المحاضرة الرابعة و الخامسة

أدوية الدم والشحوم وأمراض الشرايين الإكليلية

د. سلوى الدبس

العام الدراسي ٢٠٢٢-٢٠٢٣

أدوية الدم Blood Drugs

الأدوية التي تؤثر على الدم Drug effect of blood

من أهم وظائف الدم أنه: يُغذي الأنسجة بالأوكسجين و يأخذ منها ثاني أوكسيد الكربون.

تقوم بلازما الدم بنقل المواد المغذية السائلة والمواد الفعالة و الأدوية إلى الأنسجة وأخذ الفضلات منها لطرحها. يمكن تقسيم الأدوية التي تؤثر على الدم إلى:

١ـ مضادات فقر الدم.

٢ـ الأدوية التي تؤثر على تجلط الدم(المستخدمة في النزيف Bleeding والخثار Thrombosis).

أولاً: مضادات فقر الدم Agent Used to Treatment Anemia.

تعريف فقر الدم (الأنيميا): عبارة عن انخفاض في تركيز الخضاب في المصورة الناجم عن نقص عدد الكريات الحمر الجائلة أو عن نقص الخضاب الكلي في وحدة الدم الحجمية وهناك أنواع لفقر الدم:

١ـ الأنيميا النزفية: تحصل نتيجة النزف، و المعالجة تكون بإعطاء الدم أو مركبات الحديد.

٢ـ الأنيميا الناتجة عن نقص الحديد: نتيجة نقص الحديد المستمر وتتصف بنقص مستوى خضاب الدم في الكريات الحمر مع صغر في حجم الكريات وتعالج بإعطاء مركبات الحديد.

٣ـ الأنيميا الخبيثة: تتصف بوجود كريات حمراء غير متطورة في الدم.

٤ـ الأنيميا الناتجة عن التسمم: ناتجة عن إصابة مخ العظام بالسموم أو النظائر المشعة.

٥ـ الأنيميا التحللية: ناتجة عن تحلل كريات الدم الحمراء إما نتيجة إصابة معدية بالبكتريا، الملاريا، التسمم الكيميائي.

١ـ الادوية المستعملة في علاج الأنيميا:

أولاً: الأدوية المستعملة في علاج الأنيميا الناتجة عن نقص الحديد.

مستحضرات مركبات الحديد والتي تُعطى **بشكل وقائي**: أثناء فترة الحمل، في حالة نقص الهيموغلوبين، أثناء فترة الطمث عند النساء.

وتعطى **بشكل علاجي**: في حالات الأنيميا الناتجة عن نقص الحديد في الدم.

وهذا المركبات إما أن **تعطى عن طريق الفم** مثل: غلوكونات الحديد Gluconate، فومارات الحديد Fumarate، أملاح الحديدوز Ferrous sulphate ، فيتامين K.

أو تعطى عن طريق الحقن: بالعضل أو الوريد مثل ديكسترين الحديد Iron dextin، سيربتول الحديد Iron serbitol.

التأثيرات الجانبية لمركبات الحديد: الاضطرابات الهضمية الناجمة عن التخريش الموضعي، الامساك.

ثانياً: الأدوية المستعملة في علاج الأنيميا الخبيثة.

إن أسباب الأنيميا الخبيثة هي نقص فيتامين ب ١٢ وحمض الفوليك، اللذين يدخلان في تركيب الحمض النووي DNA الضروري من أجل انقسامات وتكوين الخلايا الحمراء.

فيكون العلاج من خلال اعطاء مستحضرات فيتامين ب١٢ وحمض الفوليك.

ليس لإعطاء فيتامين ب ١٢ أية آثار جانبية.

كما يستخدم **الأرثروبيوتين** Erythropoietin في علاج فقر الدم في المراحل المتقدمة من القصور الكلوي، وفقر الدم الخبيث وفقر الدم في المرضى المصابين بالإيدز.

ثالثاً: الأدوية المستخدمة في علاج فقر الدم المنجلي.

أظهرت التجارب السريرية أن هيدروكسي يوريا Hydroxyurea يحافظ على كريات الدم الحمراء دائرية ومرنة بحيث تعمل على توصيل الأوكسجين بشكل أفضل مما يمكن أن يفيد في تخفيف الألم الناتج عن فقر الدم المنجلي.

ثانياً: الأدوية التي تؤثر على تجلط الدم:

التخثر هو: ظاهرة فيزيولوجية طبيعية للحد من فقدان الدم بحالات النزف، ولكنه يتحول إلى ظاهرة مرضية عندما يتسبب بحدوث انسداد في الأوعية الدموية السليمة وبخاصة في الشرايين والأوعية الحيوية في الجسم كشرايين الدماغ والشرايين الاكليلية، حيث يصبح في هذه الحالة عامل خطورة وعائي يمكن أن يتسبب بحدوث الوفاة بشكل سريع.

في الحالات الطبيعية عند حدوث نزف تحدث عملية إرقاء (انسداد داخلي أو خارجي، عبر تشكل الفبرين وفي وقت مناسب يحل الفبرين بشكل طبيعي تجنباً لحدوث خثرات، وبالتالي يحافظ على حالة التوازن).

آلية تشكل الخثرة الدموية: تتكون عملية الارقاء من ثلاث مرحل هي

١- المرحلة الوعائية: تحدث عند إصابة الوعاء الدموي.

٢- المرحلة الصفيحية: تتمثل بتفعيل الصفيحات وتماسها مع الياف الكولاجين وتكدسها.

٣- مرحلة التخثر: تتمثل بتفعيل مسالك التخثر الداخلية والخارجية.

مرحل تشكل الخثرة:

تحول البروثرومبين إلى ثرومبين.

تحول الفبرينوجين إلى فبرين.

الفبرين + الصفيحات الدموية تؤدي إلى تشكل السدادة (الخثرة)

يعتبر كل من الكالسيوم وفيتامين k عاملان هامان في عملية إتمام عملية التخثر.

ثم بعد تشكل الخثرة يأتي الطور الحال للفبرين الذي يمنع امتداد الخثرة بعيداً عن مقر الإصابة.

تقسم الأدوية التي تؤثر على تخثر الدم إلى عدة أقسام:

أ): مجلطات الدم(الأدوية التي تستخدم في علاج النزف)Drugs Used to treat Bleeding: يمكن أن تنجم المشاكل النزفية عن حالات مرضية خلقية مثل الناعور، أو تنتج عن حالات مرضية كالحالات الحالة للفبرين التي تتلو العمليات الجراحية على السبيل المعدي المعوي أو استئصال الموثة، تستخدم مجلطات الدم لإيقاف النزيف الموضعي مثل النزيف الأنفي، الجروح السطحية أو النزيف العام و من أمثلتها:

A. إعطاء فيتامين K والكالسيوم وهما عاملان مهمان لتشكيل الخثرة:

إن اعطاء فيتامين K يمكن أن يعاكس المشاكل النزفية الناجمة عن مضادات التخثر الفموية، وإن الاستجابة للفيتامين K بطيئة وتتطلب حوالي ٢٤ ساعة.

ملاحظة: إن اعطاء فيتامين K ضروري عند المرضى الذين يُعالجون بالمضادات الحيوية واسعة الطيف لفترة طويلة والتي تسبب قتل الجراثيم المعوية المتعايشة التي تصنع فيتامين K.

B. حمض الأمينوكابرويك Aminocaproic والـ Tranexamic:

يستخدم هذان المركبات الصنعيان للسيطرة على الحالات الحالة للفبرين حيث يثبطان تفعيل البلاسمينوجين. التأثير الجانبي لهما زيادة خطورة تخثر الدم داخل الأوعية الدموية.

C. البروتامين سلفات Protamine Sulfate:

هو بروتين يستحصل عليه من الاسماك، يعاكس التأثيرات المضادة للتخثر العائدة للهيبارين.

D. **سلفات الحديد وحمض العفص** لها تأثير مقبض ومرسب للبروتين.

E. **الثرومبين** المسؤول عن تشكيل السدادة الصفيحية.

F. **الادرينالين** مضيق للأوعية الدموية يساعد في ايقاف النزف.

ب). مضادات التخثر Anti-coagulants:

يوجد نوعان من الأدوية التي تستخدم لمنع تخثر الدم وهما: الهيبارين ومضادات فيتامين k، ويختلفان عن بعضهما البعض في آلية التأثير والاستخدام السريري.

a. **الهيبارين Heparin:** يثبط تشكل الفبرين عن طريق الارتباط مع مضاد الثرومبين III وهو من مضادات التخثر السريعة التي تعطى عن طريق الحقن(الوريدي، تحت الجلد)، يُعطى في الحالات الحادة التي تتطلب منع تشكل الخثرات، حيث يمنع تشكل الفبرين وبذلك يقلل من توسع وامتداد الخثرات، تأثيره المضاد للتخثر فوري يبدأ بعد(٢-٣) دقائق من الحقن الوريدي، بشكل مخالف لمضادات التخثر الفموية مثل الوارفارين الذي يحدث ذروة نشاطه بعد (٨-١٢) ساعة.

يوجد نوع من الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي Low-molecular-weight heparins مثل Enoxabarin، Daltebarin هي عبارة عن قليلات سكاريد مستخلصة من الهيبارين و يعتبر أفضل من الهيبارين العادي حيث تتميز بأنها:

- تملك توافر حيوي أكبر بعد حقنها تحت الجلد وهذا أفضل من الحقن الوريدي وأسهل للمريض حيث يستطيع المريض حقن نفسه.
- لها نصف عمر أطول من الهيبارين وبالتالي جرعاتها أقل فهي تعطى مرة أو مرتين باليوم بينما الهيبارين العادي يعطى كل ٦ ساعات وهذا الأمر يعتبر مزعج بالنسبة للمريض.

الحركية الدوائية للهيبارين:

- الامتصاص: لا يمتص الدواء إذا أعطي عن طريق الفم لأنه ذو وزن جزيئي مرتفع لا يستطيع أن يعبر الأغشية، ويعطى عن طريق الحقن الوريدي (الهيبارين العادي) أو تحت الجلد عميقاً(الهيبارين المجتزأ).
- استقلابه وإطراحه: على الرغم من أن الهيبارين لا يتواجد إلا في الدوران لكنه يمكن أن يلتقط من قبل النسيج البطاني ويتعرض بالتالي للاستقلاب الكبدي فيتحول لمركبات غير فعالة تطرح عن طريق الكلية مع البول.

ملاحظة: لا يعبر الهيبارين الحاجز المشيمي ولا يؤثر على الجنين.

الاستخدامات العلاجية:

١- يعتبر الهيبارين دواء رئيسي مضاد للتخثر في علاج الخثار الوريدي العميق والصمة الرئوية، فهو يوقف الاختلاطات الإضافية، وينقص من حدوث هجمات الخثرات والصمات المتكررة.
٢- بعد العمليات الجراحية لمنع الخثار الوريدي.
٣- المرحلة الحادة لاحتشاء العضلة القلبية.

يعتبر الهيبارين الدواء المختار من مضادات التخثر لعلاج المرأة الحامل وذلك لأنه لا يعبر المشيمة، لكن يسبب استخدامه لفترة طويلة خلال الحمل تخلخل العظام Osteoporosis، إن أفضل دواء لامرأة حامل تعاني من اضطراب في تخثر الدم هو الهيبارينات المنخفضة الوزن الجزيئي.

التأثيرات الجانبية للهيبارين:

- ✓ المضاعفات النزفية.
- ✓ التفاعلات التحسسية.
- ✓ نقص الصفيحات.

مضادات الاستطباب:

- ✓ لا يعطى الهيبارين للمتحسسين منه.
- ✓ لا يعطى للمصابين باضطرابات نزفية.
- ✓ لا يعطى لمتعاطي الكحول.

- **في حال زيادة جرعة الهيبارين(تسمم بالهيبارين)**: يُعطى المريض ترياق هو بروتامين سلفات(بروتينات قاعدية) ذات إلفة عالية للهيبارين تملك شحنة إيجابية وتميل للقلوية، بينما يمتلك الهيبارين شحنة سلبية ويميل للحامضية، لذلك فإن ارتباط الهيبارين مع البروتامين هو ارتباط فوري ويؤدي إلى تشكل مركب خامل.

b. الوارفرين Warfarin: وهو من مركبات الكومارين المضادة للتخثر والتي تضم الوارفارين والديكومارول والتي تؤثر عن طريق تثبيط الأفعال الأنظيمية لفيتامين K، وهو من مضادات التجلط البطيئة التي تعطى عن طريق الفم، يحتاج لعدة ساعات كي يبدأ تأثيره، لذلك لا يستخدم في الحالات الإسعافية، يستخدم كمادة قاتلة للقوارض.

الحركية الدوائية للوارفارين:

- **الامتصاص**: إن الملح الصودي للوارفارين يمتص بسرعة وبشكل كامل بعد الإعطاء الفموي، يمكن للطعام أن يؤخر الامتصاص لكن لا يؤثر على درجته ونسبته.
- **يرتبط الوارفارين مع الألبومين** بنسبة ٩٩% وهذا يمنع انتشاره إلى السائل الدماغي الشوكي والبول وحليب الثدي، وكل الأدوية التي ترتبط بقوة مع الألبومين مثل السلفوناميدات ممكن أن تزيح الوارفارين عن الألبومين وبالتالي يزداد الجزء الحر من الوارفارين ويسبب زيادة عابرة في تأثيره.
- **الاستقلاب والإطراح**: يستقلب الوارفارين في الكبد وتطرح المستقلبات في البول والبراز بعد أن ترتبط مع الحمض الغلوكوروني.

التأثيرات الجانبية للوارفارين: الاضطرابات النزفية وهي أهم تأثير جانبي للوارفارين لذلك يجب مراقبة التأثير المضاد للتخثر عند استخدام الوارفارين.

التداخلات الدوائية: كل الأدوية التي تثبط جملة السيتوكروم P450 الأنزيمية الكبدية تسبب زيادة مستوى الوارفارين في الدم وبالتالي تسبب حدوث التسمم به مثل السيميتيدين، الاريثرومايسين، كلورامفنكول، الأوميبرازول، ميترونيدازول، كيتوكونازول.

مضادات الاستطباب: لا يعطى الوارفارين للحامل لأنه مشوه للأجنة ويمكن أن يسبب الإجهاض.

- **عند إعطاء جرعة عالية من الوارفارين(التسمم بالوارفارين):** يعالج النزيف البسيط بإعطاء فيتامين K عن طريق الفم، أما النزيف الشديد فيتطلب جرعات كبيرة من الفيتامين تعطى وريدياً أو تغيير الدم بالكامل أو إعطاء البلازما الحاوية على عوامل التخثر أو إعطاء بروتينات تخثر جاهزة والتي يمكن لها أن توقف النزيف.

الجدول الآتي يوضح أهم الفروق بين الهيبارين والوارفارين:

	الهيبارين	الوارفارين
طريقة الاعطاء	حقن بالوريد أو تحت الجلد	عن طريق الفم
سرعة التأثير	٢-٣ دقائق بعد الحقن الوريدي	بعد ٨-١٢ ساعة من الاعطاء الفموي
امكانية حدوث النزيف	قليلة	كثيرة
متابعة فحص التميع TNR	ليس ضروري	ضروري
المضاد في حالة النزيف	البروتامين سلفات	فيتامين K لكن يحتاج لـ٢٤ ساعة لأن تتم التأثيرات المعاكسة
أهم استخداماته العلاجية	الذبحة الصدرية	السكتة الدماغية
الأمان على الحامل	آمن	غير آمن

ج): مانعات التكدس الصفيحي Platelet Aggregation Inhibitors:

تستخدم مانعات التكدس الصفيحي بشكل أساسي في الوقاية والمعالجة من الأمراض القلبية الوعائية والوقاية من الخثرات(تشكل خثرات دموية غير مفيدة في الأوعية الدموية والقلب) في احتشاء العضلة القلبية.

مثل:

١. **الأسبرين:** يثبط تركيب الثرومبوكسان A2 من حمض الأراشدونيك في الصفيحات، عن طريق أستلة غير عكوسة لأنزيم السايكلوأوكسيجناز، وبالتالي يمنع تشكل البوستاغلاندينات والثرومبوكسان فيمنع التكدس الصفيحي، وتثبيط التكدس الصفيحي يمتد طوال عمر الصفيحة أي من(٧-١٠) أيام، لذلك فهو يستخدم وقائياً في:

- نقص التروية الدماغية العابرة والوقاية من الخثرات الدماغية.
- ويستخدم لانقاص تكرار نوبات احتشاء العضلة القلبية، وشدة هذه النوبات وخطورتها.
- ويستخدم للإقلال من نسبة الوفيات الحاصلة بسبب احتشاء العضلة القلبية، يعطى بجرعة تحمل وحيدة ٢٠٠-٣٠٠مغ ثم تتبع بجرعة يومية ٧٥-١٠٠مغ.

٢. **والدي بريدامول:** له تأثير موسع للأوعية الدموية الاكليلية يستخدم وقائياً في حالات خناق الصدر، يعطى عادة بالمشاركة مع الأسبرين، يقوي تأثير البروستاسايكلين المعاكس للزوجة الصفيحية، وبالتالي يثبط الالتصاق الصفيحي.

٣. **سولفين بيرازون Sulfinpyrazone**: يستخدم علاجياً كمدر لحمض البول، ويمكن أن يثبط وظيفة الصفيحات بما فيها تحرر العوامل الصفيحات والالتصاق على الخلايا البطانية.

د): العوامل الحالة للخثرة: تستخدم هذه المركبات علاجياً فقط ولا تستخدم وقائياً، يوجد منها جيلين:

الجيل الأول: يحول مولد البلازمين إلى بلازمين في البلازما Plasma وتتضمن:

١- **الستربتوكيناز:** وهو بروتين خارج خلوي يستحصل عليه بشكل نقي من مزارع العقديات الحالة للدم.

الاستخدامات العلاجية:

١. يستخدم الستربتوكيناز في علاج الصمة الرئوية الحادة.
٢. الخثار الوريدي والشرياني.
٣. احتشاء العضلة القلبية الحاد.

التأثيرات الجانبية:

الاضطرابات النزفية وتفاعلات فرط الحساسية.

٢- **اليوروكيناز:** هو أنظيم قادر على تجزئة الفبرين والفبرينوجين بشكل مباشر، عزل بالأساس من بول الإنسان لكن حالياً يستحصل عليه من مزارع الخلايا الكلوية الجنينية البشرية.

وهو فعال في علاج الصمات الرئوية الشديدة والخثار الوريدي العميق، وفي حالات احتشاء القلب الحاد، يعد النزف هو التأثير الجانبي الرئيسي والهام لهذا الدواء.

الجيل الثاني: تتضمن محاكيات (مقلدات) مولد البلازمين النسيجي (T-PA) التي تنشط انتقائياً مولد البلازمين الذي يرتبط مع الفبرين مما يقلل التأثيرات الجانبية وتوجد أشكال مأشوبة (منتجة بتقنية الـ DNA المأشوب) تتضمن:

١- ريتيبلاز Reteplase
٢- ألتيبلاز Alteplase.
٣- لانوتيبلاز Lanoteplase.

خنّاق الصدر "الذبحة الصدرية" Angina pectoris

تعريف المرض: هو ألم شديد في منطقة الصدر ضاغط وثقيل خلف عظم القصّ ثمَّ يمتدّ إلى العنق والفكّ السفلي والكتف والذراع الأيسر.

سببه تضيق في الشريان التاجي المغذي لعضلة القلب وبالتالي عدم كفاية الجريان الدموي التاجي في تأمين حاجة العضلة القلبية من الأوكسجين، شائع لدى الرجال أكثر من النساء، مُحرَّض غالباً بالجهد الفيزيائي أو الشدّة النفسية والعاطفية.

سبب الألم هو حدوث الأكسدة اللاهوائية للغلوكوز من أجل تأمين الطاقة وينتج عن هذه الأكسدة تكون الطاقة وحمض اللبنlactic acid وتراكم حمض اللبن في الخلايا العضلية سوف يسبب تنبيه المستقبلات الألمية وحدوث نوبة ألمية شديدة.

تستمرّ نوبة الذبحة مدة تتراوح بين 15 ثانية و 15 دقيقة دون أن تُحدِث تموّتاً خلوياً، وعادةً تزول بالراحة أو بعد إعطاء النترات.

أنواع الذبحة الصدرية Angina:

١- الذبحة الكلاسيكية أو الثابتة(المستقرة) stable Angina أو النموذجية أو المحرّضة بالجهد:

- تكون حالة المريض مستقرة لكن في حال التعب والجهد والاضطراب العاطفي يحدث زيادة في ضربات القلب وزيادة احتياجاته من الأوكسجين، وعدم المقدرة على تأمين هذه الاحتياجات الزائدة من الأوكسجين بسبب وجود انسداد ثابت غير كامل في الشريان التاجي نتيجة التصلّب العصيدي، أعراضها: ألم في حالة الجهد يزول عادةً بالراحة أو بعد إعطاء النترات.

٢- الذبحة المتغيّرة Variant Angina "ذبحة الراحة" أو "ذبحة برينزمِتال" أو ذبحة التشنج الوعائي:

- تختلف عن الذبحة العادية سببها زيادة في مستقبلا ألفا١ في القلب وهو سبب وراثي (ومن المعروف أن تنبيه مستقبلات ألفا يسبب تقبيض الأوعية الدموية بما فيها الشريان التاجي) يحدث نقص التروية نتيجة تشنّج الشريان التاجي في حالة الراحة، تزول فوراً بعد إعطاء النترات أو CCBs.

٣- الذبحة غير الثابتة أو غير المستقرة Unstable Angina:

- تشبه النوع الأول ولكن بعد أن يتدهور فتصبح الحالة غير مستقرة ويأتي الألم في حالة التعب وفي حالة الراحة و تتشكل جلطات دموية صغيرة متحركة تسبب انسداد غير كامل في الشريان التاجي، لا تزول بالراحة أو بعد إعطاء النترات وإنّما تتطلب دخول المشفى فوراً لإعطاء مضادات التخثر ومضادات تكدس الصفيحات لمنع تطورها إلى احتشاء عضلة قلبية.

العلاج: يتضمن العلاج العمل ضمن خطين

أولاً: زيادة كمية O2 الواردة للقلب عن طريق توسيع الشريان التاجي ويكون ذلك عن طريق استخدام:

- **مركبات النترات (تعمل على توسيع الأوعية الدموية بدون تسريع القلب).**
- **استخدام حاصرات قنوات الكالسيوم CCPs.**

إذا كانت الحالة صعبة يتم معالجتها بالتدخل الجراحي ووضع دعامة داخل الشريان التاجي.

وإذا كانت الحالة أصعب ولم نستفيد من الدعامة نأخذ قطعة من الشريان الفخذي ونعمل توصيل آخر بدل الشريان التاجي.

ثانياً: انقاص احتياجات القلب من O2 عن طريق:

- **تقليل عمل القلب باستخدام حاصرات مستقبلات بيتا، حاصرات قنوات الكالسيوم.**
- **تقليل الحمل القلبي (القبلي Preload عن طريق توسيع الأوردة أو البعدي Afterload عن طريق توسيع الشرايين) وذلك باستخدام مركبات النترات أيضاً.**

أولاً: مركبات النترات العضوية.

مثل *Nitroglycerine, Amyl nitrate, Isosorbide mononitrate, Isosorbide dinitrate* (نتروغليسيرين، أمايل نترات، إيزوسوربيد أحادية النترات، أيزوسوربيد ثنائية النترات)

الأشكال الصيدلانية للنترات:

١- **حبة تحت اللسان.**
٢- **بخاخ تحت اللسان وبخاخ أنفي.**
٣- **أمبولات وريدية.**
٤- **حبوب فموية.**
٥- **لصاقات جلدية.**

ملاحظة١: يُفضل استخدام مركبات النترات بشكل حبة تحت اللسان أو بخاخ تحت اللسان وذلك لأن تأثيرها سريع وتحمي مركبات النترات من التخرّب بالمرور الكبدي الأول (حيث أن ٨٠-٩٠%) من مركبات النترات تتخرب بالمرور الكبدي الأول، وهي أسهل استخداما من التطبيق الوريدي.

ملاحظة٢: الحبوب الفموية واللصاقات الجلدية تأثيرها بطيء slow فهي لا تستخدم في الحالات الإسعافية وإنما تستخدم في حالات الوقاية prophylaxis.

ملاحظة٣: يجب أن لا تُعطى مركبات النترات على مدار اليوم لأن هذه الأدوية يحصل لها تحمل Tolerance لذلك تُعطى لمدة ١٤ ساعة وتترك لمدة ١٠ ساعات كي لا يفقد الدواء فعاليته.

التأثيرات الجانبية:

الصّداع (شائع جداً)، تبيّغ الوجه، تسرّع القلب وهبوط ضغط انتصابي لذا لا يعطى مع مثبّطات أنزيم PDE .

ثانياً: حاصرات مستقبلات بيتا Beta Blockers.

هذه الأدوية تنتهي باللاحقة لول ماعدا دواء اسمه ستانوزولول Stanozolol فهو ينتهي باللاحقة لول ولكنه ليس من حاصرات مستقبلات بيتا وإنما هو أندروجين بنائي صنعي يُستخدم لتقوية عضلات الجسم

حاصرات مستقبلات بيتا تعمل على إغلاق مستقبلات إما:

بيتا١: وهذا التأثير يعتبر إيجابي وعلاجي ويستخدم لعلاج الكثير من الأمراض حيث تقلل عمل القلب مما يؤدي إلى إراحة عضلة القلب المُتعبة، ويعمل على تثبيط نظام رينين- أنجيوتنسين في الكلية مما يساهم في توسع الأوعية الدموية وزيادة ادرار البول وخفض الضغط، ويعمل على تهدئة الجهاز العصبي المركزي والتقليل من القلق والتوتر.

أو بيتا٢: وهذا التأثير يُعتبر سلبي وتأثير جانبي لأنه إغلاق بيتا٢ يسبب تضيق القصبات واضطراب سكر الدم.

الأدوية الحاصرة لمستقبلات بيتا Beta Blockers:

تقسم إلى ثلاثة أجيال:

- ✓ **الجيل الأول 1st generation:** أدوية هذا الجيل تعتبر غير نوعية حيث تعمل على إغلاق مستقبلات بيتا١ وبيتا٢
  من أدوية هذا الجيل:
  ١. بروبرانولول propranolol.
  ٢. تيمولول timolol.
  ٣. بيندولول pindolol.
  ٤. سوتالول sotalolo.
  ٥. نادولول nadolol.
- ✓ **أما أدوية الجيل الثاني 2nd generation:** فهي نوعية لمستقبلات بيتا١ ونوعية للعمل في حالة اضطرابات عضلة القلب من أدوية هذه المجموعة:
  ١. أتينولول atenolol.
  ٢. بيسوبرولول besoprolol.
  ٣. ميتوبرولول Metoprolol.
  ٤. إيزمولول esmolol .
- ✓ **أدوية الجيل الثالث 3rd generation :** فهي تعمل بآليتين:

- إغلاق مستقبلات بيتا١.
- توسيع الأوعية الدموية: وتوسيع الأوعية الدموية يتم إما عن طريق اغلاق مستقبلات ألفا١ أو تحرير أوكسيد النتريك، أدوية هذه المجموعة تقسم لقسمين:

(قسم يغلق بيتا١ ويغلق ألفا١) مثل كارفيدولول carvedolol، لابيتالول labetalol وهو آمن عند الحوامل.
و(قسم يغلق مستقبلات بيتا و يحرر أكسيد النتريك) مثل نيبيفيلول nebevelol

يجب الانتباه إلى المعلومة الآتية: إذا كان الدواء نوعي على بيتا١ فهذا لايعني أنه لايعمل إطلاقاً على بيتا٢، يعمل على بيتا٢ ولكن بنسبة قليلة جداً.

ملاحظة هامة: يجب الانتباه إلى أنه لا يجوز اعطاء حاصرات مستقبلات بيتا لمرضى النوع الثاني من الذبحة الصدرية وذلك لأن المرضى في هذا النوع لديهم زيادة في عدد المستقبلات ألفا التي تعمل على تضيق الأوعية الدموية يقابلها في العمل المستقبلات

بيتا٢ التي تؤدي إلى توسع الأوعية والقصبات، وعند إعطاء حاصرات مستقبلات بيتا سوف تزداد فعالية المستقلات ألفا١ وتزيد الألم ألماً، ويُعطى عوضاً عنها حاصرات قنوات الكالسيوم.

ملاحظة ٢: تستخدم حاصرات مستقبلات بيتا في العديد من الأمراض التي تصيب القلب والأوعية الدموية مثل:

- **قصور القلب الاحتقاني congestive heart failure.**
- **تسرع القلب tacky cardiac.**
- **عدم انتظام ضربات القلبArrhythmia**
- **احتشاء عضلة القلب Myocardial infraction.**
- **ارتفاع الضغط Hypertensive.**

ثالثاً: حاصرات قنوات الكالسيوم CCBs

مثل Verapamil, Diltiazem, Nifedipine

- **يُعتبر الكالسيوم ضرورياً للقلوصية العضلية، حيث يزداد دخول الكالسيوم عند نقص التروية الدموية مما يعزّز فعالية الأنزيمات المستهلكة للطاقة ATP مما يؤدي لنفاذ مخازن الطاقة وسوء حالة نقص التروية لذا إعطاء حاصرات قنوات الكالسيوم سيؤدي لإحداث توسّع شرياني مما يسبب نقص المقاومة الوعائية المحيطية وإنقاص تقبّض العضلات الملساء الوعائية.**
- **يؤثّر *Verapamil* على القلب بشكل رئيسي بينما يؤثّر *Nifedipine* على العضلات الملساء للأوعية الدموية أكثر أمّا *Diltiazem* فتأثيره وسطي.**

رابعاً: حاصر قنوات الصوديوم.

مثل *Ranolazine* (يُعطَى فموياً مرتين يومياً لعلاج الذبحة الثابتة كمستحضر مديد التحرر) يُعطى بالمشاركة مع مركبات النترات وحاصرات مستقبلات بيتا وحاصرات قنوات الكالسيوم.

آلية عمل الرانولازين: يعمل الرانولازين على غلق قنوات الصوديوم في خلايا القلب، وعند غلق قنوات الصوديوم تعمل مضخة Na/Ca لتعويض نقص الصوديوم، فتعمل على ادخال شوارد الصوديوم لداخل الخلية مقابل اخراج شوارد الكالسيوم مما يؤدي لتقليل الجهد القلبي

احتشاء العضلة القلبية Myocardial Infraction:

- **هو انسداد تامّ بشريان أو أكثر من الشرايين التاجية (الإكليلية) المُروّية لعضلة القلب، عادةً ما يُميّز الحالة أنَّها تترافق مع تعرّق بارد.**
- **يختلف عن الذبحة الصدرية بأنّ النوبات تستمرّ مدة تتجاوز 20 دقيقة محدثةً تموّت خلوي، ولا تزول بالراحة أو بعد إعطاء النترات.**
- **العلاج:**

❖ **إسعافي:**

١- **الأوكسجين (نسبة إشباع لا تقلّ عن 90%)**

٢- ***Morphine*** **(مسكّن مركزي للألم وحالّ للقلق والخوف الذي يترافق عادة مع هذه النوبات كما يملك تأثير موسّع وعائي)**

٣- ***Metoclopramide*** **(أو أي مضاد إقياء آخر لأن حالة الاحتشاء تترافق مع غثيان وإقياء، والمورفين يُحرِّض مركز الإقياء)**

٤- ***Aspirin*** **300 mg (مضاد تكدّس صفيحات)**

٤- **النترات العضوية (تأثير موسّع وعائي).**

٥- **حالّات للخثرة الدموية.**

❖ **وقائي: (بُعَيد الاحتشاء)**

١- ***Aspirin*** **75 mg (مضاد تكدّس صفيحات وقائي)**

٢- ***Omeprazole*** **40 mg (أو أي دواء آخر من زمرة PPIs بهدف منع حدوث قرحة هضمية بسبب تناول الأسبرين)**

٣- ***Captopril*** **(أو أي دواء آخر من زمرة ACEIs بهدف منع زيادة المنطقة المتأذية من عضلة القلب وضبط ضغط الدم)**

٤- ***Propranolol*** **(أو أي دواء آخر من زمرة حاصرات بيتا بهدف إنقاص التأثير الودي وتحسين الوظيفة الانقباضية للقلب)**

٥- ***Statins*** **(إعطاء الستاتينات بهدف ضبط مستويات الشحوم في الدم)**

الأدوية المستخدمة لعلاج فرط الشحوم

Dyslipidemia - Anti-hyperlipidemia Drugs

مقدمة: إن أمراض القلب الاكليلية Coronary Heart Disease ترتبط بشكل أساسي بمستويات الكولسترول والليبوبروتينات الحاوية على ثلاثيات الغليسيريد TG في الدم، جزيئات الليبوبروتين تصنع في الكبد والمخاطية المعوية وتخضع لاستقلاب كثيف في المصورة حيث يقوم الكبد بتصنيع LDL، HDL، VLDL، TG، كما يحصل الانسان عل الكولسترول و LDL من الغذاء.

جزيئات الليبوبروتين تلعب دوراً أساسياً في نقل الدسم بين النسج حيث أن جزيئات السم غير منحلة في المحاليل المائية فيجب أن تنقل بالمصورة من نسيج لآخر مرتبطة بالبروتينات التي تدعى الليبوبروتين.

فتقوم الليبوبروتينات بنقل الشحوم الثلاثية والكولسترول إلى الأعضاء كما يلي:

- VLDL يقوم بنقل TG و الكولسترول إلى الأعضاء.
- يقوم LDL بنقل الكولسترول من الكبد إلى الدم و الأنسجة، بينما يقوم HDL بنقل الكولسترول من الدم والخلايا إلى الكبد.
- Chylomicrons تصنع في الأمعاء الدقيقة وتحمل TG إلى الأعضاء.

يعد الأنزيم HMG- CoA Reducates الأنزيم الأساسي الذي يحفز تصنيع الكولسترول.

يتم استقلاب كل من VLDL و Chylomicrons بوساطة أنزيم ليبوبروتين ليباز.

يتميز مرض فرط شحوم الدم بزيادة الكولسترول الضار LDL ونقص الكولسترول النافع HDL.

الرموز:

- CM= Chylomicrons الدقائق الكيلوسية.
- TG= Triaglycerol ثلاثي الغليسيرول.
- VLDL= Very Low Density Lipoprotein البروتينات الدهنية المنخفضة الكثافة جداً.
- LDL= Low Density Lipoprotein البروتينات الدهنية المنخفضة الكثافة.
- IDL= Intermediate Density Lipoprotein البروتينات المعتدلة الكثافة.
- HDL= High Density Lipoprotein البروتينات الدهنية العالية الكثافة.

أنواع فرط شحوم الدم:

١- **أمراض فرط شحوم الدم البدئية:** وهي تقسم بدورها إلى مجموعتين، البدئية التي تنتج عن خلل وراثي وحيد كنقص بعض الأنزيمات المسؤولة عن استقلاب الشحوم، – والبدئية التي تنتج عن خليط من العوامل الوراثية والبيئية وهو الأكثر شيوعاً.

٢- **أمراض فرط شحوم الدم الثانوية:** وهي تنتج عن مشاكل استقلابية شاملة للجسم مثل مرض السكري وتعاطي الكحول وقصور الدرق والتشمع الصفراوي وإن الخطط العلاجية لفرط الشحوم الناتج عن هذه الأمراض تتضمن حمية غذائية بالإضافة لاستخدام أدوية لعلاج السبب البدئي لفرط الدسم.

العوامل التي تزيد خطورة فرط شحوم الدم:

١. أسلوب حياة غير صحي.
٢. تعاطي الكحول.
٣. التوتر والضغط النفسي.
٤. مرض السكري.
٥. كسل الغدة الدرقية ونقص هرموناتها.

أعراض ومضاعفات ارتفاع فرط شحوم الدم: إن مرض فرط شحوم الدم هو مرض صامت لا يترافق مع ظهور أعراض، إلا في الحالات الشديدة يظهر على شكل بثور على الجلد في منطقة حول العين وعلى الجلد المحيد بالمفاصل وحول حدقة العين.

مضاعفات فرط شحوم الدم:

- انسداد الشرايين التاجية، وشرايين الدماغ وشرايين الأطراف.
- ارتفاع الدهون الشديد يسبب التهاب حاد في البنكرياس.

الأدوية المستخدمة في خفض الشحوم تقسم إلى عدة أقسام من الممكن إعطاء هذه الأدوية بشكل منفرد أو بالمشاركة وهي هذه مجموعات:

مجموعات الأدوية الخافضة لشحوم الدم :

إن الأدوية المستخدمة لعلاج فرط شحوم الدم تهدف إلى:

١- تنقاص انتاج الليبوبروتين في النسج.
٢- زيادة تدرك واستقلاب الليبوبروتين في المصورة.
٣- تنشيط عمليات التخلص من الكولسترول في الجسم. يوجد عدة مجموعات من الأدوية ذات آليات تأثيرمختلفة تعمل على خفض شحوم الدم وهي:

١) الأدوية الخافضة للكولسترول، مثبطات أنزيم HMG COA Reductas: الستاتينات
٢) مثبطات امتصاص الكولسترول: ازيتيماب Azetimabe.
٣) الأدوية المانعة لإعادة امتصاص الأملاح الصفراوية (الراتنجات الرابطة للحموض الصفراوية): كولسترامين، كولسيفلام.
٤) الفيبرات.
٥) أوميغا ٣
٦) نياسين (حمض النيكوتين).

١). الأدوية الخافضة للكولسترول (مركبات الستاتينات – مثبطات تصنيع الكولسترول)

١- إن الأنزيم (3Hydroxy 3-Methylglutaryl coenzyme A) هو من الأنزيمات الأساسية في تصنيع الكولسترول.
٢- وبالتالي فإن الأدوية التي تثبط هذا الأنزيم توقف سلسلة التفاعل وبالتالي نوقف اصطناع الكولسترول مما يؤدي إلى انخفاض في تركيز الكولسترول في خلايا الكبد.

٣- ولكن الكبد يحتاج إلى الكولسترول من أجل تصنيع الهرمونات والحموض الصفراوية Bile acid، وأيضاً يدخل في تصنيع LDL، وبالتالي فإن التركيز المنخفض للكولسترول ينقص تصنيع VLDL.
٤- وبسبب حاجة خلايا الكبد للكولسترول تقوم خلايا الكبد بعملية معاوضة من خلال أخذ الـ LDL من بلازما الدم عن طريق زيادة التعبير الجيني لمستقبلات لـ LDL فيزداد عدد المستقبلات على الخلايا الكبدية التي تقوم بقبط كمية أكبر من الـ LDL من البلازما مما يؤدي إلى انخفاض مستوى الـ LDL في الدوران.

أدوية الستاتينيات:

١- لوفاستاتين Lovastatin
٢- سمفاستاتين Simvastatin
٣- أرتروفاستاتين Atorvastatin.
٤- برافاستاتين Pravastatin.
٥- بيتافاستاتين Pitavastatin
٦- فلوفاستاتين Flufastatin
٧- روزوفاستاتين Rosuvastatin.

الاستخدامات العلاجية:

- الستاتينات هي العامل الأساسي لخفض الشحوم في الدم، تستخدم بشكل أساسي لخفض LDL.
- وكتأثير إضافي فإنها تخفض ال VLDL و TG وترفع ال HLDL.
- ولكن لا يمكن استخدامها لوحدها في حال ارتفاع TG كونها لها تأثير بسيط على الشحوم الثلاثية.
- تستخدم ضمن أدوية الذبحة الصدرية

جميع هذه الأدوية هي مركبات فعالية ماعدا لوفاستاتين، سمفاستاتين هي طلائع دوائية.

الحركية الدوائية:

الامتصاص: بسبب طبيعتها المحبة للدسم فإن ٣٠% فقط من الجرعة الفموية تمتص عبر المخاطية الهضمية، ثم تصل للكبد لتستقلب هناك، وكمية قليلة منها تظهر في الدوران الجهازي، ويتخلص الجسم منها بواسطة الصفراء والبراز، مع بعض الاطراح البولي.

التأثيرات الجانبية:

١- تسبب الستاتينات زيادة مستويات الأنزيمات الكبدية، لذلك يجب تقييم الوظيفة الكبدية عند استخدام الستاتينات، لأن عدم الكفاءة الكبدية يمكن أن يسبب تراكم الدواء وبالتالي السمية الكبدية.
٢- انحلال العضلات وانحلال الربيدات العضلية (مكونات الألياف العضلية في العضلات المخططة) وهو التأثير الجانبي الأخطر يظهر على شكل زيادة مستوى الكرياتين كاينيز.
٣- يمكن أن تؤدي إلى زيادة تأثير الوارفارين وزيادة مستواه في مصل الدم بسبب تثبيط أنزيمات جملة السيتوكروم الكبدية باستثناء الروسوفاستاتين فهو لايؤثر على أنزيمات الاستقلاب الكبدي.
٤- لا يعطى الدواء للحامل، والأطفال دون عشر سنوات.

2). مانعات امتصاص الكولسترول مثل ايزيتيمايب

يغلق ناقل الكولسترول في جدار الأمعاء NPC1L1، فيثبط انتقائياً امتصاص الكولسترول الغذائي والصفراوي من الأمعاء الدقيقة، مما يؤدي إلى طرح الكولسترول مع البراز مما يؤدي إلى انخفاض LDL بنسبة ١٧%، وانخفاض طفيف جداً في الـ TG، وزيادة مستوى الـ HDL.

بما أن تأثيره طفيف على TG لذلك يفضل مشاركته مع مركبات الستايتن ، ولاتفيد مشاركته مع الفيبرات.

التأثيرات الجانبية: قليلة جداً وتشمل سمية الكبد وسمية العضلات.

دواعي استعماله: يعتبر ايزيتمايب خيار أول في حال زيادة مستوى الكولسترول، لكنه لا يستخدم في حالة زيادة الشحوم الثلاثية لأن تأثيره طفيف على الشحوم الثلاثية، لذلك يفضل مشاركته مع الستاتينات.

3). الأدوية المانعة لإعادة امتصاص الأملاح الصفراوية Bile Salts (الراتنجات الرابطة للحموض الصفراوية) مثل كولسترامين Clostramine كولسيفيلام Colsevelam، كولستيبول Colsetipol.

- تصنع الأملاح الصفراوية في الكبد.

- وتتجمع في المرارة ثم تطرح إلى الأمعاء.

- ثم يعاد امتصاصها من الأمعاء إلى الكبد.

- الراتنجات الرابطة للحموض الصفراوية ترتبط مع الصفراء في الامعاء الدقيقة وتشكل معقدات غير منحلة فتمنع عودة امتصاص الأملاح الصفراوية من الأمعاء إلى الكبد.

- مما يضطر الكبد لسحب الكولسترول من LDL الدم لاصطناع أملاح جديدة، وبالتالي ينخفض مستوى الكولسترول في مصل الدم.

الحركية الدوائية:

تؤخذ هذه المركبات عن طريق الفم، وبما أنها غير منحلة في الماء وجزيئاتها ضخمة فهي لا تمتص ولا تستقلب في الأمعاء وإنما تطرح بشكل كلي غير متغير بالبراز.

دواعي الاستعمال:

١. هي خيار ثاني في ارتفاع كولسترول الدم بالمشاركة مع مركبات الستاتين والايزتيمايب.
(مشكلة هذه المركبات أنها لا يمكن استخدامها لوحدها في خفض شحوم الدم، حيث أن الكولسترول يتم اصطناعه بشكل دوري في الجسم وبالتالي لا تؤثر بشكل كبير ولكنها تكون مفيدة في حال مشاركتها مع مركبات الستاتين، حيث أن الستاتينات تثبط اصطناع الكولسترول الجديد والراتنجات الرابطة للحموض الصفراوية تقوم باستنزاف المخزون الموجود مسبقاً من الكولسترول).

٢. تعتبر خيار أول في الحامل والمرضع لأنها لاتصل للدم، كما أنها آمنة عند صغار السن.

٣. يمكن للمركبات الرابطة للحموض الصفراوية أن تخفف الحكة الناجمة عن تراكم الحموض الصفراوية عند المرضى المصابين بالانسداد الصفراوي.
٤. يمكن أن تسبب زيادة مستويات TG لذلك تعتبر مضاد استطباب في الاشخاص الذين لديهم ارتفاع في مستوى TG.

التأثيرات الجانبية:

١. تمنع امتصاص الفيتامينات الذوابة في الدهون مثل فيتامين A,D,E,k.
٢. تسبب انتفاخ البطن والامساك.
٣. تراكم الحصى في المرارة.
٤. تمنع امتصاص الكثير من الأدوية مثل التتراسكلينات، فينوباربيتال، ديجوكسين، وارفارين لذلك يجب أن تعطى هذه الأدوية قبل الراتنجات الرابطة للحموض الصفراوية بساعة لساعتين أو بعدها بست ساعات.

4). فاييبرات Fibrates مثل: فينوفاييراتFenofibraye الكيمفيبروزيل Gemfebrozil

فينوفيبرات أكثر فعالية و استخداماً من الكيمفيبروزيلGemfebrozil وهما متشابهان من ناحية آلية التأثير والتأثيرات الجانبية.

آلية التأثير: تحفز أنزيم ليبوبروتين ليباز مما يؤدي إلى زيادة استقلاب الـ TG وانخفاض مستواه في الدم، كما أن مركبات الفايبرات تخفض مستويات الكولسترول في المصورة عن طريق تثبيط تصنيعه في الكبد و زيادة اطراحه في البراز.

الحركية الدوائية:

تمتص مركبات الفيبرات بشكل كامل بعد اعطائها الفموي، ثم تنتشر بشكل واسع في انسجة الجسم مرتبطة مع الألبومين، ثم تطرح عن طريق البول بعد إحداثها الأثر الدوائي.

التأثيرات الجانبية:

- سمية العضلات الارادية.
- وسمية الكبد لكنها قليلة الحدوث.
- واضطرابات في القناة الهضمية لكن هذه الاضطرابات تخف مع استمرار المعالجة.
- حصيات في المرارة بسبب زيادة طرح الكولسترول الصفراوي.
- تنافس الفيبرات مركبات الكومارين على الارتباط مع بروتينات البلازما مما يسبب زيادة مستوى مركبات الكومارين كالوارفارين في مصل الدم وبالتالي يزداد تأثيرها المضاد للتخثر.

5). النياسين (حمض النيكوتين)

آلية العمل: يثبط الأنزيم DAGAT داي اسيل غليسيرول اسيل ترانسفيراز مما يثبط انحلال الدسم بالنسيج الشحمية، التي هي المنتج الاساسي للحموض الدسمة الحرة الموجودة في الدوران والتي يستخدمها الكبد في انتاج TG وهكذا ينقص مستوى الـ TG بالكبد الذي يحتاجه لتركيب VLDL، وهكذا فإن نقص مستوى VLDL، يسبب نقص مستوى LDL.

لكن ما يحد من استعماله السريري هو تأثيراته الجانبية غير المرغوبة.

الحركية الدوائية:

يعطى النياسين عن طريق الفم، ويتحول بالجسم إلى نيكوتين أميد، يطرح النياسين ومستقلباته مع البول.

الاستخدام العلاجي:

ينقص النياسين مستوى الكولسترول و الـ TG في البلاسما.

التأثيرات الجانبية:

١. تهيج واحمرار الجلد، الحكة.
٢. تهيج واضطراب في القناة الهضمية على شكل غثيان وألم بطني.
٣. سمية الكبد.
٤. يؤهب لارتفاع حمض البول والنقرس، لأنه يتنافس مع حمض البول على الإطراح غن طريق النبيب القريب.

6). أوميغا ٣: هي مجموعة أحماض دسمة غير مشبعة مفيدة تثبط اصطناع ال TG و VLDL وبالتالي تخفض مستوياتهما.

التأثيرات الجانبية: التأثيرات الهضمية وطعم السمك.

يمكن أن تزيد من تأثيرات مضادات التخثر، و مضادات التكدس الصفيحي.