.5–10 mg	Single dose
Polythiazide	1–4 mg	Single dose
Quinethazone[1]	25–100 mg	Single dose
Trichlormethiazide	1–4 mg	Single dose

Not a thiazide but a sulfonamide qualitatively similar to the thiazides.

السمية:

- قلاء استقلابي ناقص البوتاسيوم وفرط حمض بول الدم: تتشابه هذه السمية مع مدرات العروة.
- عدم تحمل الكربوهيدرات: قد يحدث ارتفاع في سكر الدم لدى مرضى السكري الصريح أو حتى الذين لديهم اختبارات تحمل غلوكوز غير طبيعية بشكل خفيف. يحدث هذا التأثير بسبب كل من تعطيل الاطلاق البنكرياسي للانسولين ونقص الاستخدام النسيجي للغلوكوز. قد يكون ارتفاع سكر الدم عكوس جزئياً مع تصحيح فرط بوتاسيوم الدم.
- فرط شحوم الدم: تسبب التيازيدات زيادة بمقدار 15-5% في كوليسترول المصل الكلي والبروتينات الشحمية منخفضة الكثافة (LDLc). قد تعود هذه المستويات إلى الخط القاعدي بعد الاستخدام طويل الامد.

- نقص صوديوم الدم: هو تأثير جانبي غير مرغوب للتيازيدات. يحدث بسبب تشارك كل من ارتفاع ADH المحرض بنقص الحجم، نقص القدرة التمديدية للكلية، وزيادة العطش. يمكن تجنبه بتحديد جرعة الدواء أو تحديد الوارد المائي.
- ارتكاسات تحسسية: التيازيدات هي سلفوناميدات وتتشارك بتفاعلات تصالبية مع العناصر الأخرى لهذه المجموعة الكيميائية.

مضادات الاستطباب:

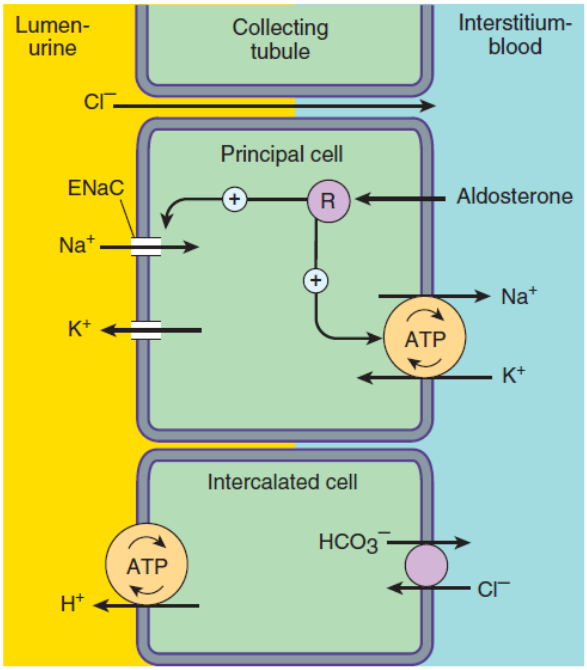
إن الاستخدام المفرط لأي مدر خطر عند مرضى التشمع الكبدي، القصور الكلوي الحدي، أو قصور القلب.

4. المدرات الحافظة للبوتاسيوم::

تعمل هذه المدرات على مستوى القناة الجامعة.

يحدث في الحالة الطبيعية اعادة امتصاص 2-5% من كلور الصوديوم على مستوى الأنبوب الجامع. الخلايا الرئيسة principal cells هي الموقع الأساسي لنقل الصوديوم، البوتاسيوم والماء (الشكل 5) وهي لا تمتلك أنظمة نقل مشترك للصوديوم والشوارد الأخرى، وإنما تملك قنوات شاردية منفصلة للصوديوم والبوتاسيوم وتخضع هذه القنوات لتأثيرات الألدوسترون. يدخل الصوديوم إلى داخل الخلايا الرئيسة وينقل إلى الدم عبر مضخة Na/K ATPase في الغشاء الجانبي القاعدي. (الشكل 5) وتتطور شحنة سالبة في اللمعة (لأن دخول الصوديوم يفوق خروج البوتاسيوم).

إن الشحنة السالبة المتشكلة تقود إلى نقل الكلور إلى الدم وتسحب البوتاسيوم خارج الخلية عبر الغشاء اللمعي. ولذلك هناك علاقة هامة بين إيصال الصوديوم إلى الأنبوب الجامع وما ينتج عنه من إفراز للبوتاسيوم. فالمدرات التي تؤثر على أجزاء النفرون الأولى تزيد كمية الصوديوم الواصلة إلى هذا الموقع وبالتالي تعزز إفراز البوتاسيوم. إذا ما وصل الصوديوم إلى الأنبوب الجامع مترافقاً مع شاردة سالبة لا يمكن إعادة امتصاصها بالسرعة التي يعاد امتصاص الكلور بها كالبيكربونات، فإن الشحنة داخل اللمعة تزداد ويتعزز بذلك إفراز البوتاسيوم.



الشكل 5: سبل انتقال الشوارد عبر الغشاء اللمعي والقاعدي الجانبي لخلايا الأنبوب والقناة الجامعة.

إن هذه الآلية مضافاً إليها زيادة إفراز الألدوستيرون الناتجة عن نقص الحجم هي السبب وراء ضياع البوتاسيوم الناتج عن المدرات. إن اعادة امتصاص الصوديوم عبر قنوات الخلايا الظهارية ENaC وإفراز البوتاسيوم المرافق يخضع لتأثير الألدوستيرون كما ذكر أعلاه. وإن هذا الهرمون الستيروئيدي عبر تأثيره على انتساخ المورثات يزيد فعالية القنوات الغشائية اللمعية ومضخات Na/K ATPase في الغشاء الجانبي القاعدي، وهذا يقود إلى زيادة الشحنة عبر الغشاء وزيادة كبيرة في اعادة امتصاص الصوديوم وإفراز البوتاسيوم.

الفعالية الدوائية:

تعمل المدرات الحافظة للبوتاسيوم على تثبيط عود امتصاص الصوديوم ومنع إفراز البوتاسيوم من خلال:

- معاكسة تأثيرات الألدوستيرون على النبيبات الجامعة بحصر مستقبلاته (spironolactone، Epelerenone (أعلى انتقائية بكثير لمستقبلات القشرانيات المعدنية وأقل تأثيراً بـ 100 مرة على

مستقبلات البروجسترون والاندروجين مقارنة بالسبيرونولاكتون لذلك فإنه يعتبر ذو تأثيرات جانبية أقل)) تمتلك هذه الأدوية إلى حد ما بداية تأثير بطيئة تتطلب عدة أيام قبل الوصول للتأثير العلاجي الكلي.

- أو حصر قنوات ENaC وتثبيط تدفق الصوديوم عبر القنوات الشاردية في الغشاء اللمعي (amiloride، triamterene).

بما أن إفراز البوتاسيوم مقترن بادخال الصوديوم في هذا الجزء من النفرون، بذلك تكون هذه العوامل هي أيضاً مدرات فعالة حافظة للبوتاسيوم. تعتمد تأثيرات حاصرات الألدوستيرون على الانتاج الكلوي للبروستاغلاندينات. يمكن أن تثبط تأثيرات المدرات الحافظة للبوتاسيوم بـ NSAIDs تحت ظروف محددة.

الجرعة والاستطبابات السريرية:

إن فعالية هذه الأدوية في طرح الصوديوم أقل من المدرات السابقة ولذلك فهي تستخدم بالمشاركة معها لمنع استنفاذ البوتاسيوم المحدث بتلك المدرات.

تستخدم حاصرات الألدوسترون في حالات فرط الألدوستيرونية الأولي (داء كون، افراز شاذ لهرمون ACTH) أو فرط الألدوستيرونية الثانوي (المحرض بقصور القلب، تشمع الكبد، المتلازمة النفروزية، أو الحالات الأخرى المترافقة مع تناقص الحجم الفعال داخل الأوعية (استخدام التيازيدات أو مدرات العروة)).

السمية:

- فرط بوتاسيوم الدم: خصوصاً لدى مرضى الداء الكلوي أو عند استخدام الأدوية الأخرى التي تنقص أو تثبط الرينين (حاصرات β، NSAIDS، aliskiren) أو الأنجيوتنسين II (ACEIs، ARBs).

- حماض استقلابي مفرط الكلور: يتثبط إفراز شوارد الهيدروجين بالتزامن مع تثبيط إفراز البوتاسيوم، مما يسبب حماض استقلابي.

- التثدي: قد تسبب الستيروئيدات الصنعية اضطرابات غدية بتأثيرها على مستقبلات الستيروئيد الأخرى. تبين أن كل من التثدي، العنانة، وفرط تنسج البروستات الحميد قد تترافق مع السبيرونولاكتون. لم تلاحظ مثل هذه التأثيرات مع إعطاء Elperenone، من المفترض لأنه أكثر انتقائية بكثير من السبيرونولاكتون لمستقبلات القشرانيات المعدنية وافتراضياً غير فعال على مستقبلات البروجيسترون والاندروجين.

- القصور الكلوي الحاد: لدى مشاركة triamterene مع الاندوميتاسين. لم يظهر هذا التأثير مع بقية المدرات الحافظة للبوتاسيوم الأخرى.

- الحصيات الكلوية: إن triamterene ذواب بشكل ضعيف جداً ويمكن أن يساهم بحدوث حصيات الكلية.

التداخلات الدوائية:

يمكن أن تزيد مثبطات CYP3A4 (الاريثرومايسين، الفلوكونازول، الديلتيازيم، عصير الكريفون) بشكل ملحوظ من مستويات Elperenone الدموية، لكن ليس السبيرونولاكتون.

1. الأدوية التي تبدل اطراح الماء (طارحات الماء):

المدرات الحلولية:

تمارس المدرات الحلولية تأثيرها الرئيسي على النبيب القريب والشعبة النازلة لعروة هانله التي تكون نفوذه للماء بشكل حر. أي عامل فعال حلولياً يرتشح من الكبيبات ولا يعاد امتصاصه، يسبب بقاء الماء في هذه الأجزاء ويحفز اطراح الماء. المدر الحلولي النموذجي هو المانيتول. الادرار الصودي الحاصل يكون أقل كمية من الادرار المائي، مؤدياً بشكل فعلي إلى خسارة زائدة من الماء وحدوث فرط صوديوم الدم.

يمتص المانيتول بشكل ضعيف في السبيل المعدي المعوي، وعندما يعطى فموياً يسبب اسهال حلولي إلى حد ما أكثر من الادرار. يجب أن يعطى المانيتول وريدياً للحصول على تأثير جهازي. لا يستقلب المانيتول، ويطرح بالرشح

الكبيبي خلال 60-30 دقيقة دون أي إفراز أو إعادة امتصاص نبيبية هامة. يجب استخدامه بحذر حتى عند مرضى القصور الكلوي الخفيف.

يمكن أن يستخدم مثل هذه العوامل لتخفيض الضغط داخل القحف في الآفات العصبية ولتخفيف الضغط داخل العين قبل الإجراءات الجراحية وتحفيز الاطراح السريع والعاجل للسموم الكلوية.

مشابهات الهرمون المضاد للإدرار (فازوبريسين، ADH):

يستخدم كل من الفازوبريسين والديسموبريسين في علاج البيلة التفهة المركزية (الناتجة عن نقص افراز ADH).

إن تأثيرهما الكلوي يتم بواسطة مستقبلات ADH (V_2).

حاصرات الهرمون المضاد للإدرار:

تسبب العديد من الأمراض بما فيها قصور القلب الاحتقاني CHF ومتلازمة الإفراز غير الملائم لـ ADH (SIADH) احتباساً للماء كنتيجة للإفراز المفرط لـ ADH. يطور مرضى CHF المعالجين حديثاً بالمدرات نقصاً في صوديوم الدم تالي للإفراز المفرط لـ ADH. قد ينتج نقص خطير لصوديوم الدم.

في هذه الحالات يمكن استخدام:

عوامل غير انتقائية: الليثيوم والديمكلوسيكلين بسبب تأثيرهما المعروف على فعالية ADH ولكن آلية هذا التأثير لم يتم تحديدها بدقة لأي منهما.

حاصرات انتقائية لمستقبلات ADH (Conivaptan، Tolvaptan) والتي أعطت نتائج سريرية مشجعة.

قد ينتج عن استخدام هذه الأدوية بيلة تفهة من منشأ كلوي وعطش وجفاف الفم.

الأدوية المستخدمة في علاج الذبحة الصدرية

Drug used in the treatment of angina pectoris

1. مقدمة فيزيولوجية:

يعد مرض القلب الإقفاري Ischemic heart disease من أكثر أمراض القلب والأوعية الدموية شيوعاً في البلدان المتقدمة، والذبحة الصدرية angina pectoris هي الحالة الأكثر شيوعاً التي تنطوي على نقص تروية النسيج القلبي.

تنطوي الذبحة الصدرية على ألم في الصدر ينتج بسبب تراكم المستقلبات الناتجة عن إقفار عضلة القلب مما يسبب تنبيه النهايات الألمية للعضلة القلبية.

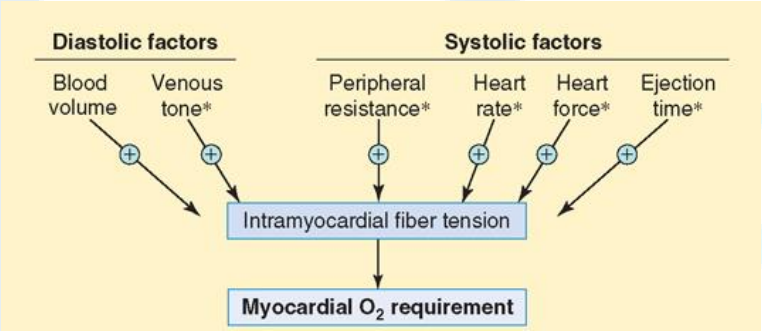
أنواع الذبحة الصدرية:

- **الذبحة الكلاسيكية classic angina أو ذبحة الجهد effort angina أو ذبحة التصلب العصيدي:** تحدث بسبب وجود انسدادات عصيدية في الشرايين التاجية المغذية للقلب والذي ينتج عنه عدم كفاية في تدفق الدم عبر هذه الشرايين. أي لا يحدث زيادة في التدفق الدموي عبر الشرايين التاجية بما يتناسب مع حاجة القلب المتزايدة من الأوكسجين خلال التمرين أو الجهد.
- **الذبحة المتبدلة variant angina أو الذبحة التشنجية vasospastic angina أو ذبحة برانزميتال Prinzmetal angina:** تحدث بسبب حدوث تشنج مؤقت في الشرايين التاجية بسبب وجود لويحة عصيدية مؤهبة. ويمكن للتشنج أن يحدث في أي وقت وحتى خلال النوم كما يمكن أن يتفاقم إلى خناق غير مستقر.
- **الذبحة غير المستقرة Unstable angina:** تحدث النوبات خلال الراحة وتتحول الذبحة المستقرة إلى ذبحة غير مستقرة عندما تزداد شدتها وتواترها ومدة الألم المرافق لها. تترافق الذبحة غير المستقرة مع خطر احتشاء العضلة القلبية Myocardial infarction والموت.

الفيزيولوجيا المرضية للذبحة الصدرية:

العوامل المحددة لحاجة العضلة القلبية من الأوكسجين:

يعتمد العلاج الدوائي لنقص التروية الإكليلية على العوامل الفيزيولوجية التي تتحكم بحاجة العضلة القلبية من الأوكسجين. إن أهم العوامل المحددة لذلك هو توتر الليف العضلي القلبي myocardial fiber tension أي أنه بازدياد التوتر تزداد الحاجة للأوكسجين وهناك عدة متغيرات تساهم في تحديد توتر الليف:



1. الحمل القبلي preload: وهو حجم نهاية الانبساط الذي يُمدّد البطين الأيمن والأيسر إلى أعظم أبعاد بحسب الحاجة أي أنه التمدد البدئي لخلايا عضلة القلب قبل التقلص أي أنه يعبر عن ضغط الامتلاء الانبساطي ويعتمد على حجم الدم والمقوية الوريدية venous tone. يتم التحكم بالمقوية الوريدية عن طريق الفعالية الودية ولذلك فإن زيادة الفعالية الودية تزيد من الحمل القبلي. يتحدد من خلال طول الليف العضلي في نهاية الانبساط.

2. الحمل البعدي afterload: وهو الاجهاد الذي يجب على القلب أن يتغلب عليه ليقوم بضخ الدم (معاوقة الضخ) ويتحدد بضغط الدم الشرياني. يعتمد ضغط الدم الشرياني على المقاومة الوعائية المحيطية التي تتحد تبعاً للنشاط الودي القادم إلى الشرينات. يزداد الحمل البعدي بزيادة حجم البطين (تضخم القلب).

3. نتاج القلب الذي يعتمد على معدل القلب heart rate وحجم الدفقة القلبية التي تتعلق بقوة تقلص الألياف العضلية القلبية. إن زيادة معدل القلب عن حد معين يقلل من زمن الانبساط أي تقضي الألياف العضلية وقتاً أطول في الانقباض مما يقلل من الجريان الدموي الاكليلي (الذي يحدث أثناء الانبساط). أي كلما ازداد معدل القلب وازدادت قوته التقلصية وزمن القذف ejection time كلما ازدادت حاجة العضلة القلبية من الأوكسجين.

تحدث التبدلات في هذه العوامل أثناء الجهد وبزيادة التوتر الودي مما يسبب حدوث ذبحة عند مرضى الشرايين التاجية.

تقلل الأدوية التي تخفض معدل القلب وقوته التقلصية من حاجة العضلة القلبية للأوكسجين ولذلك فإن للموسعات الوعائية وحاصرات β وحاصرات الكالسيوم ذات فائدة في الذبحة. إن تيار الصوديوم المتأخر يعزز دخول الكالسيوم ويحافظ على طول الهضبة. إن حصر هذا التيار يقلل من دخول الكالسيوم وبالتالي يقلل من قوة قلوصية الألياف القلبية.

يفضل القلب الحموض الدسمة كركيزة لانتاج الطاقة ولكن أكسدة الحموض الدسمة تحتاج أوكسجين لكل جزيئة ATP أكثر مما تحتاجه أكسدة السكريات ولذلك فإن الأدوية التي تحول الاستقلاب القلبي نحو استعمال أكبر للغلوكوز (مثل مضادات أكسدة الحموض الدسمة) تمتلك نظرياً فائدة في إنقاص الحاجة للأوكسجين دون احداث تغيرات في معدل أو قلوصية القلب او في الضغط.

محددات التدفق الدموي التاجي وتزويد القلب بالأوكسجين:

يلعب التوتر الوعائي (توتر العضلات الملساء) في الشرايين والأوردة دوراً في اجهاد جدار العضلة القلبية. تسبب الأدوية ارتخاء العضلات الملساء بعدة آليات:

1. زيادة cGMP: يساعد cGMP في ازالة فسفرة سلسلة الميوزين الخفيفة مما يمنع تفاعل خيوط الأكتين والميوزين. يعمل NO على تفعيل الغوانيل سيكلاز المنحل ليزيد من تراكيز cGMP (آلية النترات المحررة لـ NO)

2. إنقاص Ca^{2+} داخل الخلوي: حصر قنوات الكالسيوم يسبب خفض تراكيز الكالسيوم داخل الخلوية وإنقاص تفعيل الكيناز المفسفر لسلسلة الميوزين الخفيفة. تقلل حاصرات β وحاصرات الكالسيوم من تدفق الكالسيوم وبالتالي من المعدل والقلوصية والحاجة للأوكسجين.

3. تثبيت غشاء الخلايا العضلية الملساء الوعائية أو منع ازالة استقطابها:

يمكن تثبيت كمون غشاء الخلايا القابلة للاستثارة بزيادة نفوذية البوتاسيوم (نحو خارج الخلية). بعض الأدوية مثل نيكورانديل تعمل جزئياً بهذه الآلية. (تسبب فتح قنوات البوتاسيوم).

4. زيادة cAMP في الخلايا العضلية الملساء: ارتفاع cAMP يؤدي إلى ارتفاع معدل تعطيل الكيناز المفسفر لسلسلة الميوزين الخفيفة مما يعطل تفاعل خيوط الأكتين والميوزين (آلية فينلودوبام المستخدم في علاج ارتفاع الضغط الذي يعمل على مستقبلات D1 المرتبطة بالبروتين Gs). ليس هناك أدوية تعمل بهذه الألية لعلاج الذبحة.

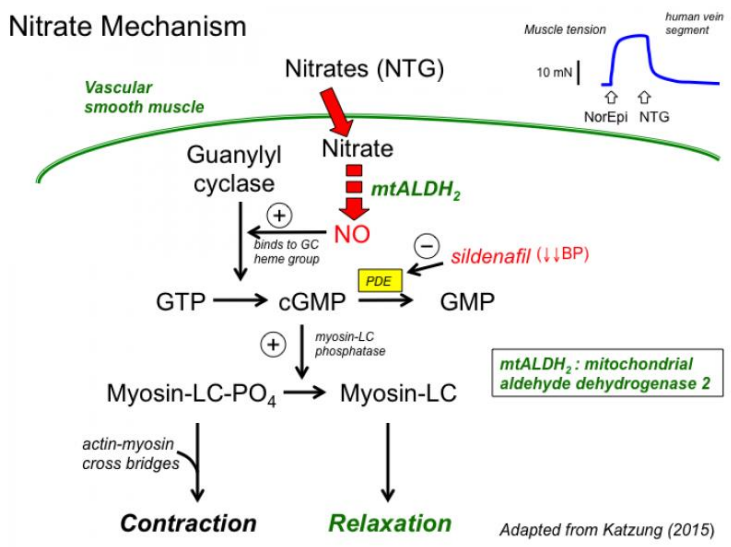
2. الأدوية المستخدمة في العلاج والوقاية:

1. النترات العضوية:

نتروغليسرين وايزوسوربيد دي نترات وايزوسوربيد مونو نترات

تحرر هذه الأدوية NO بواسطة فعالية أنزيم الغلوتاتيون-S ترانسفيراز في العضلات الملساء والخلايا الأخرى أو ألدهيد ديهيدروجيناز ALDH2 الموجود في متقدرات الخلايا العضلية الملساء.

يرتبط NO مع أنزيم الغوانيل سيكلاز ويفعله ويزيد من تراكيز cGMP التي تعد الخطوة الأولى في ارتخاء الخلايا العضلية الملساء. قد يتضمن الفعل أيضاً انتاج PGE والبروستاسيكلين PGI2 وفرط استقطاب غشاء الخلايا.



تستجيب كل من الشرايين والأوردة للنتروغليسرين ولكن تكون استجابة الأوردة أكبر وبتراكيز أقل من النتروغليسرين. يسبب توسع الأوردة زيادة السعة الوريدية وإنقاص الحمل القبلي البطيني. يقل الضغط في الأوعية الدموية الرئوية. وينقص النتاج القلبي (بغياب الفشل القلبي) ويعد ذلك كله هاماً في إنقاص حاجة القلب من الأوكسجين.

تستخدم هذه الأدوية في علاج الذبحة والوقاية منها. ولها فائدة في الذبحة التشنجية حيث تسبب استرخاء الأوعية التاجية في التامور ومعاكسة التشنج.

يتواجد النتروغليسرين بشكل مضغوطات تحت اللسان لضمان تجنب المرور الكبدي الأول حيث أن النتروغليسرين يستقلب بشدة في الكبد وتوافره الحيوي بعد الاعطاء الفموي لا يتجاوز 10 . 20 %. يمكن أن يعطى أيضاً بشكل لصاقات جلدية transdermel أو بالطريق الوريدي. يبدي تأثيره بعد عدة دقائق ويستمر من 15 . 30 دقيقة.

يتواجد ايزوسوربيد دي نترات بشكل مضغوطات قصيرة أو مديدة التحرر أما ايزوسوربيد مونو نترات المستخدم فقط في الوقاية فيتواجد بشكل مضغوطات مديدة التحرر.

تتضمن التأثيرات الجانبية الناتجة عن استعمال النتروغليسرين حدوث صداع، هبوط ضغط دم انتصابي وتفعيل مستقبلات الضغط في قوس الأبهر مما قد يسبب تسرع قلب.

يسبب الاستعمال المديد للنتروغليسرين حدوث التحمل الذي يعزى إلى نقص في فعالية ALDH2 الخلوي (نقص في التفعيل الحيوي للنتروغليسرين) أو نقص استجابة الغوانيل سيكلاز لـ NO أو بسبب المعاوضات الجهازية الحاصلة (مثل احتباس الماء والملح) التي تعاكس التأثيرات الهيموديناميكية للنتروغليسرين.

2. نيكوراندیل Nicorandil:

أستر آزوتي للنيكوتين أميد يسبب تحرر NO ويسبب فتح قنوات البوتاسيوم مما يعزز ارتخاء الأوعية. (تتوسع الأوعية التاجية مما يزيد من التدفق الدموي وتتوسع الأوردة مما ينقص من الحمل القبلي وتتوسع الشرينات مما ينقص من الحمل البعدي)

3. حاصرات قنوات الكالسيوم:

يلعب الكالسيوم دوراً هاماً وأساسياً في تقلص العضلات الملس الوعائية والعضلات المخططة القلبية وكذلك في تنظيم عمل ناظم الخطا القلبي والعقدة الأذينية البطينية.

ولذلك فإن حصر قنوات الكالسيوم يقلل من المقاومة الوعائية ومن معدل القلب ومن قوة القلب التقلصية مما يقلل من الحاجة للأوكسجين.

تستخدم هذه العوامل في الوقاية من حدوث الذبحة وأهمها: ديلتيازيم Diltiazem وفيراباميل Verapamil ومن مجموعة الديهيدروبيريدين كل من Amlodipine، Nicardipine، Nifedipine المعروفة بتأثيرها الأكبر على العضلات الملس الوعائية أكثر من تأثيرها على القلب.

تتضمن التأثيرات السمية للفيراباميل والدلتيازيم حصر العقدة الأذينية البطينية وفشل قلبي حاد، امساك ووذمة ويتآزر فعلها مع الأدوية ذات التأثير السلبي على قلوصية القلب. أما الديهيدروبيريدينات فتسبب حدوث انخفاض زائد في الضغط وتفعيل مستقبلات الضغط وحدوث تسرع قلبي ويتآزر فعلها مع الموسعات الوعائية الأخرى.

4. حاصرات بيتا:

لا تمتلك حاصرات بيتا (باستثناء carvedilol وnebivolol) تأثيرات موسعة للأوعية ولكنها تعتبر ذات فائدة عظمى وخاصة في ذبحة الجهد. يعود ذلك إلى تأثيراتها الهيموديناميكية في خفض معدل القلب وضغط الدم وإنقاص القلوصية القلبية مما يقلل من الحاجة للأوكسجين خلال الجهد وكذلك خلال الراحة.

تقلل من عدد الوفيات في المصابين باحتشاء عضلة قلبية حديث وتزيد من البقيا وتقلل من حدوث السكتة عند مرضى ارتفاع الضغط وقد أظهرت الدراسات السريرية أن لها نتائج أفضل من حاصرات قنوات الكالسيوم في علاج الذبحة.

تتضمن التأثيرات الجانبية عند استخدامها في علاج الذبحة زيادة في حجم نهاية الانبساط وزيادة زمن القذف مما يزيد من الحاجة للأوكسجين. يمكن موازنة هذا التأثير باستخدام النترات العضوية بالمشاركة معها.

من مضادات الاستطباب: الربو، بطء القلب الشديد، حصار العقدة الأذينية البطينية وفشل القلب الأيسر الشديد غير المستقر.

5. رانولازين Ranolazine:

يقلل من تيار الصوديوم المتأخر (Late I_{Na}) الذي يسهل دخول الكالسيوم عبر مبادلات صوديوم/كالسيوم. يسبب نقص تركيز الكالسيوم داخل الخلوي انخفاض معدل وقلوصية القلب وبالتالي نقص الحاجة للأوكسجين.

يعتقد أنه يعمل أيضاً من خلال تثبيط أكسدة الحموض الدسمة في القلب (وهو طريق انتاج الطاقة الذي يستهلك أوكسجين أكبر بالمقارنة من انتاج الطاقة من الغلوكوز وهو الغالب في ظروف الاقفار)

6. تريميتازيدين Trimetazidine:

يعمل من خلال تثبيط أكسدة الحموض الدسمة في القلب مما يقلل من استهلاك الأوكسجين.

7. ايفابرادين Ivabradine:

يقلل من معدل القلب عن طريق تثبيط نوع معين من قنوات الصوديوم (funny channels) في العقدة الجيبية الأذينية. يقلل من حدوث هجمات الذبحة بفعالية مماثلة لحاصرات بيتا وحاصرات الكالسيوم ولا يؤثر على العضلات الملساء في القصبات.

من المهم التأكيد على أن استعمال خافضات الشحوم (الستاتينات) ومضادات تكدس الصفيحات تمثل جزءاً هاماً من الوقاية من الذبحة.

أدوية القصور القلبي

Drugs Used in Heart Failure

1. مقدمة فيزيولوجية:

قصور القلب هو مرض مترقٍ يتميز بانخفاض تدريجي في أداء القلب (يكون نتاج القلب غير كافٍ لتزويد الجسم بحاجته من الأوكسجين)، تتخلله في كثير من الحالات حلقات من عدم المعاوضة الحادة مما يتطلب دخول المشفى.

ولذلك فإن العلاج موجه إلى هدفين مختلفين بعض الشيء:

1. تقليل الأعراض وإبطاء التقدم قدر الإمكان خلال فترات مستقرة نسبياً
2. تدبير النوبات الحادة من القصور غير المعاوض.

يعتبر قصور القلب حالة مميتة للغاية، مع معدل وفيات يصل إلى 50%. إن السبب الرئيسي لقصور القلب هو الأمراض الوعائية التاجية مع ارتفاع ضغط الدم. نظراً لأن الحالات القلبية الوعائية الأخرى (احتشاء القلب مثلاً) تعالج الآن على نحو أكثر فعالية فإن المزيد من المرضى يبقون على قيد الحياة لفترة كافية لتطور قصور القلب، مما يجعل قصور القلب أحد أمراض القلب الوعائية المتزايدة في الانتشار.

الفيزيولوجيا المرضية لقصور القلب

قصور القلب هو متلازمة تحدث نتيجة عدة أسباب قد تصيب واحد أو كلا البطينين وتتجلى بانخفاض النتاج القلبي.

يمكن تمييز اثنين من أنواع القصور الرئيسي.

- قصور انقباضي يحدث غالباً عند صغار السن (انخفاض تقبض البطين ونقصان الجزء المقذوف (<45%، بينما الطبيعي >60%) وانخفاض النتاج القلبي) وهو يعتبر حالة نموذجية من القصور الحاد، خاصة إذا كان ناتج عن احتشاء عضلة قلبية.

- قصور انبساطي مع التقدم في السن ينتج غالباً نتيجة تضخم وتصلب عضلة القلب مع فقدان الاسترخاء بشكل كاف مما يحد من امتلاء القلب والنتاج القلبي. لا يعطي عادة قصور القلب الانبساطي الاستجابة الأمثل للعلاج بالأدوية.

تتضمن الأعراض الأولية لكل أنواع القصور القلبي:

عدم انتظام ضربات القلب، انخفاض القدرة على التحمل والتعب العضلي السريع، قصر التنفس وتضخم القلب.

قد تحدث الوذمة المحيطية (قصور القلب الأيمن) أو الرئوية (قصور القلب الأيسر).

تكون النتيجة الأعظم لانخفاض النتاج القلبي هي انخفاض القدرة على التحمل والتعب العضلي السريع، تنتج المظاهر الأخرى عن محاولات الجسم للتعويض عن خلل القلب.

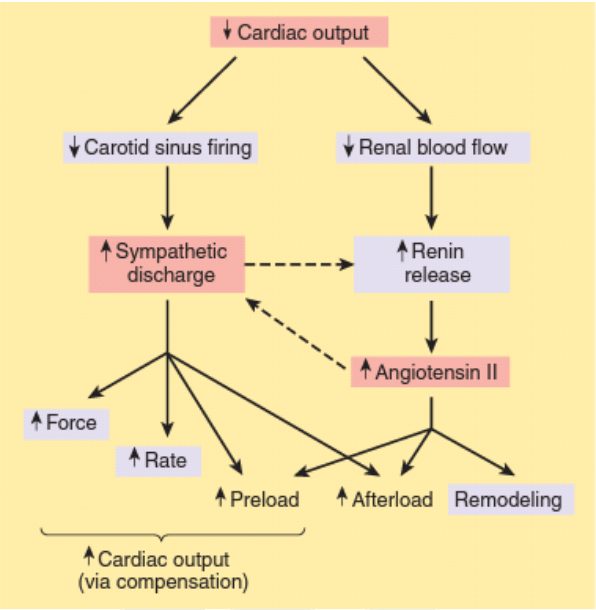
يحرض نقص النتاج القلبي مجموعة من الاستجابات التعويضية أهمها:

1. تفعيل المنعكسات التي تسبب زيادة فعالية الجهاز العصبي الودي وتراجع الفعالية نظيرة الودية، مما يسبب تسرع القلب، زيادة القلوصية، وزيادة المقوية الوعائية، والتي تزداد أيضاً بتأثير الأنجوتنسين II والإندوتيلين المتحرر من خلايا البطانة الوعائية.

يزيد تضيق الأوعية من الحمل البعدي بينما يقلل نتاج القلب والجزء المقذوف، والنتيجة هي حلقة مفرغة من تطور قصور القلب. تقلل المضادات العصبية والهرمونية والموسعات الوعائية من وفيات القصور القلبي من خلال مقاطعة هذه الدورة وتباطؤ دوامة الهبوط.

2. تؤدي زيادة إنتاج الأنجيوتنسين II إلى تقبض الأوعية وزيادة الحمل البعدي كما ذكرنا وكذلك زيادة إفراز الألدوستيرون واحتباس الماء والصوديوم وزيادة الحمل القبلي وحدوث تغير في كل من القلب والأوعية، وتتحرر هرمونات أخرى مثل البيبتيدات الطارحة للصوديوم (ANP, BNP) والفازوبرسين والاندوتيلين.

3. الآلية التعويضية الجوهرية الأكثر أهمية هي تضخم عضلة القلب myocardial hypertrophy، هذه الزيادة في الكتلة العضلية تساعد بدايةً في الحفاظ على الأداء القلبي، ولكن مع الزمن تسبب نقص تروية، ضعف امتلاء القلب الانبساطي، وتعديلات في شكل وهندسة البطين. يحدث ذلك بسبب ما يسمى إعادة النمذجة القلبية cardiac remodeling هو مجموعة من التغيرات الهيكلية البطيئة التي تظهر في عضلة القلب المتعرضة للشدة. يمكن أن تشمل تكاثر خلايا النسيج الضام وحدوث خلل في خلايا عضلة القلب. في نهاية المطاف، تموت خلايا العضلة القلبية بمعدل عالٍ (موت خلوي مبرمج)، تاركةً خلايا عضلة القلب المتبقية تعاني ضغوط أكبر.



- يعتقد أن تنشيط مستقبلات بيتا المطول (نتيجة زيادة الفعالية الودية) يزيد من الأنزيمات المسؤولة عن الموت الخلوي المبرمج.
- يلعب نظام الأنجيوتنسين ألدوسترون دوراً في إعادة النمذجة القلبية ولذلك فإن الأدوية التي تحصر هذا النظام هامة جداً في العلاج.

الفيزيولوجيا المرضية لأداء القلب

أداء القلب هو وظيفة من أربع عوامل أساسية:

1. الحمل القبلي preload: يزداد الحمل القبلي في حالات قصور القلب بسبب زيادة حجم الدم والتوتر الوريدي. تؤدي زيادة ضغط الامتلاء وزيادة طول الألياف إلى زيادة الحاجة للأوكسجين في عضلة القلب. يكون تقليل ضغط الامتلاء هدف العلاج بالمدرات في قصور القلب، تقلل الموسعات (نتروغليسيرين) الحمل القبلي عن طريق إعادة توزيع الدم بعيداً عن الصدر في الأوردة الطرفية.

2. الحمل البعدي afterload: هي المقاومة التي يجب على القلب التغلب عليها لضخ الدم وتتمثل بالإعاقة الأبهرية والمقاومة الوعائية المحيطية. عندما ينخفض النتاج القلبي في حالة الفشل المزمن، تزداد المقاومة الوعائية بسبب زيادة الفعالية الودية من جهة وبفعل نظام رينين- أنجوتنسين-إندوتيلين من جهة اخرى وهذا يهيئ الطريق للأدوية التي تقلل التوتر الشرياني في قصور القلب.

3- القلوصية: تبدي الخلية العضلية القلبية في المرضى الذين يعانون من قصور مزمن انخفاضاً جوهرياً في القلوصية. عندما تنخفض القلوصية تنخفض الدفقة الناتجة. مع ذلك يكون القلب عادةً قادراً على بعض الزيادة في القلوصية بالاستجابة للأدوية المؤثرة ايجاباً على التقلص العضلي.

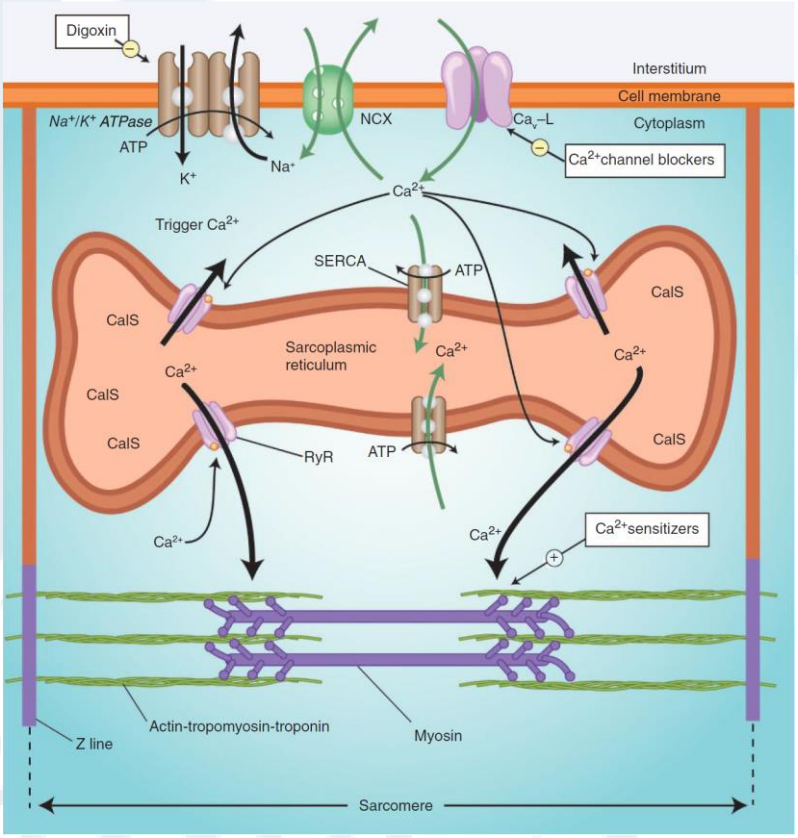
4- معدل القلب: يكون معدل القلب السبب الرئيسي المحدد لنتاج القلب، وكما تنقص قلوصية القلب في القصور يقل أيضاً حجم النبضة. تكون الزيادة في معدل القلب من خلال الفعالية الودية على المستقبلات الأدرينالية "الآلية التعويضية الأولى" التي تتدخل للحفاظ على نتاج القلب.

ضبط قلوصية القلب الطبيعية

يتم تحديد قوة انقباض عضلة القلب من خلال العديد من العمليات التي تؤدي إلى حركة خيوط الأكتين والميوزين في الليف العضلي القلبي. في النهاية، يحدث الانقباض نتيجة التفاعل بين الكالسيوم ونظام أكتين-تروبونين- تروبوميوزين، وبذلك تأمين تفاعل أكتين- ميوزين. يُطلق الكالسيوم الفعال من الشبكة البطانية الداخلية (عن طريق فتح قنوات الكالسيوم المبوبة بالكالسيوم والحساسة للريانودين في غشاء الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية للعضلة القلبية (RyR2)) وتعتمد الكمية المحررة على كمية الكالسيوم المخزنة في البطانة وعلى كمية الكالسيوم الموجّه الذي يدخل الخلية خلال مرحلة الهضبة من مخطط العمل من خلال قنوات الكالسيوم المبوبة بالفولتاج نمط L الموجودة في الغشاء.

بعد نهاية التقلص يتم ضخ الكالسيوم داخل SR بواسطة ناقل فعال للكالسيوم معروف باسم (SERCA) على غشاء الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية للحفاظ على مستويات بلازمية منخفضة للكالسيوم خلال الانبساط.

أو يتم إخراجه خارج الخلية عبر مبادل صوديوم .كالسيوم NCX الذي ينقل الكالسيوم عكس تدرج تركيزه من السيتوبلازما الى الحيز خارج الخلوي. يتم إعادة التوازن الشاردي بواسطة عمل مضخة Na\K ATPase التي تعمل على إزالة الصوديوم داخل الخلوي.



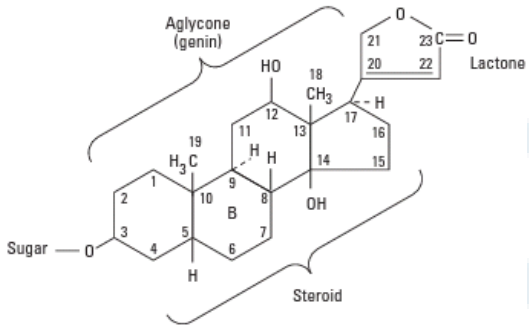
2. الأدوية الأساسية المستخدمة في علاج قصور القلب:

الأدوية المؤثرة إيجاباً على التقلص Positive inotropic drugs

تتضمن هذه الأدوية الغليكوزيدات القلبية وشادات بيتا ومثبطات الفوسفوديأستراز (البيبيريدينات) ودواء جديد هو إستاروكسيم.

أولا: الغليكوزيدات القلبية

الديجيتال هو اسم الجنس لعائلة النباتات التي يستخلص منها أغلب الغليكوزيدات القلبية المفيدة مثل الديجوكسين والديجيتوكسين. تضم أغلب الغليكوزيدات القلبية نواة ستيروئيدية متصلة بحلقة لاكتون في الموقع 17، وسلسلة سكرية على الكربون 3 من النواة. وهي مجموعات قابلة للتشرد بسهولة، انحلاليتها غير معتمدة على pH. يستحصل على الديجوكسين من نبات ديجيتال لاناتا، وهو كف الثعلب الأبيض، ولكن أغلب النباتات الشائعة الأخرى (الدفلة، زنبق الوادي، وحشيشة اللبن) تحتوي غليكوزيدات قلبية مع خصائص مشابهة.



الحرائك الدوائية: يمتص 65-80% من الديجوكسين بعد التناول الفموي. ويتوزع مجرد وصوله إلى الدم بشكل واسع إلى الأنسجة من ضمنها الجهاز العصبي المركزي. لا يستقلب الديجوكسين بشدة في الجسم، يفرز ثلثيه تقريباً في الكلية كما هو بدون استقلاب. عمره النصفي 36-40 ساعة عند المرضى ذوي الوظيفة الكلوية الطبيعية.

الديناميكية الدوائية:

على القلب: يثبط الديجوكسين مضخة صوديوم . بوتاسيوم الغشائية Na\K ATPase (حيث يرتبط في موقع ارتباط البوتاسيوم) مما يسبب زيادة تركيز شوارد الصوديوم داخل الخلايا. إن زيادة الصوديوم داخل الخلوي يقلل من فعالية مبادل صوديوم/كالسيوم ويسبب انخفاض في طرح الكالسيوم خارج الخلية وبالتالي زيادة تراكيز الكالسيوم داخل الخلوية وبالتالي تحسين القلوصية.

يصادر الكالسيوم السيتوبلاسمي من قبل SERCA في SR وفي هذه الحالة يزداد مخزون SR من الكالسيوم مما يسمح بتحرر أكبر منه عند التنبيه التالي.

يعمل الديجيتال أيضاً بالجرعات العلاجية على ابطاء النقل بين الأذين والبطين مما يطيل من زمن PR على مخطط القلب الكهربائي ويحدث ذلك من خلال زيادة الفعالية المبهمية مما يسبب انخفاض معدل القلب. كما

وتقل الفعالية الودية (لأن زيادة القلوصية وزيادة نتاج القلب تخفف من المنعكسات الودية ويقل افراز الرينين وتنقص المقاومة الوعائية المحيطية. وهذا ما يجعل هذه المركبات مفيدة في علاج التسرعات فوق البطينية مثل الرجفان الأذيني.

تسبب الجرعات العالية من الديجيتال حدوث سمية تتجلى بحدوث لانظميات قلبية قد تكون قاتلة.

على الأعضاء الأخرى:

تؤثر الغليكوزيدات القلبية على الجهاز الهضمي والجهاز العصبي المركزي. وتشمل الآثار الهضمية: فقدان شهية، وغثيان، إقياء وإسهال. تعزى هذه السمية جزئياً إلى آثاره المباشرة على الجهاز الهضمي وجزئياً من خلال التأثيرات على الجهاز العصبي المركزي التي تشمل تحفيز المستقبلة الكيميائية القادحة (CTZ) والمبهم.

تشمل الآثار العصبية إمكانية حدوث هلاوس وخلل في التوجه وخاصة عند كبار السن واضطرابات بصرية (انحرافات في إدراك الألوان).

التداخل مع الشوارد:

يقلل ارتفاع بوتاسيوم الدم من تأثير مركبات الديجيتال حيث يمنع ارتباطها بمضخة صوديوم/بوتاسيوم. في حين أن نقص بوتاسيوم الدم وكذلك نقص مغنزيوم الدم وارتفاع كالسيوم الدم يعزز من تأثيراتها وبالتالي من حدوث السمية (اللانظميات القلبية المحدثة بالديجيتال). ولذلك لابد من تقييم الشوارد عند حدوث سمية بالديجيتال.

قد تؤدي مدرات العروة والمدرات التيازيدية المستخدمة في علاج قصور القلب إلى تقليل البوتاسيوم في الدم بشكل كبير وبالتالي تسريع التسمم الديجيتال. قد يستنزف الإقياء الناجم عن الديجيتال المغنزيوم في الدم ويسهل بالمثل السمية.

السمية:

يمتلك الديجوكسين هامش علاجي ضيق ويتداخل مع العديد من الأدوية على مستوى الارتباط ببروتينات البلاسما أو الاطراح (يزيد القصور الكلوي من سمية الديجيتال). تتضمن السمية كما ذكر سابقاً التأثيرات

الهضمية والعصبية وحدوث اللانظميات وخاصة مع الاستعمال المزمن حيث يحدث زيادة في حمل الكالسيوم داخل الخلية القلبية. تناول الديجيتال بقصد الانتحار أو التعرض غير المقصود يسبب تثبيط وحصار قلبي. تتضمن خطة العلاج تصحيح نقص البوتاسيوم والمغنزيوم، إعطاء الأدوية المضادة للانظميات وكذلك يمكن إعطاء أضداد للديجوكسين في حال فشل الخطوات السابقة.

ثانياً: البيبيريدينات Bipyridines

تضم إنامرينون Inamrinone (المسمى سابقاً أمرينون) وميلرينون milrinone وهي مركبات تثبط الفوسفو دي استراز وهي مجموعة من الأنزيمات المسؤولة عن تخرب cGMP وcAMP وهي فعالة فموياً وكذلك بالحقن ولكن متوفرة فقط في أشكال وريدية.

الديناميكية الدوائية والسمية:

تسبب زيادة تراكيز cAMP زيادة تدفق شوارد الكالسيوم لداخل الخلايا القلبية وبالتالي تزيد من انقباض عضلة القلب. ولها تأثير هام في توسع الأوعية حيث أن زيادة cAMP تسبب ارتفاع معدل تعطيل الكيناز المفسفر لسلسلة الميوزين الخفيفة وبالتالي منع التقلص وحدوث الارتخاء مما يساهم ايجابياً بتأثيرها في علاج قصور القلب.تتضمن سمية انامرينون الغثيان، الإقياء، اضطراب النظم، نقص الصفيحات، وتغير في أنزيمات الكبد عند أغلب المرضى. وقد تم سحب الدواء في بعض الدول. أظهر ميلرنيون سمية أقل على الكبد ولا يسبب اضطراب نظم.

يستخدم الدواءان الآن فقط عن طريق الوريد وفقط في حال قصور القلب الحاد أو تفاقم قصور قلب مزمن. لا تستخدم في قصور القلب المزمن حيث تبين أنها تزيد من الإمراضية ومعدل الوفيات.

ثالثاً: شادات مستقبلات بيتا:

الدوبوتامين dobutamine: هو شاد بيتا الانتقائي الأكثر استخداماً عند مرضى قصور القلب. يؤدي إعطاء هذا الدواء بالحقن الوريدي إلى زيادة النتاج القلبي مع انخفاض في ضغط امتلاء البطين.

تم الإبلاغ عن بعض حالات اضطراب نظم وزيادة في استهلاك الاكسجين من قبل العضلة القلبية. ولذلك فإن هناك احتمال كبير لحدوث الذبحة الصدرية أو اضطراب النظم عند المرضى الذين يعانون من مرض الشريان التاجي.

قد يكون إعطاء الدوبوتامين بشكل متقطع مفيد عند مرضى قصور القلب المزمن، كما تم استخدامه في حالات قصور القلب الحاد (لاسيما إذا كان هناك حاجة لرفع الضغط).

يستخدم الدوبامين أيضاً في قصور القلب.

رابعاً: أدوية جديدة:

- Istaroxime إستاروكسيم: هو مشتق ستيروئيدي يزيد الانقباض عن طريق تثبيط مضخة صوديوم/بوتاسيوم Na\K Atpase (مثل الغليكوزيدات)، إضافة لكونه يسهل امتصاص شوارد الكالسيوم من قبل SR، جعله هذا التأثير أقل إحداثاً لاضطراب النظم من الغليكوزيدات. الدواء في المرحلة الثانية من التجارب السريرية.
- ليفوسيميندان Levosimendan: وهو دواء يزيد من حساسية العضلة القلبية للكالسيوم ويثبط الفوسفودي استراز ويوسع الأوعية (تأثير إيجابي على التقلص العضلي).

الأدوية المستخدمة في قصور القلب ولا تملك آثار إيجابية على التقلص

تعد هذه الأدوية الخط الأول في علاج قصور القلب المزمن. وتتضمن المدرات، مثبطات الأنزيم المحول للأنجوتنسين، مضادات مستقبلات الأنجوتنسين، مضادات الألدوستيرون وحاصرات بيتا.

أولاً: المدرات ومعاكسات الألدوسترون:

مدرات العروة (خاصة الفورسيميد) والمدرات اليازيدية هي الأدوية المفضلة في قصور القلب. الآلية الرئيسية لعملها هي الحد من الضغط الوريدي (بإنقاص احتباس الملح والماء) والحمل القبلي البطيني وهذا يؤدي الى تخفيف الوذمة وأعراضها.

يؤدي انخفاض حجم القلب إلى تحسين كفاءة الضخ وله دور مهم في الفشل الانقباضي.

تمتلك المدرات التي تعاكس عمل الألدوستيرون مثل Spironolactone، eplerenone وfinerenone فوائد إضافية في خفض الامراضية ومعدلات الوفيات عند المرضى الذين يعانون من قصور قلبي حاد والمعالجون بمثبطات الأنزيم المحول للأنجوتنسين. هناك العديد من الأدلة التي تشير أن الألدوستيرون قد يسبب تلف عضلة القلب والأوعية الدموية واختلال وظيفي للمستقبلات، إضافة إلى التأثيرات الكلوية.

ثانياً: مثبطات الانزيم المحول للأنجوتنسين – حاصرات مستقبلات الأنجوتنسين

تعمل هذه الأدوية من خلال:

- تقليل المقاومة المحيطية وبالتالي تقلل الحمل البعدي.
- تقليل احتباس الملح والماء (عن طريق الحد من إفراز الألدوستيرون) وبالتالي إنقاص الحمل القبلي.
- خفض النشاط الودي من خلال نقص تأثير الأنجيوتنسين في تحرر وإفراز النورأدرينالين (عندما يعمل على مستقبلاته على الأعصاب قبل المشبكية).
- تقلل هذه الأدوية التغير طويل الأمد long-term remodeling في القلب والأوعية، وهو تأثير قد يكون مسؤولاً عن الحد من الوفاة والإمراضية.

تعتبر هذه الأدوية مع المدرات الخط العلاجي الأول في قصور القلب.

يبدو أن لحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين مثل اللوسارتان آثار مفيدة ولكن محدودة أكثر. ينبغي استخدام حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين عند المرضى غير المحتملين لـ ACEi لأنها تسبب سعال. كان كانديسارتان في بعض التجارب مفيداً عند إضافته إلى ACEi.

ثالثاً: الموسعات الوعائية:

تكون الموسعات الوعائية (نتروبروسيد، نتروغليسيرين) فعالة في القصور القلبي الحاد لأنها تساهم في إنقاص الحمل القبلي (من خلال التوسع الوريدي)، أو إنقاص الحمل البعدي من خلال تمدد الشرايين، أو كلاهما.

تشير بعض الأدلة إلى أن الاستخدام الثنائي على المدى الطويل لكل من هيدرلازين وإيزوسوربيد ثنائي نترات يمكن أن يقلل من التغير المؤذ على القلب في حالات قصور القلب المزمن.

رابعاً: حاصرات مستقبلات بيتا

يستجيب معظم المرضى الذين يعانون من قصور قلب مزمن وبشكل إيجابي على حاصرات مستقبلات بيتا على الرغم من حقيقة أن هذه الأدوية يمكن أن تسبب نقصاناً حاداً في المعاوضة لوظيفة القلب.

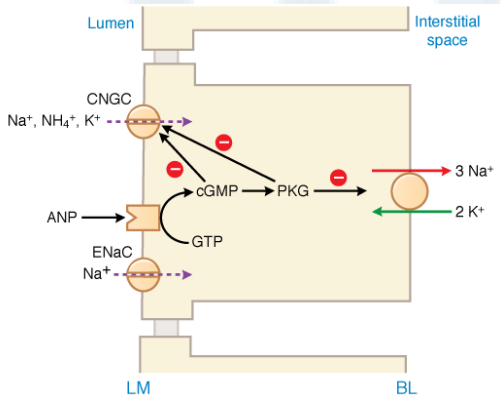
أظهرت الدراسة أن bisoprolol، carvedilol، metoprolol وnebivolol سببت انخفاضاً في نسبة الوفيات من المرضى الذين يعانون من قصور قلب، ولكن هذه الآثار لا تظهر مع حاصرات بيتا الأخرى.

هنالك افتقار إلى الفهم الكامل لعمل حاصرات مستقبلات بيتا، ولكن تشمل الآليات المقترحة: توهين للآثار الضارة للتراكيز العالية من الكاتيكولأمينات ومن ضمنها الموت الخلوي المبرمج، وتنظيم ما يصل لمستقبلات بيتا، وانخفاض معدل ضربات القلب وتقليل إعادة النمذجة القلبية من خلال تثبيط نشاط الكاتيكولأمينات وتثبيط افراز الرينين.

خامساً: مشابهات الببتيدات الطارحة للصوديوم ومثبطات النيبريليزين

تضم الببتيدات الطارحة للصوديوم

- الببتيد الطارح للصوديوم الأذيني ANP (Carperitide)
- الببتيد الطارح للصوديوم الدماغي BNP (Nesiritide)
- اليوروديلاتين (Ularitide)



تقوم هذه الببتيدات بالكثير من الوظائف أهمها زيادة اطراح الصوديوم الكلوي ولها تأثير موسع للأوعية من خلال زيادة تراكيز cGMP وتثبيط قنوات خاصة في خلايا الأنبوب الجامع مسؤولة عن إعادة امتصاص

الصوديوم. طورت أدوية مشابهة لهذه الببتيدات (الأدوية بين القوسين) تستخدم في حالات الفشل الحاد ولكن قد تسبب سمية كلوية ولذلك يجب مراقبة وظيفة الكلية عند استعمالها.

تتخرب الببتيدات الفعالة وعائياً (الموسعة للأوعية والمقبضة لها) بواسطة أنزيم يدعى نيبريليزين Neprilysin.

يسبب حصر هذا الأنزيم ادرار الصوديوم وخفض الفعالية الودية وتأثيراً مضاداً للتكاثر والتضخم في القلب والأوعية. ولكن هذا الأنزيم كما ذكرنا يتوسط تخرب الأنجيوتنسين والإندوتيلين المقبضين للأوعية ولذلك تم اصطناع أدوية تحصر كل من النيبريليزين (sacubitril) ومستقبلات الأنجيوتنسين (valsartan) ضمن جزيئة واحدة تسمى LCZ696.

يسوق تحت اسم Sacuval وSacuplus بعيارات مختلفة.

الأدوية المستخدمة في قصور القلب

قصور القلب المزمن	قصور القلب الحاد
المدرات	المدرات
مضادات مستقبلات الألدوستيرون	موسعات وعائية
مثبطات الأنزيم المحول للأنجوتنسين	شادات بيتا
حاصرات مستقبلات الأنجوتنسين	بيبيريدين
حاصرات بيتا	مشابهات البيبتيدات الطارحة للصوديوم
الغليكوزيدات القلبية	
الموسعات الوعائية	

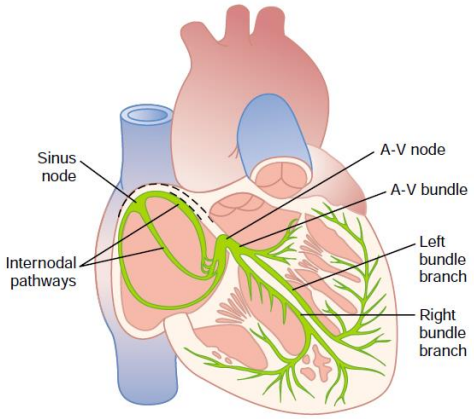
الأدوية المستخدمة في علاج اللانظميات القلبية

Drug used in the treatment of cardiac arrhythmias

1. مقدمة فيزيولوجية:

تتميز العضلة القلبية بأربع خصائص أساسية تكسبها القدرة على القيام بوظيفتها وهي:

1. قابلية التنبه والإستثارة Extibility
2. القلوصية Contractility
3. التلقائية أو الذاتية Automaticity



يمتلك القلب قدرة على تنبيه ذاته بذاته دون الحاجة لمنبه خارجي، يعود ذلك لوجود ناظم خطى (العقدة الجيبية الأذينية SA node)

4. قابلية النقل والتوصيل Conductivity

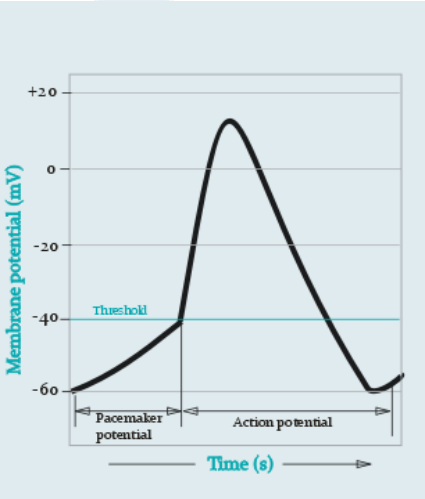
ينتشر التنبيه المتولد في العقدة الجيبية عبر النسيج الناقل ويصل إلى العقدة الأذينية البطينية AV node، يتأخر قليلاً مما يسمح بانقباض الأذينات قبل الانقباض البطيني، ينتشر التنبيه بعدها عبر حزمة هيس ثم عبر ألياف بوركنج بسرعة نقل عالية جداً ليتابع الانتشار عبر الألياف العضلية القلبية مما يسمح بتقلص متواقت للبطينات، وبالنتيجة تعمل العضلة القلبية كليف عضلي واحد.

الفعالية الكهربائية القلبية

تشمل الفعالية الكهربائية كمون العمل لخلايا النسيج العقدي وانتشاره وكمون عمل الخلايا العضلية القلبية.

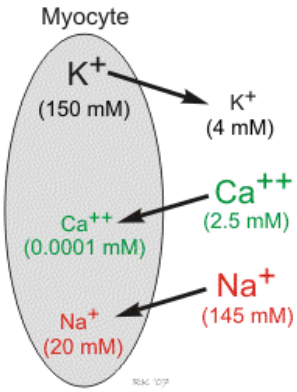
الفعالية الكهربائية في النسيج العقدي و انتشار السيالة الكهربائية القلبية:

تتميز العقدة الجيبية بفعالية كهربائية نظمية عفوية، وبدرجة أقل في العقدة الأذينية البطينية وحزمة هيس وشبكة بوركنج. تميل شوارد الصوديوم بشكل طبيعي للنفوذ إلى داخل الألياف العقدية عبر قنوات في الغشاء تسمى funny channels، فيرتفع كمون الغشاء من حوالي -60mV إلى -40mV (عتبة التنبيه)، ويؤدي ذلك إلى انفتاح أقنية الكالسيوم الحساسة لتغير الفولتاج، ودخول شوارد الكالسيوم وإطلاق كمون عمل، وتحدث عودة الاستقطاب بخروج شوارد البوتاسيوم. وبما أن أقنية تسريب الصوديوم مفتوحة يتكرر التنبيه.



تنتقل إزالة استقطاب النسيج العقدي على شكل موجة من الفعالية الكهربائية تنتشر لتؤثر كمحرض من نقطة إلى أخرى في العضلة القلبية، فينتقل كمون الفعل الناشئ في العقدة SA نحو الخارج إلى الألياف العضلية الأذينية وتنتشر عبر كامل ألياف العضلة ثم إلى العقدة AV. ثم يتم التوصيل عبر حزمة هيس باتجاه واحد، ليمر بعدها عبر ألياف بوركنج الضخمة والتي تسمح بنقل فوري للتنبيهات.

كمون الفعل Action potential في الألياف العضلية القلبية:



يبلغ كمون الراحة للخلايا العضلية القلبية بين - 85 و- 95 ميلي فولت ويعود إلى اختلاف التوزع الكمي للشوارد على طرفي الغشاء الخلوي.

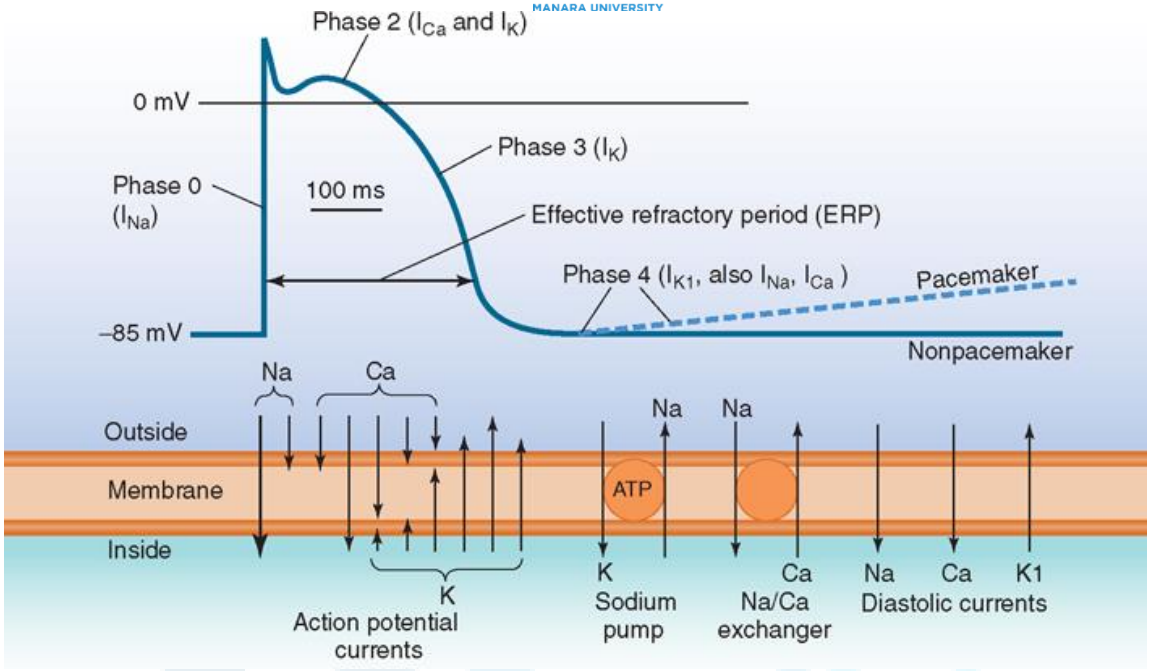
يتألف كمون العمل في العضلة القلبية من الأطوار التالية:

- الطور 0 وينتج عن انفتاح أقنية الصوديوم السريعة (fast Sodium Channels I_{Na}) في الغشاء (ازالة الاستقطاب) وكذلك تفتح أقنية الكالسيوم البطيئة الحساسة للفولتاج (L-type Ca^{2+} channels) عند كمون 40. ميلي فولت

https://manara.edu.sy/

- الطور 1 يستمر عمل أقنية الكالسيوم البطيئة الحساسة للفولتاج وبنفس الوقت تنفتح أقنية البوتاسيوم المؤقتة (Transient outward K^+ channels IK_{to}) التي تعمل على اخراج شوارد البوتاسيوم خارج الخلية وحدوث عودة الاستقطاب المبكرة.
- الطور 2 يستمر انفتاح قنوات الكالسيوم لفترة أطول فتدخل كميات كبيرة من الكالسيوم وتحافظ على فترة أطول لكمون الفعل (I_{Ca})
- الطور 3 تنغلق أقنية الكالسيوم وتنفتح أقنية البوتاسيوم (Delayed rectifier K^+ channels I_K) ما يؤدي لخروج البوتاسيوم من الخلية وعودة الاستقطاب إلى ما كان عليه أثناء الراحة (الطور 4).
- تلعب شوارد الكالسيوم دوراً مهماً في إثارة التقلص وذلك عن طريق تحريض تحرر كالسيوم إضافي من الشبكة السيتوبلاسمية الباطنية (Ca^{2+}-induced Ca^{2+} release).
- تساهم أقنية البوتاسيوم المقوّمة (Inward rectifier K^+ channels I_{K1}) في الحفاظ على الكمون السلبي لغشاء العضلة القلبية أثناء الراحة. وكذلك لكل من مبادلات الصوديوم/بوتاسيوم ومبادلات الصوديوم/كالسيوم دور في استعادة كمون راحة الغشاء

خلال فترة كمون العمل لا تستجيب عضلة القلب لأي منبه أثناء انقباضها (فترة العصيان) وبالتالي عضلة القلب لا يصيبها التكزز.

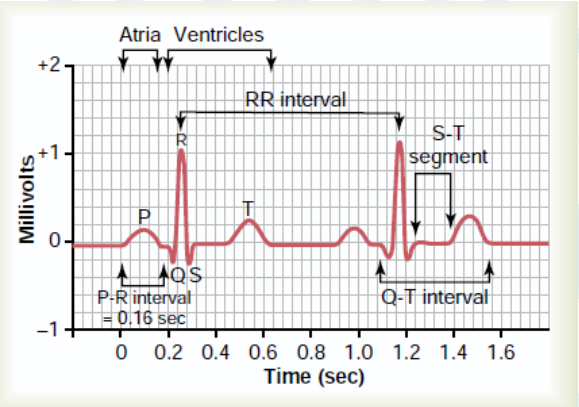


مخطط القلب الكهربائي The Electrocardiogram (ECG)

عندما تمر الدفعة القلبية عبر القلب ينتشر تيار كهربائي إلى النسج حول القلب وإلى سطح الجسم في كافة الاتجاهات، ويمكن تسجيل الكمونات الناجمة بوضع مساري في أماكن محددة ونحصل على مخطط كهربائية القلب الذي يتألف من:

موجة P ، مركب QRS وموجة T

مركب QRS يتألف من موجة S وموجة R وموجة Q



تنتج الموجة P عن زوال استقطاب الأذينات.

ينتج المركب QRS عن زوال استقطاب البطينات.

أما الموجة T فتنتج عن عودة استقطاب البطينات.

تحدث اضطرابات النظم نتيجة خلل وظيفي في توليد الدفعات (التلقائية) أو في التوصيل.

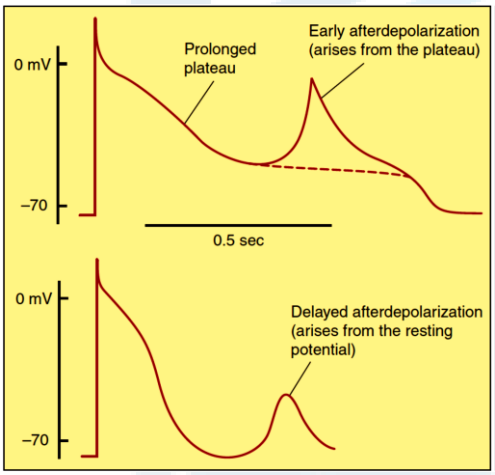
آليات اللانظميات القلبية:

أولاً: اضطرابات التلقائية Disturbances of Impulse Formation:

إن الفواصل الزمنية بين ازالة استقطاب وأخرى لخلايا ناظم الخطا هي مجموع مدة كمون العمل مضافاً إليها مدة الانبساط diastolic interval. إن القصر في زمن أحد هذين المكونين يسبب زيادة في معدل ناظم الخطا. إن العامل الأهم هو زمن الانبساط الذي يتحدد بشكل أساسي بانحدار (ميل Slope) الطور 4.

يسبب التنبيه المبهي وحاصرات β بطء في معدل النظم الطبيعي وذلك بتقليل انحدار الطور 4.

يحدث تسرع في دفعات ناظم الخطا بسبب زيادة ميل ازالة استقطاب الطور 4 والذي يحدث بانخفاض بوتاسيوم الدم hypokalemia، تنبيه مستقبلات β، الأدوية التي تزيد معدل القلب (positive chronotropic drugs) والحماض.



زوال الاستقطاب التالي Afterdepolarizations هي ازالة استقطاب مؤقتة سريعة تتداخل بطور الهضبة وتسمى حينها بزوال الاستقطاب التالي المبكرة EADs أو أنها تتداخل بالطور 4 فتسمى بزوال الاستقطاب التالي المتأخرة DADs.

تتفاقم EADs عادة عند معدلات القلب المنخفضة وتساهم في حدوث اللانظميات التي يحدث فيها تطاول لفترة QT. بينما تحدث DADs عند ازدياد تراكيز الكالسيوم داخل الخلوية ووجود معدلات قلب عالية وهي مسؤولة عن اللانظميات الحادثة بزيادة الديجيتال، الكاتيكول أمينات والاقفار القلبي.

وتتضمن اضطرابات التلقائية:

- اضطراب النظم الجيبي (تسرع أو بطء).
- تثبيط العقدة الجيبية وهنا تقوم مناطق أخرى بتوليد التنبيه مثل العقدة الأذينية البطينية مثلاً وتظهر خوارج الانقباض والتي تصنف حسب موقع البؤرة المنبهة إلى أذينية، وصلية وبطينية.

- قد لا يحدث تثبيط للعقدة الجيبية ولكن تظهر بؤر أكثر استثارية (منتبذة) مما يجعلها تقوم بدور ناظم الخطا كما يحدث في تسرع القلب الاشتدادي.

ثانياً: اضطرابات الناقلية وتتجلى بحدوث بطء في النقل أو انقطاع في النقل وقد يكون الخلل بمرور التنبيه عبر مسالك شاذة كما هو الحال في تناذر وولف باركنسون وايت.

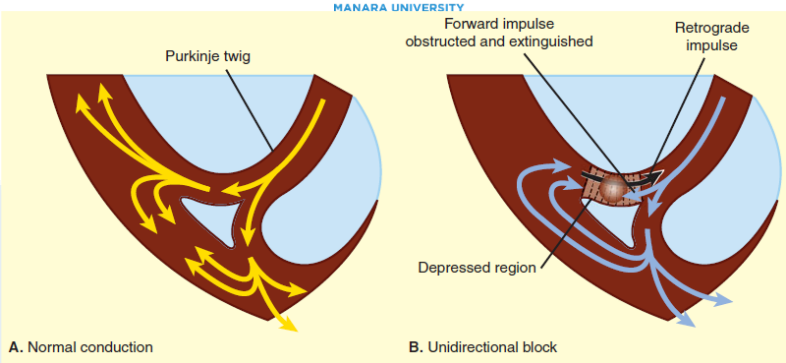
مثلاً اذا حدث حصار بسيط في العقدة AV (والتي يتم تنظيمها بشكل كبير بالفعالية نظيرة الودية) يمكن أن يتم تدبيره بالأتروبين. يمكن أن تتجلى اضطرابات الناقلية بـ **ظاهرة عودة الدخول Reentry أو ظاهرة الحركات الدائرية:**

حيث أن دفعة واحدة تعود للدخول والخروج من مناطق متعددة في القلب أكثر من مرة. قد تقتصر أماكن عودة الدخول على مناطق قريبة من AV أو قد تشمل جزء أكبر من جدار الأذين والبطين. تسبب عودة الدخول تولد دفعات مشتقة من الدفعة الأم واعتماداً على عدد المرات التي تدور فيها دفعات اعادة الدخول قبل أن تختفي، تتجلى اللانظميات بنبضة أو عدة نبضات زائدة أو حتى تسرع قلب ثابت.

حتى تحدث اعادة الدخول يجب أن تجتمع ثلاثة شروط:

1. وجود عائق للتوصيل الطبيعي مشكلاً دائرة تنتج عنها أمواج عودة الدخول.
2. يجب أن يكون هناك حصار وحيد الاتجاه في بعض نقاط الدائرة بحيث يحدث التوصيل في أحد الاتجاهات ويستمر في الاتجاه المعاكس.
3. يجب أن يكون زمن التوصيل حول الدائرة أطول من زمن العصيان بحيث تستطيع الموجة الراجعة العبور عبر مناطق العائق.

عندما تكون سرعة التوصيل بطيئة قد يحدث حصار ثنائي الجانب وعندما تكون الموجة العائدة ضعيفة قد يفشل التوصيل وتصل الدفعة متأخرة جداً بحيث تصطدم بالدفعة الطبيعية التالية. عندما تكون سرعة التوصيل سريعة جداً تصل الدفعة إلى النسيج الذي يكون بحالة عصيان. تعمل الأدوية التي تعمل على ابطاء اضافي للتوصيل البطيء من خلال تثبيط تيار الصوديوم والكالسيوم واحداث حصار ثنائي الجانب.

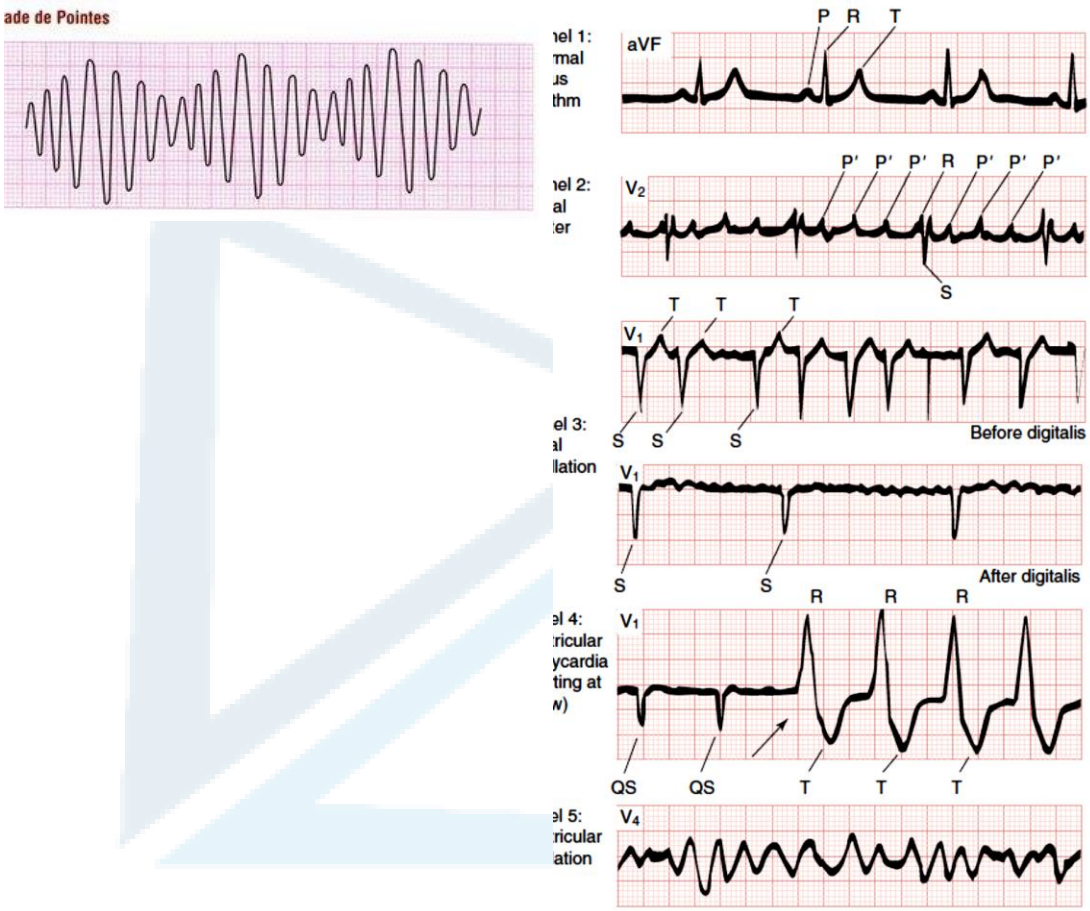


تحدث ظاهرة عودة الدخول بعدة آليات منها:

- بطء التوصيل ويحدث في حالات الاحتشاءات والاحصارات (حصار بوركنج) وفي حالات فرط بوتاسيوم الدم الذي يسبب بطء في الناقلية.
- طول الطريق الذي يجتازه التنبيه كما في حالات توسع وتضخم القلب.
- قصر فترة العصيان ويحدث في حالات التنبيه الكهربائي المتكرر وفي حالات اعطاء الأدرينالين.

تصنيف اضطراب النظم:

من اللانظميات الهامة سريرياً الرفرفة الأذينية، الرجفان الأذيني، عود الدخول العقدي الأذيني البطيني وهو نوع شائع من التسرعات فوق البطينية (SVT)، الضربات البطينية الباكرة ventricular premature beat (VPB) التسرع البطيني (ventricular tachycardia) والرجفان البطيني (ventricular fibrillation). إن torsades de points هو لا نظمية بطينية ذات أهمية دوائية كبيرة لأنها غالباً ما تنجم عن الأدوية المضادة للانظميات وخاصة تلك التي تطيل فترة QT. ويظهر على مخطط القلب الكهربائي على شكل تسرع بطيني عديد الأشكال.



2. آلية عمل الأدوية المضادة للانظميات:

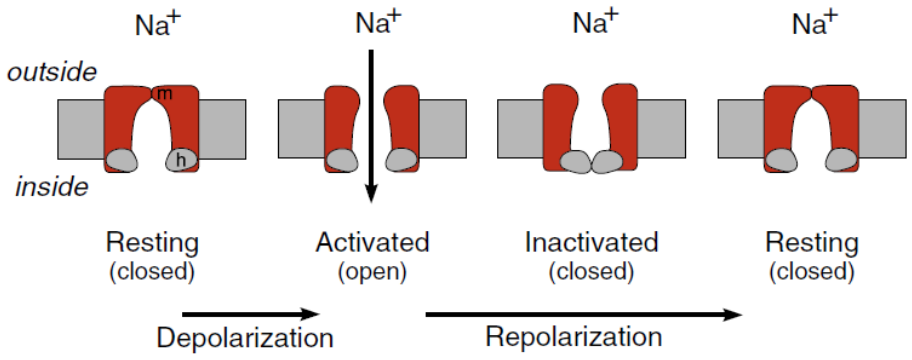
تنتج اللانظميات كما ذكر سابقاً بسبب الفعالية غير الطبيعية لناظم الخطا وتوليد دفعات غير طبيعية. لذلك تهدف المعالجة إلى إنقاص الفعالية المنتبذة لناظم الخطا وتعديل التوصيل أو العصيان في دوائر عودة الدخول لمنع الحركة الدائرية.

الآليات الفارماكولوجية المستخدمة هي بشكل رئيسي:

- حصر قنوات Na^+
- حصر الفعالية الودية على القلب
- اطالة زمن العصيان

- حصر قنوات Ca^{2+}

تنقص الأدوية المضادة للانظميات من تلقائية نواظم الخطا المنتبذة أكثر من تأثيرها في العقدة الأذينية الجيبية SA. وهي تنقص النقل والاستثارة وتزيد فترة العصيان بفعالية أكبر في النسيج المزال استقطابه أكثر من النسيج المستقطب. وهذا يتوافق بشكل أساسي مع انتقائية حصر قنوات Na^{+} وCa^{2+} في الخلايا المزال استقطابها. ترتبط الأدوية الحاصرة للقنوات الفعالة علاجياً بسرعة إلى القنوات المفعلة activated (الطور 0) أو المعطلة inactivated (الطور 2) ويكون ارتباطها ضعيف وحتى معدوم مع القناة في حالة الراحة (المغلقة).



ولذلك تحصر هذه الأدوية الفعالية الكهربائية في حالة تسرع القلب (تفعيل وتعطيل العديد من القنوات في دقيقة واحدة) أو عندما يكون هناك فقدان جوهري في كمون الراحة (العديد من القنوات المعطلة خلال الراحة).

هذا يعني أن القنوات التي تستخدم بتواتر أكبر أو تكون في حالة معطلة هي أكثر عرضة للحصر.

تنقص حاصرات β من ميل الطور 4 مباشرة بإنقاص الفعل المقوي لتقلص القلب للنورأدرينالين.

وبذلك فإن أدوية اللانظميات تقلل التلقائية المنتبذة والتوصيل غير الطبيعي في الخلايا المنزوعة الاستقطاب وتؤثر بشكل خفيف على الخلايا المستقطبة في القلب. ولكنها تسبب بطء التوصيل بالجرعات الزائدة وتسبب لانظميات محدثة بالأدوية وحتى بالجرعات العلاجية قد تسبب هذه الأدوية حدوث لانظميات في حالات معينة مثل الحماض، فرط البوتاسيوم، الاقفار ومعدلات القلب السريعة.

3. تصنيف الأدوية المضادة للانظميات:

الصف I: حاصرات قنوات Na^+ وتختلف هذه الأدوية بتأثيرها على مدة كمون العمل APD وفي حرائكها:

- IA تطيل مدة كمون العمل وتنفصل عن القناة بحرائك متوسطة.
- IB تقصر مدة كمون العمل وتنفصل عن القناة بحرائك سريعة.
- IC تأثيرها بسيط على مدة كمون العمل وتنفصل عن القناة بحرائك بطيئة.

الصف II: حالات الودي (حاصرات β)

الصف III: تطيل مدة كمون العمل وهي تحصر تيارات البوتاسيوم المتأخرة delayed rectifier potassium current

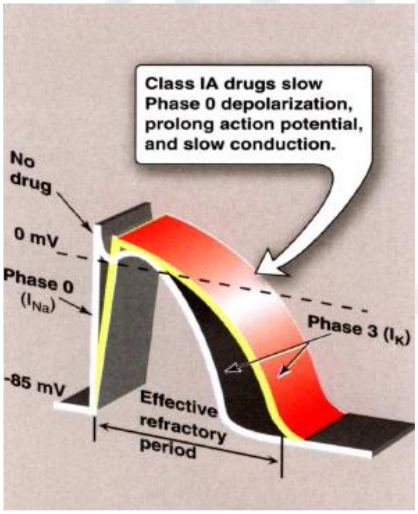
الصف IV: تحصر قنوات Ca^{2+} وتحصر التوصيل في العقدة الجيبية والعقدة الأذينية البطينية.

قد تمتلك بعض الأدوية أكثر من آلية تأثير واحدة (أميودارون) أو لا تندرج تحت أي من هذه الأصناف (المغنزيزم والأدينوزين).

أولاً: أدوية الصف I:

أكبر مجموعة مضادة للانظميات وتمتلك أثر مخدر موضعي. تحصر قنوات الصوديوم وتقلل تيارات الصوديوم.

PROCAINAMIDE (IA) بروكائين أميد:



يبطئ من الطور 0 من كمون العمل القلبي. يبطئ التوصيل ويطيل فترة QRS على مخطط القلب الكهربائي. يطيل مدة كمون العمل لأنه يحصر قنوات البوتاسيوم بشكل غير نوعي.

يعتبر أقل فعالية من الكينيدين في ابطاء فعالية ناظم الخطا المنتبذة ولكنه أكثر فعالية في حصر قنوات الصوديوم في النسج منزوعة الاستقطاب. له تأثير مثبط مباشر على العقدة الجيبية والعقدة الأذينية البطينية وتتعاكس هذه التأثيرات بشكل بسيط بتأثير الدواء الحاصر للمبهم.

ينقص المقاومة الوعائية المحيطية (حاصر عقدي) ويسبب انخفاض ضغط الدم وخاصة عند الاستعمال الوريدي ويتجلى ذلك عند التسريب السريع أو في حالة فشل القلب الأيسر الشديد.

السمية: فرط في اطالة كمون العمل، تطاول QT، احداث torsades de points (لانظميات شديدة تسبب توقف القلب المفاجئ) والاغماء. قد يسبب متلازمة شبيهة بالذئبة الحمامية الجهازية (ألم والتهاب في المفاصل) التهاب جنب، التهاب تامور، غثيان، اسهال، طفح، حمى، التهاب كبد ونقص محببات (0.2%)

يعطى فموياً وبالطريق العضلي والوريدي.

فعال في علاج اللانظميات الأذينية والبطينية ويتجنب الأطباء وصفه على الأمد الطويل بسبب الحاجة إلى ضبط الجرعة وامكانية حدوث المتلازمة الشبيهة بالذئبة الحمامية. يعتبر الدواء الثالث في خيار معالجة اللانظميات البطينية المترافقة مع احتشاء العضلة القلبية الحاد.

QUINIDINE (IA) كينيدين:

يبطئ من الطور 0 من كمون العمل القلبي. يبطئ التوصيل ويطيل فترة QRS على مخطط القلب الكهربائي. يطيل مدة كمون العمل لأنه يحصر العديد من قنوات البوتاسيوم. تتضمن السمية تطاول شديد في فترة QT واحداث torsades de points.

يسبب اسهال، غثيان، اقياء في ثلث إلى نصف المرضى ومتلازمة التسمم بلحاء الكينا (cinchonism): صداع ودوار وطنين. تفاعلات مناعية، نقص صفيحات، التهاب كبد. وهو نادر الاستخدام بسبب تأثيراته الجانبية.

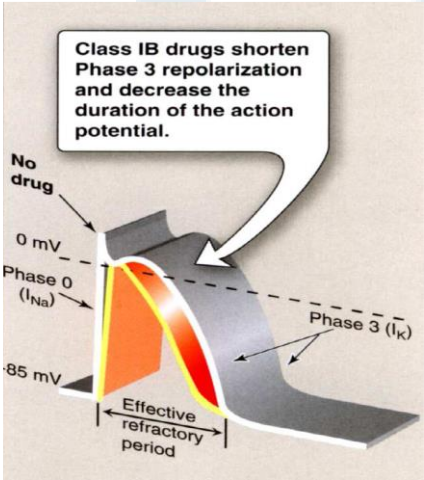
DISOPYRAMIDE (IA) ديزوبيراميد:

مماثل للبروكائين أميد. له فعل حاصر للمستقبلات الموسكارينية ولذلك يجب استعمال دواء يبطئ النقل في العقدة الأذينية البطينية بالمشاركة معه في علاج الرفرفة والرجفان الأذيني.

مماثل بتأثيراته السمية للكينيدين (تطاول شديد في فترة QT واحداث torsades de points). وبسبب تأثيره السلبي على قلوصية القلب فإنه قد يسبب بذاته فشل قلبي. يسبب احتباس بول، جفاف فم، تغيم رؤية، امساك ومفاقمة الزرق.

LIDOCAINE (1B) ليدوكائين:

يمتلك فعالية عالية في علاج اللانظميات المترافقة مع احتشاء العضلة القلبية. يستخدم فقط بالطريق الوريدي (بسبب استقلابه العالي بالمرور الكبدي الأول). يحصر قنوات الصوديوم المفعلة والمعطلة بسرعة. يقصر مدة كمون العمل.



أقل أدوية الصف الأول احداثاً للتأثيرات السمية القلبية. قد يحدث بالجرعات العالية وخصوصاً عند مرضى الفشل القلبي انخفاضاً في الضغط بإنقاص القلوصية القلبية.

تتضمن التأثيرات الجانبية تخيلات، رعاش، غثيان من منشأ عصبي، دوار، اضطرابات سمع، تأتأة كلامية، اختلاجات. وتحدث هذه التأثيرات خصوصاً عند كبار السن أو عندما تعطى جرعة الدواء بسرعة كبيرة.

يستخدم بفعالية لعلاج تسرع القلب ومنع حدوث الرجفان البطيني بعد الصدمات الكهربائية في الاحتشاء الحاد.

MEXILETINE (1B) ميكسيليتين:

مماثل لليدوكائين. يعطى فموياً ويستخدم في علاج اللانظميات البطينية. تتضمن تأثيراته الجانبية: رعاش، تغيم رؤية، تعب، اقياء. يستخدم أيضاً في علاج آلام الاعتلال العصبي السكري والأذيات العصبية.

TOCAINIDE (1B): مضاهئ لليدوكائين، يعطى فموياً.

PHYNTOIN (1B): استخدم سابقاً كمضاد للانظميات.

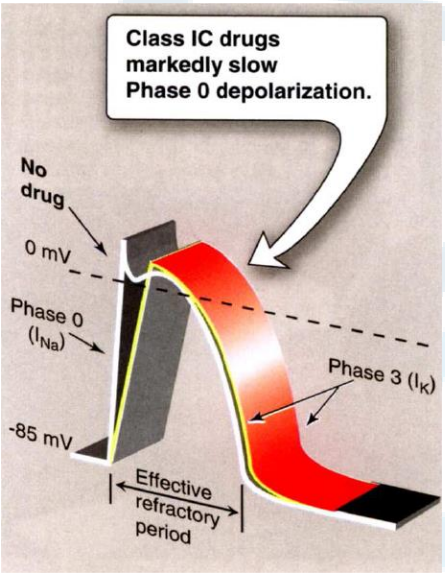
FLECAINIDE (1C) فليكائينيد:

حاصر لقنوات الصوديوم والبوتاسيوم ذو حرائك بطيئة (بالرغم من حصر قنوات البوتاسيوم فهو لا يطيل فترة QT أو كمون العمل). ليس له تأثيرات مضادة للموسكارين ويستخدم لعلاج اللانظميات فوق البطينية. قد يسبب

تفاقم شديد في اللانظميات حتى بالجرعات العلاجية عند مرضى التسرع البطيني أو الاحتشاءات السابقة أو الانتباذ البطيني.

PROPAFENONE (1C) بروبافينون:

يمتلك فعالية حاصرة لمستقبلات بيتا بسبب بنيته الشبيهة بالبروبرانولول. يشبه الكينيدين من حيث آلية الفعل ولكنه لا يطيل زمن كمون العمل القلبي. ذو حرائك بطيئة مثل فليكائينيد. يستخدم لعلاج اللانظميات فوق البطينية ومن تأثيراته الجانبية: الطعم المعدني والامساك.



MORICIZINE (1C) موريسيزين:

يستخدم لعلاج اللانظميات البطينية. لا يطيل زمن كمون العمل.

يقتصر استخدام المجموعة 1C اليوم على اللانظميات التي فشلت في الاستجابة للأدوية الأخرى.

- يفاقم فرط بوتاسيوم الدم من التأثيرات الجانبية لأدوية الصف الأول
- تعالج فرط الجرعة باعطاء لاكتات الصوديوم واعطاء مشابهات الودي الرافعة للضغط

ثانياً: أدوية الصف II: حالات الودي

تستخدم لعلاج اللانظميات البطينية وفوق البطينية حيث تمتلك تأثيراً سلبياً على معدل وقلوصية القلب (negative inotropic and chronotropic effect).

تبطئ التوصيل بين الأذين والبطين وتسبب زيادة في فواصل PR بسبب حصر مستقبلات β في العقدة الأذينية البطينية. (حصر β يؤدي إلى انقاص cAMP مما يؤدي إلى تخفيض كل من تيارات الصوديوم والكالسيوم).

تعتبر قدرة هذه الأدوية على تثبيط ازالة الاستقطاب المنتبذة في البطين أقل من حاصرات قنوات الكالسيوم ولكن هناك أدلة بقدرتها على منع تكرر الاحتشاءات ومنع حدوث torsades de points عند مرضى الاحتشاءات الذين بدأوا بالتعافي (الوقاية من الاحتشاء).

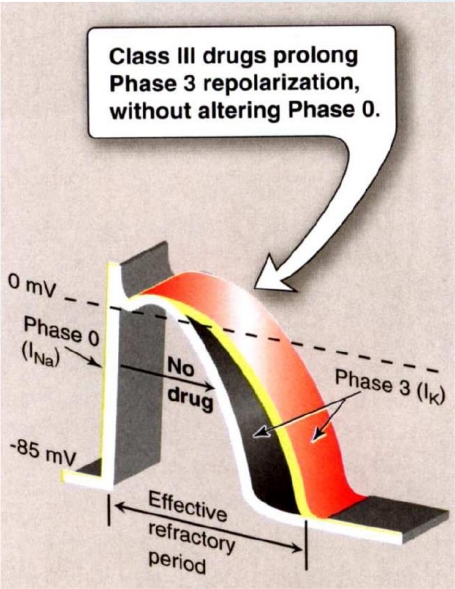
من هذه الأدوية بروبرانولول والميتوبرولول والتيمولول التي تستخدم كأدوية وقائية عند المرضى الذين أصيبو باحتشاء عضلة قلبية والاسمولول قصير الفعل الذي يستخدم لمنع حدوث اللانظميات أثناء الجراحة وعلاج اللانظميات الحادة.

سوتالول غير نوعي ويطيل زمن كمون العمل (صف III)

الصف الثالث: الأدوية التي تطيل زمن العصيان الفعال وتطيل كمون العمل

تطيل هذه الأدوية كمون العمل بحصر قنوات البوتاسيوم في العضلة القلبية. وتسبب اطالة في زمن QT.

AMIODARONE الأميوداورن



- يحصر قنوات البوتاسيوم لذلك فهو يطيل من زمن كمون العمل وفترة QT.
- يحصر قنوات الصوديوم المفعلة بفعالية
- له تأثير حاصر أدرينرجي
- حاصر لقنوات الكالسيوم

مما يجعله يبطئ معدل القلب والتوصيل في العقدة الأذينية البطينية لذلك يمتلك فعالية عالية جداً وهو أقل احداثاً لـ torsades de points.

يسبب توسع وعائي محيطي وخاصة بعد الاستعمال الوريدي.

يستخدم فموياً ووريدياً لعلاج اللانظميات البطينية واللانظميات فوق البطينية مثل الرجفان الأذيني. ويعتبر الدواء الأكثر فعالية من بين الأدوية المضادة للانظميات. يمتلك تأثيرات جانبية خارج قلبية.

السمية: قد يسبب بطء قلب عرضي وحصار قلبي عند المرضى الذين لديهم خلل في العقدة الجيبية أو العقدة الأذينية البطينية. يتراكم الدواء في العديد من الأنسجة (القلب، الرئتين، الكبد، الجلد، الدمع). قد يسبب سمية تنفسية (تليف) مرتبطة بالجرعة وقد يسبب خلل في وظائف الكبد والتهاب كبد. قد يحدث بشكل نادر التهاب عصب بصري قد يقود إلى العمى.

يحصر التحول المحيطي لـ T4 إلى T3 ويعتبر مصدراً لليود ولذلك قد يسبب قصور في الدرق أو فرط في نشاط الدرق ولذلك لابد من اختبار الهرمونات الدرقية.

يستقلب بـ CYP3A4 وتزداد تراكيزه مع السيميتيدين وتنخفض مع الريفامبين. يثبط مجموعة من أنزيمات السيتوكروم ويزيد من تركيز بعض الأدوية مثل الستاتينات والديجوكسين والوارفارين. يجب خفض جرعة الوارفارين بمقدار الثلث أو النصف ويجب قياس زمن البروترومبين بشكل دقيق.

DRONEDARONE درونيداورون

مضاهئ للأميوداورون منزوع اليود. لم يلاحظ حدوث تليف رئوي أو خلل في الغدة الدرقية ولكن له سمية كبدية. يزداد امتصاصه بوجود الطعام. يثبط الافراز الكلوي للكرياتينين ويرفع تراكيزه الدموية بمعدل 10 .20% ولكن لا يتغير معدل الرشح الكبي ولذلك لا حاجة لتعديل الجرعة.

يعتبر ركيزة لـ CYP3A4 ومثبط لها في الوقت ذاته ولا يعطى مع الأدوية المثبطة لهذه الأنزيمات مثل الآزولات ومثبطات البروتياز. ويستخدم لعلاج الرفرفة والرجفان الأذيني وفي التسرع البطيني.

Celivarone لا يزال تحت الدراسة لعلاج التسرع البطيني.

VERNAKALANT فيرناكالانت

حاصر للعديد من القنوات الشاردية ويستعمل لعلاج الرجفان الأذيني.

SOTALOL سوتالول

له خواص حاصرة لمستقبلات β ومطيلة لكمون العمل. يستعمل لعلاج اللانظميات البطينية المهددة للحياة وللحفاظ على نظم جيبي طبيعي لدى مرضى الرجفان الأذيني ويستخدم لعلاج اللانظميات البطينية وفوق البطينية عند الأطفال.

DOFETILIDE دوفيتيليد

يطيل زمن كمون العمل بحصر قنوات البوتاسيوم ويزداد هذا الحصر بانخفاض تراكيز البوتاسيوم الدموية. يستعمل لعلاج الرجفان الأذيني.

IBUTILIDE ايبوتيليد

يماثل دوفيتيليد بآلية العمل. يستخدم وريدياً لعلاج الرجفان والرفرفة الأذينية ولكنه يسبب تطاول فترة QT وخطر torsades de points.

BRETYLIUM

هو دواء قديم يجمع بين التأثيرات الشالة للودي والتأثير الحاصر لأقنية البوتاسيوم في النسج المصابة بالاقفار.

الصف الرابع: حاصرات قنوات الكالسيوم

ويضم فيراباميل وديلتيازيم أما نيفيديبين فقد يسبب حدوث لانظميات.

VERAPAMIL فيراباميل

يحصر قنوات الكالسيوم المفعلة من النمط L ويلاحظ تأثيره بشكل كبير في العقدة الجيبية الأذينية والعقدة الأذينية البطينية. يطول زمن التوصيل في العقدة الأذينية البطينية وفترة العصيان الفعالة بالتراكيز العلاجية من فيراباميل. يسبب عادةً بطء في العقدة الجيبية الأذينية بتأثيره المباشر ولكن تأثيره الخافض للضغط قد يسبب أحياناً منعكس بسيط في زيادة معدل العقدة الجيبية الأذينية.

يثبط الفيراباميل زوال الاستقطاب التالي (afterdepolarizations) الباكر والمتأخر EADs وDADs. يسبب حدوث توسع وعائي محيطي والذي قد يكون ذو فائدة في حالات ارتفاع الضغط.

السمية: قد يسبب بالجرعات العالية حصار في العقدة الأذينية البطينية (في حال وجود مرض سابق فيها) يمكن معالجته بالأتروبين أو منبهات β. أما الآثار الأخرى فتتضمن امساك، كسل، نرفزة ووذمة محيطية.

يستقلب بالمرور الكبدي الأول وتكون جرعاته الفموية العلاجية أكبر من الوريدية.

يستخدم لعلاج التسرعات فوق البطينية.

DILTIAZEM ديلتيازيم

له فعالية مماثلة للفيراباميل في تدبير اضطرابات النظم فوق البطينية. يتوفر شكل وريدي منه يستخدم في ضبط معدل الاستجابة البطينية في الرجفان الأذيني، ويسبب انخفاض ضغط الدم أو بطء قلب في حالات قليلة نسبياً.

مضادات اضطرابات النظم الأخرى

ADENOSINE

الأدينوزين هو نكليوزيد يصنع بصورة طبيعية في أنحاء الجسم كلها، عمره النصفي في الدم أقل من 10 ثوان. تتضمن آلية عمله تفعيل تدفق تيار K^+ المقوم (الذي يحافظ على الطور 4 السلبي) وتثبيط تدفق الكالسيوم، مما يزيد من فرط الاستقطاب وتثبيط كمون العمل المعتمد على الكالسيوم. يثبط الأدينوزين التوصيل في العقدة AV مباشرة ويزيد من فترة العصيان فيها ولكنه يؤثر بشكل أقل على العقدة SA.

يعد الأدينوزين حالياً الدواء المفضل لاعادة تسرع القلب فوق البطيني الانتيابي إلى النظم الطبيعي بسبب فعاليته العالية (90-95٪) وتأثيره خلال فترة زمنية قصيرة جداً. وهناك نوع غير شائع لتسرع القلب فوق البطيني حساس أيضاً للعلاج بالأدينوزين. يكون الدواء أقل فعالية بوجود حاصرات مستقبلات الأدينوزين مثل theophylline أو caffeine، وتتعزز تأثيراته بواسطة مثبطات قبط الأدينوزين مثل الديبريداموال.

ويستطب أيضاً عند بعض المرضى الذين يعانون من torsades de pointes حتى لو كانت مستويات المغنيزيوم في المصل طبيعية.

السمية: يسبب الأدينوزين احمرار عند حوالي 20٪ من المرضى، وضيق نفس أو حس حرقة في الصدر (تنجم ربما عن التشنج القصبي) عند أكثر من 10٪. وتتضمن أعراض التسمم الأقل شيوعاً الصداع، انخفاض ضغط الدم، الغثيان، والخدر.

MAGNESIUM

آليات تأثير المغنيزيوم غير معروفة، ولكن من المعروف أن المغنيزيوم يؤثر على Na^+/K^+-ATPase ، أقنية الصوديوم، بعض أقنية البوتاسيوم وأقنية الكالسيوم، يستطب العلاج بالمغنيزيوم عند المرضى الذين يعانون من اضطرابات النظم المحرضة بالديجيتال في حالة نقص مغنيزيوم الدم ويستطب أيضاً عند بعض المرضى الذين يعانون من torsades de pointes حتى لو كانت مستويات المغنيزيوم في المصل طبيعية. الجرعة المعتادة هي 1 غرام (على شكل سلفات) تعطى عن طريق الوريد خلال 20 دقيقة وتعطى جرعة ثانية إذا لزم الأمر.

POTASSIUM

يؤدي نقص بوتاسيوم الدم إلى زيادة خطر حدوث زوال الاستقطاب التالي (afterdepolarizations) الباكر والمتأخر، النظم المنتبذ، وخاصة مع استعمال الديجيتال.

يبطئ فرط بوتاسيوم الدم التوصيل. ونظراً لإمكانية حدوث اضطراب في نظم القلب في حالة فرط البوتاسيوم ونقصه، فإن العلاج بالبوتاسيوم موجه نحو تصحيح تراكيز البوتاسيوم في الجسم.

DIGOXIN

يؤثر على القلب بشكل مباشر من خلال تثبيط مضخة الصوديوم بوتاسيوم وبالتالي زيادة مخزون الخلية من الكالسيوم مما يزيد القلوصية. ويؤثر بشكل غير مباشر من خلال تعزيز التنبيه المبهمي مما يقلل نشوء النبضات في SA وAV ويحدث ذلك بتفعيل قنوات البوتاسيوم الحساسة للأستيل كولين مما يزيد من ناقلية البوتاسيوم وبالتالي زيادة استقطاب الطور 4 وصعوبة البدء بكمون عمل.

تظهر فائدته العلاجية من خلال ابطاء النقل عبر AV حيث يستعمل لضبط استجابة البطين أثناء الرجفان الأذيني وقد قل استعماله كمضاد لاضطراب النظم بوجود حاصرات قنوات الكالسيوم.

الأدوية المستخدمة في علاج فقر الدم وعوامل النمو المكونة للدم

Agents Used in Anemias; Hematopoietic Growth Factors

يعتبر فقر الدم صغير الكريات ناقص الصباغ hypochromic, microcytic anemia الناجم عن عوز الحديد أكثر أنواع فقر الدم شيوعاً. ينجم فقر الدم ضخم الأرومات megaloblastic anemia عن عوز الفيتامين B12 وحمض الفوليك وهي عناصر متممة ضرورية لنضج الكريات الحمراء بشكل طبيعي. أما فقر الدم الخبيث pernicious anemia فينجم عن عوز العامل الداخلي وهو بروتين في الأمعاء مسؤول عن عملية امتصاص الفيتامين B12 من الغذاء.

قد يحدث فقر في الخلايا الدموية نتيجة المعالجة الشعاعية أو الكيميائية للسرطان ويمكن أن يستخدم في هذه الحالة أشكال مؤشبة من عوامل النمو المكونة للدم أو عملية زرع للخلايا الجذعية الدموية.

1. الحديد:

يعتبر الحديد المكون المعدني الأساسي في جزيئة الهيم المسؤولة عن نقل اجمالي الأوكسجين في الدم. يوجد معظم حديد الجسم في جزيئة الهيموغلوبين ويوجد جزء لا بأس به مرتبط ببروتين transferrin أو مختزن مع ferritin.

الحرائك الدوائية: يمتص الحديد الموجود في بروتين اللحم بفعالية من قبل خلايا المخاطية المعوية بشكل حديد هيمي (heme iron) وبواسطة نواقل خاصة (heme carrier protein 1) دون الحاجة إلى تحوله إلى عنصر حديد مفرد. أما الحديد الموجود في أنواع الطعام الأخرى فيمتص بشكل حديد ثنائي ferrous iron بواسطة نواقل المعادن الثنائية DMT1 بعد ارجاعه بواسطة أنزيم ferrireductase. ينقل الحديد الممتص بشكل فعال إلى الدم على شكل ferroportin ويتم أكسدته إلى Fe^{3+} بواسطة ferroxidase. يختزن الحديد الزائد على شكل ferritin في الخلايا البطانية المعوية وفي حالات فرط التحميل يختزن في الخلايا البارانشيمية في الجلد والكبد والأعضاء الأخرى.

يتواجد الفيريتين في البلاسما بشكل متوازن مع الفيريتين المختزن في الخلايا البطانية ولذلك فإن قياسه في المصل يقدر الكمية المختزنة من الحديد.

تطرح كميات بسيطة من الحديد في البراز وعن طريق الصفراء والتعرق ويحافظ الجسم على توازن الحديد من خلال تعديل امتصاصه وخزنه تبعاً لحاجة الجسم.

يعتبر فقر الدم بعوز الحديد هو الاستطباب الوحيد لاستعمال الحديد ويمكن تشخيص عوز الحديد من التبدلات التي تطرأ على الكرية الحمراء: خلايا صغيرة الحجم (mean cell volume, MCV <80 fL) ناقصة المحتوى من الهيموغلوبين (mean cell hemoglobin concentration MCHC <30%) ومن قياس مخازن الحديد في المصل low serum ferritin level (<20 mcg/L)

يعالج المريض باعطاء مستحضرات فموية من الحديد الثنائي ferrous iron مثل

- Ferrous sulfate
- Ferrous gluconate
- Ferrous fumarate

أو يعطى الحديد حقناً بشكل

- iron dextran
- iron sucrose
- sodium ferric gluconate complex

لا يعطى الحديد في حالات فقر الدم الانحلالي لأن الحديد في هذه الحالة يكون مرتفعاً في مخازنه.

ت.ج: غثيان، ازعاج هضمي وتشنجات بطنية، امساك أو اسهال.

تتضمن أعراض الانسمام الحاد بالحديد (تناول عدة أقراص مثلاً من قبل الأطفال) حدوث التهاب معدة وأمعاء نخري، صدمة، حماض استقلابي وموت. يحدث الانسمام المزمن عند الأشخاص الذين يحتاجون لنقل دم متكرر (مرضى فقر الدم المنجلي) أو مرضى الهيموكروماتوز (مرض وراثي يترافق مع شذوذات في امتصاص

الحديد). يعالج الانسمام بالحديد باعطاء ممخلبات الحديد الحقنية مثل deferoxamine أو الفموية مثل deferasirox.

2. الفيتامين B12 (cobalamin):

يعمل كعامل متمم في العديد من التفاعلات الكيميائية الحيوية. يسبب نقصه فقر الدم ضخم الأرومات، أعراض هضمية واضطرابات عصبية. يحدث العوز عادة بسبب نقص العامل الداخلي المسؤول عن امتصاصه من الأنبوب الهضمي.

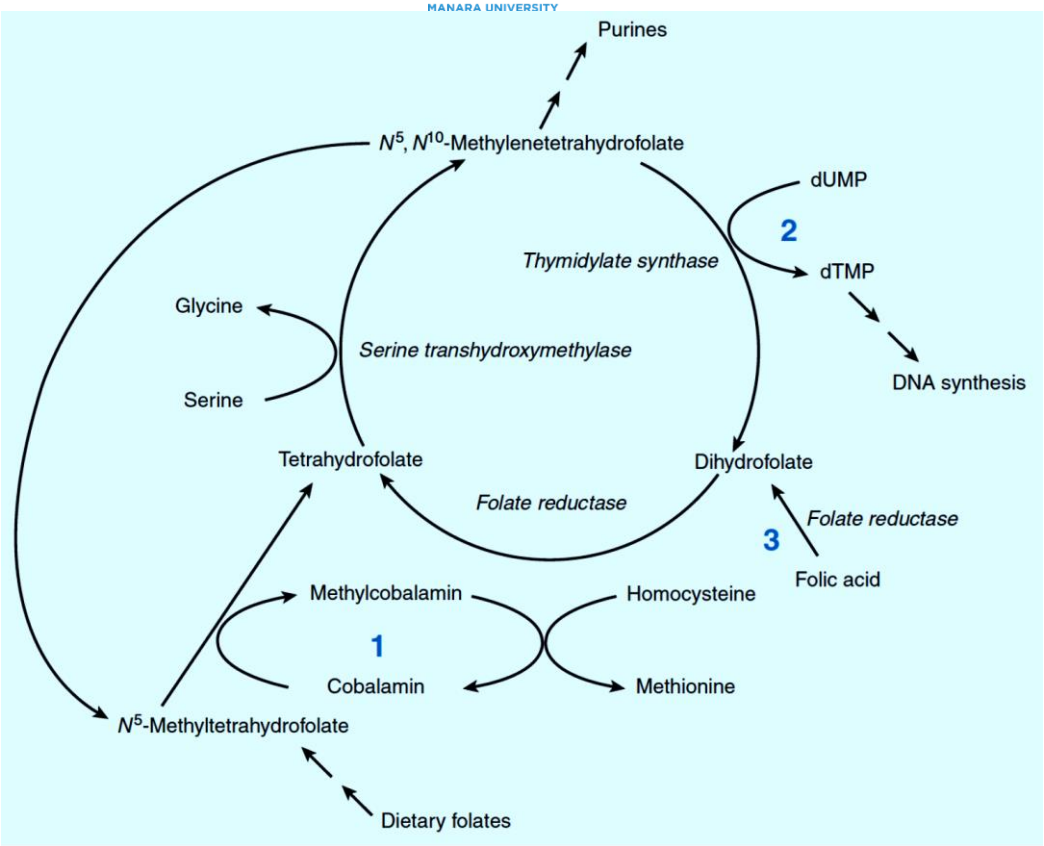
ينتج فقط من قبل الجراثيم ويمتص من الأنبوب الهضمي بواسطة العامل الداخلي. يختزن في الكبد بمقادير كبيرة تكفي عادة لمدة خمس سنوات عند الأشخاص الطبيعيين.

يعتبر Deoxyadenosylcobalamin وmethylcobalamin الأشكال الفعالة منه عند البشر أما Cyanocobalamin وhydroxocobalamin فهي الأشكال الموجودة في الطعام والمتوفرة كعلاج والتي تتحول في الجسم إلى الشكل الفعال.

يعتبر الفيتامين B12 ضرورياً لتصنيع deoxythymidylate dTMP والبورينات الضرورية لاصطناع DNA. يعد اصطناع DNA خطوة أساسية في تشكل كريات حمراء جديدة.

يمكن لتناول حمض الفوليك أن يصحح من فقر الدم الناتج عن عوز الفيتامين B12 حيث يتحول إلى دهيدروفولات بواسطة الأنزيم المرجع للفولات ولكن لا يؤثر على العيوب العصبية التي تنتج عن العوز.

يعطى Cyanocobalamin وhydroxocobalamin حقناً لمعالجة النقص الناتج غالباً عن سوء امتصاص الفيتامين B12 أو بسبب استئصال المعدة الجزئي.



3. حمض الفوليك:

يعتبر ضرورياً للتركيب الطبيعي لـDNA ويتظاهر عوزه بفقر الدم ضخم الأرومات ولكن قد يزيد عوزه أثناء الحمل من خطورة تشوهات الأنبوب العصبي عند الجنين.

يمتص حمض الفوليك بشكل ثابت من الأنبوب الهضمي ويختزن بكميات معتدلة في الجسم ولذلك فإن نقص الوارد الغذائي منه يتظاهر بفقر الدم خلال بضعة أشهر.

يتحول حمض الفوليك إلى تتراهيدروفولات بواسطة الأنزيم المرجع للفولات ويدخل في تشكيل حلقة dTMP الضرورية لاصطناع DNA.

ينجم العوز عن نقص الوارد الغذائي منه ويعالج عادةً باعطاء مستحضرات حمض الفوليك الفموية ولكن يجب نفي فقر الدم بعوز الفيتامين B12 قبل استخدام حمض الفوليك كمعالجة مفردة لفقر الدم ضخم الأرومات.

4. عوامل النمو المكونة للدم:

لقد تم اكتشاف العديد من الهرمونات التي تنظم تمايز ونضج الخلايا الجذعية ضمن نقي العظم. ينتج اليوم العديد منها بواسطة تقنية DNA المؤشب وتستعمل لمعالجة المرضى المصابين بعوز الخلية الدموية.

Erythropoietin الإريتروبويتين (epoetin alfa and epoetin beta):

عبارة عن غليكوبروتين ينتج من الكلية ويعتبر نقصه مسؤولاً عن حالة فقر الدم المرافق للقصور الكلوي. يحرض الإريتروبويتين على تكاثر وتمايز كريات الدم الحمراء ويزيد من تحررها من نقي العظم.

تستعمل الأشكال المؤشبة منه (Erythropoietin و darbepoetin alfa) في

- علاج فقر الدم المرافق للفشل الكلوي
- عند مرضى الإيدز المعالجين بـ zidovudine
- علاج مرضى السرطان المعالجين بمعالجة كيميائية مثبطة لنقي العظم

قد يسبب استعمال الإريتروبويتين ارتفاع في الضغط أو اضطرابات في التخثر ونادراً اضطرابات لا تنسجية في الكريات الحمر.

عوامل النمو النقوية Myeloid Growth Factors:

- العامل المنبه لمستعمرة المحببات granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) وشكله المؤشب المنتج من الجراثيم filgrastim و Pegfilgrastim و Lenograstim
- عامل النمو المنبه لمستعمرة المحببات والبالعات granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) وشكله المؤشب المنتج من الخمائر sargramostim

ينبه G-CSF مستقبلاته الموجودة على سطح العدلات البالغة وخلاياها السلف مما يحرض تكاثر وتمايز هذه الخلايا وينبه وظيفة العدلات البالغة ويطيل من عمرها.

ينبه GM-CSF تكاثر وتمايز الخلايا السلفية الباكرة والمتأخرة للمحببات من خلال تفعيل مستقبلات مختلفة عن مستقبلات G-CSF وكذلك تكاثر وتمايز الحمر والنواءات.

تستخدم هذه العوامل في حالات نقص العدلات Neutropenia البدئي والثانوي مثل نقص العدلات الخلقي وفقر الدم اللاتنسجي أو لتسريع استعادة العدلات بعد المعالجة الكيميائية للسرطان.

إن سمية G-CSF قليلة ولكنه قد يسبب أحياناً ألم عظمي أما تأثيرات GM-CSF فهي أكثر شدة وتتضمن حمى وآلام مفصلية وازدياد أوعية شعرية مع وذمة.

عوامل نمو النواءات Megakaryocyte Growth Factors

وتضم الإنترلوكين 11 (IL-11) وشكله المؤشب Oprelvekin وThrombopoietin.

تنبه هذه العوامل النواءات السلفية البدئية وتزيد من عدد الصفيحات في الدوران المحيطي.

تستخدم عند الأشخاص الذين يعانون من نقص صفيحات بعد المعالجة الكيميائية للسرطان أو في حالة فرفرية نقص الصفيحات thrombocytopenic purpura.

تتضمن الآثار الجانبية حدوث تعب وصداع ودوخة واحتباس سوائل.

Romiplostim: هو عبارة عن بروتين معدل وراثياً يحرض مستقبلات thrombopoietin وهو دواء مرخص لعلاج فرفرية نقص الصفيحات.

Eltrombopag: يحرض مستقبلات thrombopoietin يستخدم في حالة نقص الصفيحات ولكن استخدامه محدود بسبب سميته الكبدية.

الأدوية المستخدمة في اضطرابات التخثر

Drugs Used in Disorders of Coagulation

1. مقدمة:

الارقاء Hemostasis هو عملية تؤمن الحفاظ على سيولة الدم، إصلاح إصابات الأوعية الدموية، والحد من خسارة الدم وبنفس الوقت تجنَب تخثر الدم وحدوث نقص في تروية الأعضاء الحية. إن حدوث الخثار thrombosis أو النزف الزائد excessive bleeding يعبر عن حدوث خلل في هذه العملية وتتضمن الأسباب الشائعة لذلك عيوب وراثية أو مكتسبة في آلية التخثر وشذوذ ثانوية من عدوى أو سرطان.

من العوامل المؤهبة لتشكل الخثرات أو السدادات تمزق اللويحة في التصلب العصيدي أو الركود الدموي في الأوردة بعد الجلوس الطويل، الحمل والرجفان الأذيني.

تسبب الخثرات الشريانية الانسدادية أمراض خطيرة من خلال إحداث نقص أكسجة للأطراف في مجراها أو للأعضاء الحية ويمكن أن يؤدي إلى بتر الأطراف أو فشل العضو. تسبب الخثرات الوريدية تورم وألم شديد للطرف المتضرر، ولكن النتائج الأكثر خشية هي الانسداد الرئوي. يحدث ذلك عندما ينفصل جزء أو كل الخثرة من مكانها عميقاً في الجهاز الوريدي وتهاجر كصمة عبر الجهة اليمينية من القلب وضمن الدوران الشرياني الرئوي.

تعد معرفة آلية الارقاء هامة من أجل تشخيص اضطرابات النزف. يحدث النزف عادةً عند المرضى ممن لديهم شذوذ في تشكيل السدادة الصفيحية الأولية (شذوذات الارقاء الأولية مثل شذوذ في وظائف الصفيحات، داء فون ويلبراند) من الأماكن السطحية (اللثة، الجلد أو تتجلى بحدوث الطمث الحاد الكثيف). بالمقابل، يميل النزف عند المرضى الذين يعانون من شذوذ في آلية التخثر (شذوذ ارقاء ثانوي مثل الناعور A) أن يكون عميقاً في الأنسجة (المفاصل، العضلات، خلف البيريتوان). ويكون عادة بدون حدث محرّض واضح ويمكن أن يتكرر النزف

بشكل لا يمكن التنبؤ به. تعد الصفيحات أساسية في عملية الإرقاء الطبيعي وفي إمراضية الانصمام الخثاري وتعد الهدف للعديد من العلاجات المضادة للتخثر.

آليات تخثر الدم:

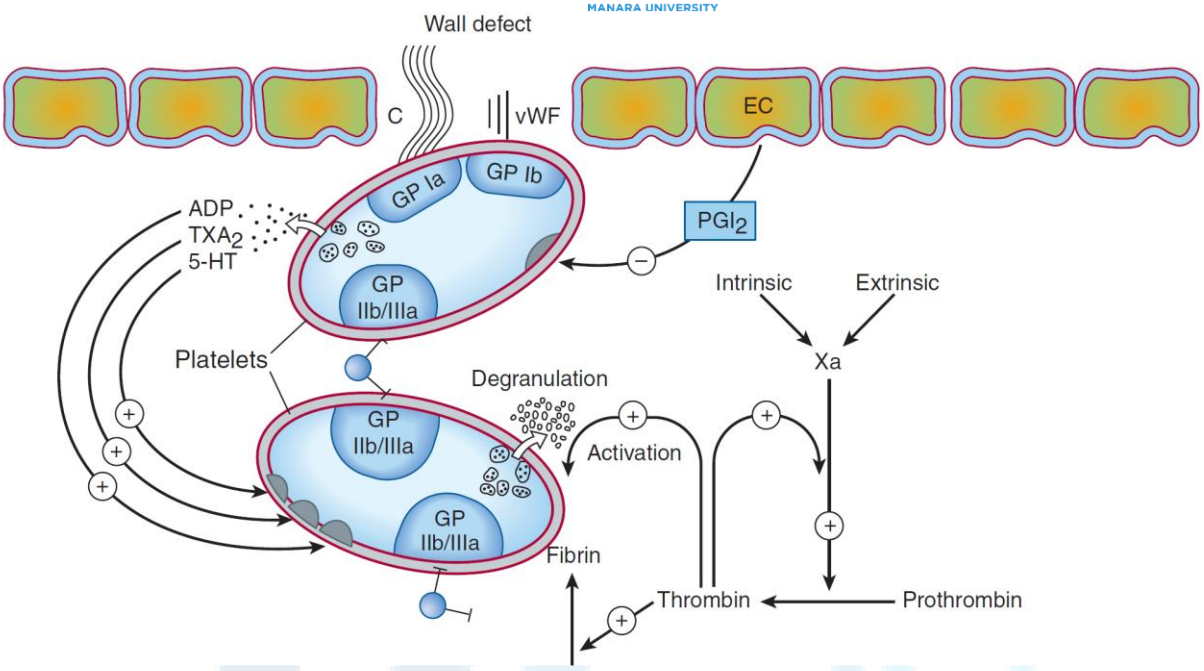
تمتلك طبقة الخلايا الظهارية الوعائية المبطنة للأوعية الدموية خصائص مانعة لحدوث التخثر، حيث تمنع التصاق الصفيحات الدموية الجائلة وعوامل التخثر بشكل طبيعي عليها. (يحدث ذلك بتأثير البروستاسيكلين المنتج من البطانة الوعائية والذي يسبب زيادة التراكيز داخل الخلوية لـ cAMP في الصفيحات مما يثبط تفعيل الصفيحات أو أوكسيد النتريك الذي يسبب زيادة التراكيز داخل الخلوية لـ cGMP في الصفيحات)

في حال الإصابة الوعائية، تخضع الخلايا الظهارية بشكل سريع لسلسلة من التغيرات مما يكسبها صفات معززة لتخثر الدم (حيث يقل انتاج البروستاسيكلين وNO). تتم عملية تشكل السدادة الصفيحية على مراحل:

مرحلة الالتصاق: تسبب الإصابة كشف بروتينات نسيجية ارتكاسية تحت بطانية مثل الكولاجين وعامل فون ويلبراند مما يسبب ارتباط البروتينات السكرية على سطح الصفيحات مع الكولاجين ويحدث التصاق للصفيحات على الخلايا البطانية.

مرحلة الافراز: تسبب المرحلة السابقة تفعيل الصفيحات بعد التصاقها وإفراز وتصنيع المقبضات الوعائية والجزيئات المفعلة والمكدسة للصفيحات (ADP والسيروتونين) التي تحفز صفيحات أخرى في حالة الراحة.

مرحلة التكدس: وبالتالي يتم تصنيع الترومبوكسان (TXA_2) ابتداءً من حمض الأراشيدونيك داخل الصفيحات والذي يعمل كمفعل للصفيحات وكمقبض وعائي فعال. تتضمن النواتج المفرزة من حبيبات الصفيحات الدموية الأدينوزين ثنائي الفوسفات ADP، وهو محفز قوي لتجمع الصفيحات، والسيروتونين (5HT) المحفز للتجمع والمقبض الوعائي. ينتج عن تجمع الصفيحات تغير تكويني جزيئي في المستقبلات الغشائية (IIb/IIa)، سامحاً لها أن تتحد مع الفيبرينوجين، مما يربط الصفيحات المجاورة، وبذلك ينتج عنه تجمع وتشكل سدادة صفيحية. وبالتزامن مع ذلك، يتم تفعيل شلال التخثر وبالتالي تشكيل الترومبين وخثرة الفيبرين المثبتة للسدادة الصفيحية.



الشكل 1: تشكّل الخثرة في موقع تأذي جدار الوعاء (الخلية البطانية) ودور الصفيحات وعوامل التخثر. تتضمن المستقبلات الغشائية الصفيحية مستقبل الغليكوبروتين (GPIa) الذي يرتبط مع الكولاجين (C) ومستقبل (GPIb) الذي يرتبط مع عامل فون ويلبراند (VWF) و GPIIb/IIIa الذي يرتبط مع الفيبرينوجين. يتحرر البروستاسيكلين المضاد للصفيحات (PGI_2) من البطانة. تشمل المواد المكدسة للصفيحات المتحررة من الصفيحات المحببة الأدينوزين ثنائي الفوسفات ADP والترومبوكسان (TXA_2) و السيروتونين (5-HT).

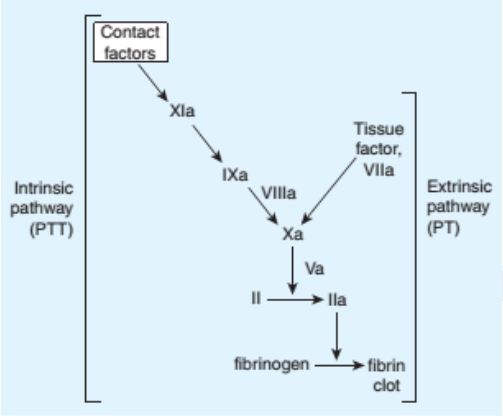
شلال تخثر الدم:

يتخثر الدم بسبب تحول الفيبرينوجين المنحل إلى فيبرين غير منحل بواسطة الترومبين (العامل الثاني IIa).

يتشكل الترومبين نتيجة تفعيل عوامل التخثر بالسبيل الداخلي أو الخارجي.

يعمل الترومبين المتشكل على تشكيل حلقة تلقيم راجع ايجابي تعزز تشكيل العامل الخامس وبالتالي تشكيل المزيد من الترومبين.

تتحد خيوط الفيبرين بعد تشكلها وتتقوى روابطها بوجود عوامل مثبتة وتشكل سدادة الفيبرين وتتوضع الكريات في عيونها وتتقلص الصفيحات المتوضعة على الشبكة وتعمل على تقريب الخثرة وتقويتها.



تعتبر شوارد الكالسيوم ضرورية في أغلب مراحل تفعيل عوامل التخثر والفيتامين K ضروري لتصنيع عوامل التخثر.

يمارس الترومبين أدوار ***مضادة للتخثر*** من خلال تفعيل سبيل البروتين C الذي يقلل الاستجابة للتخثر.

لذلك يجب أن يكون من الواضح أن الاستجابة لإصابة وعائية عملية معقدة ومعدلة بدقة التي تضمن أنه تحت ظروف طبيعية يحدث إصلاح الإصابة الوعائية بدون تجلط أو احتشاء. أخيراً، يحدث الإصلاح والتعديل الوعائي بالعودة إلى حالة الراحة لظاهرة الخلايا البطانية المضادة للتخثر.

Component or Factor	Common Synonym	Target for the Action of:
I	Fibrinogen	
II	Prothrombin	Heparin (IIa); warfarin (synthesis)
III	Tissue thromboplastin	
IV	Calcium	
V	Proaccelerin	
VII	Proconvertin	Warfarin (synthesis)
VIII	Antihemophilic factor (AHF)	
IX	Christmas factor, plasma thromboplastin component (PTC)	Warfarin (synthesis)
X	Stuart-Prower factor	Heparin (Xa); warfarin (synthesis)
XI	Plasma thromboplastin antecedent (PTA)	
XII	Hageman factor	
XIII	Fibrin-stabilizing factor	
Proteins C and S		Warfarin (synthesis)
Plasminogen		Thrombolytic enzymes, amino-caproic acid

بدء التخثر: معقد العامل النسيجي – السابع المفعل (TF-VIIa):

يعتبر سبيل العامل النسيجي – العامل السابع (TF-VIIa) المحرض الأساسي لتخثر الدم في الجسم الحي. العامل النسيجي هو بروتين غشائي يتواجد في كل مكان خارج الأوعية الدموية، لكن لا يعبر عنه بشكل فعال ضمن الأوعية.

ظهور العامل النسيجي TF على البطانة المتأذية أو في الدم المتسرب داخل الأنسجة يجعله يرتبط إلى العامل السابع الفعال VIIa. يفعل هذا المعقد بدوره العامل التاسع IX والعامل العاشر X. يشكل العامل العاشر المفعل

Xa إلى جانب العامل الخامس V معقد على سطوح الخلايا المفعلة، مما يحفز تحويل البروترومبين (العامل الثاني II) إلى الترومبين (العامل الثاني المفعل IIa). يفعل الترومبين بدوره عوامل التخثر الأعلى في الشلال، أولاً العوامل الخامس V والثامن VIII والحادي عشر XI، مسبباً زيادة إنتاج الترومبين.

إذاً بعد التفعيل البدئي للعامل العاشر X إلى العاشر مفعّل Xa من خلال TF-VIIa، يتم تكاثر الخثرة عن طريق إنتاج زائد للترومبين من خلال عوامل السبيل الكلاسيكي الثامن VIII أو التاسع IX (وهذا يشرح لماذا يمتلك المرضى ناقصي العوامل VIII أو IX –الناعور A والناعور B على التوالي – أمراض نزف خطيرة).

مضاد الترومبين (AT) هو مضاد تخثر بطاني المنشأ وأحد أفراد عائلة مثبطات السيرين بروتياز، يعطل العوامل IIa وIXa وXa وXIa وXIIa.

تضعف مضادات التخثر داخلية المنشأ (البروتين C وS) شلال تخثر الدم من خلال التحلل البروتيني لعاملي التخثر المساعدين Va وVIIIa.

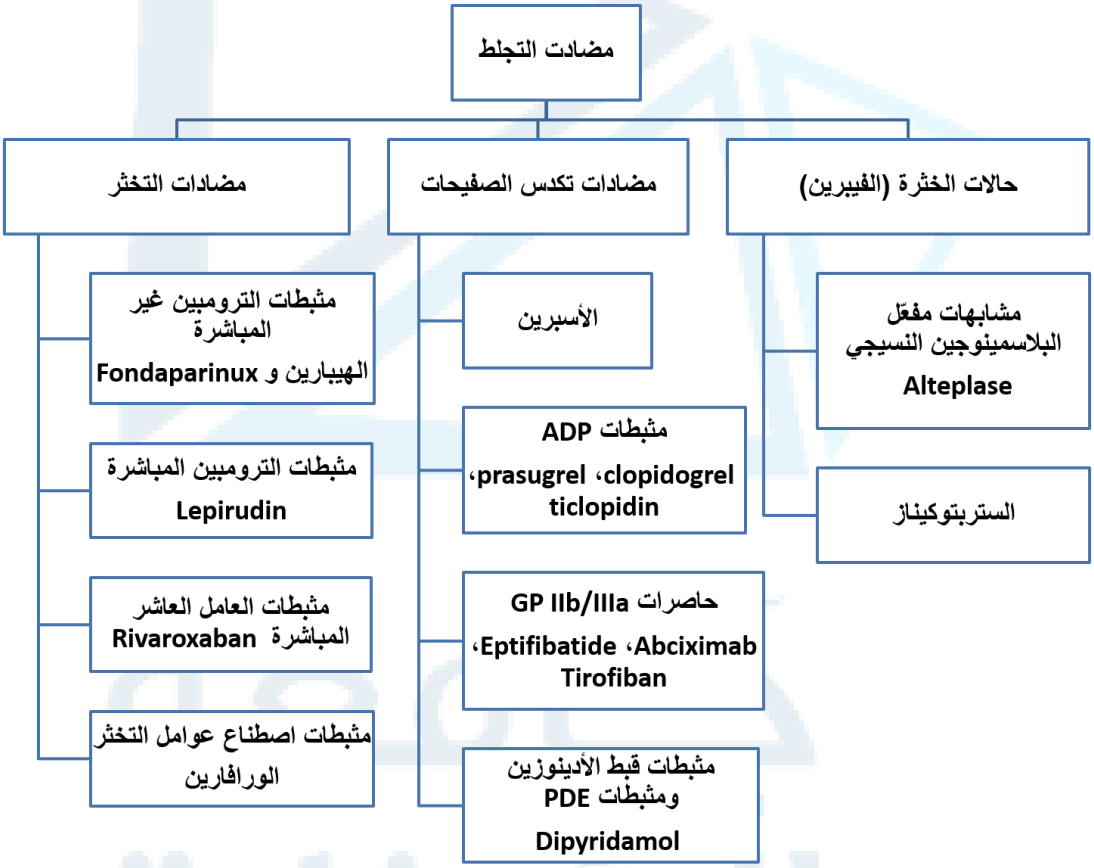
انحلال الفيبرين:

يشير انحلال الفيبرين إلى عملية هضم الفيبرين من خلال بروتين خاص بالفيبرين هو البلاسمين. يتواجد البلاسمين بشكله غير المفعل البلاسمينوجين. عند حدوث إصابة، تصنّع وتطلق الخلايا البطانية مفعل البلاسمينوجين النسيجي (t-PA)، الذي يحول البلاسمينوجين إلى بلاسمين. يعدّل البلاسمين الخثرة ويحدّ من امتدادها من خلال الهضم البروتيني للفيبرين.

يفعّل كل من مفعّل البلاسمينوجين النسيجي Alteplase، اليوروكيناز والستربتوكيناز نظام تحلل الفيبرين. وعلى العكس، تحمي قلة انحلال الفيبرين الخثرات من التحلل ويقلل النزف الناجم عن فشل الإرقاء. يعدّ حمض أمينوكابروئيك مثبط مفيد سريرياً لتحلل الفيبرين. ولا يؤثر الهيبارين والأدوية المضادة للتخثر الفموية في آلية تحلل الفيبرين.

2. التأثير الدوائي الأساسي للأدوية المضادة للتخثر:

يمنع الدواء المثالي المضاد للتخثر الخثرات المرضية ويحد تكرار حدوث الإصابة، كما يسمح أيضاً باستجابة طبيعية للإصابة الوعائية ويحد من النزف. نظرياً، يمكن تحقيق ذلك من خلال الحفاظ على مرحلة بدء TF-VIIa من آلية التخثر مع إضعاف انتشار المسار الداخلي الثانوي من تطور الخثرة.



الأدوية المضادة لتكدس الصفيحات:

تنظّم وظيفة الصفيحات من خلال ثلاث فئات من المواد. تتكون المجموعة الأولى من عوامل تنتج خارج الصفيحة وتتفاعل مع مستقبلات غشاء الصفيحة، مثل الكولاجين، الترومبين، والبروستاسيكلين.

تضم الفئة الثانية عوامل تنتج داخل الصفيحة وتتفاعل مع مستقبلات الغشاء، مثل ADP والسيروتونين 5-HT

.

وتشمل المجموعة الثالثة عوامل تنتج داخل الصفيحة وتعمل داخل الصفيحة، مثل الترومبوكسان TXA_2، النيكليوتيدات الحلقية (cAMP وcGMP) وشاردة الكالسيوم.

من قائمة العوامل هذه، تحدد أهداف عدّة للأدوية المثبطة للصفيحات:

- تثبيط اصطناع البروستاغلاندين (الأسبرين)
- تثبيط تجمع الصفيحات الناتج عن ADP (clopidogrel، prasugrel، ticlopidin)
- حصر مستقبلات الغليكوبروتين IIIa/IIb على الصفيحات (abciximab، tirofiban، eptifibatide).
- وCilostazol & Dipyridamol دواءان مضادان للصفيحات إضافيان.

1. الأسبرين:

يسبب تفعيل الصفيحات تنشيط أنزيم الفوسفوليباز A2 الذي يحول فوسفوليبيدات الغشاء الخلوي إلى حمض الأراشيدي الذي يتحول بدوره بواسطة أنزيم السيكلوأوكسيجيناز إلى الترومبوكسان TXA_2 الذي يسبب تغير شكل الصفيحات، وإفراز حبيباتها وتجمعها.

يثبط الأسبرين اصطناع TXA_2 من خلال الأستلة غير العكوسة لأنزيم السيكلوأكسيجيناز ويستمر تثبيط تكدس الصفيحات طيلة فترة حياتها (7 . 10 أيام). يستخدم الأسبرين بجرعة 81 . 325 مغ/يوم للوقاية من حدوث الخثارت المرافقة لاحتشاء العضلة القلبية وللوقاية من السكتات الخثارية والوقاية من نوبات نقص التروية العابرة.

الآثار الجانبية: تأثيرات هضمية (قرحة ونزوف)، سكتات نزفية.

ينافس الإيبوبروفين الأسبرين على موقعه الفعال ويمنع فعله المضاد لتكدس الصفيحات لذلك يجب أن يعطى قبل بساعتين أو بعد بـ 8 ساعات من إعطاء الإيبوبروفين.

2. clopidogrel، prasugrel، ticlopidin:

يقلل كل من clopidogrel، prasugrel، ticlopidin من تجمّع الصفيحات من خلال تثبيط سبيل ADP للصفيحات. تحصر هذه الأدوية مستقبلات ADP على الصفيحات بشكل غير عكوس. كما يعتبر استخدامها لمنع الخثرات الآن ممارسة معيارية عند المرضى الخاضعين لوضع شبكة تاجية.

- يستخدم ticlopidin لمنع السكتة الدماغية عند المرضى ممن لديهم تاريخ لهجمات إقفارية مؤقتة (TIA) أو السكتة الدماغية الخثارية، وبالمشاركة مع الأسبرين للوقاية من تخثر دعامات الشريان التاجي.

  تتضمن التأثيرات الجانبية له غثيان، سوء هضم وإسهال ونزف (5%) والأكثر خطورة نقص الكريات البيض في 1%. قد تتطور فرفرية نقص الصفيحات الخثارية. جرعة ticlopidin هي 250 مغ مرتين يومياً. وبسبب التأثيرات الجانبية الهامة، ينصح بأن يحصر استخدام ticlopidin لمنع السكتة الدماغية لغير المتحملين أو ممن فشل عندهم العلاج بالأسبرين

- يستخدم clopidogrel للمرضى الذين يعانون من الخناق غير المستقر أو احتشاء عضلة القلب أو نوبة قلبية حديثة، سكتة دماغية. الجرعة هي 75 مغ/يومياً من clopidogrel

  يمتلك clopidogrel تأثيرات ارتكاسية أقل من ticlopidin ونادراً ما ترتبط بقلة العدلات ويحدث فرفرية نقص الصفيحات بشكل أقل. يعدّ clopidogrel طليعة دواء يحتاج تفعيل بواسطة أنزيم من مجموعة السيتوكروم P450 وهو CYP2C19.

- يستخدم Prasugrel بشكل مشابه للكلوبيدوغريل وهو أكثر فعالية منه. يعطى الدواء بجرعة 10 مغ/يوم بالمشاركة مع الأسبرين عند المرضى الذين يعانون من متلازمة الشريان التاجي الحادة.

3. حاصرات مستقبلات الغليكوبروتين الصفيحية IIb/IIIa:

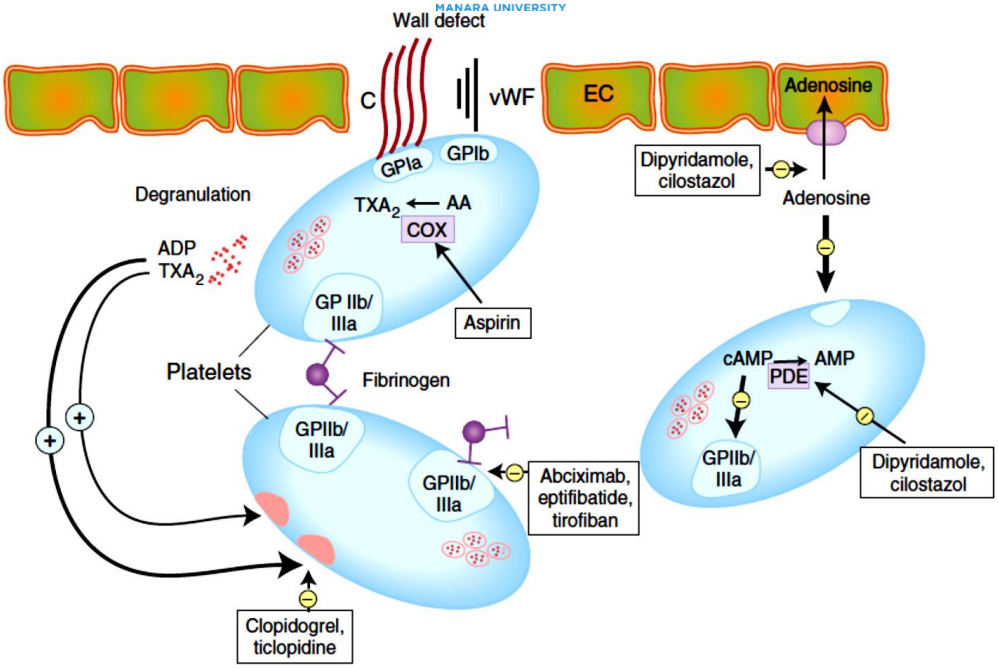
Abciximab، Eptifibatide، Tirofiban

تثبط هذه الأدوية مستقبلات الصفيحات GP IIb/IIIa التي تربط الفيبرينوجين وتساهم في ارتباطها مع الصفيحات الأخرى وبالتالي تجمع الصفيحات. تستخدم هذه الأدوية عند المرضى ممن لديهم متلازمات قلبية حادة. يمتلك الأشخاص المفتقرين لهذا المستقبل داء نزفي يدعى وهن الصفيحات.

- Abciximab أبسيكيماب هو ضد وحيد النسيلة مختلط موجه ضد المستقبل IIb/IIIa. تمت الموافقة عليها للاستخدام في التدخل التاجي القلبي عبر القثطرة والمتلازمات القلبية الحادة. يعطى وريدياً وهو غالي الثمن.
- Eptifibatide ايبتيفيباتايد دواء مشابه للفيبرينوجين يمنع ارتباط الفيبرينوجين مع المستقبل IIb/IIIa من خلال إشغال المستقبل.
- Tirofiban تيروفيبان هو جزيئة أصغر مع خصائص مشابهة للدواء السابق.

4. الأدوية المضادة للصفيحات المباشرة الإضافية:

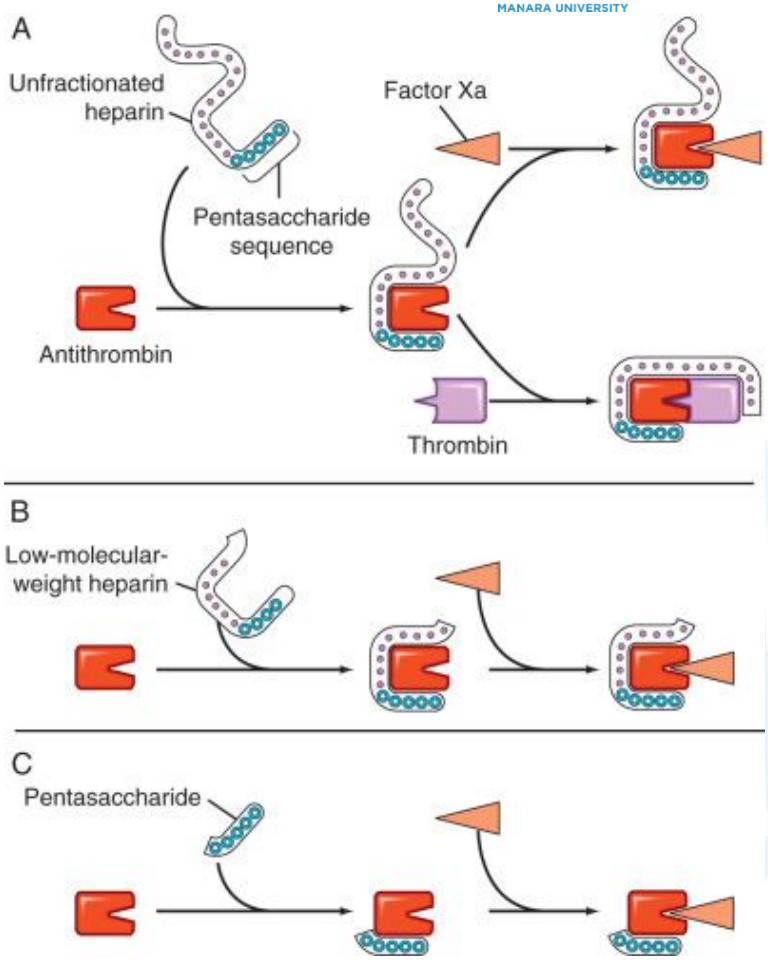
- Dipyridamol هو موسّع وعائي يثبط أيضاً وظيفة الصفيحات من خلال تثبيط قبط الأدينوزين وتثبيط نشاط الفوسفودي أستراز المسؤول عن تدرك cAMP في الصفيحات. يمتلك Dipyridamol لوحده تأثير صغير أو غير مفيد. ولذلك، يكون الاستخدام العلاجي لهذا العامل في المقام الأول بالمشاركة مع الأسبرين لمنع نقص التروية الدماغية الوعائية. ويمكن أن تستخدم أيضاً بالمشاركة مع الوارفارين للوقاية البدئية من الخثرات عند المرضى ممن لديهم صمامات قلب اصطناعية.
- Cilostazol مثبط فوسفودي استراز حديث ويعزز توسع الأوعية وتثبيط تجمع الصفيحات. يستخدم Cilostazol بالدرجة الأولى لعلاج حالة العرج المتقطّع.



مضادات التخثر anticoagulants

1. مثبطات الترومبين غير المباشرة:

تتفاعل مثبطات الترومبين غير المباشرة مع بروتين منفصل هو الأنتي ترومبين. يرتبط الهيبارين عالي الوزن الجزيئي غير المجزأ (UFH) والهيبارين منخفض الوزن الجزيئي LMW وFondaparinux خماسي السكاريد الصنعي إلى الأنتي ترومبين وتعزز تعطيل العامل العاشر المفعل Xa. يعزز الهيبارين غير المجزأ وأيضاً بشكل أقل الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي LMWH تعطيل الأنتي ترومبين للترومبين.



تفرق الرسوم التوضيحية بين Fondaparinux (خماسي السكاريد) والهيبارين منخفض الوزن الجزيئي والهيبارين غير المجزأ. يخرب الأنتي ترومبين المفعل الترومبين، العامل العاشر X وعوامل أخرى عديدة. يمكن أن يزيد ارتباط هذه الأدوية إلى الأنتي ترومبين الفعل المخرب للترومبين بمقدار 1000 ضعف. إن تشارك الأنتي ترومبين مع الهيبارين غير المجزأ يزيد من تخرب كل من العامل العاشر المفعّل Xa والترومبين. يزيد الدمج مع Fondaparinux أو الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي LMWH بشكل أكثر انتقائية تخرب العامل Xa.

- الهيبارين:

التركيب الكيميائي، وآلية العمل: يعد الهيبارين مزيج غير متجانس من عديدات السكر المخاطية الكبريتية المستخرجة من الغشاء المخاطي لأمعاء الخنزير ورئة البقر. يعتمد نشاطه الحيوي على مضاد التخثر داخلي المنشأ الأنتي ترومبين. يثبط الأنتي ترومبين عوامل التخثر البروتينية وخاصةً الترومبين (IIa)، العامل التاسع المفعل (IXa)، والعامل العاشر (Xa) من خلال تشكيل معقدات ثابتة معهم. في غياب الهيبارين، تكون هذه التفاعلات

بطيئة، في وجود الهيبارين، يتم تسريعها 1000 ضعف. ترتبط جزيئات الهيبارين الفعّالة بإحكام مع الأنتي ترومبين وتسبب تغير تكويني فيه مما يكشف موقعه الفعال ويسبب تفاعلات أسرع مع عوامل التخثر الفعالة.

يعمل الهيبارين كعامل مساعد لتفاعل عوامل التخثر مع الأنتي ترومبين بدون أن يستهلك. حالما يتشكل معقد عوامل التخثر-أنتي ترومبين، يتحرر الهيبارين بشكله السليم ليجدد الارتباط مع كمية أكبر من الأنتي ترومبين.

تثبط الأجزاء عالية الوزن الجزيئي من الهيبارين HMW (المعروفة أيضاً بـUFH) ذات الألفة العالية للأنتي ترومبين تخثر الدم بشكل ملحوظ من خلال تثبيط العوامل الثلاثة خاصة الترومبين والعامل Xa. يمتلك الهيبارين غير المجزأ مجال وزن جزيئي من 5000 إلى 30000. بالمقابل، تثبط الأجزاء منخفضة الوزن الجزيئي قصيرة السلسلة من الهيبارين LMW العامل Xa لكن لها تأثير أقل على الترومبين مقارنة مع أنواع HMW. ومع ذلك لقد أثبتت دراسات عديدة أنه الهيبارين LMW مثل Enoxaparin وDalteparin وTinzaparin فعالة في عديد من حالات الانصمام الخثاري.

تمتلك هذه الأنواع من الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي LMW - مقارنة مع UFH- فعالية مماثلة، توافر حيوي أعلى من موقع الحقن تحت الجلد، حاجة أقل لجرعات مكررة (مرة أو مرتين يومياً كافية).

السمية: يعد النزف التأثير العكسي الأساسي للهيبارين. يرتبط العلاج طويل الأمد بالهيبارين مع هشاشة العظام والكسور العفوية.

قد يحدث ما يسمى نقص الصفيحات الناتج عن الهيبارين Heparin-induced thrombocytopenia HIT: وهي حالة جهازية مفرطة الخثروية تحدث في 1-4 % من الأفراد المعالجين بـUFH لما لا يقل عن 7 أيام. يمكن أن يكون خطر HIT أعلى عند الأفراد المعالجين بـ UFH من مصدر بقري مقارنة مع الهيبارين الخنزيري وأقل في حالة المعالجة بشكل حصري مع LMWH. يعالج المرضى الذين تطور لديهم HIT من خلال إيقاف الهيبارين وإعطاء مثبط ترومبين مباشر.

موانع الاستعمال: يمنع استعمال الهيبارين في حال فرط الحساسية للدواء، النزف الفعال، الناعور، قلة الصفيحات، ارتفاع ضغط شديد، نزف داخل القحف، التهاب شغاف قلب خمجي، السل النشط، آفات تقرحية في السبيل المعدي المعوي، خطر الإجهاض، سرطان حشوي، أو فشل كلوي أو كبدي متقدم.

ينصح بتجنب الهيبارين عند المرضى المتعرضين حديثاً لجراحة في الدماغ أو الحبل الشوكي، أو العين والمرضى الخاضعين للبزل القطني أو تخدير موضعي للعصب.

على الرغم من أنه لا ينقل عبر المشيمة يجب استخدام الهيبارين عند النساء الحوامل فقط في حالات محددة بوضوح.

إبطال عمل الهيبارين: يعالج فعل الهيبارين المضاد للتخثر المفرط من خلال وقف الدواء. إذا حدث النزف، يحدد إعطاء حاصر نوعي مثل سلفات البروتامين. البروتامين ببتيد مشحون إيجاباً يندمج مع الهيبارين المشحون سلباً ليشكل معقد ثابت مجرد من النشاط مضاد التخثر. من أجل 1000 وحدة من الهيبارين المتبقية في المريض، يعطى 1 مغ من سلفات البروتامين عن طريق الوريد، كما يجب ألّا يتجاوز معدل الحقن 50 مغ خلال 10 دقائق.

- Fondaparinux: خماسي سكاريد صنعي يرتبط مع الأنتي ترومبين بألفة وبفعالية نوعية عالية مسبباً تعطيل فعال للعامل Xa. ويمتلك Fondaparinux عمر نصفي طويل 15 ساعة، مما يسمح بجرعة وحيدة يومياً بالإعطاء تحت الجلد. يعد Fondaparinux فعال في منع وعلاج الجلطات الدموية الوريدية ويبدو أنه لا يسبب HIT عند أغلب المرضى. يستخدم حالياً كمضاد تخثر بديل في HIT.
- Danaparoid: يرتبط مع الأنتي ترومبين ويعطل العامل العاشر ويثبط مباشرة العامل التاسع وبالتالي تثبيط اصطناع البروترومبين. يستخدم كمضاد تخثر بديل في HIT.

2. مثبطات الترومبين المباشرة:

تؤدي مثبطات الترومبين المباشرة تأثيرها المضاد للتخثر بالارتباط المباشر مع الموقع الفعال من الترومبين، وبالتالي تثبيط التأثيرات التالية لتفعيل الترومبين في شلال التخثر. تعد Hirudin و Bivalirudin مثبطات ترومبين مباشرة ثنائية التكافؤ فهي ترتبط مع الموقع الفعال للترومبين وكذلك مع موقع تعرف الفيبرين.

Argatroban و Melagatran هي جزيئات صغيرة ترتبط فقط مع الموقع الفعال للترومبين.

- يعتبر Lepirudin المحضر بتقنية DNA المأشوب مثبط نوعي غير عكوس للترومبين مشابه لـ Hirudin المأخوذ من لعاب العلق. لا يعتمد عمله على الأنتي ترومبين، مما يعني أنّه يستطيع الوصول وتعطيل الترومبين المرتبط بالفيبرين في الجلطات. يمتلك Lepirudin تأثير صغير على الصفيحات أو زمن التخثر. يعطى حقناً ويستخدم عند المرضى ذوي الجلطات المتعلقة بنقص الصفيحات المحرضة بالهيبارين HIT. يطرح Lepirudin عبر الكلية ولا يوجد ترياق له. يطور أكثر من 40 % من المرضى الذين يتلقون الحقن طويل الأمد أجسام مضادة موجهة ضد معقد ترومبين – ليبرودين. يتم التخلص من معقدات ضد-مستضد هذه ببطء ويمكن أن تتسبب بزيادة التأثير المضاد للتخثر.
- Bivalirudin مثبط ثنائي التكافؤ آخر للترومبين، يعطى عن طريق الوريد، مع بدء وإيقاف سريع للفعل. يمتلك الدواء عمر نصفي قصير وتصفية 20% كلوية والبقية استقلاب كبدي. يثبط Bivalirudin أيضاً تفعيل الصفيحات ويستخدم في القثطرة التاجية.
- Argatroban مثبط ترومبين صغير الجزيئة يستخدم عند المرضى ذوي HIT مع أو بدون جلطات والقثطرة التاجية عند المرضى مع HIT. لديه أيضاً عمر نصفي قصير ويعطى بالحقن الوريدي المستمر. لا تتأثر تصفيته بقصور الكلية وإنما تعتمد على وظيفة الكبد، يلزم تخفيض الجرعة عند المرضى ذوي أمراض الكبد.
- مثبطات ترومبين مباشرة فموية:

Dabigatran هو مثبط الترومبين المباشر الفموي الأول الموافق عليه من قبل FDA. تمت الموافقة عليه عام 2010 لتقليل خطر السكتة الدماغية والجلطة الدموية الجهازية التي قد تترافق مع الرجفان الأذيني. يزيد الاستخدام المصاحب للكيتوكونازول، أميودارون، كينيدين والكلوبيدوغريل من تأثير Dabigatran.

3. مثبطات العامل العاشر المباشرة:

- Rivaroxaban مثبط مباشر للعامل Xa فموي يستخدم مرة واحدة يومياً لمنع الجلطات الدموية الوريدية ولمنع الجلطات عند مرضى الرجفان الأذيني.
- Apixaban مماثل للسابق.

4. مثبطات اصطناع عوامل التخثر: الوارفارين والكومارينات الأخرى:

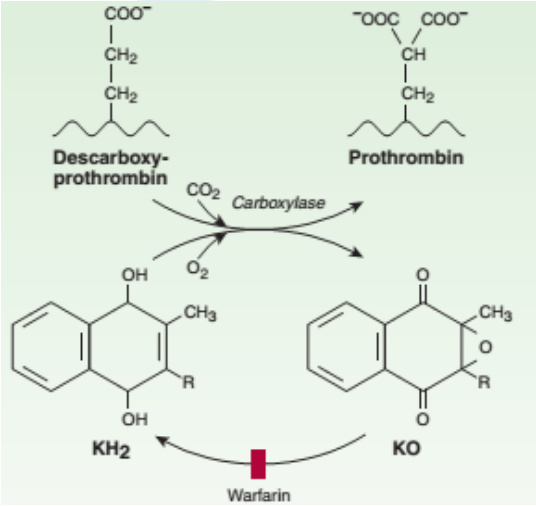
التركيب الكيميائي & الحركية الدوائية: بدأ الاستخدام السريري لمضادات التخثر الكومارينية مع اكتشاف المادة المضادة للتخثر المتشكلة في العلف المخزون التالف من نبات البرسيم الحلو والذي سبب داء النزف عند المواشي. وبناءً على طلب المزارعين المحليين عرّف كيميائي في جامعة ويسكونسين المادة السامة بـ بي هيدروكسي كومارين. استخدم كل من دي كوماروول ومشابهاته وخاصة الوارفارين في البداية كمواد قاتلة للقوارض. في 1950 أدخل الوارفارين (تحت الاسم التجاري الكومادين) كعامل مضاد للتخثر عند البشر.

الوارفارين هو واحد من أكثر الأدوية الموصوفة شهرة حيث يستخدم من قبل 1.5 مليون فرد تقريباً. يعطى الوارفارين كملح صودي ولديه توافر حيوي 100%.

يرتبط أكثر من 99 % من الوارفارين إلى الألبومين، ومما يمكن أن يساهم بحجم توزعه الصغير (مكان الألبومين) هوعمره النصفي طويل (36 ساعة)، وقلة إطراح الدواء في البول بشكل غير متغير.

الوارفارين المستخدم سريرياً هو مزيج راسيمي مؤلف من كميات متساوية من مركبين متناظرين فراغياً. المركب اليساري (S-warfarin) له فعالية أكثر 4 مرات من المركب اليميني (R- warfarin).

آلية العمل: تمنع الكومارينات إضافة مجموعة كربوكسيل على الموقع γ للعديد من بقايا الغلوتامات في البروترومبين والعوامل VII وIX وX وكذلك مضاد التخثر الداخلي، البروتين C. ويسبب هذا الحصر الحصول على عوامل تخثر غير مكتملة وغير فعالة بيولوجياً. يقترن تفاعل إضافة الكربوكسيل مع أكسدة فيتامين K. لذلك يجب أن يُرجع الفيتامين لإعادة تفعيله. يمنع الوارفارين ارجاع إيبوكسيد فيتامين K غير الفعال إلى شكله هيدروكينون الفعّال.



يتأخر بدء عمل الوارفارين بين 8-12 ساعة. ينتج تأثيره المضاد للتخثر من التوازن بين التثبيط الجزئي لاصطناع عوامل التخثر الأربعة المعتمدة على V.K والتخرب غير المتأثر.

يستخدم للوقاية من الخثارات الوريدية والصمات الخثارية ويعطى وقائياً لمرضى احتشاء العضلة القلبية ومرضى الصمامات الصنعية.

يعطى عادة بجرعة 5-7 مغ/يوم.

السمية: النزف، حدوث خثرات جلدية مرتبطة بنقص اصطناع البروتين C.

يعاكس النزف من خلال إيقاف الدواء وإعطاء V.K1 فموياً أو حقناً (Phytonadione)، إعطاء بلازما مجمدة طازجة، إعطاء مركزات معقد البروترومبين، والعامل VIIa المؤشب (r FVIIa).

يعبر الوارفارين المشيمة بسهولة ويمكنه أن يسبب اضطراب نزفي عند الجنين وحدوث شذوذ في تشكيل العظام. ولذلك لا ينصح بإعطاء الوارفارين أبداً خلال الحمل.

للوارفارين مشعر علاجي ضيق ويمتلك العديد من التداخلات الدوائية التي تحدث على مستوى حركية الدواء (استقلاب وارتباط بالألبومين) أو آلية عمله (التآزر). التداخلات الأكثر خطورة مع الوارفارين هي تلك التي تزيد التأثير المضاد للتخثر وخطر النزف.

يبين الجدول التالي معظم تداخلات الوارفارين (للاطلاع)

الأدوية التي تزيد فعل الوارفارين	الأدوية التي تنقص فعل الوارفارين
Phenylbutazone ،Sulfinpyrazone (إزاحة من بروتينات البلازما)	الباربيتورات والريفامبين (الاستقلاب)
ميترونيدازول، فلوكونازول، تريميتوبريم . سلفاميتوكسازول (الاستقلاب)	الكوليسترامين (الامتصاص)
الأميودارون وديسولفيرام والسيميتيدين (الاستقلاب)	Vitamin K (اصطناع متزايد لعوامل التخثر)
الأسبرين (تآزر)، الفشل الكبدي وفرط نشاط الدرق (زيادة معدل دوران عوامل التخثر)	المدرات البولية Chlorthalidone وSpironolactone (زيادة تركيز عوامل التخثر)
الجيل الثالث من السيفالوسبورينات (نقص انتاج Vit K)	قصور نشاط الدرق (انخفاض تحول عوامل التخثر)

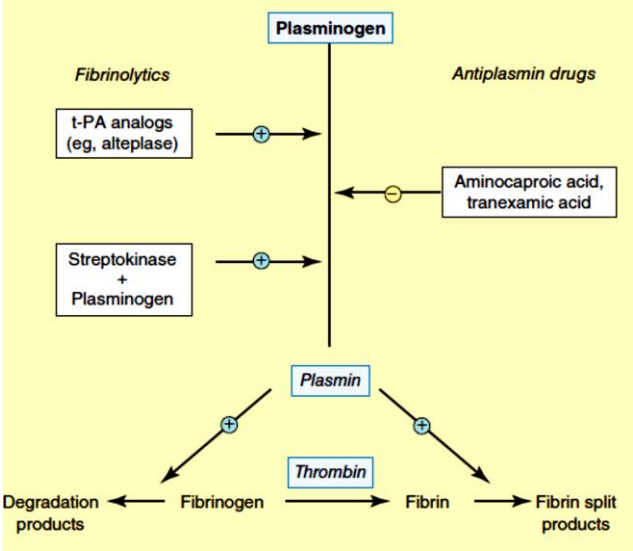
الأدوية الحالة للفيبرين:

تحلّ الأدوية الحالة للفيبرين بسرعة الخثرات من خلال تحفيز تشكيل البلاسمين من البلاسمينوجين. تُنشئ هذه الأدوية حالة تحلل معممة عندما تعطى وريدياً. وبالتالي يتم تحطيم كل من الخثرات المرقئة الوقائية والخثرات الهدفية.

الستربتوكيناز Streptokinase هو بروتين (ليس أنزيم بحد ذاته) مصنّع من قبل المكورات العقدية يمتزج مع طليعة البلاسمينوجين غير الفعّال ويحفّز تحوله إلى بلاسمين فعّال. (Anistreplase: يتكون من معقد من بلاسمينوجين بشري منقّى وستربتوكيناز بكتيري) يمكن أن يطور المرضى الحاملين لأضداد مضادة للعقديات حمى، تفاعلات تحسسية، ومقاومة علاجية.

اليوروكيناز Urokinase هو أنزيم بشري مصنّع من قبل الكلية يحول البلاسمينوجين مباشرة إلى بلاسمين فعّال. لا يمكن أن يستخدم البلاسمين بحد ذاته بسبب المثبطات الجائلة طبيعياً في البلازما التي تمنع تأثيراته. ليس هناك مثبطات لـ Urokinase ومعقد الستربتوكيناز- بلاسمينوجين مما يسمح باستخدامهم سريرياً.

يتشكل البلاسمين داخل الخثرة بواسطة مفعلاته المحمية من مضادات البلاسمين البلازمية مما يسمح له (البلاسمين) بأن يحل الخثرة من الداخل.



يمكن أن يفعل البلاسمينوجين طبيعياً بواسطة **مفعّلات البلاسمينوجين النسيجية (t-PAs)**. تفعّل هذه المفعّلات بشكل مفضّل البلاسمينوجين الفعّال المرتبط إلى الفيبرين، مما يسبب تحلل الفيبرين المرتبط الخثرة ويتجنب التفعيل الجهازي. يصنّع t-PA مفعّل البلاسمينوجين النسيجي البشري كـ (**Alteplase**) عن طريق تكنولوجيا DNA المأشوب. يعدّ **Reteplase** دواء آخر مأشوب بشري و**Tenecteplase** دوائين مشابهين للألتيباز.

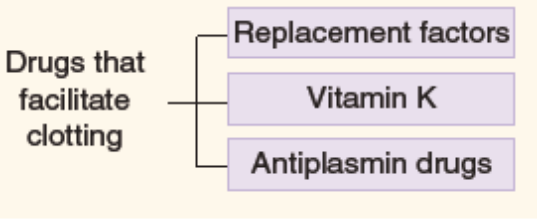
الجرعة والاستطبابات:

يستطب إعطاء الأدوية الحالة للخثرات بالطريق الوريدي في حالات الانصمام الرئوي، الخثرات الوريدية العميقة الخطيرة كمتلازمة الوريد الأجوف العلوي، والتهاب الوريد الخثاري. تعطى هذه الأدوية أيضاً داخل الشريان خاصة في أمراض الأوعية الدموية المحيطية. وفي تدبير احتشاء العضلة القلبية الحاد وفي السكتة الدماغية الحادة خلال 3 ساعات من بدء الأعراض.

الأدوية المستخدمة في اضطرابات النزف

Drugs used in bleeding disorders

يمكن أن يسبب قصور عوامل التخثر في البلازما النزوف. يحدث النزف العفوي عندما يكون نشاط العامل أقل من 5-10 % من الطبيعي. يعد قصور العامل VIII (الناعور الكلاسيكي أو الناعور A) وقصور العامل IX (داء Christmas أو الناعور B) مسؤولاً عن معظم شذوذات التخثر الوراثية.



فيتامين K:

يلعب فيتامين K دوراً في اصطناع كل من البروترومبين II والعوامل VII، IX، X. الفيتامين K هو مادة قابلة للذوبان في الدسم وجدت أولاً في الخضار الخضراء المورقة. المتطلبات الغذائية منخفضة لأنّ الفيتامين يصنّع بشكل إضافي من البكتريا التي تستوطن أمعاء الإنسان.

ويتواجد شكلان طبيعيان V.K1، V.K2 :

- V.K1 (Phytonadione) ويوجد في الطعام.
- V.K2 (Manaquinone) ويصنع من قبل بكتيريا الأمعاء.

يتطلب امتصاص V.K1، V.K2 من الأنبوب الهضمي وجود الأملاح الصفراوية. ويتوافر V.K1 سريرياً في أشكال فموية وحقنية. يتأخر بدء التأثير 6 ساعات لكن يكتمل الفعل خلال 24 ساعة أثناء علاج انخفاض نشاط البروترومبين بالوارفارين الزائد أو نقص V.K. يجب أن يكون الإعطاء الوريدي لـ V.K1 بطيء لأن الحقن السريع يمكن أن يسبب ضيق نفس، ألم صدر وظهر، وحتى الموت. يتحقق إشباع V.K بشكل أفضل مع الإعطاء الوريدي أو الفموي، لانّ توافره الحيوي بعد الإعطاء تحت الجلد غير منتظم.

يعطى V.K1 حالياً لكل حديثي الولادة لمنع اضطراب النزف الناتج عن نقص V.K خاصة عند الخدّج. يجب ألاّ يستخدم الملح الذواب المائي من V.K3 (Menadione) أبداً في العلاج. كما أنّه غير فعّال بشكل خاص في علاج فرط جرعة الوارفارين. يحدث نقص V.K بشكل متكرر عند مرضى المشافي في وحدات العناية المركزة بسبب الحميات الغذائية الفقيرة، التغذية بالحقن، الجراحة الحديثة، العلاج بالصادات المتعددة والبيلة الدموية.

كما لا يستجيب نقص اصطناع البروتين والاستعداد للنزف الناتج عن الفشل الكبدي الحاد على فيتامين K.

أجزاء البلازما:

تتوفر أجزاء البلازما المركزة لعلاج مرض الناعور. إن إعطاء مركزات العامل المشتقة من البلازما أو المعالَجة بالحرارة أو بالمنقيات ومركزات العامل المأشوب هي المعالجة المعيارية للنزيف المرتبط بالناعور.

مركزات العامل VIII والعامل IX

العامل المأشوب VIIa:

تمت الموافقة على العامل المأشوب VIIa لعلاج الناعور A، B ، أو نقص العامل VII.

مثبطات تحال الفيبرين:

- حمض أمينوكابروئيك

يعد حمض أمينوكابروئيك المشابه كيميائياً للحمض الأميني ليسين، مثبط صنعي لانحلال الفيبرين. يثبط بشكل تنافسي تفعيل البلاسمينوجين. يمتص بسرعة بشكل فموي ويطرح من الجسم عبر الكلية. الجرعة الاعتيادية الفموية هي 6 غ أربع مرات يومياً. عندما يعطى الدواء وريدياً، يجب تسريب جرعة تحميل 5 غ خلال 30 د لتجنب انخفاض ضغط الدم.

- Tranexamic acid

هو مشابه دوائي لحمض أمينوكابروئيك ولديه نفس الخصائص.

تستخدم هذه الأدوية كعلاج مساعد في الناعور، وعلاج النزف الناتج عن الأدوية الحالة للفيبرين وللوقاية من عودة النزف الناتج عن تمدد الأوعية الدموية داخل القحف. وكذلك علاج النزف في الجهاز الهضمي بعد الجراحة والنزف ما بعد استئصال البروستات ونزيف المثانة التالي للإشعاع أو الكيسات الناتجة عن استخدام الأدوية.

تتضمن تأثيرات الدواء الارتكاسية خثرات داخل الأوعية ناتجة عن تثبيط مفعل البلاسمينوجين، انخفاض ضغط الدم، اعتلال عضلي، أذية بطانية، إسهال، واختناق أنفي. لا ينصح باستخدام الدواء عند المرضى ممن لديهم تخثر منتشر داخل الأوعية أو النزف البولي التناسلي للمجرى العلوي، مثل الكلية والحالبان بسبب احتمالية حدوث تخثر مفرط.

- Aprotinin

Aprotinin وهو مثبط سيرين بروتياز يثبط تحلل الفيبرين بواسطة البلاسمين الحر.

وسحب الدواء من السوق في 2007 بسبب ارتباط استخدامه مع خطر حدوث فشل كلوي، نوبة قلبية وسكتة دماغية.

البروتامين Protamine sulfate

يعاكس تأثيرات الهيبارين حيث يشكل معه معقد ثابت لا يملك فعالية مضادة للتخثر.

الديسموبريسين Desmopressin acetate

مشابه للفازوبريسين يساهم في زيادة تحرر عامل فون ويلبراند وزيادة فعالية العامل الثامن ويستخدم لعلاج الناعور من النمط A وداء فون ويلبراند

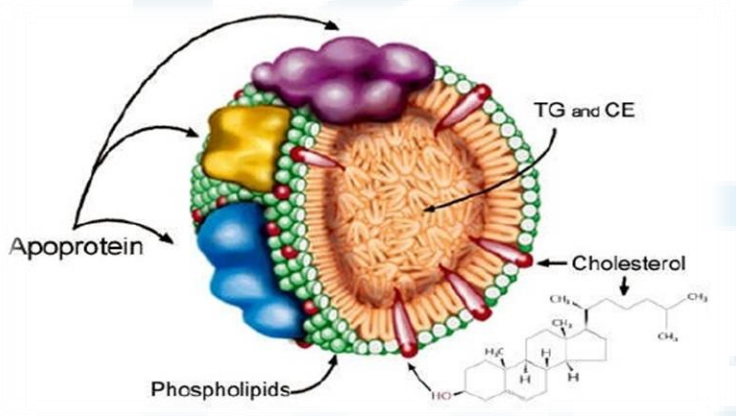
الأدوية الخافضة لشحوم الدم

Antihyperlipidemic Drugs

1. مقدمة فيزيولوجية:

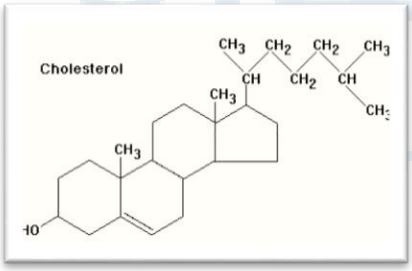
يدل مصطلح ارتفاع شحوم الدم hyperlipidemia على ارتفاع الكوليسترول أو الغليسيريدات الثلاثية في المصل ويعتبر التهاب البنكرياس الحاد Pancreatitis والتصلب العصيدي Atherosclerosis من أهم النتائج السريرية الناجمة عن فرط شحوم الدم.

البروتينات الشحمية:



تحمل الشحوم الموجودة في البلاسما على شكل معقدات كبيرة الوزن الجزيئي تسمى البروتينات الشحمية وهي عبارة عن معقدات جزيئية مكونة من نواة مركزية كارهة للماء hydrophobic مؤلفة من أسترات الكوليسترول والغليسيريدات الثلاثية محاطة بغلاف محب للماء hydrophilic مؤلف من الفوسفوليبيدات القطبية والكوليسترول الحر والأبوليبوبروتينات.

- الكولسترول cholesterol

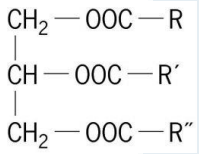


يعتبر الكبد العضو المسؤول عن اصطناع 20 . 25 % من الكولسترول الجديد الذي يعد طليعة لاصطناع الهرمونات الستيروئيدية (هرمونات قشر الكظر والهرمونات الجنسية) وفيتامين D والأحماض الصفراوية .

يبدأ اصطناع الكولسترول بانقلاب مركب 3-hydroxy 3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) إلى حمض الميفالوني mevalonic acid ويحفز هذا التفاعل بواسطة أنزيم HMG COA reductase

يمتص نصف الكولسترول الغذائي من القناة الهضمية ويطرح منه يومياً 1غ بشكل حموض صفراوية.

- الغليسيريدات الثلاثية :



تتألف من جزيء غليسيرول مؤستر مع ثلاثة أحماض دسمة وتعتبر المادة الدسمة الأهم في وجبة الإنسان.

- الأبوليبوبروتينات:

هي البروتينات التي تربط الشحوم لتشكل البروتينات الشحمية وباعتبار أنها تمتلك قطب محب للماء وقطب كاره للماء (مزدوجة الألفة Amphiphilc) فهي تحيط بالشحوم لتشكل بروتين شحمي محب للماء يمكن أن يحمل عبر الدم أو اللمف. بالإضافة إلى دورها في نقل الشحوم، تلعب الأبوليبوبروتينات دوراً كعوامل مساعدة أنزيمية أو تعتبر ربيطة (Ligand) للمستقبلات الشحمية الموجودة في النسج.

تختلف البروتينات الشحمية عن بعضها بنسبة الليبيدات في المركز ونمط الأبوليبوبروتين كما تختلف بالحجم والكثافة وتصنف إلى :

1. الدقائق الكيلوسية Chylomicrons

هي الأكبر حجماً ويبلغ قطرها 100.1000 نانومتر ويوجد على سطحها Apo B-48 وتقوم بنقل TG والكوليسترول غير المؤستر وأسترات الكوليسترول من الأمعاء إلى الكبد والعضلات الهيكلية والنسج الشحمية. يتم ازالة TG من النسج خارج الكبدية عن طريق تحللها بواسطة أنزيم ليبوبروتين ليباز lipoprotein lipase (LPL)

2. البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة جداً Very low density lipoproteins (VLDL)

تفرز من الكبد ويبلغ قطرها 30.80 نانومتر، يوجد على سطحها Apo B وتشكل طريقة لنقل TG المصنعة حديثاً من الكبد إلى النسج المحيطية حيث يصطنع الكبد الكولسترول ويفرزه بشكل VLDL الذي يتحول إلى IDL ثم إلى LDL

3. البروتينات الشحمية متوسطة الكثافة Intermediate density lipoprotein (IDL)

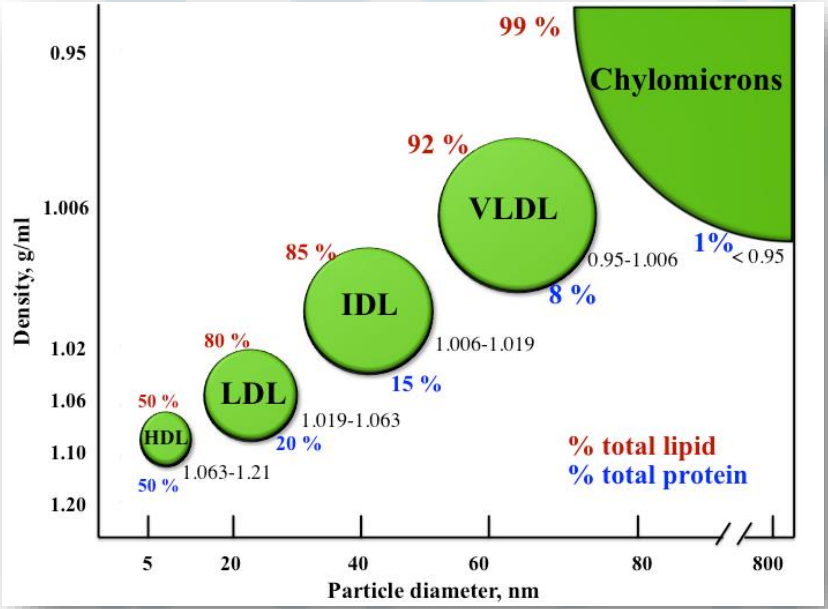
وهو مرحلة وسطية بين VLDL و LDL

4. البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة low density lipoproteins (LDL)

يسمى الكولسترول السيء لأن ارتفاع سوياته يترافق بشكل رئيسي مع التصلب العصيدي وأمراض الشرايين. يبلغ قطره 20. 30 نانومتر، يحوي على سطحه Apo B-100

5. البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة High density lipoprotein (HDL)

يسمى الكولسترول الجيد لأن تراكيزه العالية تترافق مع انخفاض خطر الإصابة بالتصلب العصيدي. يبلغ قطره 7 . 20 نانومتر ويوجد على سطحه apo A، يقوم بتجميع الكولسترول من النسج المحيطة وخاصة جدران الشرايين واعادته إلى الكبد. يحدث خطر التصلب العصيدي إذا انخفض مستوى HDL عن 40mg/dl.



ويوضح الشكل التالي نسبة كل من الشحوم والبروتين الكليين في كل نوع من البروتينات الشحمية حيث تمتلك الدقائق الكيلوسية النسبة الأكبر من الشحوم الكلية ونسبة ضئيلة جداً من البروتين بينما يملك HDL النسبة الأعلى من البروتين من بين البروتينات الشحمية.

استقلاب البروتينات الشحمية:

يمتلك كل نوع من البروتينات الشحمية دوراً خاصاً ومحدداً في عملية نقل الشحوم وهناك ثلاث طرق مختلفة لعملية النقل هذه وهي النقل الخارجي والداخلي والنقل العكسي للكوليسترول.

1. الطريق الخارجي:

تنقل الغليسيريدات الثلاثية والكوليسترول الممتصة من العفج على شكل دقائق كيلوسية عبر الدم إلى العضلات والنسج الشحمية حيث تصنع خلايا الأمعاء الابوليبوبروتين apo B-48 الذي يشكل مع الشحميات الفوسفورية الطبقة السطحية لجزيئات الدقائق الكيلوسية.

تتحلمه الغليسيريدات الثلاثية بأنزيم الليبوبروتين ليباز LPL ويتم قبط الحموض الدسمة الحرة من قبل النسيج لتستخدم كمصدر للطاقة أو تعاد أسترتها وتختزن في النسيج الشحمي على شكل ثلاثيات غليسيريد. أما بقايا الدقائق الكيلوسية التي لا تزال تحتوي على مجمل أسترات الكوليسترول فتعبر إلى الكبد وتدخل الخلايا الكبدية بعملية الالتقام الخلوي. يخزن الكوليسترول المتحرر في الخلايا الكبدية ويؤكسد ويطرح دون تغيير في الصفراء أو يدخل في الطريق الداخلي أو يدخل في اصطناع الأغشية الخلوية أما apo B-48 فيتم تدركه.

2. الطريق الداخلي:

ينقل الكوليسترول وثلاثيات الغليسيريد المصنعة حديثاً أو الناتجة من تحلل الدقائق الكيلوسية من الكبد إلى العضلات والنسج الشحمية عبر الدوران على شكل VLDL حيث تتحلمه TG كما ذكر سابقاً إلى أحماض دسمة حرة. تصبح البروتينات الشحمية خلال ذلك أصغر حجماً ولكنها لا تزال تحتوي على محتواها الكامل من أسترات الكوليسترول ولذلك ترتفع كثافتها لتصبح IDL وتنتهي لتصبح جزيئات LDL. يعتبر LDL البروتين الشحمي الأغنى بالكولسترول في البلاسما ويحمل حوالي 70% أو أكثر من الكولسترول الذي يدخل في تركيب الأغشية الخلوية واصطناع الستيروئيدات ويلعب دوراً رئيسياً في حدوث التصلب العصيدي كما ذكرنا سابقاً .

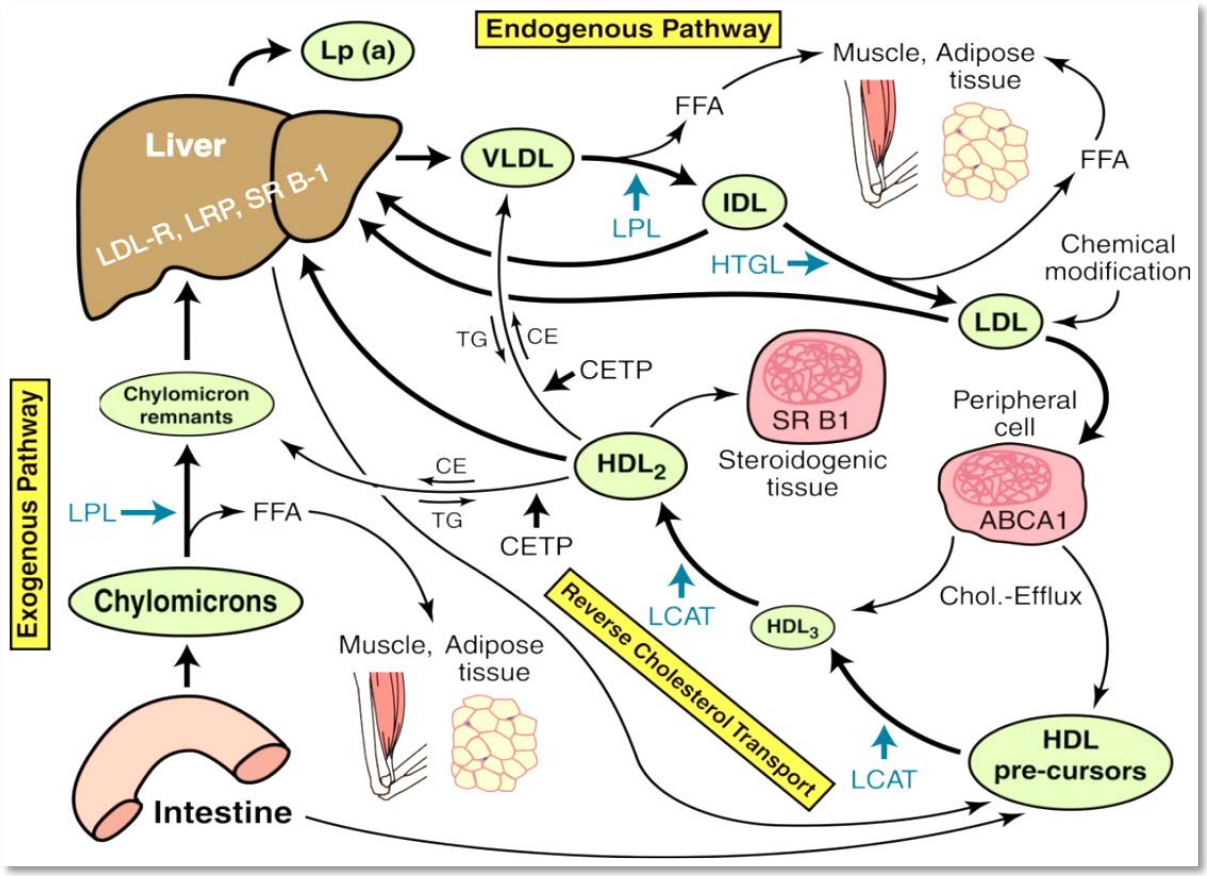
تتواجد مستقبلات LDL في الكبد والنسج المحيطة. تتحدد تراكيز LDL البلاسمية بشكل أساسي من خلال عدد مستقبلات LDL الوظيفية التي تتعرف على البروتين الشحمي من خلال الأبوليبوبروتين الخاص به Apo B-100

عند ارتباط البروتين الشحمي بالمستقبل فإن المعقد الناتج بروتين شحمي - مستقبل يدخل بواسطة الالتقام الخلوي ويخضع البروتين الشحمي لعملية تدرك بواسطة الجسيمات الحالة ويتحول إلى كولسترول والبروتينات المرافقة تتحول إلى حموض أمينية.

3. النقل العكسي:

يمكن للكوليسترول أن يعود من الخلايا إلى البلازما على شكل جزيئات HDL يتأستر الكوليسترول في جزيئات HDLليتحول إلى أسترات الكوليسترول التي تنقل إلى جزيئات VLDL أو LDL بواسطة البروتين الناقل لأسترات الكوليسترول (CETP) يعتبر تثبيط CETP من الطرق العلاجية الواعدة التي تزيد تراكيز HDL-C مثل torcetrapib

يعد البروتين الشحمي a (Lpa) نوعاً من أنواع LDL الذي يمتلك أبوليبوبروتين a فريد وهو بروتين مشابه للبلاسمينوجين. يترافق Lpa مع حدوث التصلب العصيدي ويتوضع ضمن الآفة التصلبية. يرتبط البلاسمينوجين بمستقبلاته على سطح الخلايا البطانية ويتحول بواسطة الأنزيم المفعل للبلاسمينوجين إلى الأنزيم الحال الليفي البلاسمين. ينافس Lpa البلاسمينوجين على الارتباط بمستقبلاته على سطح الخلايا البطانية ويمنع تشكل البلاسمين مما يزيد من عملية حدوث الخثار الدموي.



اضطرابات فرط شحوم الدم Dyslipidaemia disorders

يتم الكشف عن اضطرابات شحوم الدم عن طريق قياس مستويات الليبيدات في المصل بعد الصيام لمدة 12ساعة. حيث يرتفع خطر أمراض القلب وتصلب الشرايين مع ازدياد نسبة البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة بينما لها علاقة عكسية مع مستويات HDL. يبين الجدول التالي القيم الطبيعية والمرتفعة من الليبوبروتينات.

	Desirable	Borderline to High1	High
Total cholesterol	< 200 mg/dl	200-239 mg/dl	> 240 mg/dl
LDL cholesterol	< 130 mg/dl	130-159 mg/dl	> 160 mg/dl
HDL cholesterol Men	> 40 mg/dl		> 60 mg/dl
HDL cholesterol women	> 50 mg/dl		> 60 mg/dl
Triglycerides	< 120 mg/dl	120- 199 mg/dl	> 200 mg/dl

اضطرابات شحوم الدم الأولية والثانوية:

تصنف اضطرابات فرط شحوم الدم كما ذكر سابقاً إلى اضطرابات شحوم دم أولية (primary) أو ثانوية (secondary).

تتضمن أسباب اضطرابات شحوم الدم الأولية وجود طفرات جينية وحيدة أو متعددة تؤدي إما إلى فرط انتاج أو خلل في إزالة كل من LDL وTG أو قلة انتاج أو إزالة HDL وتتضمن أنماط هذه الاضطرابات بحسب Fredrickson الأنماط الموجودة في الجدول أدناه.

أما الاضطرابات الثانوية فتعتمد بشكل رئيسي على نمط الحياة life style والوارد الغذائي المفرط من الدهون المشبعة وغير المشبعة والكولسترول بالاضافة إلى مجموعة أخرى من الأسباب وتتضمن:

- داء السكري .
- الإفراط في شرب الكحول.
- قصور الغدة الدرقية.

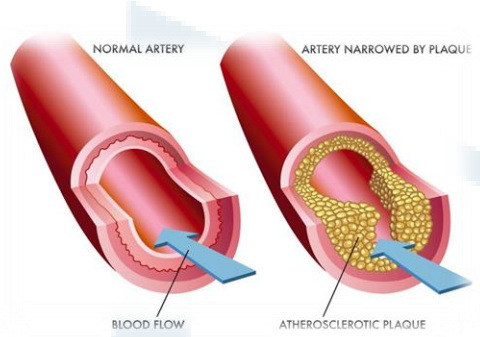
- مرضى الكلى المزمنة.
- تليف الكبد الصفراوي وغيرها من أمراض الكبد الركودي.
- بعض الأدوية مثل (المدرات التيازيدية، حاصرات بيتا، الريتينوئيدات، ، الاستروجين، البروجسترون، تاموكسيفن، مضادات الذهان وبعض مضادات الصرع، مثبطات المناعة مثل الكورتيزونات والسيكلوسبورين وtacrolimus ومثبطات البروتياز المستعملة لعلاج HIV)
- التدخين.
- تناول المنشطات.
- العدوى بفيروس نقص المناعة المكتسبة والمتلازمة الكلوية.

Type	Lipoprotein	Primary lipid elevation	occurence
I فرط الدقائق الكيلوسية العائلي	chylomicrons	TG	rare
IIa فرط كوليسترول الدم العائلي	LDL	C	common
IIb فرط شحوم الدم المشترك العائلي	LDL/VLDL	TG, C	Most common
III اضطراب بيتا ليبوبروتين الدم العائلي	IDL	TG, C	rare
IV فرط ثلاثيات غليسيريد الدم العائلي	VLDL	TG	common
V فرط ثلاثيات الغليسيريد المشترك العائلي	VLDL, chylomicrons	TG	rare

يعتبر التصلب العصيدي (تصلب الشرايين) من أكثر اضطرابات الشحوم شيوعاً والمؤدية إلى نسبة وفيات عالية، وفيما يلي سنتحدث عن آلية حدوث التصلب العصيدي.

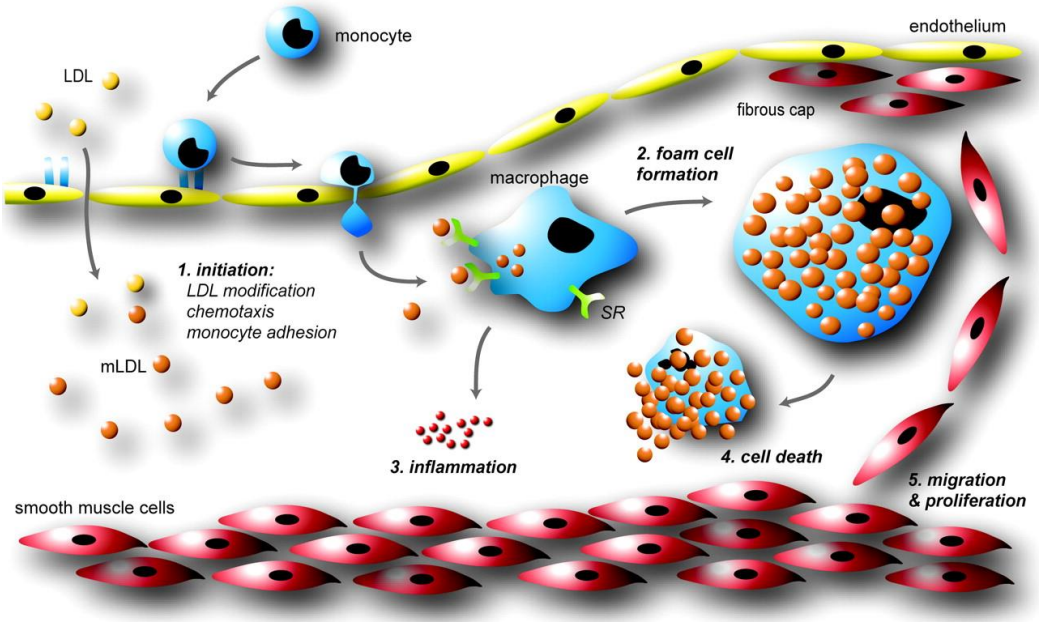
التصلب العصيدي Atherosclerosis:

يتصف التصلب العصيدي بحدوث تضيق وقساوة في الأوعية الدموية نتيجة تشكل لويحات plaque على جدار الوعاء الدموي مما يعيق تدفق الدم بشكل طبيعي ويؤهب لحدوث مشاكل قلبية وعائية خطيرة كالسكتة الدماغية strokeوأمراض القلب الإقفارية. يصيب هذا المرض الشرايين الكبيرة ومتوسطة الحجم حيث تتطور الآفة ببطء خلال زمن طويل وتكون في هذه الفترة صامتة سريرياً ويعتبر ظهور الأعراض ووقوعها مؤشر متقدم للمرض.



وقد حددت الدراسات الوبائية عدد كبير من عوامل الخطر المؤهبة لحدوث تصلب الشرايين، البعض منها لا يمكن تعديلها أوالحد من حدوثها (قصة عائلية لأمرض قلبية إقفاريه) والبعض الآخر قابل للتعديل وتعتبر أهداف أساسية للمعالجة الدوائية وأهمها ارتفاع LDL، انخفاض HDL، ارتفاع ضغط الدم، السكري، التدخين، السمنة، نقص الفعالية الفيزيائية، ارتفاع عوامل التخثر.

آلية حدوث التصلب العصيدي:



يتضمن التصلب العصيدي حدوث مايلي:

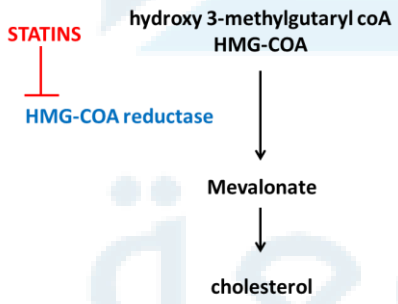
- خلل في وظيفة الخلايا البطانية الوعائية مما يؤدي إلى تغير الاصطناع الحيوي للبروستاسيكلين PGI2 وأول أوكسيد الآزوت NO الموسعين للأوعية.
- يقود هذا الخلل إلى التعبير عن جزيئات الالتصاق adhesion molecules مما يحفز التصاق الوحيدات وهجرتها من لمعة الوعاء الدموي إلى الجهة الداخلية لغشاء الخلايا البطانية. تميل الآفة للحدوث عادة في المناطق التي يكون تدفق الدم فيها غير منتظم كبداية الفروع الأبهرية.
- تنقل جزيئات البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL إلى جدار الوعاء الدموي وهناك تقوم الخلايا البطانية والوحيدات والبالعات الكبيرة macrophages بأكسدته (oxLDL).
- يتم قبط جزيئات LDL المعدلة (oxLDL) من قبل البالعات الكبيرة من خلال ارتباطها بالمستقبلات الكانسة Scavenger receptors ويسبب تراكم الشحوم داخل هذه الخلايا اعطائها مظهراً رغوياً وتسمى لذلك بالخلايا الرغوية foam cells. تحفز هذه العملية البالعات لإفراز السيتوكينات الالتهابية (proinflammatory cytokines) ويعتبر تشكل الخلايا الرغوية علامة مرضية مميزة في تصلب الشرايين الدموية.
- يسبب تجمع الخلايا الرغوية والخلايا التائية تحت الخلايا البطانية تشكل طبقات أو خطوط شحمية (fatty streaks) ويؤدي تحرر عوامل النمو من الخلايا البطانية والبالعات والصفيحات إلى تكاثر الخلايا العضلية الملساء والتي تتحرك باتجاه الطبقة البطانية. تحاط هذه الكتلة من الخلايا المجتمعة بطبقة ليفية كثيفة وتتشكل لويحة تصلبية Atheromatous plaque داخل لمعة الوعاء وتسبب تضيقه. ويمكن لهذه اللويحة أن تتمزق وتتحرر من مكان التصاقها بتأثير أنزيمات الميتالوبروتياز التي تفرزها البالعات مشكلة ركازة لحدوث خثرة دموية.

2. المعالجة الدوائية:

تنقص أدوية متعددة من مستويات LDL-C في الدم وتضم هذه الأدوية المجموعات الرئيسية التالية:

- الستاتينات أو مثبطات الأنزيم المرجع لـ HMG-COA (HMG-COA reductase inhibitors)
- النياسين Nicotinic acid
- مشتقات حمض الفيبريك (fibrates)
- الراتنجات الرابطة للأحماض الصفراوية (bile acid-binding resins)
- مثبطات امتصاص الكولسترول (cholesterol absorption inhibitors)
- مثبطات البروتين الناقل لأسترات الكولسترول Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP)

أولاً: الستاتينات

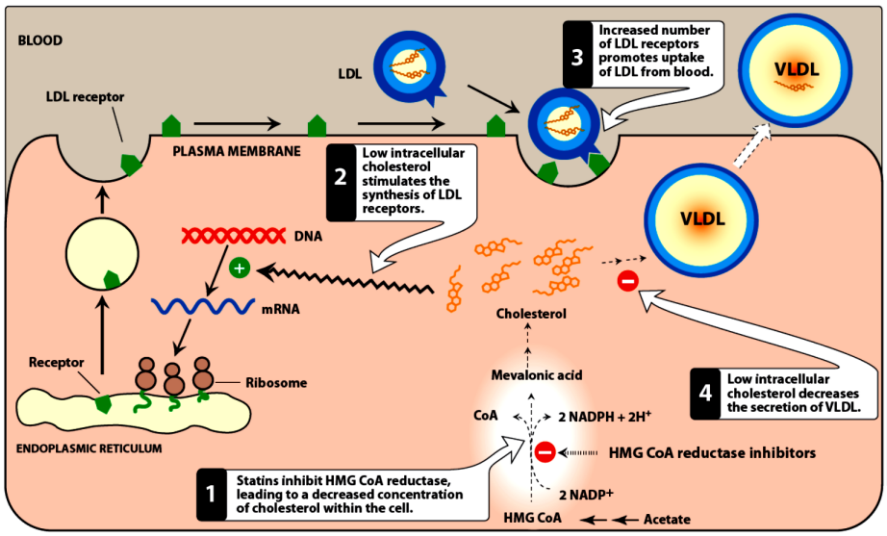


وتضم Lovastatin, atorvastatin, fluvastatin pravastatin, simvastatin, rosuvastatin, pitavastatin

تمتلك الستاتينات بنية مشابهة ل HMG-COA وهي تثبط الاصطناع الجديد للكولسترول عن طريق تثبيط الأنزيم المرجع لـ HMG-COA حيث أنها تنافس مركب HMG-COA الذي يعتبر الركيزة الأساسية في اصطناع الكوليسترول بواسطة هذا الأنزيم.

يؤدي ذلك إلى نفاذ مخازن الكوليسترول داخل الخلايا مما يحرض هذه الخلايا على زيادة عدد مستقبلات LDL النوعية عالية الألفة والتي ترتبط ب LDL الجائل في الدوران وتنقص من كميته في البلازما (تزيد من قبط الكوليسترول). يسبب هذا التأثير أيضاً زيادة في قبط بقايا VLDL (الذي يعتبر طليعة ل LDL) من الدم إلى الكبد مما ينقص من تراكيز LDL الدموية. تخفض الستاتينات أيضاً من تراكيز الغليسيريدات الثلاثية من خلال إنقاص

انتاج VLDL وتزيد من تراكيز HDL بشكل بسيط. تدل الدراسات السريرية أن الستاتينات تخفض من خطر الاصابة باحتشاء القلب والذبحة عند المرضى ذوي الخطر العالي ولذلك تعطى هذه الادوية وقائياً.



الحرائك الدوائية:

يعتبر Lovastatin وsimvastatin طلائع دوائية لاكتونية خاملة تتحلل في القناة الهضمية إلى مشتقات بيتا هيدروكسيل نشطة بينما يملك Pravastatin حلقة لاكتونية مفتوحة نشطة وتحتوي كل من Atorvastatin و Fluvastatin و Rosuvastatin على الفلور وتكون نشطة.

يتراوح امتصاص أفراد هذه المجموعة بين 40-75% باستثناء Fluvastatin الذي يمتص بشكل كامل و تتعرض جميعها للمرور الكبدي الأول و يعزز الطعام من امتصاصها باستثناء pravastatin.

يتم إفراز معظم الجرعة الممتصة في الصفراء بينما يطرح من 5-20% في البول. يتراوح العمر النصفي لهذه الأدوية بين 3.1 ساعات باستثناء Atorvastatin (14 ساعة) وPitavastatin (12 ساعة) وRosuvastatin (19 ساعة).

يستقلب كل من Lovastatin وSimvastatin وAtorvastatin بواسطة أنزيمات السيتوكروم CYP3A4 في حين أن Fluvastatin وRosuvastatin وإلى حد أقل Pitavastatin بواسطة CYP2C9. ولذلك فإن الأدوية التي تثبط السيتوكرم CYP3A4 مثل الماكروليدات، السكلوسبورين، الكيتوكونازول، مثبطات البروتياز الخاص بـ HIV، النيفازودون، الفيبرات، فينلافاكسين وباروكسيتين تزيد من التراكيز البلازمية للأدوية المستقلبة بها.

وعلى العكس من ذلك فإن الأدوية التي تحفز CYP3A4 مثل الفنتوئين، الكريزوفلوفين، الباربيتورات، الريفامبين، تيازوليديندیونات تقلل من التراكيز البلازمية لهذه الأدوية. كما أن الاستخدام مع الاميودارون والفيراباميل يزيد من خطر الاعتلال العضلي، ولكن يمكن استخدام Pravastatin وRosuvastatin مع الفيراباميل.

الاستعمالات العلاجية والجرعات:

تعتبر الستاتينات مفيدة لوحدها أو بالمشاركة مع الريزينات والنياسين أو Ezetimibe في خفض مستويات LDL. لا تعطى هذه الأدوية للحوامل والمرضعات (مولدة للطفرات) ويقتصر استخدامها عند الأطفال الذين يعانون من فرط كولسترول الدم العائلي. ولأن اصطناع الكولسترول يتم ليلاً لذلك فإن الستاتينات باستثناء Atorvastatin وRosuvastatin يجب أن تعطى مساءً إذا تم استخدام جرعة واحدة يومياً. يعتبر Atorvastatin الدواء الأكثر فعالية في علاج فرط كولسترول الدم الشديد بجرعة 80.10 مغ يومياً ويعتبر فعله الخافض لثلاثيات الغليسيريد أيضاً أكثر من بقية أفراد هذه المجموعة. ويعطى Rosuvastatin بجرعة تتراوح بين 40.5 مغ. ويملك Pitavastatin فعل مماثل لـ Atorvastatin في خفض LDL وهو الأفضل في رفع مستويات HDL.

الآثار الجانبية:

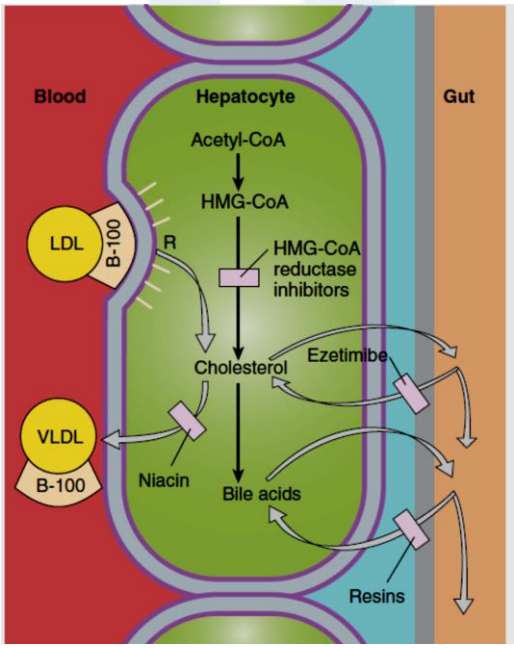
- ارتفاع فعالية أنزيم aminotransferase الكبدي بشكل مرتبط بالجرعة ولا يترافق عادة بأذية كبدية
- اعتلال عضلي عند استخدام هذه الأدوية لوحدها في العلاج أو بنسبة أعلى عند مشاركتها مع أدوية أخرى أو في حال وجود قصور كلوي أو كبدي.
- اضطرابات هضمية
- أرق وطفح جلدي

ثانياً: النياسين Niacin (Nicotinic Acid)

يعتبر النيكوتينيك أسيد (Vit B3) فيتامين ضروري في العديد من العمليات الاستقلابية ويستخدم كعامل خافض للشحوم حيث ينقص مستويات VLDL وLDL وLPa عند معظم المرضى وغالباً ما يزيد مستويات HDL

- يثبط النياسين إفراز VLDL مما يخفض بدوره من انتاج LDL

- يساهم في تخفيض TG عن طريق زيادة تصفية VLDL بواسطة LPL وليس له أي تأثير على انتاج الحموض الصفراوية
- يخفض معدل تقويض HDL ويزيد من مستوياته (بنسبة 30-40%) عن طريق إنقاص تصفية Apo A-1 في جزيء HDL ويعتبر العامل الأكثر فعالية في زيادة HDLوخفض Lpa
- يثبط النياسين الليباز داخل الخلوي في النسج الشحمية ويمنع تحلل الأنسجة الشحمية مما يخفض من تدفق الأحماض الدسمة إلى الكبد وبالتالي خفض انتاج VLDL.
- كما وتنخفض مستويات الفيبرينوجين البلاسمية بينما تزداد مستويات البلاسمينوجين الفعال النسيجي.



الحرائك الدوائية:

ينحل النياسين بالماء وهو سريع الامتصاص. يتراوح عمره النصفي من 40.20 دقيقة ويتحول في الجسم إلى أميد يدخل في تركيب niacinamide adenine dinucleotide (NAD) يطرح قسم منه في البول بدون تعديل والقسم الآخر يطرح بعد استقلابه.

الاستعمالات العلاجية والجرعات:

يخفض النياسين عند مشاركته مع مجموعات أخرى كالريزينات والستاتينات مستويات LDL عند معظم المرضى الذين يعانون من فرط كولسترول الدم العائلي متخالف االلواقح وأشكال أخرى من ارتفاع كولسترول الدم.

ينتج النياسين انخفاض ملحوظ في ثلاثيات الغليسيريد في فرط شحوم الدم المختلط الشديد الذي لا يستجيب بشكل كامل للنظام الغذائي المطبق ويتعزز هذا التأثير بإعطاء حموض أوميغا 3 البحرية. وهو مفيد عند المرضى الذين يعانون من اضطراب بيتا ليبوبروتين الدم العائلي.

الآثار الجانبية:

- التوهج الجلدي: يحدث لدى معظم الأشخاص توسع أوعية جلدية وإحساس بالدفء بعد كل جرعة نياسين أو عند زيادة الجرعة. ينقص اعطاء الأسبرين أو الايبوبروفين قبل بدء المعالجة من شدة التوهج.
- مشاكل هضمية مزعجة: غثيان وألم في البطن.
- ارتفاع مستويات aminotransferase إلى ضعف وضعها الطبيعي ولا يرتبط ذلك مع سمية كبدية.
- قد ينخفض تحمل الكربوهيدرات عند المرضى الذين يعانون من سمنة مفرطة (نقص الحساسية للإنسولين).
- قد يحدث فرط حمض البول في الدم عند بعض المرضى (يثبط النياسين الافراز النبيبي لحمض البول) ويترسب أحياناً مسبباً النقرس ويعطى Allopurinol مع النياسين إذا لزم الأمر.
- في تجارب أجريت على حيوانات أثبت اعطاء جرعات عالية من النياسين حدوث عيوب خلقية.

ثالثاً: الفيبرات Fibrates

وتضم bezafibrate, ciprofibrate, fenofibrate, clofibrate و gemfibrozil

آلية التاثير:

ترتبط الفيبرات بالمستقبلات النووية preoxisome proliferators activated receptors-a (PPAR-α) ويؤدي هذا الارتباط إلى زيادة التعبير عن كل من الليبوبروتين ليباز LPL في الأوعية الدموية وapo A-I وapo A-II ونقص التعبير عن apo C-III (مثبط لتصفية الشحوم المتواسط بالمستقبلات). وينتج عن ذلك:

- زيادة في أكسدة الحموض الدسمة الحرة في الكبد والعضلات المخططة

- زيادة حلمهة ثلاثيات الغليسيريد بواسطة LPL في البروتينات الشحمية الحاوية عليها مثل الدقائق الكيلوسية وVLDL (تنقص TG بنسبة 30-50%) وتخفض من مستويات VLDL (عن طريق إنقاص افرازها من الكبد أيضاً)
- انخفاض معتدل في مستويات LDL وزيادة قبطه من قبل الكبد
- ارتفاع معتدل في مستويات HDL بسبب زيادة التعبير عن apo A-I وapo A-II

الاستعمالات العلاجية والجرعات:

تفيد الفيبرات في علاج فرط ثلاثيات الغليسيريد لأنها تنقص انتاج VLDL، وفي علاج اضطراب بيتا ليبوبروتين الدم العائلي، وفي علاج فرط شحوم الدم الناتج عن المعالجة بمثبطات البروتياز الفيروسية. الجرعة المعتادة من Gemfibrozil هي 600 مغ فموياً مرة واحدة أو مرتين يومياً، أما جرعة Fenofibrate من واحد إلى ثلاث مضغوطات 48 مغ أو مضغوطة واحدة 145 مغ يومياً.

الآثار الجانبية:

تعتبر الآثار السلبية لاستخدام الفيبرات نادرة وتشمل :

- طفح جلدي.

- أعراض معدية معوية.

- اعتلال عضلي myopathy يزداد الخطر عند مشاركة هذه الأدوية مع الستاتينات.

- عدم انتظام ضربات القلب.

- انخفاض بوتاسيوم الدم hypokalemia وارتفاع تراكيز الأمينوترانسفيراز والفوسفاتاز القلوية.

يجب عدم إعطاء الفيبرات عند مرضى القصور الكبدي أو الكلوي.

قد يزداد خطر حدوث حصيات الكولسترول المرارية لذلك يجب استخدام الفيبرات بحذر لدى المرضى الذين يعانون من أمراض المرارة أو من يكون لديهم مستوى خطورة عالي كالنساء والذين يعانون من سمنة مفرطة.

رابعاً: الراتنجات الرابطة للحموض الصفراوية Bile Acid-Binding Resins

وتضم Cholestyramine, Colestipol, Colesevelam وهي مركبات كبيرة الحجم غير منحلة في الماء.

آلية التأثير:

ترتبط هذه المركبات مع الأحماض الصفراوية (مستقلبات الكوليسترول) وأملاحها في الأمعاء الدقيقة وتمنع اعادة امتصاصها. يحرض انخفاض تراكيز الأحماض الصفراوية في الكبد الخلايا الكبدية على تحويل الكولسترول إلى أحماض صفراوية مما يخفض تراكيز الكولسترول داخل الخلايا الكبدية ويحرض الكبد على زيادة التقاط جزيئات LDL وذلك بزيادة مستقبلات LDL على سطح الخلايا الكبدية وبالتالي إنقاص تراكيز LDL الدموية.

تحسن هذه الأدوية من استقلاب الغلوكوز بسبب زيادة افراز glucagon-like peptide-1 مما يسبب افراز الإنسولين.

الاستعمال السريري:

تستخدم الريزينات في علاج المرضى الذين يعانون من ارتفاع كولسترول بدئي، وإذا استخدمت الريزينات عند الأشخاص الذين يعانون من فرط شحوم دم مختلط فإنها قد تسبب زيادة في VLDL (بسبب زيادة اصطناع TG) مما يتطلب إضافة عامل ثاني مثل النياسين. وتستخدم أيضاً بالمشاركة مع أدوية أخرى للحصول على تأثير إضافي في خفض كولسترول الدم. ويمكن أن تستعمل في معالجة الحكة الناجمة عن تراكم الحموض الصفراوية. قد تكون مفيدة في حال حدوث سمية بالديجيتال بسبب فعلها الرابط للغليكوزيدات الديجيتالية.

يجب أخذ الريزينات بمعدل 2-3 جرعات مع الطعام لأنها تفتقر إلى التأثير عند تناولها بين الوجبات.

التداخلات الدوائية:

تقلل الريزينات بالجرعات العالية من امتصاص الفيتامينات الذوابة بالدسم (A, E, D, K)، كما تعيق من امتصاص بعض الأدوية مثل: التتراسكلين، فينوباربيتال، الديجوكسين، وارفارين، برافاستاتين، فلوفاستاتين، الأسبرين، المدرات التيازيدية، التيروكسين، أملاح الحديد، حمض الاسكوربيك وحمض الفوليك. لذلك يجب أن تؤخذ هذه الأدوية قبل 2.1 ساعة أو بعد 6.4 ساعات من تعاطي الريزينات.

الآثار الجانبية:

تكون السمية الجهازية للريزينات منخفضة كونها غير ممتصة. ويعتبر الإمساك والانتفاخ الشكوى الأكثر شيوعاً لذلك يجب تجنبها عند المرضى الذين يعانون من انسدادت معوية.

قد يحدث اسهال دهني steatohrrea عند المرضى الذين يعانون من أمراض معوية أو ركود صفراوي.

يحدث بشكل نادر سوء امتصاص فيتامين K مما يؤدي لنقص بروترومبين الدم (يجب مراقبة زمن البروترومبين عند المرضى الذين يتناولون مضادات التخثر مع الريزينات).

تعطى للحوامل والمرضعات.

خامساً: مثبطات امتصاص الستيرولات المعوية

يعتبر Ezetimibe أول فرد في هذه المجموعة .

يثبط Ezetimibe بشكل انتقائي امتصاص الكولسترول (الغذائي والصفراوي) من الأمعاء من خلال تثبيط نواقل الكولسترول مما ينقص من الكمية المنقولة إلى الكبد ويسبب نقصان مخازن الكولسترول في الكبد وزيادة تصفيته من البلازما. حيث ينخفض LDL بنسبة 17% وTG بنسبة 6% ويرتفع HDL بنسبة 1.3%.

يستخدم عند مرضى فرط الكولسترول وثلاثيات الغليسيريد ويعتبر جيد التحمل ويزداد خطر السمية الكبدية عند مشاركته مع الستاتينات. تتضمن الآثار الجانبية حدوث اضطرابات هضمية (اسهال وألم بطني)، آلام عضلية، صداع، شعور بالتعب، تفاعلات تحسسية.

سادساً: CETP Inhibitors

تحتوي البلازما عند البشر على بروتين ناقل يقوم بنقل أسترات الكولسترول من الليبوبروتين الشحمي عالي الكثافة إلى ليبوبروتينات بلازمية أخرى (CETP). إن تثبيط CETP سيزيد من تراكيز الكوليسترول في جزيئات HDL

تضم هذه المجموعة Anacetrapib وDalcetrapib اللذان لا يزالان في طور الدراسة السريرية.

مضادات الإلتهاب اللاستيروئيدية

Non-Steroidal Anti-Inflammatory drugs (NSAIDs)

1. مقدمة عن العملية الالتهابية Inflammation:

تحدث العملية الإلتهابية inflammatory process كرد فعل فيزيولوجي طبيعي استجابةً للعوامل المؤذية (أخماج، مستضدات، أذيات فيزيائية) وتتميز بحدوث ارتفاع حرارة warmth وألم pain واحمرار redness وانتفاخ swelling في مكان الإلتهاب. وقد يحدث عند بعض الأشخاص الذين لديهم بنية تحسسية استجابة التهابية شديدة لبعض المواد الغريبة (غبار، عت)، أو لمكونات ذاتية في الجسم كما هو الحال في أمراض المناعة الذاتية. تتميز هذه العملية عادةً بكونها وقائية وتصبح ضارة ومؤذية للمضيف إذا قادت لحدوث التهاب مزمن دون ايجاد حل للأذية الحاصلة. وأهم مثال على هذه الحالة هو التهاب المفاصل الرثوي حيث يسبب الالتهاب المزمن الألم وأذية العظم والغضروف مما يؤدي إلى حصول عجز شديد وتغيرات جهازية قد تؤدي نهاية إلى قصر حياة المريض.

تحدث الاستجابة الإلتهابية على ثلاث مراحل زمنية وهي:

- الطور الحاد acute phase: يتميز بحدوث توسع وعائي موضعي مؤقت في مكان الإلتهاب وازدياد النفوذية الشعرية.
- الطورالمتأخر delayed phase: يتميز بحدوث ارتشاح كريات الدم البيضاء leukocytes والبالعات phagocytes.
- الطور التكاثري المزمن chronic proliferative phase: يتميز بحدوث انحلال (تآكل) وتليف في النسج.

وسائط التفاعل الإلتهابي:

تلعب العديد من الوسائط دوراً هاماً في حدوث التفاعل الالتهابي والاستجابة المناعية في الجسم و تتضمن هذه الوسائط مايلي:

- الهيستامين

- الإيكوسيانيدات Eicosanoids وتضم:
  - الليكوتريينات Leukotrienes
  - البروستاغلاندينات Prostaglandins
  - الليبوكسينات Lipoxines
- البراديكينين bradykinin يسبب توسع وعائي وزيادة النفوذية الوعائية، وهو ينبه المستقبلات الألمية بقوة وتعزز البروستاغلاندينات تأثيراته
- أحادي أوكسيد الآزوت
- الببتيدات العصبية
- السيتوكينات: وسائط بروتينية تصطنع وتتحرر من خلايا مختلفة خلال الالتهاب تؤثر على نفس الخلايا التي تتحرر منها أو على خلايا مجاورة أو في مناطق بعيدة عن مكان تحررها.

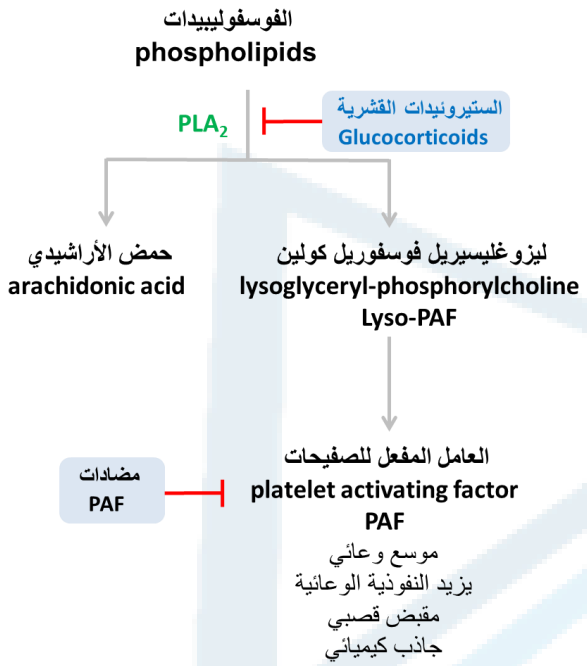
تبدي تأثيرات متعددة ومتداخلة وقد تساهم في تعزيز تحرر وسائط التهابية أخرى، حيث تساهم السيتوكينات

على تحفيز تشكل COX 2 وانتاج PGE_2 في الوطاء وبالتالي حدوث الحمى وتضم:

- الإنترلوكينات interleukins
- الجاذبات الكيميائية Chemokines
- الانترفيرونات Interferons
- العوامل المحفزة للمستعمرات colony-stimulating factors
- عوامل النمو growth factors ونخر الورم tumor necrosis factor (TNF)

تسبب أذية الخلايا المترافقة مع الالتهاب تحلل غشاء الخلية وتخربها وتحرر العديد من الوسائط الإلتهابية أو الإيكوسيانيدات eicosanoids (البروستاغلاندينات، الليكوتريينات والترومبوكسان thromboxan) الناتجة من تحلل حمض الأراشيدي arachidonic acid.

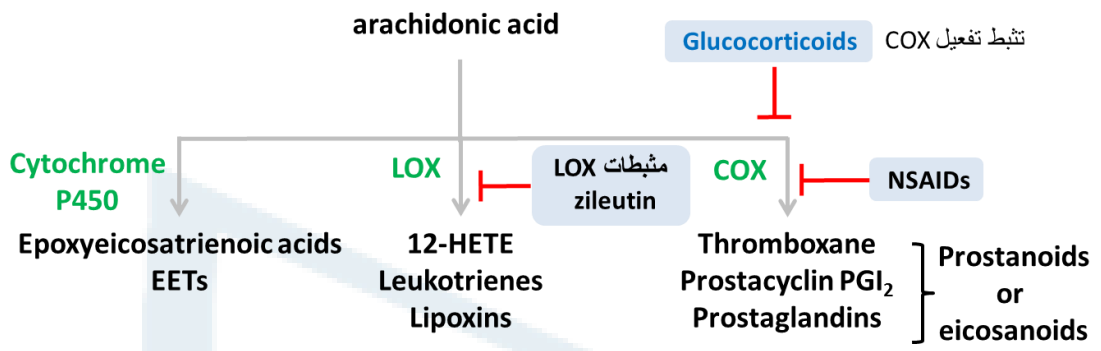
يبدأ التفاعل بتحلل فوسفوليبيدات الغشاء الخلوي phospholipids بواسطة أنزيم A_2 phospholipase (PLA_2) لينتج كل من حمض الأراشيدي و-lysoglyceryl phosphorylcholine ليزوغليسيريل فوسفوريل كولين (lyso-PAF) الذي يشكل العامل المفعل للصفيحات PAF (وسيط التهابي).



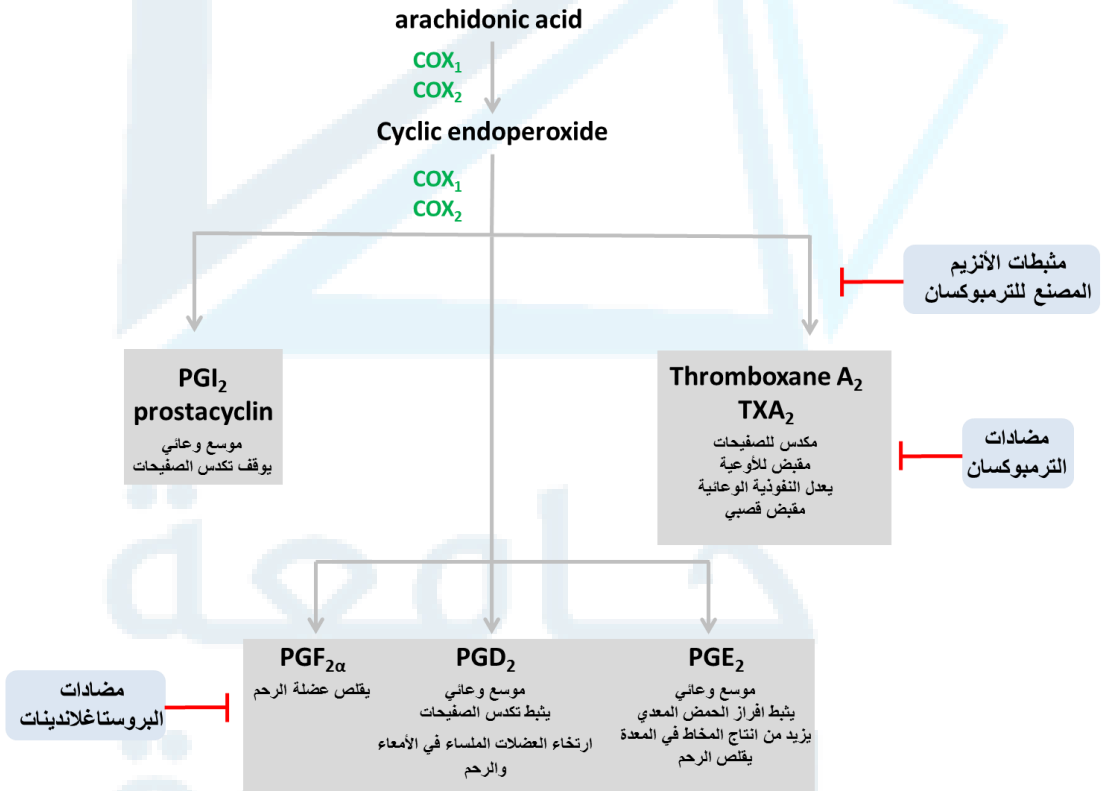
يمكن للعوامل المضادة لـ PAF أن تعمل كمضادات التهابية أو موسعة قصبية إلا أن الاستعمال السريري لهذه الأدوية (lexipafant) يقتصر على علاج التهاب البنكرياس.

يستقلب حمض الأراشيدي بعدة طرق أهمها:

- بواسطة أنزيمات السيكلوأوكسيجيناز cyclo-oxygenase ليعطي البروستاغلاندينات والبروستاسيكلين والترومبوكسان ولهذه الأنزيمات نوعان COX-1 الموجود في معظم أنواع الخلايا والفعال بشكل تلقائي و COX-2 الذي ينشط بصورة كبيرة في حالات الإلتهاب. تختلف نسبة المواد الناتجة من هذا التفاعل بحسب نوع الخلية ففي الصفيحات يكون الترومبوكسان هو الغالب وفي الخلايا البطانية الوعائية يكون PGI_2 هو الغالب وفي خلايا ماست والبالعات والعدلات فينتج مزيج من كل المركبات.
- بواسطة أنزيم الليبوأوكسيجيناز Lipoxygenase (LOX) ليعطي الليكوترينات والليبوكسين.
- بواسطة أنزيمات السيتوكروم P450 ليعطي hydroxy- or epoxyeicosatrienoic acids التي تتحول لاحقاً إلى dihydroxyeicosatrienoicacids (DHETs) الأقل فعالية.



تمتلك البروستاغلاندينات تأثيرات متعددة مبينة في الشكل التالي.



في منطقة الإلتهاب الحاد ينتج كل من PGI_2 وPGE_2 من الأوعية الدموية والنسج المحلية أما PGD_2 فيتحرر بشكل أساسي من خلايا ماست. تعمل كل هذه البروستاغلاندينات كموسعات وعائية وتعزز عمل الموسعات الوعائية الأخرى التي تعمل في الحالة الإلتهابية مثل الهيستامين والبراديكينين. يساهم الفعل الموسع الوعائي لهذه العوامل في حدوث الاحمرار في منطقة الإلتهاب و يزيد من تدفق الدم فيها. لا تعمل البروستاغلاندينات بنفسها لزيادة النفوذية الوعائية وإنما تعزز من فعل الهيستامين والبراديكينين. وكذلك لا تسبب حدوث الألم وإنما تعزز فعل

البراديكينين على الأعصاب الذي يزيد حساسيتها تجاه المحرضات الألمية. يعود الفعل المضاد للإلتهاب لـ NSAIDs إلى قدرتها على تثبيط فعل البروستاغلاندينات.

يسبب PGE_2 ارتفاع درجة حرارة الجسم وحدوث الحمى (pyrogenic). تعمل NSAIDs كخافض حرارة عن طريق تثبيط انتاج PGE_2.

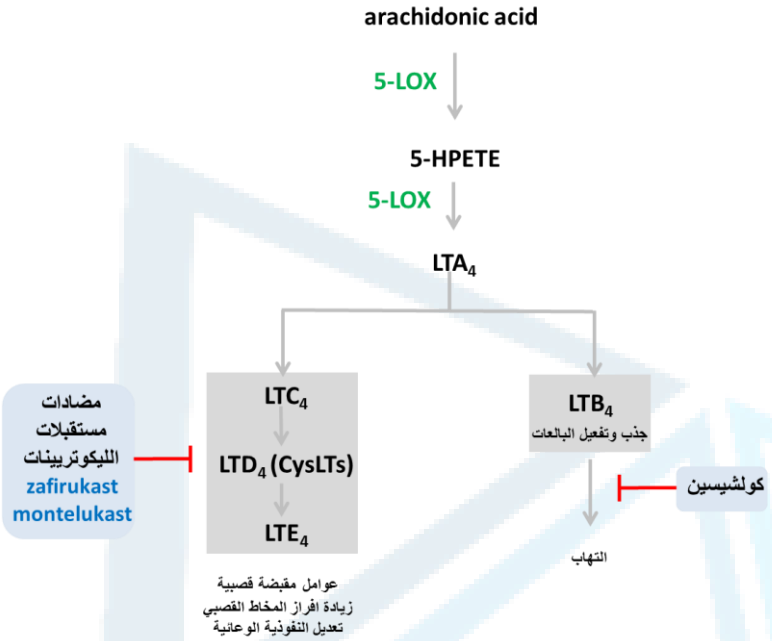
يزيد PGE_2 وPGI_2 من الرشح الكبيبي في الكلية من خلال فعلها الموسع للأوعية الكلوية وهي تزيد اطراح الماء والصوديوم (تقلل عود امتصاص الصوديوم وتقلل تأثيرات ADH)

تتضمن الاستعمالات السريرية للبروستاغلاندينات ما يلي:

- انهاء الحمل termination of pregnancy: مثل misoprostol (مضاهئ لـ PGE)
- تحريض الولادة induction of labour: مثل misoprostol و dinoprostone.
- لعلاج النزف بعد الولادة postpartum haemorrhage: مثل carboprost.
- للوقاية من القرحة المرافقة للعلاج بـ NSAIDs مثل misoprostol (تنقص افراز الحامض المعدي وتزيد انتاج البيكربونات والمخاط).
- لعلاج الزرق مفتوح الزاوية مثل latanoprost (مضاهئ لـ $PGF_{2\alpha}$) من خلال فعلها المرخي للعضلة الهدبية مما يزيد التدفق الصلبي العنبي داخل العين.
- لثبيط ارتصاص الصفيحات أثناء عملية التحال الدموي مثل epoprostenol (مضاهئ لـ PGI) وخاصة عندما لا يستطب استعمال الهيبارين.
- لعلاج ارتفاع الضغط في الشرايين الرئوية primary pulmonary hypertension مثل epoprostenol.

يتواجد أنزيم الليبوأوكسيجيناز في الرئتين والصفيحات الدموية وخلايا ماست وكريات الدم البيضاء.

ينتج LTB_4 بشكل أساسي في العدلات ويعمل على جذب وتفعيل البالعات وبالتالي حدوث الالتهاب.



تلعب الليكوتريينات LTC_4 وLTD_4 وLTE_4 دوراً مهماً في القصبات حيث تعمل هذه المواد كمقبضات قصبية قوية وتزيد من افراز المخاط. تستخدم مضادات هذه الليكوتريينات مثل zafirlukast وmontelukast حالياً لعلاج الربو.

الليبوكسينات هي مواد تعاكس فعل LTB_4 أي أنها تقدم اشارة التوقف للالتهاب 'stop signals'.

تهدف معالجة الالتهاب إلى اراحة الأعراض والحفاظ على وظيفة الأعضاء وابطاء أو ايقاف الأذية. تعتبر مضادات الإلتهاب اللاستيروئيدية من الأدوية الأكثر استخداماً حيث يوجد أكثر من 50 صنف في السوق العالمية وهي عبارة عن مركبات مختلفة البنية الكيميائية إلا أنها تمتلك تأثيرات متشابهة.

2. مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية NSAIDs:

آلية عمل NSAIDs:

تعمل هذه الأدوية على تثبيط أنزيمات COX وبالتالي تثبيط انتاج كل من البروستاغلاندينات والترومبوكسان. يتواجد COX-1 كما ذكرنا سابقاً في معظم أنواع الخلايا بما فيها الصفيحات وهو فعال بشكل تلقائي ومسؤول عن انتاج مواد ذات دورهام في تخثر الدم، حماية المخاطية المعدية، التنظيم الذاتي للتدفق الدموي الكلوي وتحريض الولادة. على عكس ذلك فإن COX-2 يعمل في الخلايا الالتهابية المتحرضة. ولذلك فإن COX-2 يعتبر مسؤولاً عن انتاج البروستاغلاندينات والترومبوكسان في حالات الالتهاب. يعود الفعل المضاد للالتهاب ل NSAIDs إلى تثبيط COX-2 أما تثبيط COX-1 فهو مسؤول عن الآثار الجانبية لهذه الأدوية. طورت أدوية عديدة لتحصر COX-2 فقط إلا أن تأثيرها بزيادة الأخطار القلبية الوعائية شكّل عقبة أمام استخدامها.

يعتقد أيضاً أن هذه الأدوية تعمل كمضادات التهاب من خلال تثبيط الانجذاب الكيميائي لكريات الدم البيض إلى منطقة الالتهاب وتقليل انتاج الانترلوكين IL-1 وتقليل انتاج الجذور الحرة وفوق الأكاسيد بالاضافة إلى التداخل مع الأحداث الخلوية المتواسطة بالكالسيوم.

وتضم:

مشتقات حمض الصفصاف: Aspirin، sodium salicylate و diflunisal

مشتقات حمض البروبيونيك: tiaprofenic acid، ketoprofen، flurbiprofen، naproxen، fenoprofen، ibuprofen، oxaprozin

مشتقات حمض الأسيتيك: sulindac، indomethacin، acemetacin، tolmiten، ketorolac nabumeton، diclofenac، etodolac

الفينامات: Mefenamic Acid , Meclofenamate

مجموعة oxicam: piroxicam, meloxicam,tenoxicam

مثبطات COX-2 الانتقائية (coxibs): celecoxib, etoricoxib

ومركبات أخرى مثل Nimesulide وphenylbutazone

التأثيرات الفارماكولوجية لـ NSAIDs:

- أولاً: التأثير الخافض للحرارة antipyretic effect:

يتم تنظيم حرارة الجسم من قبل مركزعصبي في الوطاء يوازن ما بين فقدان الحرارة وانتاجها في الجسم وإن أي خلل يصيب هذا التوازن يؤدي إلى ارتفاع حرارة الجسم. تعمل NSAIDs في حالة عدم التوازن على توظيف آليات خفض الحرارة (توسع أوعية الدم السطحية والتعرق) من أجل تنظيم حرارة الجسم ولا تؤثر على درجة حرارة الجسم الطبيعية ويتم ذلك عن طريق تثبيط انتاج البروستاغلاندينات في الوطاء (المحرضة بفعل البيروجينات الرافعة للحرارة).

- ثانياً: التأثير المضاد للالتهاب anti-inflammatory effect :

تنقص NSAIDs وتعاكس أعراض الاستجابة الالتهابية الناتجة عن تحرر البروستاغلاندينات والتي تتضمن توسع الأوعية والوذمة والألم وتقلل من حساسية الأوعية الدموية للبراديكينين والهيستامين وتؤثر في انتاج السيتوكينات من الخلايا التائية المساعدة.

- ثالثاً: التأثير المسكن للألم analgesic effect:

محيطياً: عن طريق تثبيط انتاج البروستاغلاندينات التي تزيد من حساسية المستقبلات الألمية للعوامل الالتهابية مثل البراديكينين ولذلك فهي تستخدم لعلاج آلام التهاب المفاصل، الألم العضلي، ألم الأسنان، الكسور والتواء المفاصل، عسر الطمث، ألم بعد الولادة والآلام التي تحدثها نقائل السرطان في العظام وجميع أنواع الآلام المترافقة مع الانتاج المحيطي للبروستاغلاندينات. تستخدم أيضاً لعلاج آلام بعد الجراحة بالمشاركة مع المورفينات ويمكن أن تخفض من الحاجة لاستخدام المورفينات بمقدار الثلث. وتفسر قدرة NSAIDs على تسكين الصداع من خلال تثبيط الفعل الموسع الوعائي للبروستاغلاندينات على الأوعية الدموية الدماغية.

على مستوى النخاع الشوكي: تنقص تحرر البروستاغلاندينات التي تسهل نقل سيالات الألم عبر الألياف الواردة إلى العقد الظهرية.

التأثيرات الجانبية الشائعة:

تتشارك معظم NSAIDs بالتأثيرات الجانبية نفسها بالاضافة إلى وجود تأثيرات جانبية أخرى خاصة بأدوية معينة وتتضمن هذه التأثيرات:

- تأثيرات معدية معوية gastrointestinal side effects: وتتضمن حدوث عدم ارتياح، سوء هضم، اسهال (أو امساك في بعض الحالات)، اقياء وغثيان وفي بعض الحالات نزف معدي وقرحة وتنتج التأثيرات بسبب تثبيط انتاج البروستاغلاندينات الحامية لمخاطية المعدة وتحدث سواء أعطي الدواء فموياً أو جهازياً (العلاج اعطاء misoprostol). يملك اندوميتاسين وبيروكسيكام وكيتورولاك أعلى تأثيرات جانبية مضمية
- تأثيرات قلبية: تسبب NSAIDs النوعية ل COX-2 (مثل celecoxib وparecoxib وetoricoxib) تأثيرات جانبية معدية أقل من NSAIDs التقليدية إلا أنها تزيد من خطر الاصابات القلبية الوعائية كالاحتشاء والسكتة. تدل الدراسات إلى أن ذلك يعود إلى حصر COX-2 في الأوعية الدموية (مما يقلل من انتاج البروستاسيكلين (PGI2) ويؤدي إلى زيادة في تكدس الصفيحات وتقلص الأوعية الدموية وبالتالي زيادة تشكل الخثرات وارتفاع ضغط الدم). (rofecoxib سحب من الأسواق في أيلول 2004 وvaldecoxib في نيسان 2005).
- التأثيرات الجانبية الكلوية: لا تؤثر NSAIDs على المرضى الأصحاء من ناحية الوظيفة الكلوية ولكنها تسبب فشل كلوي مؤقت (وذمة واحتباس صوديوم وفرط بوتاسيوم الدم) عند المرضى الحساسين كلوياً وهو قابل للعكس عند ايقاف الدواء. حيث أن حصر انتاج PGE_2 وPGI_2 المسؤولين عن المحافظة على التدفق الدموي الكلوي يؤدي إلى حدوث خلل في هذه الوظيفة (وخاصة تأثير PGE_2 الموسع للأوعية المعاوض والمعاكس لفعل النورادرينالين والأنجيوتنسين 2). يعتبر حديثي الولادة وكبار السن ومرضى القلب والكبد والكلية من أكثر المتأثرين بهذه التأثيرات الجانبية.

- تفاعلات جلدية skin reactions: يعتبر الطفح الجلدي من التأثيرات الجانبية المميزة للعلاج بـ NSAIDs وخاصة mefenamic acid (تكرار 10 . 15%) وsulindac (تكرار 5 . 10%) وتتضمن حدوث الحمامى erythema والشرى urticaria وتفاعلات تحسسية ضوئية.
- تأثيرات أخرى:

تأثيرات عصبية (صداع، طنين ودوار)

تأثيرات على نقي العظم (نادرة) (نقص صفيحات، نقص عدلات وفقر دم لاتنسجي)

تأثيرات في اطالة زمن النزف عن طريق تثبيط عمل الصفيحات

اضطرابات كبدية وخاصة بعد حدوث الفشل الكلوي.

حوالي 5% من المرضى قد يعانون من الربو (تحفيز استقلاب حمض الأراشيدي بواسطة LOX).

مضادات الاستطباب والتداخلات الدوائية:

- القرحة الهضمية والربو والاضطرابات النزفية.
- الثلث الأخير من الحمل بسبب خطورة تأخير الولادة وحدوث انسداد مبكر للقناة الشريانية عند الأجنة وارتفاع الضغط الرئوي عندهم وخطورة حدوث نزف عند الأجنة ونزف عند المرأة بعد الولادة
- القصور الكبدي والكلوي الشديد.
- تزداد التأثيرات الجانبية المعدية المعوية عند مشاركتها مع القشرانيات السكرية
- تعزز من فعالية مضادات التخثر عند مشاركتها معها وتزيح الوارفارين من مواقع ارتباطه مع البروتينات
- تقلل فعالية المدرات وخافضات ضغط الدم وقد تسبب أذية كلوية وفرط بوتاسيوم دم لدى مشاركتها مع الأدوية التي تعاكس عمل الأنجيوتنسين
- تقلل من اطراح الليتيوم
- لا يفيد مشاركة عدة أفراد من NSAIDs في تحسين الفعالية المضادة للالتهاب وإنما يزيد فقط من التأثيرات الجانبية

الأسبرين Aspirin (acetylsalicylic acid):

يعتبر الأسبرين من أوائل الأدوية المصنعة وهو دواء غير منحل إلا بشكله الملحي. يثبط COX بشكل غير انتقائي ويمنع تكدس الصفيحات بالتأثير المثبط غير العكوس على COX الصفيحات ويكون عمره النصفي كمضاد لتكدس الصفيحات من 8 . 10 أيام (وهو متوسط عمر الصفيحات). يتم في الأنسجة الأخرى تصنيع أنزيمات COX جديدة تنوب عن الأنزيمات المثبطة فيكون عمره النصفي لدى اعطائه بجرعات منتظمة 6 . 12 ساعة.

1. **الخصائص الفارماكولوجية والجرعات العلاجية:**

يستخدم الأسبرين لتسكين آلام الصداع والألم العضلي وآلام المفاصل ويخفض الحرارة العالية في الجسم بالجرعات المتوسطة ولكنه بنفس الوقت يزيد من استهلاك الأوكسجين ويزيد معدل الاستقلاب. يستخدم بالجرعات العالية لعلاج الحمى الرثوية والتهاب المفاصل الرثوي وأمراض المفاصل الالتهابية الأخرى.

يقلل الأسبرين من حدوث نوبات نقص التروية العابرة transient ischemic attack (TIA)، الذبحة غير المستقرة، وحالات الخثار المترافقة مع احتشاء العضلة القلبية والحالات الحاصلة بعد جراحة فتح مجرى جانبي للشريان التاجي coronary artery bypass grafting.

تدل الدراسات أن استخدام الأسبرين بالجرعات المنخفضة ولفترات طويلة يقلل من حدوث سرطان الكولون.

يعتبر الأسبرين قيد الدراسة لعلاج مرض الزهايمر والاسهال المحدث بالمعالجة الشعاعية.

الجرعة 1200 . 1500 مغ موزعة على ثلاث مرات يومياً وكمضاد لتكدس الصفيحات 81 . 325 مرة واحدة يومياً.

يعود الأسبرين إلى شكله غير المتشرد في المعدة (باعتباره حمض ضعيف) مما يسهل عبوره للطبقة المخاطية المعدية. يتحلمه بعد امتصاصه بواسطة أنزيم الأستراز الموجود في البلازما والنسج ليعطي حمض الصفصاف ذو الفعالية المضادة للالتهاب. يتأكسد 25% من الساليسيلات بعضها يرتبط ليعطي غلوكورونيد أو كبريتات والبعض الآخر يطرح من دون تغيير ويكون معدل الإطراح عالياً عندما يكون البول قلوياً.

2. **التأثيرات الجانبية:**

قد يسبب الأسبرين حدوث تأثيرات سمية موضعية وجهازية وبالعموم فهو يسبب التأثيرات الجانبية العامة ل NSAIDs المذكورة أعلاه بالإضافة إلى تأثيرات معينة خاصة به دون NSAIDs الأخرى:

- متلازمة راي *Reye's syndrome*:

اضطراب نادر عند الأطفال يتجلى بحدوث مرض دماغي كبدي بعد الإصابة بمرض فيروسي حاد ويسبب نسبة وفيات بمقدار 20. 40 %. وقد قل حدوث هذه المتلازمة نتيجة سحب الأسبرين من مجال طب الأطفال.

- يسبب فرط الجرعة حدوث طنين، تعب، نقص بالسمع، وأحياناً غثيان واقياء

3. **التداخلات الدوائية:**

يسبب الأسبرين ارتفاع خطير في فعالية الوارفارين لأنه يحل مكانه في بروتينات البلازما من جهة وبسبب تأثيره على الصفيحات من جهة أخرى. يتداخل الأسبرين أيضاً مع الأدوية التي تزيد من اطراح حمض البول (uricosuric agents) مثل probenecid و sulfinpyrazone ولذلك لا يعطى في مرض النقرس (ولأنه أيضاً وبجرعات منخفضة يقلل من افراز حمض البول).

الساليسيلات الأخرى غير الأستيلية (Nonacetylated Salicylates):

مثل magnesium choline salicylate و sodium salicylate و salicyl salicylate وتمتلك جميعها فعلاً مضاداً للالتهاب ولكنها أقل فعالية كمسكنات للألم وأقل قدرة على تثبيط COX وتثبيط تكدس الصفيحات ولذلك فتعتبر هي المفضلة لدى بعض المرضى كمرضى الربو والمرضى القابلين للنزف ومرضى الفشل الكلوي.

مثبطات COX-2 النوعية:

طورت هذه الأدوية كما ذكرنا سابقاً لتثبط انتاج البروستاغلاندينات بطريق COX-2 الالتهابي دون التأثير على فعل COX-1 في السبيل المعدي المعوي، الصفيحات أوالكلية. تمتلك هذه الأدوية تأثيراً مضاداً للالتهاب وخافض للحرارة ومسكن للألم كـ NSAIDs الأخرى ولا تؤثر بالجرعات العلاجية في انتاج الترومبوكسان وتكدس

الصفيحات وعلى العكس فهي تثبط انتاج البروستاسيكلين في البطانة الوعائية مما يزيد من خطر حدوث الخثرات القلبية الوعائية مما حد من استخدامها وأدى إلى سحب بعضها من الأسواق (rofecoxib and valdecoxib)

Celecoxib: يعتبر أكثر نوعية ل COX-2 بمقدار 20.10 مرة من COX-1. فعال مثل NSAIDs الأخرى في علاج التهاب المفاصل الرثوي والفصال العظمي. لا يسبب حدوث قرحة ولا يؤثر في تكدس الصفيحات. يتداخل مع الوارفارين. يسبب حدوث تفاعلات جلدية وخلل في الوظيفة الكلوية ووذمة وارتفاع ضغط مثل بقية أفراد NSAID. الجرعة 100.200 مغ مرتين يومياً.

Etoricoxib: يعتبر أكثر نوعية ل COX-2 بمقدار 10.100 مرة من COX-1 ويستقلب بأنزيمات P450 الكبدية وعمره النصفي حوالي 22 ساعة. يستخدم في علاج الفصال العظمي (60 mg once daily) و التهاب المفاصل الرثوي (90 mg once daily) والتهاب المفاصل الحاد الناتج عن النقرس (120 mg once daily) وآلام عسر الطمث.

Meloxicam: لا يمتلك هذا الدواء نفس نوعية الأدوية السابقة في حصر COX-2 ولكنه يحصر COX-2 بشكل مفضل عن COX-1 وخاصة بالجرعات العلاجية المنخفضة (7.5 مغ/ اليوم). يستعمل بشكل واسع لعلاج التهاب المفاصل والفصال العظمي ويحدث تأثيرات جانبية أقل من NSAIDs التقليدية.

مثبطات COX غير النوعية:

Diclofenac: تحدث القرحة المعدية بتكرار أقل لدى استعمال الديكلوفيناك ومشاركته مع الميزوبروستول يقلل من حدوثها (ولكن يسبب الاسهال) أو مع البانتوبرازول. عمره النصفي 1.1 ساعة ويعطى بجرعة 50.75 مع أربع

مرات يومياً. يعطى فموياً وحقناً عضلياً وعلى شكل تحاميل وجل موضعي وقطرات عينية 0.1% لتجنب حدوث الالتهابات العينية بعد جراحات زرع العدسات.

Diflunisal: يستخدم بجرعة 500 . 1000 مغ مقسمة على جرعتين لعلاج التهاب المفاصل ويستخدم في علاج الآلام المرافقة لسرطان العظام النقائلي وألم الجراحات السنية. يستخدم بشكل محلول زيتي فموي لعلاج الألم المصاحب للأذيات الفموية.

Etodolac: يحصر COX-2 أكثر من COX-1 ولكن بشكل خفيف ولذلك تعتبر تأثيراته الجانبية المعدية المعوية أقل من NSAIDs الأخرى. يعتبر مسكناً جيداً بعد جراحة فتح مجرى جانبي للشريان التاجي.

Flurbiprofen: يحصر COX بشكل غير نوعي وتبين تجريبياً أنه يحصر أيضاً انتاج العامل المنخر للورم TNF-α وأحادي أوكسيد الآزوت. يستعمل بجرعة 200-400 mg/d لعلاج التهاب المفاصل والفصال العظمي والنقرس والتهاب الفقرات التصلبي وبشكل حقني لعلاج ألم بعد الجراحة في الأذن والعنق والأنف. يستعمل كمستحضر عيني لمنع تقبض الحدقة أثناء الجراحات العينية.

Ibuprofen: عمره النصفي ساعتين ويعطى بجرعة قصوى 600 مغ أربع مرات يومياً ويستعمل لعلاج التهاب المفاصل وألم الأسنان وجراحة الأسنان ويستعمل عند المواليد الخدج لاغلاق القناة الشريانية المفتوحة (عيب خلقي) فموياً أو وريدياً. بالاضافة للتأثيرات الجانبية المعدية قد يسبب الايبوبروفين اندفاعات جلدية وحكة ودوار وطنين وصداع والتهاب سحايا غير جرثومي واحتباس سوائل. يعاكس الايبوبرفين الفعل المضاد لتكدس الصفيحات للأسبرين عند اعطائهما معاً ولذلك يجب الحذر لدى اعطائه للمرضى المعرضين للأخطار القلبية الوعائية.

Indomethacin: يحصر COX بشكل غير نوعي ويحصر PLA_2 وهجرة العدلات وتكاثر الخلايا البائية والتائية. يستخدم في حالات التهاب المفاصل والتهاب الفقرات التصلبي ولاغلاق القناة الشريانية المفتوحة عند المواليد الخدج. يستعمل بشكل محاليل عينية لعلاج التهاب الملتحمة والألم المصاحب لأذية القرنية وحقناً فوق الجافية لعلاج ألم الظهر المستمر حتى بعد الجراحة. تتضمن التأثيرات المعدية ألم بطني، اسهال ونزف وقد يحدث الصداع في 15 . 25% من المرضى مترافقاً مع دوار وتخليط واكتئاب. يعطى بجرعة 50 . 70 مع ثلاث مرات يومياً. يزيد البروبنسيد من عمره النصفي (4 . 5 ساعات) لأنه يقلل من تصفيته الكلوية والصفراوية.

Ketoprofen: يثبط COX والليبوأوكسيجيناز ويستعمل لعلاج آلام النقرس والتهاب المفاصل والفصال العظمي وعسر الطمث. يزيد البروبنسيد من عمره النصفي ويطيل زمن فعله ويعطى بجرعة 50 مع ثلاث مرات يومياً.

Ketorolac: يستعمل كمسكن ألم وليس كمضاد التهاب على الرغم أنه يمتلك نفس خصائص NSAIDs الأخرى. يستخدم بدلاً من المورفين لتسكين الآلام المتوسطة بعد الجراحة ويعطى حقناً عضلياً أو وريدياً وفموياً. ينقص من الحاجة لاستعمال المورفينات بمعدل 25 . 50% عند مشاركته معها. تأثيراته الجانبية مشابهة لـ NSAIDs الأخرى ولكن حدوث الفشل الكلوي عند استعماله أكثر شيوعاً. يوجد بشكل قطورات عينية.

Meclofenamate & Mefenamic Acid: من الأدوية قليلة الاستخدام حالياً.

Nabumetone: هو عبارة عن طليعة دواء يستقلب ليعطي مشتقات حمض الخل الفعالة ويستخدم لعلاج التهاب المفاصل الرثياني. عمره النصفي حوالي 24 ساعة. قد يسبب حدوث حساسية ضوئية عند بعض المرضى.

Naproxen: لعلاج التهاب المفاصل فموياً وموضعياً ويوجد منه مستحضرات عينية أيضاً.

Oxaprozin: عمره النصفي طويل جداً (50 . 60 ساعة) فعال لعلاج النقرس لأنه يسبب اطراح حمض البول أكثر من NSAIDs الأخرى.

Phenylbutazone: من الأدوية نادرة الاستخدام حالياً.

Piroxicam: عمره النصفي 57 ساعة لذلك يعطى مرة واحدة يومياً. يسبب حدوث اندفاعات جلدية ودوار وطنين وصداع ويسبب نزف معدي بمعدل 9 مرات أكثر من NSAIDs الأخرى.

Tenoxicam: مشابه للبيروكسيكام ولكن عمره النصفي أطول 72 ساعة.

Sulindac: هو عبارة عن طليعة دواء يستقلب ليعطي مواد فعالة تطرح مع الصفراء ويعاد امتصاصها من الأمعاء مما يجعل زمن فعله طويلاً (12 . 16 ساعة). بالاضافة إلى الاستعمالات السريرية ل NSAIDs الأخرى فهو يثبط نمو البوليبات المعوية وقد يمنع تطور سرطان الكولون والثدي والبروستات. بعض تأثيراته الجانبية الشديدة حدوث مرض جلدي نادر تتقشر فيه الطبقة الأولى من الجلد لتجعله عرضة لحدوث الالتهابات، نقص صفيحات وندرة محببات.

Tiaprofen: عمره النصفي قصير (1 . 2 ساعة).

Tolmetin: لا يستعمل كثيراً وعمره النصفي قصير (1 . 2 ساعة) ويعد فعالاً في علاج النقرس.

Azapropazone & Carprofen: عمرها النصفي 10 . 12 ساعة.

---

3. الباراسيتامول Paracetamol أو Acetaminophen:

يعتبر الدواء الأكثر شيوعاً كمسكن ألم وخافض حرارة (دون تأثير مخدر) non-narcotic analgesic-antipyretic agent (مكافئ للأسبرين في هذه التأثيرات) ويعود هذا التأثير إلى تثبيط انتاج البروستاغلاندينات في CNS وله تأثير ضعيف كمضاد للالتهاب ولكنه لايسبب التأثيرات الجانبية ل NSAIDs على الصفيحات والمعدة.

يعتقد أن الباراسيتامول وبعض الأدوية ذات الخصائص المشابهة مثل antipyrine يثبط (وبشكل نوعي) نوع من COX موجود بقوة في CNS وهو COX-3 ولا يزال هذا الاعتقاد قيد البحث.

يستخدم لتسكين آلام الصداع والألم العضلي وألم بعد الولادة وجميع الحالات التي يستخدم فيها الأسبرين كمسكن ألم ويفضل على الأسبرين عند المرضى المتحسسين على الأسبرين أو مرضى القرحة أو الربو أو الناعور وعند الأطفال.

الحرائك الدوائية:

يمتص الباراسيتامول بشكل جيد عند اعطائه فموياً ويبلغ ذروة تركيزه البلازمي بعد 30 . 60 دقيقة من اعطائه وعمره النصفي 2 . 4 ساعات ولا يتأثر بالوظيفة الكلوية في حين يتضاعف العمر النصفي في أمراض الكبد. يبطل مفعوله في الكبد حيث يتحول إلى غلوكورونيد أو كبريتات ويطرح حوالي 5% منه دون تغيير. تعتبر الجرعة القصوى عند البالغين 4 . 6 غ وتبدأ السمية الكبدية بعدها.

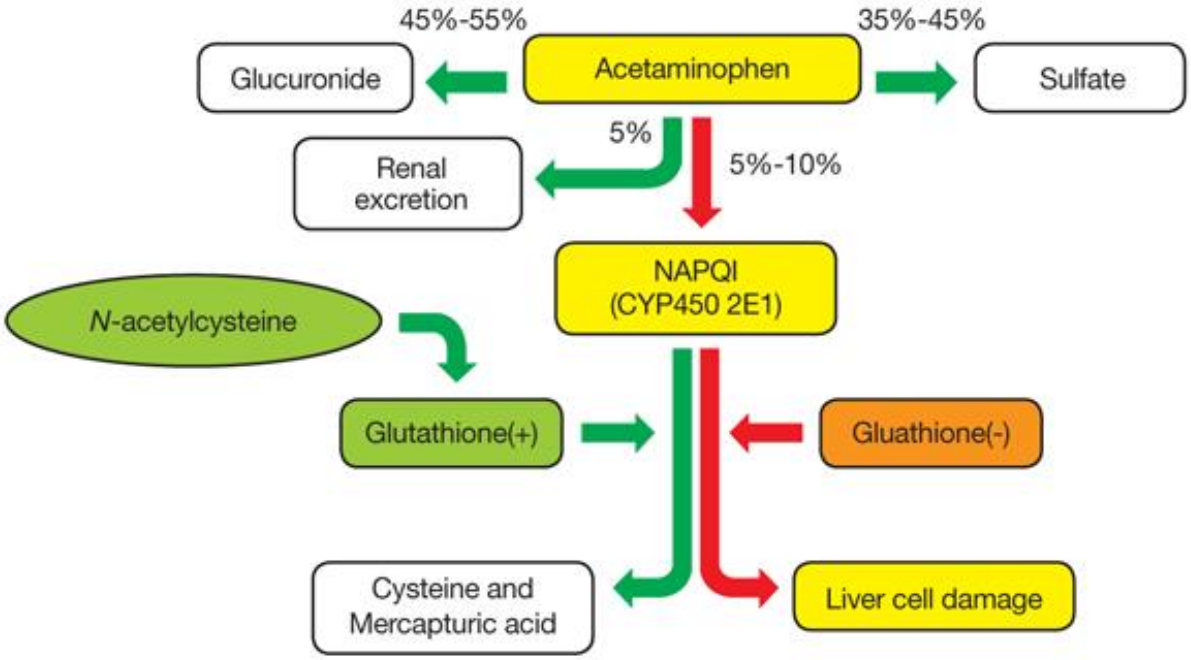
التأثيرات الجانبية:

قليلة بالجرعات العلاجية ولكن قد يحدث تفاعلات جلدية. من المحتمل أن يسبب التعاطي المستمر لجرعات عالية من الباراسيتامول إلى حدوث أذيات كلوية.

تسبب الجرعات السمية (10 . 15 غ) سمية كبدية قاتلة وذلك لأن الأنزيمات الكبدية التي تتواسط تحوله إلى غلوكورونيد تصبح مشبعة وتؤدي إلى استقلابه بأنزيمات الأكسدة. يتحول المستقلب السام -N-*acetyl*-p

benzoquinone إلى غلوكورونيد بالارتباط مع الغلوتاتيون ولكن عندما ينفذ الغلوتاتيون يتراكم المستقلب السام ويؤدي إلى تنخر في الخلايا الكبدية وكذلك في الأنابيب الكلوية.

تتضمن أعراض التسمم حدوث غثيان واقياء وألم بطني واسهال وتظهر السمية الكبدية بعد 24 .48 ساعة من تناول الدواء. يمكن انقاذ المريض مباشرة بعد تناول الدواء باستخدام الأدوية التي تزيد من الغلوتاتيون مثل acetylcysteine وريدياً أو methionine فموياً وتصبح هذه الأدوية عديمة الفائدة بعد 12 ساعة.

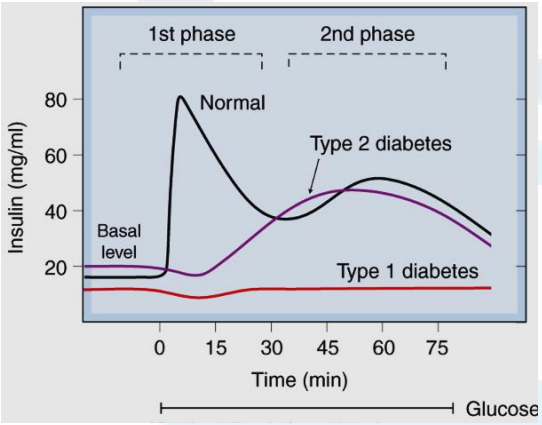


أدوية السكري

Antidiabetic Drugs

يعرف الداء السكري بأنه اضطراب استقلابي مزمن يتميز بمستويات غلوكوز دموية عالية حيث يكون مستوى الغلوكوز الدموي الصيامي ≥ 100 ملغ/دل (الخضاب السكري HbA1c ≥ 5.6%)

أنواع السكري:



- النمط الأول: ويتميز بحدوث تخرب في خلايا β ونقص مطلق أو شديد في الإنسولين ويبدأ حدوثه عند اي عمر ويقسم أيضاً بحسب السبب إلى مناعي أو مجهول السبب وتكون المعالجة بحقن الإنسولين للحفاظ على الحياة. قد يؤدي انقطاع حقن الإنسولين إلى حدوث الحماض الكيتوني السكري diabetic ketoacidosis (الناتج عن التحرر الزائد للأحماض الدسمة وتشكل تراكيز سمية من الأحماض الكيتونية) والذي قد يؤدي إلى الموت.
- النمط الثاني: تتميز بحدوث مقاومة في الأنسجة تجاه فعل الإنسولين ونقص نسبي في افراز الإنسولين وتختلف نسبة حدوث هذين العاملين بحسب الأفراد. يكون الإنسولين المفرز لدى هؤلاء المرضى غير كافٍ ليتغلب على مقاومة الأنسجة له مما يؤدي إلى ارتفاع سكر الدم والتأثير في استقلاب الشحوم مما يسبب زيادة في تراكيز الحموض الدسمة الحرة وثلاثيات الغليسيريد TG ونقص مستويات HDL. قد يطور 30.20% من مرضى النمط الثاني النمط السكري الأول أيضاً مما يستدعي المعالجة الكاملة بالإنسولين.

لا يحدث الحماض الكيتوني عادة لدى مرضى النمط الثاني إلا في حالات الشدة كالاصابة بالانتانات أو تناول بعض الأدوية التي تزيد من مقاومة الإنسولين كالستيروئيدات القشرية. قد يسبب عدم معالجة مرضى

النمط الثاني أو المعالجة غير الصحيحة حدوث التجفاف الذي قد يؤدي إلى حدوث ما يسمى السبات اللاكيتوني عالي التوتر hyperosmolar coma المهدد للحياة.

- النمط الثالث: ويصنف ضمنه حالات ارتفاع السكر نتيجة مجموعة من العوامل كاستئصال البنكرياس والتهاب البنكرياس وغيرها من الأمراض غير البنكرياسية والمعالجة الدوائية.
- النمط الرابع: السكري الحملي حيث تطور المشيمة والهرمونات مقاومة للإنسولين تبدو جلية في الثلث الثالث من الحمل.

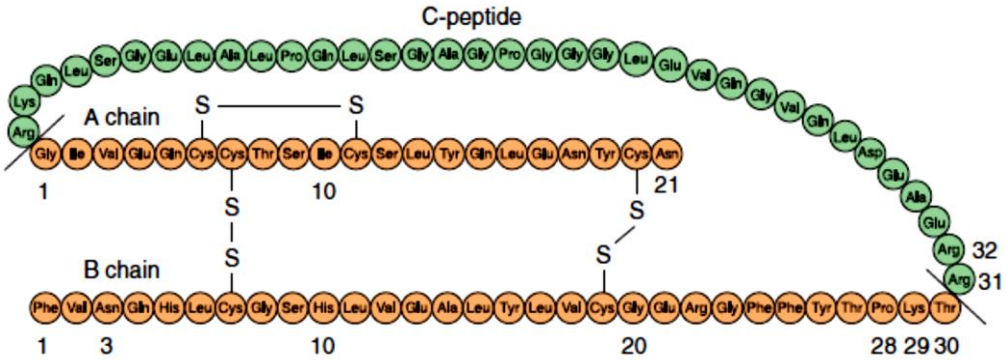
يتم تنظيم سكر الدم بواسطة هرمون الإنسولين المفرز من البنكرياس.

يحتوي البنكرياس حوالي مليون جزيرة من جزر لانغرهانس وتحتوي كل جزيرة على أربعة على الأقل من الخلايا المفرزة التالية:

- الخلايا A وتشكل 20% من كتلة الجزيرة وتفرز الغلوكاغون والبروغلوكاغون. يسمى الغلوكاغون بالعامل الرافع لسكر الدم hyperglycemic factor فهو يعاكس فعل الإنسولين ويحرض عملية هدم البروتينات في العضلات.
- الخلايا B وتشكل 75% من كتلة الجزيرة وتفرز الإنسولين والببتيد C والبروإنسولين والأميلين. يعتبر الإنسولين الهرمون المخزن والبنّاء في الجسم. ينظم الأميلين إفراز الإنسولين ويحرض عملية هدم الغليكوجين في العضلات كما وينظم الشهية ويؤخر الإفراغ المعوي.
- الخلايا D وتشكل 3 . 5 % من كتلة الجزيرة وتفرز السوماتوستاتين الذي يعتبر مثبطاً عاماً للخلايا المفرزة.
- الخلايا G وتشكل 1 % من كتلة الجزيرة وتفرز الغاسترين الذي يحرض عملية الهضم والإفراز.
- الخلايا F وتشكل 1 % من كتلة الجزيرة وتفرز عديد الببتيد البنكرياسي pancreatic polypeptide (PP) الذي يسهل عملية الهضم بآلية غير معروفة حتى الآن.

الإنسولين:

هو ببتيد مؤلف من 51 حمض أميني مرتبة في سلسلتين A و B مرتبطتين بجسر ثنائي الكبريت. يصطنع الإنسولين في الجسم بشكل طليعة الإنسولين التي تتعرض لعملية تحلل بروتيني لتعطي الإنسولين والببتيد C (غير معروف الوظيفة) ويختزن في حويصلات الخلايا B ليفرز مع الببتيد C بمقادير مولية متساوية بالإضافة إلى كميات قليلة من طليعة الإنسولين. تخزن حويصلات الخلايا B الإنسولين بشكل بللورات مؤلفة من ذرتي زنك و6 جزيئات انسولين.



إفراز الإنسولين:

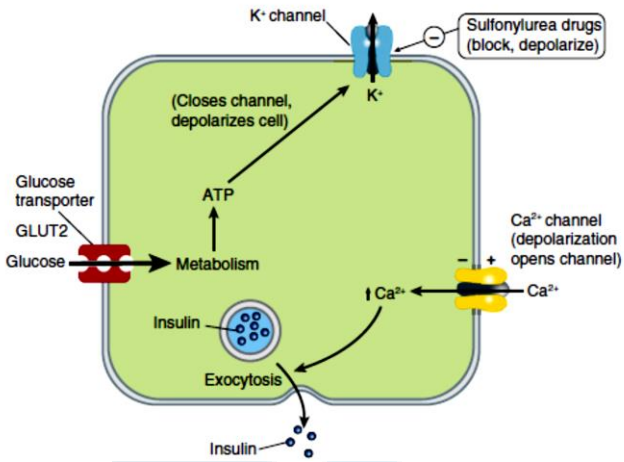
يعتبر سكر الدم (الغلوكوز) العامل الرئيسي المؤثر في اصطناع وتحرر الإنسولين حيث يتحرض إفراز الإنسولين استجابةً لتركيز سكر الدم الكلي وإلى معدل تغير سكر الدم. هناك عوامل أخرى تحرض إفراز الإنسولين مثل:

- الحموض الأمينية وخاصة الأرجينين واللوسين (التي تسبب استحداث الغلوكوز gluconeogenesis)
- الهرمونات مثل الببتيد الشبيه بالغلوكاغون GLP-1 والببتيد الموجه للإنسولين المعتمد على الغلوكوز glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) وهما من عائلة الانكريتينات incretins والغلوكاغون والكولسيستوكينين CCK والغاسترين.
- المستويات العالية من الحموض الدسمة
- الفعالية الودية على المستقبلات β والتنبيه المبهمي vagal stimulation.

مثبطات الافراز:

الإنسولين نفسه والليبتين leptin والسوماتوستاتين والفعالية الودية على المستقبلات α والتراكيز العالية المزمنة من الغلوكوز والتراكيز المنخفضة من الحموض الدسمة وبعض الأدوية كالديازوكسيد والفنتوئين والفينبلاستين والكولشيسين.

آلية الافراز:



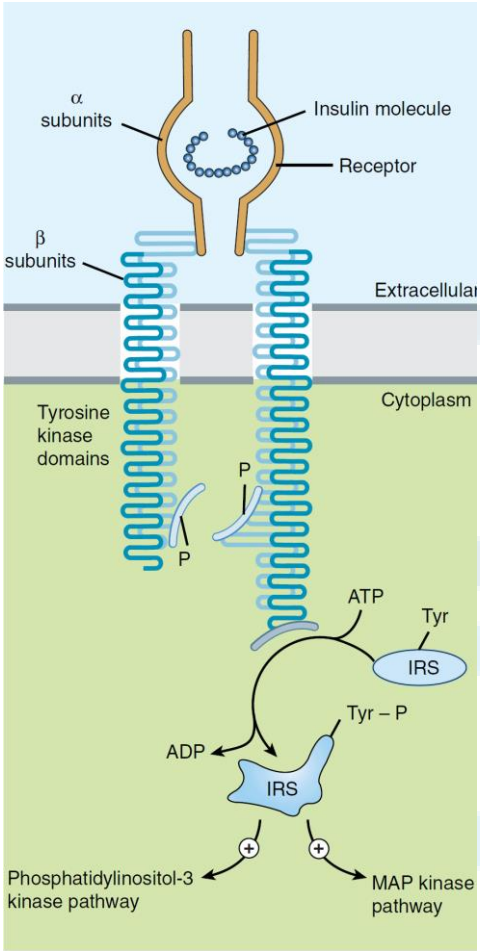
يؤدي ارتفاع تركيز الغلوكوز داخل خلايا β إلى ارتفاع مستويات ATP مما يؤدي إلى اغلاق قنوات البوتاسيوم المعتمدة على ATP مما يؤدي إلى ازالة استقطاب الخلية وفتح قنوات الكالسيوم المبوبة بالفولتاج وارتفاع تراكيز الكالسيوم داخل الخلوي وتحرر الإنسولين.

تخرب الإنسولين:

يتخرب 60% من الإنسولين في الكبد و35.40% في الكلية أما في المرضى المعالجين بالإنسولين يصبح العكس هو الصحيح. العمر النصفي للإنسولين الدوراني حوالي 3.5 دقائق.

تبلغ مستويات الإنسولين الأساسية غير المحرضة بالغلوكوز 5.15 ml/μU أو 30.90 بيكومول/ل أما خلال الوجبات فيبلغ التركيز 60.90 ml/μU أو 360.540 بيكومول/ل.

ارتباط الإنسولين بالمستقبلات والتأثيرات الفيزيولوجية:



يرتبط الإنسولين بمستقبلات نوعية من النوع المرتبط بالأنزيمات والتي تتواجد على سطح الخلايا الهدف (في الأنسجة المختلفة والكبد والعضلات والنسج الشحمية)، يتألف هذا المستقبل من تحت وحدتين α وتحت وحدتين β، بعد ارتباط الإنسولين بتحت الوحدات ألفا فإن ذلك يسبب تفعيل التيروزين كيناز الذي يقوم بالفسفرة الذاتية لتحت الوحدات بيتا وهذه بدورها تعمل على فسرة ما يسمى بركازة مستقبلات الإنسولين IRS, insulin receptor substrate وهذا يقود إلى مراحل لاحقة تسبب حدوث تأثيرات الأنسولين المتعددة والتي تتضمن:

- زيادة قبط الغلوكوز من قبل العضلات والنسج الشحمية عن طريق زيادة تموضع ناقلات الغلوكوز وخاصة GLUT4 إلى غشاء الخلية.
- زيادة فعالية الأنزيم المصنع للغليكوجين وزيادة تشكل الغليكوجين.
- زيادة اصطناع البروتينات
- تنشيط عوامل النسخ التي تحفز اصطناع DNA وتحفز النمو والانقسام.

تقلل بعض الأدوية كالكورتيزونات من ألفة هذه المستقبلات للإنسولين.

تسبب الفسفرة غير المضبوطة في مستقبل الإنسولين أو في ركيزة هذا المستقبل تطوير المقاومة للإنسولين أو انخفاض في التعبير عن مستقبلات الإنسولين.

يبين الجدول التالي توزع ناقلات الغلوكوز ووظائفها (للاطلاع):

الناقل	النسيج	الوظيفة
GLUT1	جميع الأنسجة وخاصة الكريات الحمر والدماغ	القبط الأساسي الغلوكوز، النقل عبر الحاجز الدماغي الدموي
GLUT2	خلايا β، الكبد والكلية والأمعاء	تنظيم تحرر الإنسولين
GLUT3	الدماغ والمشيمة	قبط الغلوكوز إلى الأعصاب والنسج الأخرى
GLUT4	العضلات والنسج الشحمية	قبط الغلوكوز المعتمد على الإنسولين
GLUT5	الأمعاء والكلية	امتصاص الفركتوز

تتضمن تأثيرات الإنسولين مايلي:

يحرض اختزان مصادر الطاقة (الغلوكوز والشحوم) في الأنسجة المختصة ويؤثر في نمو الخلايا والوظائف الاستقلابية للعديد من الأنسجة.

على الكبد:

- ينشط اختزان الغلوكوز على شكل غليكوجين وينشط الغلوكوكيناز الأنزيم المصنع للغليكوجين ويثبط تحلل الغليكوجين
- يثبط تحول الحموض الدسمة الحرة والحموض الأمينية إلى حموض كيتونية
- يثبط تحول الحموض الأمينية إلى غلوكوز
- يزيد من اصطناع triglyceride TG و very-low-density lipoprotein VLDL.

على العضلات:

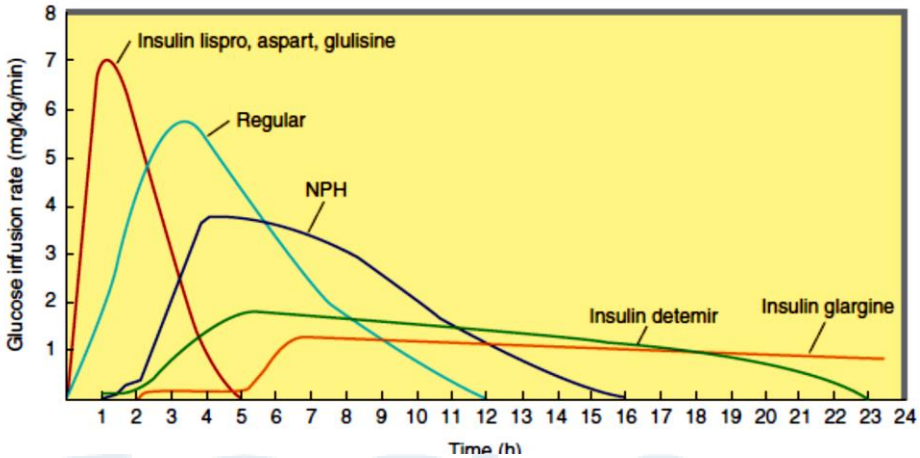
- زيادة اصطناع البروتينات عن طريق زيادة نقل الحموض الأمينية
- زيادة اصطناع الغليكوجين عن طريق زيادة نقل الغلوكوز وتنشيط الأنزيم المصنع للغليكوجين

على النسج الشحمية:

- زيادة تخزين TG عن طريق تنشيط الليبوبروتين ليباز وزيادة تموضع GLUT4 إلى سطح الخلايا.

أنواع مستحضرات الإنسولين:

يحضر الإنسولين بتقنية DNA المؤشب. تختلف مستحضرات الإنسولين المتوفرة بتسلسل الحموض الأمينية والتركيز والانحلالية وزمن الفعل وزمن بدء الفعل time of the onset and duration of the action وتتضمن:



أولاً: الإنسولين سريع الفعل Rapid-acting insulin:

وتضم insulin lispro و insulin aspart و insulin glulisine وهي تحاكي الإنسولين المفرز فيزيولوجياً خلال الوجبات prandial insulin بسبب سرعة بدء فعلها وقصر زمن وصولها إلى أعلى تأثير وتعطى مباشرة قبل الوجبات.

تحضر على شكل محاليل رائقة في PH معتدل وتضاف لها كميات من الزنك لتحسين الثباتية والعمر على الرف.

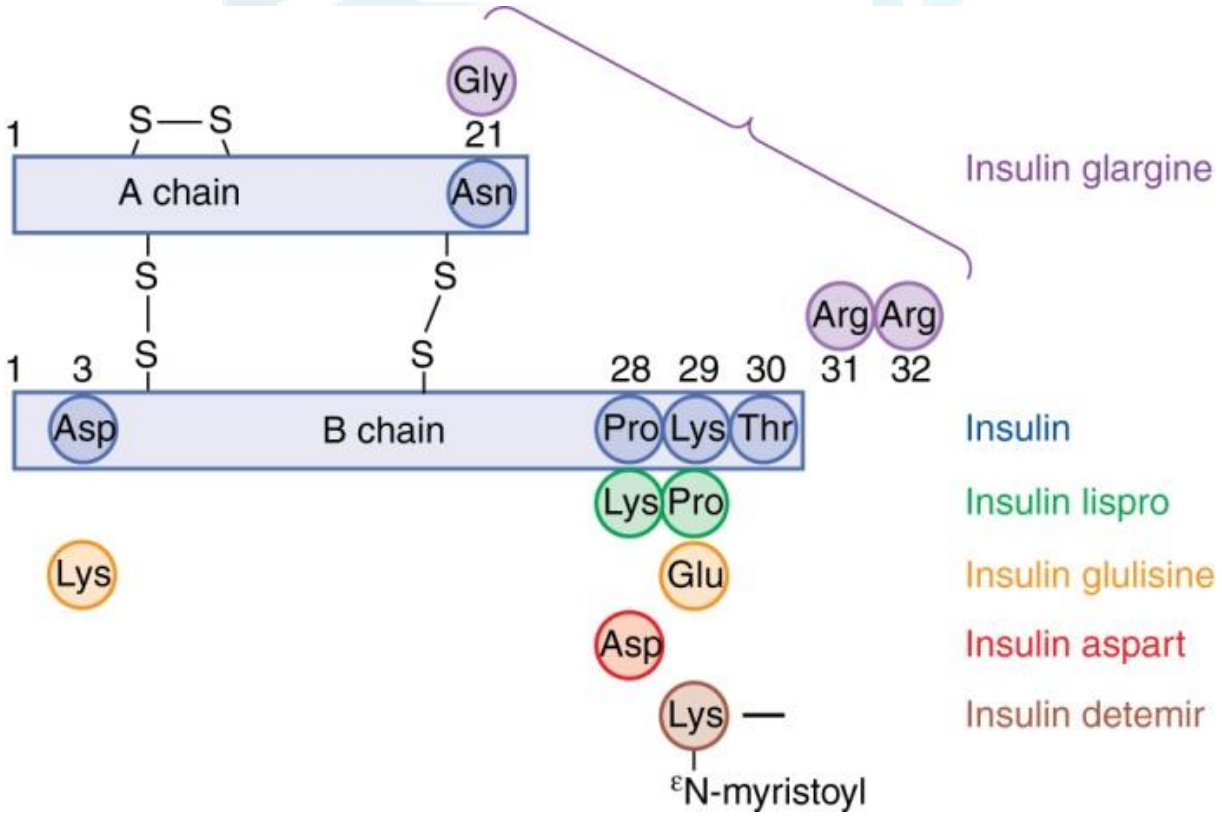
تمتص المستحضرات الثلاثة المذكورة بشكل متماثل (اختلاف حوالي 5%) و مدة فعلها من 4.5 ساعات.

يحضر insulin lispro بتقنية DNA المؤشب وهو يختلف عن الإنسولين الطبيعي باختلاف ترتيب حمضين أمينيين في السلسة B وهما البرولين والليزين (انتقل البرولين من الموقع 28 إلى الموقع 29 أما الليزين فانتقل من

الموقع 29 إلى الموقع 28) ولا يؤثر هذا الاختلاف بارتباط الإنسولين بمستقبلاته ولكنه يختلف عن الإنسولين الطبيعي بقدرته على الارتباط بنفسه ليشكل ديميرات ولتحسين الثباتية فهو يحضر بشكل هيكساميرات في الكريزول الحافظ. ينفصل المستحضر عند حقنه تحت الجلد بشكل سريع جداً إلى مونوميرات ويمتص بسرعة ويعتبر الزمن اللازم للوصول إلى أعلى تأثير ثابت بغض النظر عن الجرعة. (يبدأ الفعل خلال 15.5 دقيقة ويصل إلى ذروة التأثير خلال أقل من ساعة).

يحضر insulin aspart باستبدال البرولين في الموقع 28 بحمض الأسبارتيك المشحون سلباً مما يمنعه من تشكيل ديميرات. يشابه الليسبرو في امتصاصيته وفعاليته وبالمقارنة مع الإنسولين الطبيعي فهو يمتلك نفس الفعالية ونفس قدرة الارتباط بالمستقبلات.

يحضر insulin glulisine باستبدال الأسبارجين بالموقع B3 بالليزين والليزين في الموقع 29 بحمض الغلوتاميك مما يقلل من ارتباط الجزيئات مع بعضها ويشابه المستحضرين السابقين بالامتصاص والفعل.



ثانياً: الإنسولين قصير التأثير Short-acting insulin:

وهو الإنسولين النظامي Regular insulin المصنع بتقنية DNA المؤشب وهو مماثل تماماً للإنسولين البشري ويحضر بشكل منحل متبلور مع الزنك. يبدأ تأثيره خلال 30 دقيقة وتظهر ذروة التأثير بعد 2 . 3 ساعات من الحقن ويستمر الفعل لمدة 5 . 8 ساعات.

بعد تحضيره بالتراكيز العالية في الفيالات، يبدأ الإنسولين النظامي بالتجمع ليشكل ديميرات تتجمع بدورها حول شوارد الزنك لتشكل هيكساميرات ويسبب تجمع الإنسولين بهذه الطريقة تأخر بدء الفعل ويطيل زمن الوصول إلى ذروة الفعل.

بعد الحقن تحت الجلد، تكون الهيكساميرات ضخمة ليتم نقلها عبر البطانة الوعائية إلى الدم. عندما يبدأ مخزن الإنسولين بالانحلال في السائل الخلالي تتحول الهيكساميرات إلى ديميرات ومن ثم مونوميرات وتبدأ التراكيز بالانخفاض مما يسبب اختلاف معدلات الامتصاص بين الأشكال الثلاثة (25% اختلاف في الامتصاص).

عند اعطاء هذا الإنسولين مباشرة عند الوجبة فإن سكر الدم يرتفع بشكل أسرع من ارتفاع تراكيز الإنسولين مما يسبب ارتفاع سكر تالي للوجبة وزيادة خطر انخفاض سكر الدم بعد الوجبة (mismatching). لذلك يجب أن يحقن هذا الشكل 30 . 40 دقيقة قبل الوجبات.

يختلف زمن الفعل وزمن بدء الفعل والتأثير الأعظمي بحسب الجرعة مما يسبب اختلافاً في الحركية والديناميكية الدوائية بين كل من الجرعات المنخفضة والجرعات العالية لهذه المستحضرات وتعتبر هذه من سلبيات استخدام هذا المستحضر. ولكن الإنسولين النظامي سريع التأثير هو الشكل الوحيد الذي يعطى حقناً وريدياً (التمديد يسبب تحول الهيكساميرات بشكل مباشر إلى مونوميرات) وهذا مهم في حالات الحماض الكيتوني السكري وفي الحالات التي تتغير فيها الحاجة للإنسولين (بعد الجراحة وخلال الأخماج الحادة).

ثالثاً: الإنسولين متوسط الفعل والإنسولين طويل الفعل

Intermediate-acting and long-acting insulins:

1- neutral protamine Hagedorn NPH أو الإيزوفان

وهو إنسولين تم تأخير امتصاصه وبدء زمن فعله عن طريق ربطه بالبروتامين. بعد الحقن تحت الجلد تقوم أنزيمات الأنسجة بقطع البروتامين لتسمح بامتصاص الإنسولين. يبدأ فعله بعد 4.2 ساعات ويستمر من 12.4 ساعة ويمزج عادة مع الإنسولين النظامي أو مع الإنسولين سريع التأثير ويعطى من 4.2 مرات يومياً. يعتمد شكل الفعل action profile على الجرعة:

تملك الجرعات الصغيرة زمن فعل قصير وتحتاج زمن أقل للوصول إلى ذروة التأثير (التي تكون منخفضة) وبالعكس بالنسبة للجرعات العالية. يختلف الامتصاص بمعدل 50% بحسب الجرعة مما قلل من الاستخدام السريري لهذا المستحضر.

2. Insulin glargine:

إنسولين منحل طويل الفعل (لا يوجد ذروة تأثير وإنما يمتلك شكل هضبة). صنع باضافة جزيئتي أرجينين على النهاية الكربوكسيلية للسلسلة B واستبدال الأسبارجين في الموقع 21 بالغليسين في السلسة A مما جعله ينحل في الأوساط الحامضية ويترسب في PH الجسم الطبيعية. تتحرر جزيئات إنسولين مفردة من الخزان الكريستالي وتؤمن تراكيز منخفضة ولكن مستمرة من الإنسولين إلى الدوران. يبدأ فعله بعد 1 . 1.5 ساعة (بطيء) ويبلغ أقصى تأثير بعد 6.4 ساعات وتستمر الفعالية العظمى للمستحضر لمدة 24.11 ساعة أو أكثر. يعطى عادة مرة واحدة يومياً إلا عند الأشخاص الذين طوروا مقاومة للإنسولين فيمكن أن يعطى مرتين.

لا يمكن مزج glargine (الحمضي) مع أي مستحضر إنسوليني آخر.

3. Insulin detemir:

وهو المستحضر طويل التأثير الأحدث وطور عن طريق فصل التريونين الأخير في الموقع 30 في السلسة B واضافة حمض الميرستيك الدسم وقد سبب هذا التعديل اطالة في توافر الإنسولين في المستحضر الحقني من حيث تجمع الإنسولين مع نفسه في النسيج تحت الجلد والارتباط العكسي بالألبومين. يترافق استخدامه مع حدوث أقل

لنقص سكر الدمhypoglycemia بالمقارنة مع NPH ويبدأ فعله بعد 1 . 2 ساعة (حسب الجرعة) وزمن فعله أكثر من 12 ساعة ويعطى عادة مرتين يومياً.

4- Insulin degludec: أنسولين معدل بحيث يمتد تأثيره إلى 42 ساعة ويعطى حقناً تحت الجلد مرة واحدة يومياً. يشارك مع انسولين aspart ومع liraglutide

رابعاً: مزائج الإنسولين Mixtures of insulins:

يمزج عادة الإنسولين متوسط الفعل NPH مع المستحضرات السريعة التأثير (lispro، aspart، glulisine) بشكل مباشر قبل الاستخدام لأن المستحضر الممزوج غير ثابت لفترة طويلة. ولتحسين الثباتية طورت مستحضرات متوسطة التأثير من كل من lispro وaspart وهي: NPL: neutral protamine lispro وNPA: neutral protamine aspart ولها نفس زمن فعل NPH يمكن مزجها مسبقاً مع lispro وaspart في المستحضرات الجاهزة:

50% أو 75% NPL مع 50% أو 25% lispro

70% NPA مع 30% aspart

كما وتتواجد مستحضرات ممزوجة جاهزة من NPH 70% مع الإنسولين النظامي 30% ولكنها تمتلك جميع سلبيات استخدام NPH. لا يمزج detemir وglargine مع أي مستحضر آخر لا قبل الاستخدام ولا في المستحضرات الجاهزة.

يستخدم الإنسولين لعلاج مرضى النمط الأول وبعض مرضى النمط الثاني غير المستجيبين على خافضات سكر الدم الفموية وفي بعض الحالات الخاصة مثل:

- الحماض الكيتوني السكري وهي حالة مهددة للحياة وتتضمن الأعراض غثيان واقياء وألم بطني وتنفس عميق وبطيء وتغير في الحالة العقلية وارتفاع الغلوكوز والكيتونات في الدم والبول وانخفاض PH الدم الشرياني أقل من 7.3 ونقص البيكربونات أقل من 17.7 ميلي مول/ل. يعالج باعطاء الإنسولين النظامي بالتسريب الوريدي وتسريب السوائل.
- متلازمة ارتفاع السكر وارتفاع الضغط الأسمولي للدم Hyperosmolar hyperglycemic syndrome

التأثيرات غير المرغوبة الناتجة عن استخدام الإنسولين:

- انخفاض سكر الدم Hypoglycemia:

تتضمن الأعراض تسرع قلب وخفقان وتعرق وارتجاف واقياء وجوع وقد تتطور إلى اختلاجات وسبات في حال عدم المعالجة ويحدث ذلك نتيجة انخفاض حساسية أو غياب الاشارات العصبية التي تنبه إلى نقص السكر.

- الحثل الدهني lipodystrophy: يحدث في مكان الحقن ويتجلى بزيادة النسيج الشحمي مكان الحقن.

خافضات سكر الدم

وتستخدم لعلاج النمط الثاني من السكري وتضم:

أولاً: محرضات افراز الإنسولين Insulin Secretagogues:

1. مجموعة السلفونيل يوريا Sulfonylureas:

تحرض هذه الأدوية افراز الإنسولين الداخلي عن طريق الارتباط بمستقبلات خاصة مترافقة مع قنوات البوتاسيوم المعتمدة على ATP في غشاء الخلايا B مما يؤدي إلى اغلاق القناة ومنع شوارد البوتاسيوم من الخروج مما يؤدي إلى ازالة استقطاب الخلية. تسبب ازالة الاستقطاب تفعيل قنوات الكالسيوم المبوبة بالفولتاج وتدفق الكالسيوم وتحرر الإنسولين.

تعمل هذه الأدوية أيضاً على تقليل تراكيز الغلوكاجون المصلية بآلية غير محددة بالضبط.

وتقسم أدويتها إلى:

الجيل الأول ويضم Tolbutamide وChlorpropamide وTolazamide وقد قل استخدام هذه الأدوية.

يعتبر Tolbutamide الدواء الأكثر أماناً وخاصة لدى كبار السن ويمتلك زمن فعل 12.6 ساعة وهو أقل احداثاً لنقص سكر الدم hypoglycemia.

الجيل الثاني ويضم Glibenclamide (أو Glyburide) وGlipizide وgliclazide وGlimepiride.

Glyburide: (غلوستات) ويمتلك زمن فعل من 24.10 ساعة يستقلب 50% منه في الكبد ليعطي مركبات تمتلك فعالية بسيطة خافضة للسكر بينما يطرح الباقي بشكل غير متغير في البراز. يعطى بجرعة بدئية 2.5 مغ في اليوم

قد تصل إلى 5 . 10 مغ في اليوم تعطى لمرة واحدة في الصباح. أقوى بـ 150 مرة من التولبوتاميد ولذلك فهو أكثر احداثاً لنقص سكر الدم hypoglycemia. لا يستطب لدى مرضى الكبد ومرضى الفشل الكلوي.

Glipizide: عمره النصفي قصير من 2 . 4 ساعات. يعطى قبل الطعام بنصف ساعة لأن الطعام يؤخر من امتصاصه. يعطى بجرعة بدئية 5 مغ في اليوم قد تصل إلى 15 مغ في اليوم تعطى لمرة واحدة. عند الحاجة إلى جرعات أعلى تقسم الجرعة بحيث لا يعطى أكثر من 40 مغ في اليوم. يستقلب 90% منه في الكبد بينما يطرح الباقي بشكل غير متغير في البول. لا يستطب لدى مرضى الكبد ومرضى الفشل الكلوي.

Glimepiride: (أماراكس، غليماريل، أماريوم) زمن فعله طويل من 10 . 24 ساعة مما يجعله يعطى مرة واحدة يومياً (1 . 4 مغ). يستقلب كلياً في الكبد.

Gliclazide: (أداميكرون، دياميكرون، يونيكرون) الجرعة البدئية 40 . 80 مغ مع الفطور ويوجد منه أشكال معدلة التحرر 30 مغ.

التأثيرات الجانبية لمجموعة السلفونيل يوريا:

يسبب استخدامها أحياناً حدوث نقص سكر الدم hypoglycemia وخاصة أدوية الجيل الثاني ولكن بشكل أقل من الإنسولين بالإضافة إلى زيادة الوزن.

تزيد مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية والوارفارين وطارحات حمض البول (سلفين بيرازون) والكحول ومثبطات MAO وبعض المضادات الحيوية (السلفوناميدات، التريميتوبريم والكلورامفينيكول) ومضادات الفطور الايميدازولية من الفعل الخافض للسكر لأدوية السلفونيل يوريا وقد تؤدي إلى انخفاض شديد في سكر الدم.

أما حاصرات بيتا، حاصرات قنوات الكالسيوم، كوليسترامين، ديازوكسيد، المدرات التيازيدية، المحاكيات الودية على مستقبلات α، ريفامبين والايزونيازيد فتقلل من فعل هذه الأدوية. تقلل الستيروئيدات القشرية من حساسية الأنسجة للإنسولين وتزيد من تراكيز الغلوكوز الدموية بزيادة اصطناعه الجديد وتمنع استخدامه من قبل الأنسجة المحيطية.

2. مجموعة meglitinide:

Repaglinide: يعمل بآلية مشابهة لأدوية السلفونيل يوريا حيث يمتلك ثلاث مواقع ارتباط على قنوات البوتاسيوم اثنان منها مشتركة مع السلفونيل يوريا وواحدة مختلفة. يمتلك زمن بدء فعل سريع ويصل إلى ذروة تأثيره خلال ساعة من اعطائه ويستمر فعله من 4 . 7 ساعات. يستقلب بأنزيمات CYP3A4 الكبدية وعمره النصفي حوالي الساعة. وبسبب سرعة بدء فعله فهو يعطى للسيطرة على ارتفاع الغلوكوز التالي للوجبات حيث يعطى مباشرة قبل الطعام بجرعة 0.25 . 4 مغ وجرعة قصوى 16 مغ في اليوم. يزداد خطر حدوث انخفاض سكر الدم اذا تم الغاء الوجبة أو تأخيرها أو عند احتوائها كميات غير كافية من السكريات. يعطى بحذر لمرضى الكلية والكبد. يعطى لوحده أو بالمشاركة مع البيغوانيدات. ينقص التأثير الخافض للسكر مع أدوية مثل rifampicin، phenobarbital، phenytoin، carbamazepine التي تحرض الأنزيمات الكبدية ويزداد التأثير الخافض للسكر مع أدوية مثل erythromycin، clarithromycin، ketoconazole و fluconazole التي تثبط الأنزيمات الكبدية.

3. مشتقات د. فينيل ألانين:

Nateglinide: يحرض تحرر سريع جداً ومؤقت للإنسولين من خلايا بيتا عن طريق إغلاق قنوات البوتاسيوم الحساسة لATP. يعطى لوحده أو بالمشاركة مع الميتفورمين. يعطى مباشرة قبل الوجبة ويمتص خلال 20 دقيقة بعد الاعطاء الفموي ويبلغ ذروة تراكيزه خلال أقل من ساعة وزمن فعله 4 ساعات. يستقلب بأنزيمات CYP3A4 و CYP2C9 الكبدية وعمره النصفي حوالي الساعة. يعتبر الأقل احداثاً لحوادث نقص سكر الدم ويعتبر آمناً عند مرضى الكلية.

ثانياً: مركبات البيغو انيد Biguanides:

Metformin: ينقص غلوكوز الدم الصيامي والارتفاع التالي للوجبات حيث:

- يثبط الاصطناع الجديد للغلوكوز في الكبد والكلية
- ينبه قبط الغلوكوز من قبل العضلات المخططة والأنسجة الأخرى
- يبطىء امتصاص الغلوكوز من السبيل المعدي المعوي
- ينقص من التراكيز البلازمية للغلوكاجون.

عمره النصفي 1.5 . 3 ساعات ويطرح كلوياً دون استقلاب. يخرب الاستقلاب الكبدي لحمض اللبن. ينقص الميتفورمين من انتاج الإنسولين الداخلي عند المرضى المقاومين للإنسولين من خلال زيادة حساسية الأنسجة له ولا يسبب زيادة في الوزن كمركبات السلفونيل يوريا ولذلك يعتبر مفضلاً لدى مرضى النمط الثاني البدينين وقد يسبب قهم ويحرض نقصان الوزن. يقلل الميتفورمين من خطر الإصابة بالسكري عند الشباب البدينين ذوي الخطر العالي. يستخدم لخفض السكر بجرعة بدئية 500 مغ في اليوم قد تصل إلى 2.55 غ يومياً.

يستخدم أيضاً لعلاج العقم عند النساء المصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات PCO والمترافق مع حدوث مقاومة للإنسولين.

ت.ج: غثيان واسهال، حماض لبني عند مرضى الكلية والكبد والكحوليين.

ثالثاً: مجموعة الغليتازون أو Thiazolidinediones:

وتضم Rosiglitazone و Pioglitazone

تزيد هذه الأدوية من حساسية النسج للإنسولين عن طريق زيادة حساسية مستقبلات PPAR-γ peroxisome proliferator-activated receptor gamma التي تنظم انتساخ الجينات المشفرة للبروتينات المسؤولة عن استقلاب الدسم والبروتينات. وهي تزيد من قبط الغلوكوز من قبل العضلات والنسج الشحمية (عن طريق زيادة GLUT4). تثبط أيضاً الاصطناع الكبدي الجديد للغلوكوز ولها تأثير على استقلاب الدسم وتوزع الشحوم في الجسم.

تستخدم هذه الأدوية لوحدها أو مع خافضات سكر الدم الفموية الأخرى كالميتفورمين وهي تقلل من حدوث السكري عند المرضى ذوي الخطر العالي.

لا تسبب حدوث نقص سكر الدم عندما تعطى لوحدها. ومن ت .ج لاستخدامها حدوث احتباس للسوائل وفقر دم ووذمة وقد تزيد من خطر حدوث فشل القلب وتتعرض النساء المعالجات بالغليتازونات لخطر أكبر لحدوث كسور في العظام.

ينشط البيوغليتازون أنزيمات Cyp450 وخاصة الايزوفورم 3A4 فيقلل بذلك من تراكيز الأدوية المستقلبة بهذه الأنزيمات مثل موانع الحمل الفموية والسيكلوسبورينات.

هناك دواء Saroglitazar من مجموعة الغليتاراز المشابهة لمجموعة الغليتازون يفعل كل من PPARα و PPARγ يخفض الشحوم أيضاً وأقل احداثاً للوذمة.

رابعاً: مثبطات ألفا غلوكوزيداز α-Glucosidase Inhibitors:

وتضم Acarbose وmiglitol (أقوى بـ 6 مرات من Acarbose) وVoglibose وتعمل هذه الأدوية على مستوى الأمعاء لتثبيط أنزيم ألفا غلوكوزيداز المسؤول عن انقلاب عديدات السكاريد والنشاء والأوليغوسكاريد إلى وحيدات سكاريد منتقلة إلى مجرى الدم وبسبب ابطاء الامتصاص يقل ارتفاع سكر الدم بعد الوجبات. لا تمتلك تأثيراً على سكر الدم الصيامي. تستخدم لوحدها أو مع خافضات سكر الدم الفموية الأخرى وتؤخذ مباشرة قبل الوجبات وتقلل من خطر الاصابة بالسكري عند مرضى الخطورة العالية وتقلل كذلك من أخطار الأمراض القلبية الوعائية وارتفاع ضغط الدم.

ت.ج: تطبل بطن، اسهال، وألم بطني بسبب زيادة عملية تخمر الكربوهيدرات غير الممتصة من قبل البكتيريا في الكولون. عند حدوث نقص سكر الدم يعالج المريض باعطاء الدكستروز (سكر أحادي) وليس السكاروز.

خامساً: Pramlintide:

وهو مضاهئ صنعي حقني للأميلين المنتج من البنكرياس ويستعمل قبل الوجبات لخفض سكر الدم عند مرضى النمطين الأول والثاني. يساهم الأميلين في تنظيم السكر من خلال تثبيط تحرر الغلوكاجون وابطاء الافراغ المعوي وانقاص الشهية. يمتص بسرعة بعد حقنه تحت الجلد ويمتلك زمن فعل قصير. يجب تخفيض جرعة الإنسولين سريع التأثير عندما يستعمل بالمشاركة معها. يمكن أن يسبب نقص في سكر الدم واضطرابات معدية معوية.

سادساً: شادات مستقبلات GLP-1:

ينتمي glucagon-like polypeptide-1 (GLP-1) إلى عائلة الانكريتينات المفرزة من الخلايا الغدية في البطانة المعوية بالاستجابة للطعام. تزيد الانكريتينات من تحرر الإنسولين المحرض بالغلوكوز وتؤخر الافراغ المعدي وتثبط تحرر الغلوكاجون وتنقص الشهية. يقل تحرر GLP-1 بعد الوجبات عند مرضى النمط الثاني.

Exenatide وLiraglutide وLixisenatide وAlbiglutide وSemaglutide مضاهئات صنعية لـ GLP-1 تعطى حقناً تحت الجلد لمرضى النمط الثاني المعالجين بالميتفورمين أو الميتفورمين مع السلفونيل يوريا الذين لم يضبط السكر لديهم بالشكل المطلوب. ت.ج: فقدان الوزن ربما بسبب التأثيرات المعدية المعوية (اسهال واقياء) وإنقاص الشهية. وقد تسبب نقصان سكر الدم عند مشاركتها مع السلفونيل يوريا. قد تؤدي في حالات نادرة إلى حدوث التهاب بنكرياس تنخري مميت.

سابعاً: مثبطات دي ببتيديل ببيبتيداز 4 (DPP-4 Inhibitors):

Sitagliptin و saxagliptin و linagliptin وGemigliptin وGosogliptin: تثبط هذه الأدوية DPP-4 المخرب للانكريتينات وتزيد من تراكيز GLP-1 وGIP الدموية مما يزيد من تحرر الإنسولين وينقص من الغلوكاجون. تؤخر هذه الأدوية أيضاً الافراغ المعوي وتقلل الشهية. تعطى لعلاج النمط الثاني لوحدها أو بالمشاركة مع الأدوية الأخرى الخافضة للسكر. تزيد هذه الأدوية من خطر الاصابة بانتانات الطرق التنفسية والانتانات البولية.

ثامناً: الراتنجات الرابطة للحموض الصفراوية Bile Acid Sequestrants:

Colesevelam: لم تعرف بالضبط الآلية الخافضة للسكر لهذا الدواء ولكن يعرف بتأثيره على استقلاب الكوليسترول والغلوكوز. يعطى فموياً مرة أو مرتين يومياً. تتضمن التأثيرات الجانبية حدوث تطبل بطن وسوء هضم وامساك. يثبط هذا الدواء امتصاص العديد من الأدوية كالفيتامينات المنحلة بالدسم والغليبوريد والليفوتيروكسين ومانعات الحمل الفموية. لا يعطى للمرضى الذين يعانون من ارتفاع TG أو الذين عانوا من التهاب البنكرياس أو اضطرابات معدية معوية.

تاسعاً: مثبطات SGLT 2 (Gliflozins)

Dapagliflozin و Canagliflozin و Empagliflozin و Ertagliflozin و Ipragliflozin

تحصر هذه الأدوية نواقل اعادة امتصاص صوديوم غلوكوز المشتركة في الأنبوب الكلوي الداني مما يؤدي إلى زيادة اطراح الغلوكوز وحدوث بيلة سكرية. تستخدم لتدبير السكري من النمط الثاني.

تمتلك إضافة إلى تأثيراتها الخافضة للسكر تأثيرات أخرى تتضمن:

- إنقاص الوزن وحجم البلاسما
- إنقاص الخطورة القلبية الوعائية
- زيادة الفعالية الإدرارية
- تحسين الوظيفة الكلوية
- تنظيم الاستقلاب القلبي
- الحفاظ على صحة الأوعية الدموية

قد يترافق استخدام هذه الأدوية مع حدوث انتانات بولية ومهبلية.