موسعات الأوعية Vasodilators

مضادات الذبحة الصدرية Antianginal Drugs

مقدمة:

الذبحة الصدرية أو خناق الصدر عبارة عن ألم صدري مميز ناجم عن عدم كفاية الجريان الدموي الإكليلي لمواجهة متطلبات العضلة القلبية من الأكسجين. إن عدم التوازن بين الوارد والمطلوب من الأكسجين يمكن أن يكون ناتجاً عن تشنج العضلات الملساء الوعائية أو انسداد الأوعية الإكليلية بصفيحة عصيدية.

يتميز خناق الصدر بألم صدري شديد ضاغط وفاجئ يتوضع خلف القص ويتشعع أو يمتد إلى الذراع الأيسر وقد يمتد إلى الكتفين أو الرقبة كما قد يشعر الإنسان بأعراض عسر الهضم.

توجد ثلاثة أنواع من الذبحة الصدرية:

1. الذبحة الصدرية المستقرة Stable angina

وهي من أكثر أنواع الذبحة الصدرية شيوعاً، وتحدث عندما يتعرض القلب لمجهود كبير ويستطيع الشخص مع هذا النوع من الذبحة الصدرية التنبؤ بمقدماتها بعد المرور بنوبات متكررة منها. تزول الآلام بعد بضع دقائق بعد نيل قسط من الراحة أو بأخذ الدواء الموصوف للمريض.

من أهم أسبابها كما ذكرنا المجهود البدني إذ أن الشرايين التي تعرضت للضيق بسبب الترسبات تسمح بمرور الدم للقلب عندما تكون الحاجة للأكسجين قليلة مثل نشاط الجلوس عند الأنسان ولكن مع بذل جهد عضلي مثل صعود السلالم فإن القلب يعمل بشكل أكثر ويحتاج المزيد من الأكسجين. بالإضافة إلى الضغوط النفسية والوجبات الدسمة والتدخين والتعرض لدرجات حرارة مرتفعة أو منخفضة.

2. الذبحة الصدرية غير المستقرة Unstable angina

وهنا تكون الذبحة الصدرية نوعاً ما خطيرة للغاية وتحتاج إلى علاج طارئ وعلامة على حدوث الأزمة القلبية في القريب. وهي على خلاف الذبحة الصدرية المستقرة لا يصاحبها نوبات روتينية متكررة وقد تحدث بشكل فجائي بدون مقدمات وبدون بذل نشاط بدني كبير، وتعود بشكل أساسي إلى الجلطات الدموية التي تسد الشريان بشكل جزئي أو كامل وإذا حدثت فتحة في الترسبات الدهنية فإنها تسمح للجلطات الدموية بالتكون وبالتالي مزيد من الانسداد. لا تزول الأعراض بأخذ قسط من الراحة أو بالدواء.

3. الذبحة الصدرية المتغيرة Variant angina

وتسمى أيضاً خناق برنزميتال وهي نادرة الحدوث بنسبة 2% وبشكل أساسي عند صغار السن، وهي تنتج عن تشنج إكليلي تلقائي أي لا إرادي إما أثناء الجهد أو الراحة أكثر من كونها ناجمة عن زيادة حاجة العضلة القلبية للأكسجين. إذ يؤدي الانقباض اللاإرادي في الشريان التاجي إلى ضيق جدار الشرايين وتصلبها وبطء التدفق الدموي او وقوفه كلياً محدثاً أعراض الذبحة. ومن أهم الأسباب التي تؤدي إلى تشنج الشرايين نذكر التعرض للبرد، الضغط النفسي، التدخين وبعض الأدوية. تزول أعراض هذا النوع من الذبحة الصدرية بمجرد تناول الدواء.

هناك العديد من الأدوية الفعالة في علاج خناق الصدر لعل أهمها على الإطلاق هو ما يسمى بموسعات الأوعية فما هي موسعات الأوعية؟

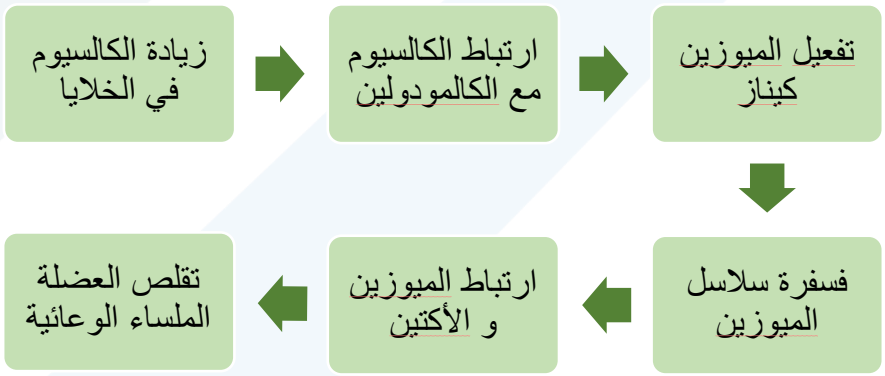
موسعات الأوعية:

موسعات الأوعية عبارة عن أدوية تزيد من لمعة الأوعية الدموية عن طريق إرخاء العضلات الملساء المكونة لجدران هذه الأوعية مؤدية بذلك إلى تحسين جريان الدم مع خفض المقاومة الوعائية وبالتالي خفض الدم.

لذلك فإن من أهم استطبابات هذه الأدوية علاج ارتفاع ضغط الدم وقصور القلب الاحتقاني بالإضافة إلى موضوع محاضرتنا وهو علاج الذبحة الصدرية. تؤثر هذه الأدوية إما بشكل مباشر على العضلات الملساء المشكلة للأوعية الدموية أو عن طريق تثبيط مادة مقبضة للأوعية. وهي تصنف بحسب مكان تأثيرها إلى:

1. موسعات تؤثر بشكل خاص على الشرايين والشرينات: مثل الهيدرالازين زالديهيدرالازين، المينوكسيديل واليازوكسيد بالإضافة إلى حاصرات قنوات الكالسيوم
2. موسعات تؤثر على الشرايين و/أو الأوردة : مثل مركبات النتترات والنتريت العضوية، نتروبروسيد الصوديوم، المولسيدومين.

قبل التطرق إلى موسعات الأوعية هذه بالتفصيل لا بد من التذكير بآلية تقلص العضلات الملساء الوعائية الموضحة في الشكل التالي:



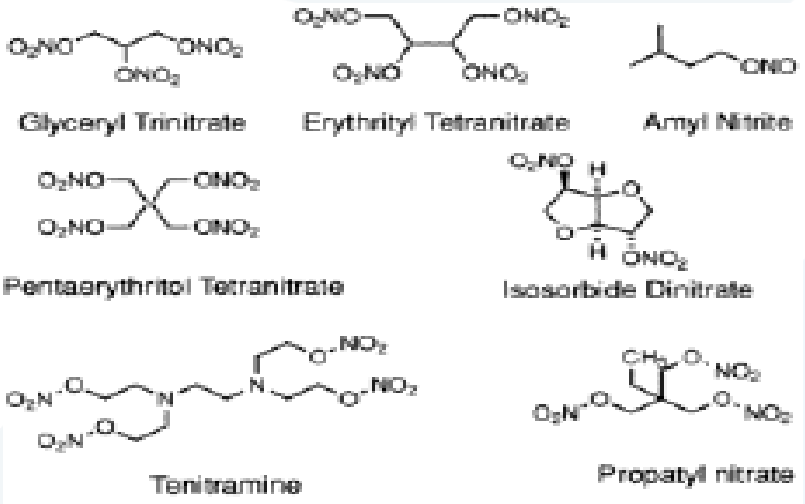
وبالتالي لمعاكسة هذا التقلص والحصول على ارتخاء في العضلات الملساء يمكن معاكسة واحد أو أكثر من هذه المراحل.

مركبات النترات والنتريت العضوية:

تعتبر هذه المركبات استرات لأغوال بسيطة أو متعددة مع حمض النتريك أو النتروزو، تختلف هذه المركبات عن بعضها من حيث قابليتها للتطاير وهي صفة تعود إلى حبها للدسم فعلى سبيل المثال يكون الإيزوسوربيد دي نترات صلباً بحرارة الغرفة في حين يكون النتروغليسيرين طياراً بشكل معتدل أما الأميل نتريت فيكون طياراً بشكل شديد. هذه القابلية للتطاير تجعل من الصعب وضعها في أشكال صيدلانية دون حدوث ضياع فيها. فضلاً عن ذلك فإنها تكون حساسة للرطوبة نتيجة احتوائها على رابطة استرية مما يجعل من الضروري حفظها بشكل جيد بعيداً عن الرطوبة لتجنب حلمهة هذه الرابطة وبالتالي تجنب انخفاض الفعالية.

بالمقابل تعطي المجموعة الاسترية هذه المركبات خصائص محبة للدسم جيدة تؤمن لها سرعة امتصاص جيدة تفيد بإعطائها في الحالات الإسعافية بشكل حبوب تحت اللسان أو بشكل لصاقات جلدية.

وأخيراً فإن هذه المركبات ذات خصائص قابلة للانفجار وبالتالي لا بد من تحضيرها بشكل غير مركز وتمديدها بكميات كبيرة من السواغات المناسبة عند تحضير الأشكال الصيدلانية.



آلية التأثير:

تقوم هذه المركبات بإرخاء العضلات الملساء الوعائية عن طريق تحولها داخل الخلية وذلك بواسطة أنزيم الألدهيد ديهيدروجيناز وبوجود وسيط من نتروزوتيول إلى شوارد النتريت ومن ثم إلى أكسيد النتريك NO الذي يعمل بدوره على تفعيل خميرة الغوانيل سيكلاز وبالتالي زيادة محتوى الخلايا من ال GMP الحلقي. هذه الزيادة تؤدي إلى تفعيل أنزيم الفوسفاتاز الذي يقوم بنزع الفوسفور عن سلاسل الميوزين الخفيفة مؤدياً بذلك إلى ارتخاء العضلات الملساء.

- هذا وقد تم التأكيد على دور مجموعات التيول الحرة في تحرر أكسيد النتريك من خلال إجراء بعض التجارب في الزجاج حيث لوحظ زيادة فعالية النتروغليسيرين كموسع للأوعية في حال إعطاء مركبات الكاربوسيستئين قبل المعالجة به وبنفس الطريقة لوحظ انخفاض في فعالية النتروغليسيرين عند مشاركته مع أدوية مستهلكة لمجموعات السلفوهيدريل.

الحرائك الدوائية:

مما هو جدير بالذكر أن عدد مجموعات النترو الموجودة في صيغة المركبات السابقة لا تؤثر على درجة الفعالية إنما على الخصائص الفيزيوكيميائية للمركبات وبالتالي على الحرائك الدوائية خاصة نقطة بداية التأثير ومدة التأثير. فعلى سبيل المثال يتميز الأميل نتريت بنقطة بداية تأثير سريعة جداً (15-30) ثانية ومدة تأثير قصيرة جداً(حوالي الدقيقة فقط)، في حين يبدأ تأثير النتروغليسيرين بعد2-3 دقائق ويستمر لمدة نصف ساعة حيث تكون مستقلباته غير فعالة، وأخيراً تكون نقطة بداية تأثير الإيزوسروربيد دي نترات بعد 3-15 دقيقة وتستمر لمدة ساعتين وهي أطول من مدة النتروغليسيرين نتيجة امتلاكه لمستقلبات فعالة إذ أنه يستقلب معطياً الايزوسوربيد مونونترات ذو الفعالية الموسعة للأوعية

ظاهرة التحمل:

يؤدي الاستخدام المطول لمركبات النترات والنتريت العضوية (خاصة عن طريق التسريب الوريدي والأشكال مديدة التحرر واللصاقات) إلى تطوير ظاهرة التحمل التي تتجلى بانخفاض في الفعالية الموسعة للأوعية لهذه المركبات والحاجة إلى زيادة الجرعة للحصول على نفس التأثيرات المرغوبة نتيجة لانخفاض حساسية الأوعية لها.

إحدى الآليات المقترحة لتطوير هذه الظاهرة هو استهلاك مجموعات السلفوهيدريل الضرورية لتحرير مجموعة أكسيد النتريك من الدواء، يمكن التغلب عليها بالمباعدة بين الجرعات الدوائية للمحافظة على حساسية الأوعية للدواء. تتراوح هذه الفترات عادة بين6-8 ساعات وعادة أثناء الليل حيث ينقص مجهود القلب أثناء الليل فمثلا تطبق لصاقات النتروغليسيرين لمدة 12 ساعة وترفع لمدة 12 ساعة.

النتروغليسيرين:

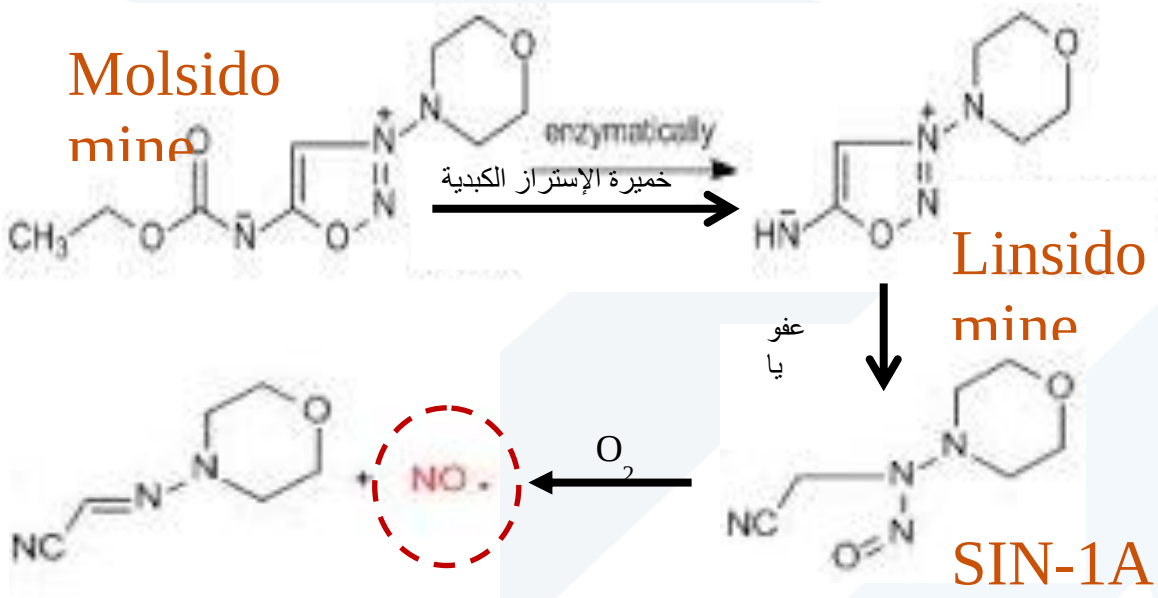
عند الإعطاء الفموي للنتروغليسيرين فإنه يستقلب 60-70% منه أثناء المرور الأولي في الكبد. يمكن إعطائه أيضاً بشكل تسريب وريدي مستمر ولكن مشكلته هو ادمصاصه وامتصاصه من قبل أكياس السيروم وأنابيب التسريب الوريدي وخاصة تلك المصنوعة من مادة ال PVC، مما يؤدي إلى حدوث انخفاض في الجرعة الواصلة للمريض. يمكن تجنب ذلك بإضافة مواد تنافس النتروغليسيرين على الامتصاص على الأكياس أو بتقدير الضياع من الجرعة وإضافة كمية زائدة من المادة الدوائية كافية لإشباع مواقع الامتصاص.

يكون النتروغليسيرين حساساً للضوء وبالتالي ينصح بحفظه في عبوات عاتمة وكتيمة.

معطي أكسيد النتريك Molsidomine

ممثل أول لعائلة جديدة من موسعات الأوعية Sydnonimines وهي عبارة عن مركبات ثنائية الشحنة، ينحل في الماء والمحلات العضوية. نقطة بداية تأثيره أبطء من مركبات النتريت العضوية التقليدية ومدة تأثيره أطول منها.

يعد المولسيدومين طليعة دواء إذ أنه يستقلب في الكبد بواسطة خميرة الاستراز ليعطي اللينسيدومين، الذي يتحول عفوياً إلى مركب ثالث ال SIN-1A، يتأكسد الأخير نتيجة وجود الأكسجين في الدم محرراً أكسيد النتريك. مما هو جدير بالذكر وجود أشكال صيدلانية حاوية على اللينسيدومين لوحده وبالتالي فإنها تمتلك نقطة بداية تأثير سريعة.



إن التعرض المطول للمولسيدومين لا يسبب حدوث ظاهرة التحمل على خلاف مركبات النتريت العضوية وذلك لعدم حاجتها لوجود مجموعات السلفوهيدريل من أجل تحرير أكسيد النتريك.

نتروبروسيد الصوديوم

مركب غير عضوي، عبارة عن معقد للحديد الثنائي مع خمس وحدات سيانيد ومجموعة نتروز. يستخدم بشكل ملح صودي ثنائي الهدريد.

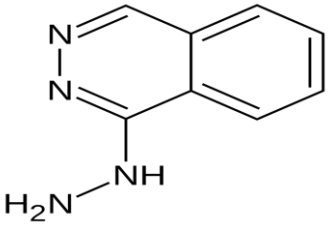
يتفاعل نتروبروسيد الصوديوم مع الأوكسي هيموغلوبين معطياً الميتهيموغلوبين وشوارد السيانيد وأكسيد النتريك لذلك فإنه يعتبر طليعة دواء.

لا يمكن استخدامه عن طريق الفم (تحت اللسان) في الحالات الإسعافية بسبب تحريره لشوارد السيانيد السامة بواسطة أنزيم الهيدروكسيلاز الموجود في اللعاب.

يتميز بنقطة بداية تأثير سريعة وفترة تأثير قصيرة لذلك يفضل إعطاؤه تسريباً وريدياً في الحالات الإسعافية ضمن محلول دكستروز5% بمعدل 3-10مكغ/كغ/دقيقة. إن نتروبروسيد الصوديوم حساس للضوء وبالتالي يجب تسريبه ضمن أدوات خاصة تحمي من الضوء ويجب مراقبة لون المحلول حيث يدل تحول اللون من البني المحمر إلى الأزرق على حدوث التخرب.

من آثاره الجانبية انخفاض الضغط الشرياني في حالة زيادة الجرعة بالإضافة إلى التسمم بالسيانيد (حالات نادرة)

الهيدرالازين



الاسم الكيميائي:1-هيدرازينوفتالازين. ،له تأثير مباشر على العضلات الملساء الوعائية وبشكل خاص على الشرايين والشرينات.

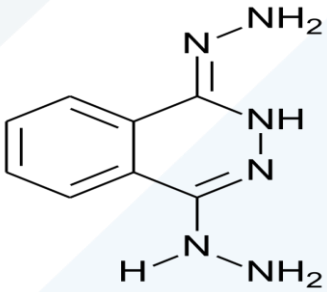
آلية التأثير غير واضحة تماماً إنما يعتقد بوجود مجموعة من التأثيرات المختلفة على العضلات الملساء:

- فرط استقطاب الخلايا العضلية الملساء الوعائية
- تثبيط العامل الثاني IP_3 المحرر للكالسيوم
- تحريض تشكل أكسيد النتريك من الخلايا الظهارية الوعائية

يمتص بشكل جيد في السبيل المعدي المعوي GI ويستقلب في مخاطية ال GI وفي الكبد وتطرح المستقلبات (غير فعالة) عن طريق البول.

يبدأ تأثيره بعد 20 إلى 30 دقيقة من تناوله فموياً ويستمر لمدة تتراوح من 2 إلى 4 ساعات، يعطى حقناً في الحالات الإسعافية. يستخدم في علاج ارتفاع الضغط الشرياني المتوسط إلى الحاد كخط علاج ثاني أو ثالث وهو يسبب احتباس الصوديوم والماء لذلك ينصح بمشاركته مع المدرات

الديهيدرالازين



يعطى في حالات ارتفاع الضغط الشرياني المترافق مع بيلة بروتينية عند الحوامل

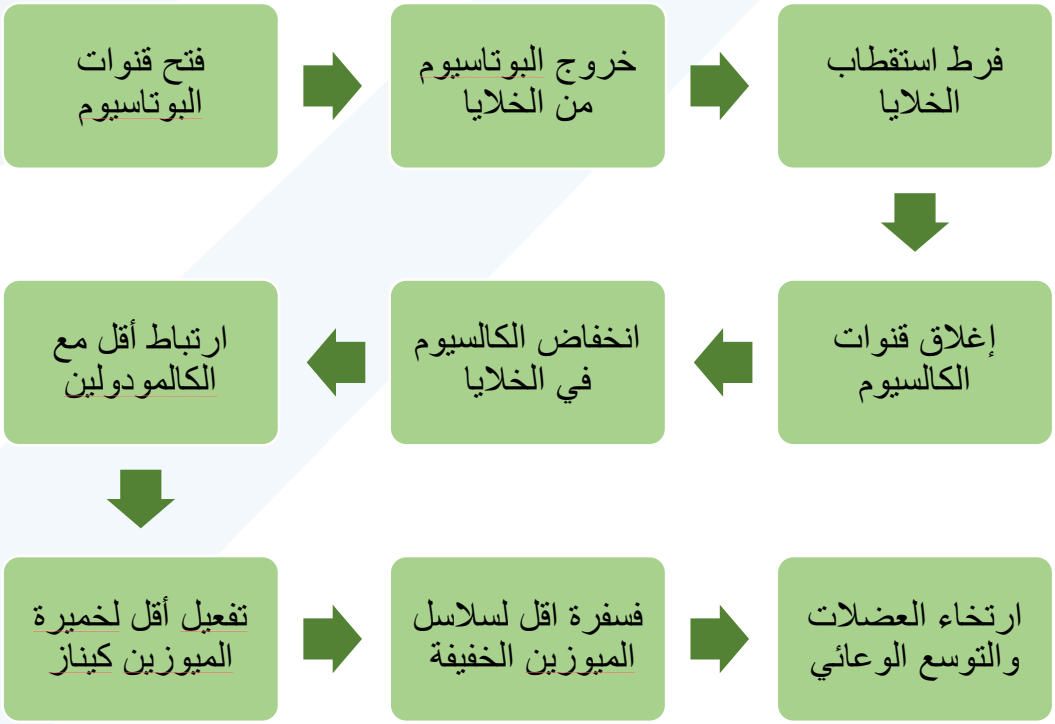
الشكل الصيدلاني هو فيال يحتوي 25 ملغ معد للحل في 2 مل يعطى بشكل تسريب وريدي مستمر بمعدل 50 إلى 100 ملغ في اليوم

يمكن مشاركته مع حاصرات بيتا

مفعلات أو فاتحات قنوات البوتاسيوم

آلية التأثير:

ترتبط هذه الأدوية مع مستقبلات خاصة موجودة على قنوات البوتاسيوم مؤدية إلى فتحها وبالتالي خروج البوتاسيوم من الخلايا فيحدث فرط استقطاب في الخلايا وهذا يؤثر على قنوات الكالسيوم مؤدياً إلى إغلاقها وبالتالي منع دخول شوارد الكالسيوم إلى الخلايا وبالنتيجة عدم ارتباطه مع الكالمودولين وحدوث تفعيل أقل للميوزين كيناز وفسفرة أقل لسلاسل الميوزينوبالتالي ارتخاء العضلات الملساء وحدوث التوسع الوعائي.



يوجد ضمن هذه المجموعة مركبين هما المينوكسيديل واليازوكسيد

المينوكسيديل

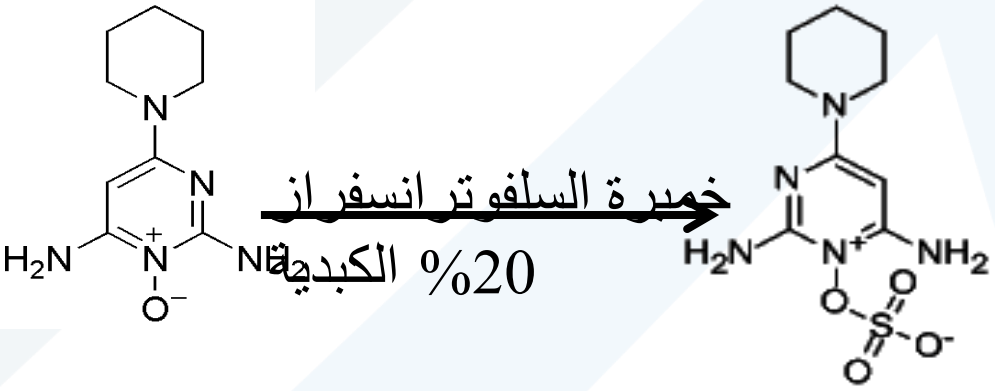
الاسم الكيميائي: ن- أكسيد بيبيريدينوبيريميدين دي أمين. إن الشكل الفعال الخافض للضغط هو ناتج استقلابه الكبدي السلفاتي وبالتالي فإنه يعتبر كطليعة دواء

يعطى فموياً بجرعة تتراوح من 10 إلى 40 ملغ في اليوم. يمتص في السبيل المعدي المعوي ويستقلب 20% منه إلى مستقلبه الفعال.

يبدأتأثيره بعد 30 دقيقة ويكون أعظمياً خلال 2 إلى 8 ساعات ويستمر من يومين إلى خمسة أيام.

يعتبر المينوكسيديل كخط علاجي ثالث في علاج ارتفاع الضغط الشرياني بالمشاركة مع حاصرات بيتا والمدرات.

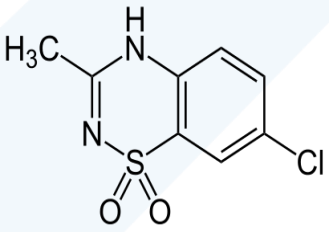
من آثاره الجانبية نمو الأشعار لذلك يستعمل موضعياً لعلاج الصلع.



Minoxidil

Minoxidil N-O-sulfate

الديازوكسيد



يسبب احتباس الصوديوم والماء، كما يسبب ارتفاع في سكر الدم: تثبيط إفراز الأنسولين،زيادة تحرر الغلوكوز الكبدي، تحريض الكاتيكولامينات.

- مركب خافض للضغط ذو بنية شبيهة ببنية مدرات التيازيد. وهو عبارة عن سلفون أميد وبالتالي ينحل في المحلات القلوية.

- محاليله غير ثابتة في الضوء.

- يخفض الضغط والمقاومة المحيطية بآلية توسيع وعائي مشابهة للمنوكسيديل، يبدأ تأثيره بعد 5 دقائق ويستمر من 3 إلى 12 ساعة

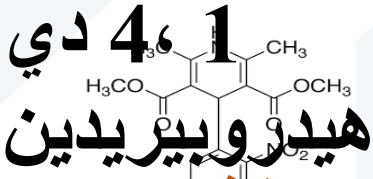
إحدى استطباباته هو انخفاض سكر الدم الناتج عن حالات مرضية معينة كسرطانات البانكرياس أو الأمراض التي يزيد فيها إفراز الأنسولين بالإضافة إلىارتفاع ضغط الدم الخبيث، الحالات الإسعافية وبخاصة عند الأطفال.

استخدام محصور في المستشفيات ولفترة قصيرة. لا يفضل استعماله فموياً ولا في المعالجة المزمنة.

حاصرات قنوات الكالسيوم

وهي أدوية تحصر قنوات الكالسيوم عن طريق ارتباطها بمستقبلات خاصة موجودة على هذه القنوات مؤدية إلى إغلاقها وبالتالي حدوث التوسع الوعائي بالآلية المذكورة سابقاً. تصنف هذه المجموعة إلى أربعة مجموعات موضحة في الشكل:

1، 4 دي هيدروبيريدين

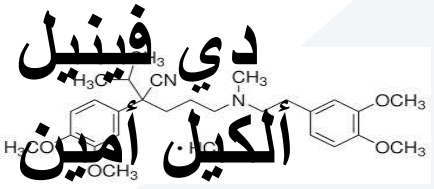


نيفيديبين

بنزوتياز يبينات

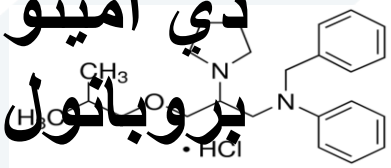
ديلتيازيم

دي فينيل ألكيل أمين



فيراباميل

دي أميتو بروبانول



بيبيريديل إيتر

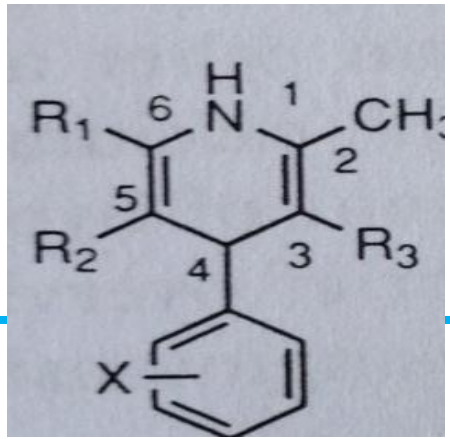
تم تحديد بنية ثلاثة أنواع من المستقبلات مختلفة ولكنها مرتبطة فراغياً:

يثبط ارتباط الفيراباميل بمستقبله ارتباط الديلتيازيم والدي هيدروبيريدين بمستقبلاتها وبنفس الطريقة يثبط ارتباط كل من الاخيرين بمستقبلاتهما ارتباط الفيراباميل بمستقبله.

بالعكس يحسن ارتباط كل من الديلتيازيم والديهيدروبيريدين بمستقبلاتهما ارتباط الآخر.

مجموعة الدي هيدروبيريدين-علاقة البنية بالتأثير

تمتلك مركبات هذه المجموعة الصيغة العامة التالية

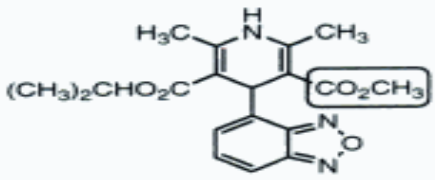


والتي تكون فيها حلقة الدي هيدروبيريدين حلقة أساسية وضرورية للفعالية حيث يؤدي إضافة متبادل في الموقع1أو استبدالها بحلقة مشبعة (بيبيريدين) أو غير مشبعة (بيريدين) إلى انخفاض الفعالية أو إلغائها.

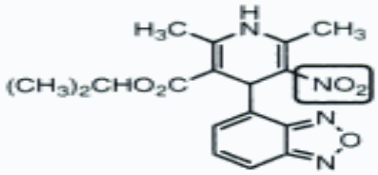
إن المتبادل الموجود في الموقع 4 من حلقة الديهيدروبيريدين ضروري جداً للفعالية، قد يكون حلقة **عطرية** متجانسة أو غير متجانسة ولكن بشكل أساسي عندما تكون حلقة فينيل فإنها تلعب دورا مهماً في الفعالية وتزيدها في حين أنه إذا استبدلت بألكيل حلقي أو بمجموعة ألكيلية صغيرة تنتخفض الفعالية.

يعد وجود متبادل على حلقة الفينيل ضرورياً للفعالية وبشكل خاص في الموقعين أورتو وميتا إذ أنه يجعل حلقة الفينيل عمودية على مستوي حلقة الديهيدروبيريدن وهذا ضروري لارتباط المركب مع مستقبله. مما هو جدير بالذكر ان حجم المتبادل وموقعه على حلقة الفينيل هي المهمة وليست الطبيعة الساحبة أو المانحة للالكترونات.

يحسن وجود متبادلي الاستر في الموقعين 3 و 5 من الفعالية حيث يؤدي استبدالها بمجموعات أخرى ساحبة للالكترونات إلى انخفاض الفعالية أو عكسها (أي تحويلها إلى فعالية مقلدة للكالسيوم).

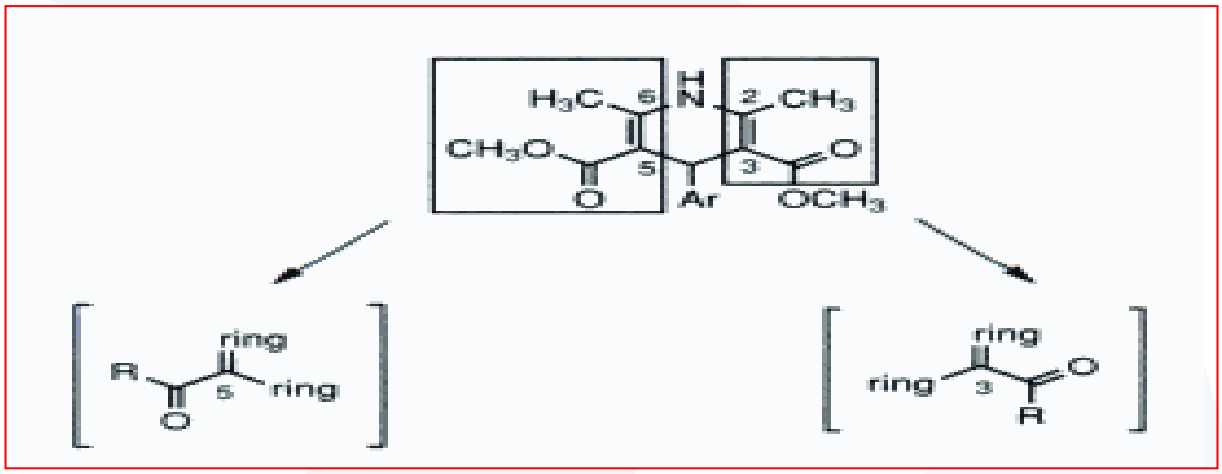


Isradipine
(Calcium channel blocker)



PN 202.791
(Calcium channel activator)

بشكل علم تكون متبادلات الاستر في الموقعين 3و5 مختلفة (باستثناء النيفيدبين) مما يجعل من ذرة الكربون 4 لحلقة الديهيدروبيريدين مركز كيرالي غير متناظر ينتج عنه متمكاكبين فراغيين وهذا يلعب دور في الانتقائية الفراغية للارتباط بالمستقبل. في حالة النيفيدبين وعلى الرغم من غياب المركز الكيرالي فإن الانتقائية الفراغية تتحقق نتيجة اختلاف توضع مجموعة الكربونيل على الحلقة بالنسبة للمستوي حيث تكون احداها فوق المستوي والاخرى تحته كما هو موضح في الشكل التالي:



تكون R1=CH3 في جميع المركبات باستثناء الأملودبين والذي يتميز بفعالية أعلى من النيفيدبين

مما يجعلنا نفترض بأن مستقبلات الدي هيدروبيريدين يمكنها أن تحتمل متبادلات أكبر في هذا الموقع و بأن الفعالية المحسنة يمكن الحصول عليها بتناوب المجموعات عليه.

مدة تأثيرالأملودبين تصل حتى 24 ساعة لذلك يعتبر حاصر الكالسيوم الوحيد الذي يمكن إعطاؤه مرة واحدة يومياً ضمن شكل غير مديد

يبين اجلدول التالي الصيغ الكيميائية لأهم المركبات التي تنتمي إلى مجموعة الديهيدروبيريدين:

X	R3	R2	R1	المركبات
2-Cl	CO_2CH_3	$CO_2CH_2CH_3$	$CH_2O(CH_2)_2NH_2$	أملودبين
2,3-Cl	CO_2CH_3	$CO_2CH_2CH_3$	CH_3	فيلودبين
3-NO_2	CO_2CH_3	$CO_2(CH_2)_2N(CH_3)(CH_2C_6H_5)$	CH_3	نيكاردبين
2-NO_2	CO_2CH_3	CO_2CH_3	CH_3	نيفيدبين
3-NO_2	$CO_2CH(CH_3)_2$	$CO_2CH_2CH_2OCH_3$	CH_3	نيمودبين
2-NO_2	CO_2CH_3	$CO_2CH_2CH(CH_3)_2$	CH_3	نيسولدبين

الخصائص الفيزيوكيميائية لحاصرات قنوات الكالسيوم

بشكل عام أغلب حاصرات قنوات الكالسيوم ذات خصائص قلوية ولكن قلوية الدي هيدروبيريدين أقل من قلوية الديلتيزيم والفيراباميل حيث تدخل الكترونات الآزوت بحالة طنينية ضمن الحلقة مما يجعل تواجد المركب بشكله غير المتشرد أقل باستثناء الأملودبين والنيكاردبين في حين أن الديلتازيم والفيراباميل والتي تتميز بأنها أمينات ثالثية ذات درجة تشرد مرتفعة فإنها تتواجد غالباً بشكلها المتشرد.

فيما يتعلق بالخواص المحبة للدسم فإن ازديادها يؤدي إلى ازدياد الامتصاص عن طريق الفم وتزداد الانحلالية بالدسم كلما ازداد حجم متبادل الاستر على حلقة الدي هيدروبيريدين أو في حالة وجود متبادلين على حلقة الفينيل. ويعبر عن هذه الخاصية بمعامل التوزع اوكتانول / ماء

مثال: مقارنة النيفيدبين(LogP= 2.4) والنيكاردبين (LogP= 4.27)

الفيراباميل والدياتيازيم

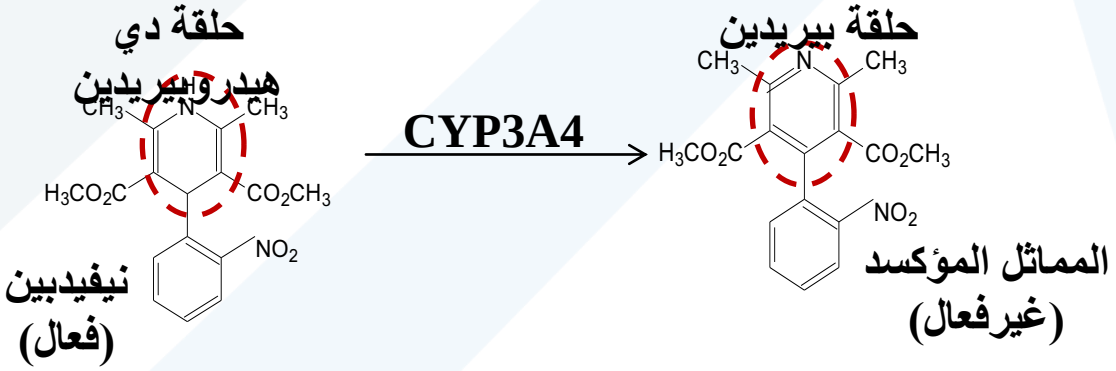
الشكل (-) S من الفيراباميل و أفراد عائلته أكثر فاعلية من الشكل(+) R

في حالة الديلتيازيم: حلقة الفنيل المتبادلة والترتيب cis لمجموعة استيل الإستر ضرورية للفاعلية

الاستقلاب

تخضع كل حاصرات قنوات الكالسيوم للمرور الكبدي الأولي وتعتبر ركائز لخميرة CYP3A4

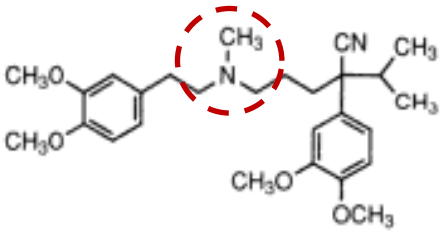
مركبات الدي هيدروبيريدين تستقلب بتفاعلات أكسدة إلى مجموعة من المستقلبات غير الفعالة وغالباً حلقة الدي هيدروبيريدين تتأكسد أولاً إلى المماثل غير الفعال الحاوي على بيريدين



حالة مركب النيسولدبين: هدركسلة الوظيفة الإسترية الإيزوبوتيل ينتج عنها مستقلب يحافظ على 10% من فعالية المركب الأم. يوجد تداخلات بين مركبات الدي هيدرو بيريدين وعصير أو فاكهة الكريفون، تثبط الأخيرة الأنزيم CYP3A4 مما يزيد من تركيزالدواء في الدم

الفيراباميل

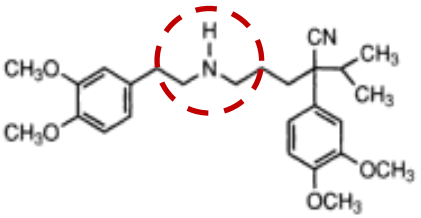
يستقلب الفيراباميل أساسياً إلى النورفيراباميل والذي يحافظ على20% من الفعالية الدوائية للفيراباميل ويصل إلى مستوياته البلاسمية أو حتى يتخطاها.



Verapamil

CYP3A4

N,demethylation



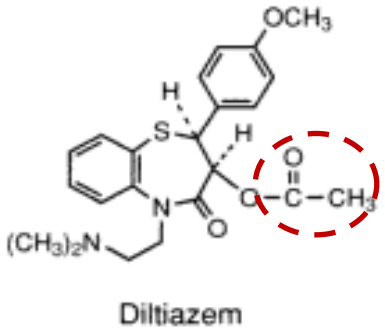
Norverapamil

الشكل الأكثر فعالية من الفيراباميل (S) يستقلب أثناء المرور الكبدي الأول بشكل أكثر أهمية من استقلاب الشكل الأقل فعالية (R) مما يفسر التأثير المديد للفيراباميل المعطى وريدياً

االديلتيازيم

يستقلب الديلتيازيم بفعل أنزيم محلمه إلى الديس أستيل ديلتيازيم والذي يحافظ على25 إلى 50% من الفعالية الدوائية للديلتيازيم

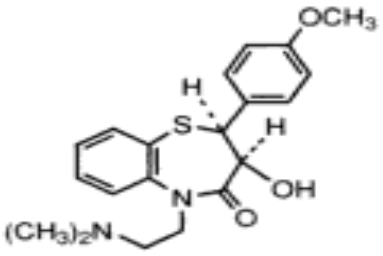
يجب ضبط جرعة الفيراباميل والديلتيازيم عند مرضى القصور الكلوي



Diltiazem

Hydrolysis

Desacetylation



Desacetyldiltiazem

الحرائك الدوائية

الفروقات الأساسية بين حاصرات الكالسيوم تتعلق بنقطة بداية التأثير،العمر النصفي للدواء والتوافر الحيوي بعد الإعطاء عن طريق الفم.

رغم أن جميع هذه المركبات تمتص بشكل جيد عن طريق الفم، إلا أن خضوعها إلى الاستقلاب الكبدي الأولي يخلق فيما بينها فروقات واضحة فيما يتعلق بالتوافر الحيوي وذلك بحسب أهمية الاستقلاب .

الأشكال الصيدلانية:

الفيلودبين والنيسولدبين:أشكال مديدة فقط

نيفيدبين،إزرادبين،نيكاردبين،فيراباميل وديلتيازيم :أشكال سريعة ومديدة بالإضافة إلى مستحضرات حقن للمركبات الثلاثة الأخيرة

مستحضرات الفيراباميل والنيكاردبين المعدة للحقن غير متوافقة مع المحاليل الحاوية على بيكربونات الصوديوم

الفعالية العلاجية:

تسبب حاصرات الكالسيوم توسع الاوعية وتخفيض المقاومة المحيطية وهي تستخدم بشكل عام لمعالجة:

الذبحة الصدرية (أملودبين،نيكاردبين،نيفيدبين،فيراباميل وديلتازيم)

وارتفاع الضغط الشرياني (كلها باستثناء النيمودبين، الأشكال المديدة من الديلتيازيم والنيفيدبين))

الآثار الجانبية:

وذمة، صداع، انخفاض ضغط، احتقان أنف، خفقان قلب،تعب عام،ألم صدري، إسهال أو إمساك، غثيان،إقياء