المحاضرة الثانية والثالثة

الأدوية الخافضة للضغط الشرياني Antihypertensive Drugs

د. سلوى الدبس

العام الدراسي ٢٠٢٢-٢٠٢٣

الأدوية الخافضة للضغط الشرياني Antihypertensive Drugs

مقدمة: يعتبر الضغط الشرياني أشيع الأمراض القلبية الوعائية، حيث أن ٦٥% من الرجال والنساء سيتطور لديهم هذا الارتفاع بسن الـ ٦٥.

إن ارتفاع التوتر الشرياني يؤذي الأوعية الدموية في الدماغ، القلب، الكلية مما يزيد نسبة حدوث الجلطات الدماغية وأمراض الأوعية الدموية وقصور القلب والقصور الكلوي. و يرتفع الضغط الشرياني PB إما نتيجة المقاومة الوعائية المحيطية Peripheral Vascular Resistance PVR أو النتاج القلبي CO Cardiac Output حيث أن:

$$BP = CO \times PVR$$

إن حجم السائل داخل الأوعية مع منعكسات الضغط المتواسطة بالجهاز العصبي الودي والفعالية للهرمونية(جهاز الرينين- أنجيوتنسين المفرز من الكلية) مجتمعة مسؤولة عن الحفاظ على ضغط شرياني طبيعي.

ويجب الأخذ بعين الاعتبار دور بعض الببتيدات المفرزة من البطانة الوعائية في تنظيم المقاومة الوعائية وهي:

- **الأندوثللين Endothilin** الذي يعمل على تقبض الأوعية الدموية.
- **أوكسيد النتريكNO** يعمل على توسيع الأوعية الدموية.

يشخص ارتفاع الضغط الشرياني بعد قياسات متكررة ومتماثلة في أوقات مختلفة لضغط الدم حيث يكون الضغط الطبيعي عند البالغين(الانقباضي ١٢٠ملم ز، الانبساطي ٨ ملم ز) ويجب أن يكون الضغط الانقباضي أكبر من ١٤٠ ملم ز أو الضغط الانبساطي أكبر من ٩٠ ملم ز حتى يقال أن المريض لديه ارتفاع ضغط شرياني.

من العوامل التي تزيد خطورة ارتفاع التوتر الشرياني:

١- الجنس: الرجال بعد عمر ٦٠، النساء بعد سمن الضهي.
٢- العرق: الزنوج الأفارقة.
٣- التدخين، السمنة، الشحوم، الداء السكري، الأمراض القلبية الوعائية.

أسباب ارتفاع التوتر الشرياني:

يمكن معرفة المسبب الأساسي لارتفاع الترتر الشرياني في ١٠-١٥% من المرضى، أما المرضى الآخرين الذين لديهم ارتفاع توتر شرياني مجهول السبب فإنه يدعى ارتفاع التوتر الشرياني الأساسي أو الأولي (غالباً لا يمكن تحديد السبب عند هؤلاء المرضى حتى مع كل الإجراءات ويمكن أن يعزى هذا الارتفاع لتضافر مجموعة من العوامل الجسمية، البيئية، النفسية، الغذائية(زيادة تناول ملح الطعام، نقصان تناول البوتاسيوم، الكحول، البدانة) بالإضافة إلى تقدم العمر، زيادة إفراز الرينين، زيادة المقوية الودية.

كما تلعب العوامل الوراثية دوراً في ارتفاع الضغط الشرياني لا يقل عن ٣٠% من ارتفاع الضغط الأساسي.

التنظيم العصبي المركزي للضغط الشرياني:

١- منعكس الضغط الوضعي Postural Baroreflex: مسؤول عن التنظيم السريع والآني لمستويات الضغط ويتكون من:
- مستقبلات الضغط Baroreceptors: توجد ضمن القوس السباتي والجيب الأبهري.
- ألياف حسية Sensory Nerve: تصل بين مستقبلات الضغط، ونواة السبيل المفرد والمركز المحرك الوعائي.
- المركز المحرك الوعائي ونواة السبيل المفرد.
- ألياف ودية صادرة.
- الأعضاء المعصبية كالأوعية الدموية والتأثير عليها من خلال مستقبلات a و B.

٢- الاستجابة الكلوية: في حالات نقص التروية الكلوية بسبب انخفاض الضغط الشرياني، يتحرض افراز الرينين الذي يزيد مستويات الأنجيوتنسين٢ والذي يعمل على احداث تقبض مباشر في الأوعية وتحريض اصطناع الالدوستيرون وبالتالي حبس الصوديوم والماء وزيادة الحجوم الدموية.
- كما يلعب الفازوبريسين دوراً في زيادة الحجم بتحريضه عود امتصاص الماء.

اختلاطات ارتفاع الضغط الشرياني:

١- الأمراض القلبية الوعائية Cardiovascular Diseases: مثل نقص التروية الاكليلية، ضخامة البطين الأيسر، استرخاء القلب الاحتقاني، انسلاخ الأبهر.
٢- الأمراض الدماغية Cerebral Diseases: النزوف والحوادث الدماغية الوعائية(الجلطة أو النشبة الدماغية).
٣- الأمراض الكلوية Renal Diseases: كالقصور الكلوي والاعتلالات الكلوية السكرية عند مرضى السكري، والتصلب العصيدي الشرياني.

٤- الاعتلالات الشبكية: إن ارتفاع الضغط الحاد أو المزمن قد يؤدي إلى نزوف شبكية.

الأساس الفارماكولوجي للأدوية الخافضة للتوتر الشرياني:

١- التأثير على مستوى الجهاز العصبي الودي.
٢- التأثير على المحور الهرموني رنين- أنجيوتنسين – ألدوستيرون.
٣- الموسعات الوعائية المباشرة.
٤- التأثير على الحجوم الوعائية واستنزاف الصوديوم.

الزمر الدوائية المستخدمة في ضبط مستويات ضغط الدم:

١. الأدوية المؤثرة على الجهاز العصبي الودي
٢. مثبطات الأنجيوتنسين.
٣. الموسعات الوعائية.
٤. المدرات البولية.

أولاً: الأدوية المعدلة لوظيفة الجهاز العصبي الودي.

١- أدوية مركزية التأثير مثل:

- **ميتيل دوبا Methyldopa**: هو طليعة دواء يستقلب إلى الشكل الفعال وهو ألفا ميتيل نورادرينالين ليبدي تأثيره الخافض لضغط الدم عبر انقاص المقاومة الوعائية المحيطية فقط دون أن ينقص النتاج القلبي حيث ينقص تدفق التحريض الودي من الجملة العصبية المركزية، يفضل استخدامه كخط علاجي أول لارتفاع الضغط الشرياني عند الحامل وكذلك في حالات القصور الكلوي حيث أنه لا يؤثر على الجريان الدموي الكلوي، لكنه يسبب النعاس كتأثير جانبي بالإضافة إلى الصداع والتركين، ينتمي المركب للمجموعة B.
- **كلونيدين Clonidine**: هو دواء يبدي تأثيره الخافض لضغط الدم عبر تنبيه مستقبلات a2 بشكل أقوى من a1 (مقلد a2)، ويعمل على انقاص المقاومة المحيطية وانقاص النتاج القلبي، يفضل استخدامه في حالات الامراض الكلوية بمشاركة مدر بولي كونه يسبب احتباس السوائل والملح عند استخدامه لوحده، كما يجب ايقافه تدريجياً لأن سحبه المفاجئ يسبب نوبة ارتفاع ضغط مهددة للحياة.

التأثيرات الجانبية: جفاف فم، تركين، إمساك، غثيان، إقياء، عنانة ونقص رغبة جنسية، تثدي وبطء قلب.

- **ميتيروزين Metyrosine:** يعمل على تثبيط تيروزين هيدروكسيلاز، وبالتالي يمنع تحول التيروزين إلى دوبا مما ينقص اصطناع الكاتيكولامينات لذلك يعطى في حالات تدبير ورم القواتم أو التحضير لاستئصال الورم.

التأثيرات الجانبية: هبوط ضغط انتصابي، تركين، اسهال واضطرابات ذهانية.

٢- حاصرات المستقبلات الادرينرجية: وهي إما حاصرات مستقبلات a1 أو مستقبلاتB

✓ **حاصرات a1: برازوسين، دوكسازوسين، تيرازوسين.**

هي أدوية تحصر مستقبلات a1 في الشرينات والاوردة فتوسعها لكنها تسبب احتباس الماء والملح لذلك تشارك مع مدر بولي.
يحدث تأثيرات طفيفة في نتاج القلب والجريان الدموي الكلوي ومعدل الرشح الكبيبي؛ لذلك لايحدث تسرع في القلب أو زيادة تحرر الرينين كتأثير جانبي.
تعطى مرة واحدة يومياً لكن يفضل ضبط الجرعة الأولى بحيث تقسم إلى ٣ أو ٤ جرعات أو قبل النوم وذلك لأنها تسبب هبوط ضغط انتصابي.
كما يفضل استخدامها في حالات فرط تنسج البروستات الحميد المرافقة لارتفاع الضغط الشرياني.

- حاصرات a غير الاصطفائية: فنتولامين، فينوكسي بنزامين: تستخدم في تدبير ارتفاع التوتر الشرياني.

✓ **حاصرات B الادرينرجية.**

تحمل اللاحقة LOL مثل بروبرانولول ، تيمولول، كارفيديلول، لابيتالول، ميتوبرولول، بيسوبرولول.
تحصر هذه الأدوية مستقبلات بيتا فتنقص النتاج القلبي مما يؤدي لانخفاض ضغط الدم، يفضل استخدامها عند صغار السن وفي حالات الفشل القلبي واحتشاء العضلة القلبية، كما أنها تمنع منعكس تسرع القلب الذي يترافق عادة مع الموسعات الوعائية.

الفوائد السريرية لها:

١- ارتفاع الضغط الشرياني.
٢- تسرع القلب.
٣- القلق.
٤- الذبحة الصدرية واحتشاء العضلة القلبية.
٥- الرجفان الأساسي.
٦- الوقاية من الشقيقة.

لكنها تسبب تأثيرات جانبية: كالأرق والتعب والاكتئاب وبرودة الاطراف والضعف الجنسي، ألم بطني وإمساك وبطء القلب.

لا تستخدم عند المرضى الذين يعانون من الربو.

ثانياً: مثبطات الأنجيوتنسين (تؤثر على جملة الرينين – أنجيوتنسين٢- ألدوستيرون).

A: مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين $ACEI_S$.

تحمل اللاحقة Pril مثل كابتوبريل، اينالابريل، موكسيبريل، راميبريل، لينزوبريل.

يقوم الأنزيم ACE بتحول الانجيوتنسين١ إلى الأنجيوتنسين ٢ (مقبض وعائي) وكذلك يعطل عمل البراديكاينين (موسع وعائي) لذلك تثبيط هذا الانزيم:

- يمنع تشكل الانجيوتنسين ٢ ويسبب زيادة البراديكاينين مما يسبب توسع الاوعية الدموية وانخفاض المقاومة المحيطية فقط دون التأثير على النتاج القلبي مما يخفض ضغط الدم.
- كما ان انقاص مستويات الانجيوتنسين٢ في الدوران تنقص تحرر الألدوستيرون وبالتالي تنقص احتباس الصوديوم والماء.

جميع أدوية هذه المجموعة هي طلائع دوائية باستثناء الكابتوبريل (الذي يعطى على معدة فارغة، واللينزوبريل الذي يعطى بغض النظر عن الطعام) فهما دواءان وليسا طليعة دوائية.

جميع أدوية هذه المجموعة تعطى فموياً ماعدا دواء إينالابريل Enalapril يتوفر وريدياً ويستخدم في الحالات الاسعافية.

التأثيرات الجانبية: طفح جلدي، حمى، تغير حاسة التذوق، وذمة وعائية، **سعال جاف**(بسبب زيادة البراديكاينين في الرئة)، فرط بوتاسيوم الدم لذلك يجب عدم مشاركتها مع المدرات الحافظة للبوتاسيوم أو متممات البوتاسيوم الغذائية، ولا تعطى للحامل لأن لها تأثير ماسخ للأجنة خلال الثلث الأول من الحمل وتسبب هبوط ضغط الدم عند الجنين خلال الثلثين الأخيرين.

B: حاصرات مستقبل الأنجيوتنسين ARBS.

تحمل اللاحقة سارتان مثل فالسارتان، كانديسارتان، ايبروسارتان، لوسارتان، أولميسارتان، تيلميسارتان، فالسارتان.

تقوم هذه الأدوية بحصر مستقبلات الانجيوتنسين ٢ فتحصر افراز الألدوستيرون وتوسع الاوعية الدموية.

تملك نفس استطبابات ومضادات استطباب ACEI وتعطى عن طريق الفم مرة يومياً.

تختلف عن الأدوية المثبطة لأنزيم ACE بأن حاصرات مستقبل الانجيوتنسين تأثيرها أقوى وأكثر انتقائية لكونها تؤثر على الانجيوتنسين ٢ بدون التأثير على البراديكينين لذلك تأثيراتها الجانبية أقل لاسيما الوذمة الوعائية والسعال الجاف.

C: مثبطات الرينين: Aliskiren

يثبط دواء Aliskiren الرينين بشكل انتقائي أي أنه يؤثر في مرحلة تسبق تأثير زمرتا **ARBS** و **ACEIS**

يملك نفس فعالية ARBS وACEIS والمدرات التيازيدية في خفض الضغط الشرياني كما يمك مشاركته مع أي منها.

تأثيراته الجانبية مشابهة للتأثيرات الجانبية لـARBS وACEIS لكن بشكل أقل، كما أنه يسبب الاسهال.

ارتفاع الضغط الشرياني عند الحامل:

في حالات ارتفاع الضغط الحملي أو المزمن عند الحامل يعد:

- **ميتيل دوبا** هو الدواء الأكثير أماناً وخط العلاج الأول حيث يصنف في المجموعة B.
- كما يعد **لابيتالول** خط علاج ثاني يعطى عبر الفم، كذلك يعطى عبر الوريد في الحالاتالاسعافية حيث يصنف في المجموعة C.

ثالثاً: الموسعات الوعائية Vasodilators.

تضم مركبات تعطى عن طريق الفم لتدبير ارتفاع التوتر الشرياني مثل هيدرالازين والمينوكسيديل.

أو تعطى عن طريق الحقن مثل نتروبوسيد الصوديوم و ديازوكسيد.

أولاً: المركبات التي تعطى عن طريق الفم.

١. **هيدرالازين** يسبب هذا الدواء توسعاً وعائياً مباشراً، حيث أنه يعمل بشكل أساسي على توسيع الشرينات والشرايين دون التأثير على العضلات الملساء للأوردة والشرايين التاجية(الاكليلية) ولكن هذا يسبب زيادة انعكاسية في سرعة القلب ونتاجه.

الاستعمالات العلاجية:

١- يستعمل لتدبير حالات ارتفاع الضغط الشديدة بالمشاركة مع مدر بولي وحاصر لمستقبلات بيتا مثل البروبرانولول.
٢- يستعمل في حالات ارتفاع التوتر الشرياني الاسعافي عند الحامل.

التأثيرات الجانبية:

صداع، غثيان، توهج، هبوط ضغط، خفقان قلب(لانظميات قلبية)، احتقان أنفي، ومن التأثيرات الجانبية المهمة متلازمة الذئبة الحمامية عند اعطاء جرعات عالية لكنها تزول عند ايقاف الدواء.

٢. **مينوكسيديل Minoxidil** يؤثر هذا الدواء على الأوعية ذات المقاومة(الشرينات) ولا يؤثر على الأوعية التي تملك صفة الاستيعاب (الأوردة)

- يعطى هذا الدواء عبر الفم لتدبير ارتفاع الضغط الشرياني الخبيث في حالاته الشديدة المعندة على الأدوية الأخرى.
- يمكن أن يسبب تسرع قلب انعكاسي شديد لذلك يجب استخدامه مع حاصر بيتا ومدر بولي.
- يستخدم موضعياً لعلاج تساقط الشعر عند الذكور والاناث.

التأثيرات الجانبية: يسبب وذمة، تسرع قلب، شعرانية، خناق الصدر، تبدلات في تخطيط القلب.

ثانياً: المركبات التي تعطى عن طريق الحقن (الحالات الاسعافية من ارتفاع الضغط الشرياني)

١- **نتروبوسيد الصوديوم:** يعطى وريدياً ويسبب توسع وعائي سريع في كل من الأوردة والشرايين، مما يقلل المقاومة المحيطية والعود الوريدي، كما أنه يسبب تسرع قلب انعكاسي، فعاليته الخافضة للضغط تشمل كل المرضى بغض النظر عن ارتفاع الضغط.

- يسبب المركب انحفاضاً سريعاً في التوتر الشرياني، وهذا التأثير يستمر لفترة فقط لمدة(١-١٠) دقائق لذلك فإن المركب يعطى بالتسريب الوريدي ضمن محلول ملحي فيزيولوجي ويحضر بشكل فوري لأنه سريع التخرب

ملاحظة: مركب النتروبوسيد لا يعطى عن طريق الفم لأنه يتحول إلى مركب السيانيد السام.

٢- **ديازوكسيد:** يستخدم في المعالجة الاسعافية لارتفاع الضغط الشرياني عن طريق الحقن، إذ يؤدي إلى توسع الشرينات وبالتالي انقاص المقاومة الوعائية.

من تأثيراته الجانبية: هبوط الضغط، الدوخة، الاقياء، الضعف العضلي، تسرع القلب، التوهج والصداع والطفح، فرط سكر الدم وفرط حمض البول.

رابعاً: المدرّات البولية Urine Diuretics

تعريف: هي مركبات تؤدي إلى زيادة إنتاج البول عن طريق تقليل عود امتصاص الماء والصوديوم في النفرون، تستخدم في العديد من الحالات السريرية مثل:

١- **الضغط** المرتفع.
٢- قصور وفشل عضلة **القلب**.
٣- تجمع السوائل على **الرئتين**.
٤- تجمع السوائل في **الأطراف السفلية**.
٥- تجمع السوائل في **البطن**.
٦- أمراض **الكلى** مثل الفشل الكلوي.
٧- أمراض **الكبد** مثل تشمع الكبد والفشل الكبدي.
٨- اعتلال **الأمعاء** المترافق مع خسارة البروتين.
٩- معالجة **الزرق**.
١٠- معالجة **متلازمة** الجبال المرتفعة.
١١- مركبات الثيازيد يمكن أن يستخدم في علاج **هشاشة العظام Osteoporosis** والحصيات الكلوية لأنه يعيد الكالسيوم من الكلية إلى الدم.

الآلية العامة لعمل المدرات البولية.

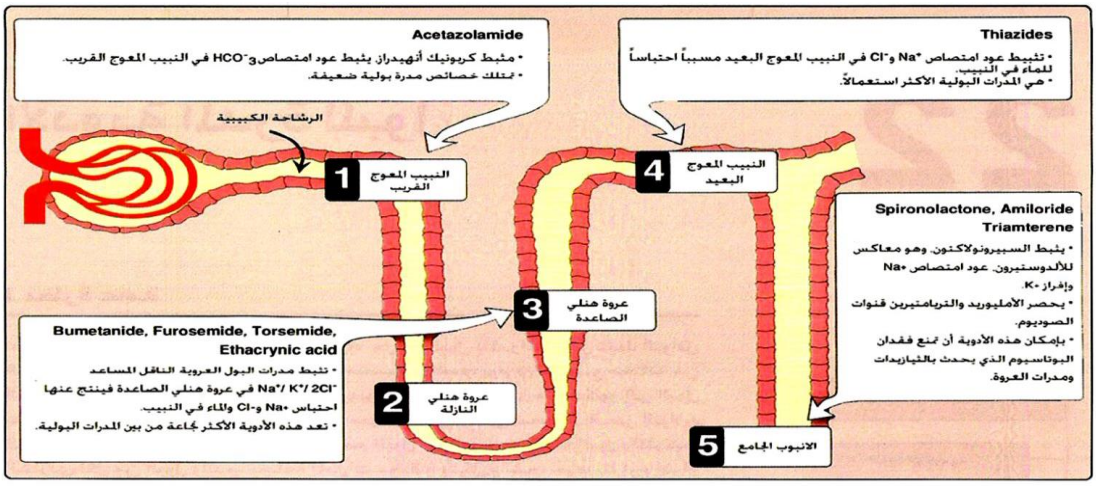
إن النفرون هو الوحدة الوظيفية الأساسية في الكلية، وكل كلية تحتوي على مليون نفرون تقريباً، يحدث عود امتصاص الماء والشوارد من النبيب الملتف القريب ومن عروة هانلة ومن النبيب الملتف البعيد ومن الأنبوب الجامع.

حيث يدخل ١٢٥ مل من الماء إلى النفرون يعاد منها ١٢٤ مل إلى الدم كل دقيقة و يطرح عن طريق الكلية ١مل كل دقيقة، إذاً معدل الارتشاح الكبيبي Geumeyler filtration rate هو ١مل/د.

إن الخلايا الظهارية للنفرون تحتوي على مجموعة من المراكز والأنزيمات الهامة مثل:

- أنزيم كاربونيك انهايدريز CA يعمل على عود امتصاص بيكربونات الصوديوم Na HCO3، من النبيب الملتف القريب.
- المضخة الموجودة في الجزء الصاعد من عروة هانلة وهي ذات ثلاثة أذرع، مضخة Na, k, Cl.
- المضخة الموجودة في النبيب الملتف البعيد لها ذراعين فقط لنقل الـ Na , cl، مضخة الصوديوم والكلور.
- المضخة الثالثة في نهاية النبيب الملتف البعيد وبداية القناة الجامعة وهذه المضخة لها ذراعين فقط لنقل الـ Na ,k تعمل على اعادة امتصاص الصوديوم للدم وطرح البوتاسيوم.

ملاحظة: هرمون الألدوستيرون المفرز من قشر الكظر يعمل على حبس الصوديوم والماء عن طريق زيادة المضخات واخراج البوتاسيوم وبالتالي يقلل ادرار البول ويؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم.



أنواع المدرات البولية:

هناك ٥ أنواع من المدرات البولية

١- مدرات العروى:

تعتبر مدرات العروى من أقوى المدرات البولية وأكثرها فعالية، تعطى عن طريق الفم أو الحقن(العضلي، الوريدي).

من مركبات مدرات العروى الفيورسامايد Furosemide السم التجاري له لازيكس، التورسامايد Toresemide، البيوميتانيد Bumetanide(المركبات السابقة تعتبر مركبات سلفونامیدية) ، حمض ايتاكرنيك Ethacrynic acid (لا يعتبر مركب سلفونامیدي).

آلية العمل: تعمل هذه المدرات على تثبيط المضخة ذات الأذرع الثلاثة (Na, k, 2cl) الموجودة في الجزء الصاعد من عروة هانلة، فتثبط عود امتصاص الصوديوم والكلور والبوتاسيوم وتمنع دخولها لداخل الخلايا، فتبقى في لمعة النفرون وتطرح لخارج الجسم وتطرح معها الماء.

كما تساهم بطرح كل من الكالسيوم والمغنزيوم، وتعزز إنتاج البروستاغلاندينات التي تساهم في توسيع الاوعية الدموية وخفض الضغط.

الحركية الدوائية: تعطى عن طريق الفم أو الوريد، عمرها النصفي قصير ٢- ٤ ساعات فقط، يبدأ مفعولها بسرعة بالمقارنة مع المدرات الأخرى، تطرح عن طريق البول.

الاستخدامات العلاجية لمدرات العروى:

- **تستخدم** في حالات قصور القلب الاحتقاني، تعطى في الحالات الاسعافية عن طريق الوريد.
- القصور الكلوي الحاد.
- وفي حالات **الوذمة الرئوية** الحادة الناجمة عن القصور القلبي.
- حالات وجود السوائل في الأطراف السفلية.

وفي حالات ارتفاع البوتاسيوم والكالسيوم في الدم.

التأثيرات الجانبية:

- نقص بوتاسيوم الدم وهو أخطر تأثير لمدرات العروى، نقص الكالسيوم و الصوديوم و المغنزيوم.
- زيادة حمض البول في الدم، وزيادة نسبة حدوث النقرس، وزيادة مستوى السكر والدهون في الدم.
- سمية سمعية تزداد إذا تم مشاركتها مع الأمينوغلوكوزيدات
- هبوط حاد في حجم الدم قد تؤدي لحدوث تجفاف.

ملاحظة: لا يشكل الجزء النازل من عروة هانلة موقعاً لعمل المدرات البولية.

٣- المدرات التيازيدية Thiazide Diuretics:

- تعتبر المركبات الثيازيدية أكثر المدرات استخداماً وشيوعاً بسبب تأثيرها المدر اللطيف.
- تحتوي هذه المركبات ضمن تركيبها الكيميائي على الكبريت.
- من المركبات الثيازيدات: **هيدروكلورثيازيد، كلورثيازيد، ميتيل كلورثيازيد**

تم اكتشاف مركبات مشابهة للمركبات الثيازيدية وأكثر فعالية ونجاعة منها كما أنها ذات تأثيرات جانبية أقل، من الأدوية المشابهة للثيازيدات: مثل **اندوباميد Indopamide، كلورثوليدون، ميتولازون**.

آلية العمل: تعمل في النبيب الملتف البعيد، تثبط المضخة ذات الذراعين Na, cl الموجودة في النبيب الملتف القاصي، فتثبط عودة امتصاص الشوارد Na ,cl وطرحها مع البول، **بينما تسبب زيادة امتصاص الكالسيوم.**

الحركية الدوائية للمركبات التيازيدية: هذه المركبات فعالة فموياً، لكنها تحتاج ٣- ٤ ساعات حتى يبدأ تأثيرها لذلك لا تستخدم في الحالات الاسعافية.
عمرها النصفي طويل يصل حتى ٤٠ ساعة، تطرح من الكلية.

استخدام المركبات التيازيدية:

١- الضغط المرتفع، تعتبر خيار أول.
٢- فشل القلب خيار ثاني، مدرات العروى هي الخيار الأول.
٣- فشل الكلى، خيار ثاني، تعتبر مدرات العروى خيار أول ويفضل مشاركتها مع مدر حافظ للبوتاسيوم.

التأثيرات الجانبية للمركبات الثيازيدية:

١. تسبب الحساسية.
٢. تسبب نقص كل من: البوتاسيوم Hypokalemia، الصوديوم Hypernatremia، الكلور Hypochloremia، المغنزيوم Hypomagezia، السوائل.
٣. تسبب زيادة كل من: الكالسيوم، سكر الدم، الشحوم الثلاثية والكولسترول، حمض البول في الدم.

ملاحظات:

- لأن المدرات التيازيدية تسبب نقص البوتاسيوم يفضل مشاركتها مع المدرات الحافظة للبوتاسيوم.
- ولأنها تسبب نقص السوائل يجب تعويض السوائل ومراقبة ضغط الدم عند استخدامها.
- ولأنها تسبب زيادة الكالسيوم يمكن أن تستخدم في حالة هشاشة العظام لكن هذا الاستخدام قليل.
- ولأنها تسبب زيادة السكر(تنقص إفراز الأنسولين) فهي تعتبر مضاد استطباب عند مرضى السكري.
- ولأنها تسبب زيادة شحوم الدم فهي تعتبر غير جيدة الاستخدام عند مرضى ارتفاع الشحوم.

- ولأنها تسبب زيادة حمض البول في الدم فقد تسبب النقرس.

إن الأدوية المشابهة للثيازيدات:

- ليس لها تأثير رافع لسكر الدم، والشحوم، فهي تستخدم عند مرضى السكري المصابين بارتفاع ضغط الدم لأنها تنقص من أخطار مرض القلب الوعائي.
- كما أنها تطرح بشكل أساسي عن طريق الصفراء ويطرح الباقي من شكلها الفعال عن طريق الكلية، لتبدي فعلها المدر للبول، فهي قليلة التراكم عند مرضى الفشل الكلوي.
- كما أنها تملك خاصية في خفض الضغط غير الادرار البولي حيث أنها تساهم في توسع الأوعية الدموية بشكل قليل مما يعزز تأثيرها الخافض للضغط، لذلك تعتبر مفضلة في علاج ارتفاع الضغط و الوذمات المعممة.

٣- المدرات الحافظة للبوتاسيوم:

آلية عملها: (تؤثر على مضخة صوديوم- بوتاسيوم) الموجودة في نهاية النبيب المعوج البعيد وبداية القناة الجامعة للنفرون، فتثبيط عود امتصاص الصوديوم وتثبيط طرح للبوتاسيوم بآليتين هما:

- **حصر مستقبلات الألدوستيرون مثل: مركب** السبايرونولاكتون، ابليرينون.
- **حصر قنوات الصوديوم مباشرة** مثل: مركب الأميلورايدAmiloride، التريامثيرينTriamteren.

وهي مدرات ضعيفة الفعالية إذا استخدمت لوحدها حيث تثبط عود امتصاص ٦% فقط من الصوديوم، لذلك تشارك مع مدرات العروى أو المدرات التيازيدية، كي تزيد الفعل المدر للبول، وكي تعوض فقد البوتاسيوم الحاصل بتأثير المدرات التيازيدية ومدرات العروى.

حاصرات مستقبلات الألدوستيرون

الحرائك الدوائية:

امتصاصها الفموي جيد، ارتباطها مع بروتينات الدم كبير وبالتالي تأثيرها مديد.

السبايرونولاكتون له تأثير مخرش للقناة الهضمية وبالتالي يعطى بعد الطعام.

ابليرينون يعتبر أكثر انتقائية في حصر مستقبلاته، أما السبيرونولاكتون فهو غير انتقائي حيث يحصر مستقبلات أخرى مثل مستقبلات الأندروجين مما يؤدي إلى حدوث التثدي عند الرجال واضطرابات في الدورة الطمثية عند الاناث.

الاستخدامات العلاجية:

- لعلاج تجمع السوائل في تجويف البطن(الحبن) وفي حالات الاستسقاء.
- الفشل والتشمع الكبدي.
- فشل القلب الاحتقاني.
- لعلاج زيادة هرمون الألدوستيرون في الدم الذي يؤدي إلى ارتفاع الضغط واحتباس السوائل في الجسم (يستخدم سبايرونولاكتون).
- زيادة الهرمون الذكري عند النساء (يستخدم سبايرونولاكتون).

التأثيرات الجانبية:

- قد تسبب هذه المدرات فرط بوتاسيوم الدم كتأثير جانبي.

- يسبب السبايرونولاكتون انزعاج هضمي لذلك يفضل أن يؤخذ (مع أو بعد) الطعام، كما يسبب اضطرابات جنسية عند الذكور تتمثل بالضعف الجنسي والتثدي، وعند الاناث اضطراب في الدورة الطمثية.

بينما يعتبر دواء ابليرينون أكثر انتقائية من سبايرونولاكتون ويعطى بغض النظر عن تناول الطعام.

- هذه المركبات تستخدم بحذر مع المركبات التي تسبب زيادة بوتاسيوم الدم مثل مثبطات الانزيم المحول للأنجيوتنسين، ومركبات البوتاسيوم.

الحاصرات المباشرة للقناة الأميلورايدAmiloride، التريامتيرينTriamteren**:** تحصر قناة التبادل الشاردي بين الصوديوم والبوتاسيوم بوجود الألدوستيرون وبعدم وجوده.

تسبب نقص امتصاص الصوديوم واطراح البوتاسيوم في النبيب البعيد والقناة الجامعة.

يستخدمان لعلاج: الفشل القلبي الاحتقاني، والوذمة الحاصلة بفرط ألدوستيرون الدم.

التأثيرات الجانبية: فرط بوتاسيوم الدم، تريامترين يمكن أن يسبب زيادة حمض البول وتشكل حصيات كلوية بالإضافة لاحتباس البوتاسيوم.

تعتبر هذه المركبات **مضاد استطباب** في مرضى الفشل الكلوي.

هذه المركبات تستخدم بحذر عند استخدامها مع المركبات التي تسبب زيادة بوتاسيوم الدم .

٤- مثبطات كاربونيك انهايديز: مثل أسيتازولامايد Acetazolamide

ميتازولاميد Methazolamide، دورزولامايد Dorzolamide. تعمل في النبيب الملتف القريب، حيث تثبط عود امتصاص ٥-٦ % من الصوديوم، فهي تشابه بقوتها المدرات الحافظة للبوتاسيوم ولكن استخدامها يكون غالباً خارج نطاق الادرار.

آلية التأثير: تثبط أنزيم كاربونيك إنهايدريز الذي يعمل الخلايا الظهارية للأنبوب الكلوي وهو يحول الماء وثاني أوكسيد الكربون إلى حمض الكربونH2CO3 والذي يتأين بدوره إلى HCO3 وأيون الهيدروجين +H، يحدث تبادل بين شارد الصوديوم الموجودة في البول وبين أيون الهيدروجين فيحدث عود امتصاص للصوديوم مع HCO3 إلى الدم.

عند تثبيط أنزيم الكاربونيك إنهايدريز يتوقف تشكل حمض الكربون ويتوقف معه عود الصوديوم إلى الدم ويطرح الصوديوم مع البول فيطرح معه الماء ويحدث الادرار.

حسب التفاعل الآتي:

$$H2O + CO2 \rightarrow H2CO3 \rightarrow HCO3 + H$$

الاستخدامات العلاجية: التأثير المدر لمركبات هذه المجموعة ضعيف لذلك تستخدم في علاج حالات مثل:

١- الزرق (تنقص تصنيع الخلط المائي في الجسم الهدبي حيث أن إنتاج الخلط المائي يحتاج لأنزيم كاربونيك إنهايدريز).
٢- النقرس(تثبط تشكل حمض البول في الدم)

٣- دوار المرتفعات(عند الارتفاع الكبير عن سطح البحر يحدث صداع ودوخة وقد تحصل وذمة دماغية أو رئوية، ينقص الأستازولامايد من تكوين السائل الدماغي الشوكي وبالتالي ينقص الوذمة، مما يؤدي إلى زيادة التهوية وإنهاء أعراض داء الجبال العالية).
٤- كما يفيد الاستازولاميد في حالات انقطاع النفس خلال النوم، وهذا متعلق بزيادة السوائل خلال النوم.

التأثيرات الجانبية:

حماض استقلابي لأنها تثبط امتصاص بيكربونات الصوديوم من البول إلى الدم، ونقص بوتاسيوم الدم.

٥- المدرات التناضحية: تضم مركبات مثل **المانيثول، الغليسيرين واليوريا،** الأكثر استخداماً من بين هذه المركبات هو **المانيتول** وهو مادة سكرية تشبه الغلوكوز، تعطى هذه المدرات عن طريق الوريد (فقط) بتراكيز عالية وفي الحالات الاسعافية فقط، تترشح بالترشيح الكبيبي فتصل لداخل النفرون، لكن لا يعاد امتصاصها إلا ببطء شديد لأنها ذات خصائص قطبية ولا تملك مستقبلات كالغلوكوز، وتسحب معها الماء عن طريق الخاصية الأوزموزية مما يؤدي إلى احتباس الماء ومنع عود امتصاصه ثم اطراحه مع المانيتول.

تستخدم في حالات:
وذمة الرأس والنزف الدماغي، كما تعطى في حالات القصور الكلوي الحاد الناتج عن صدمة أو سمية دوائية.

من التأثيرات الجانبية لهذه المدرات:
فرط صوديوم الدم، الجفاف.
لا تمتص هذه المركبات عن طريق الفم لذلك تعطى عن طريق الحقن الوريدي.

ترتيب المدرات من حيث قوة التأثير المدر للبول:

١- مدرات العروى.
٢- المدرات الثيازيدية.
٣- المدرات التناضحية
٤- المدرات الحافظة للبوتاسيوم، مثبطات الكاربونيك إنهايدراز.

جدول يوضح بعض الحلات المرضية السريرية والمدر البولي المفضل لعلاج تلك الحالات:

الحالة المرضية	المدر المناسب للحالة
١. الضغط المرتفع	المدرات التيازيدية والمعدلة (كلورثيازيد، اندوباميد)
٢. فشل القلب	مدرات العروى (فيوروسامايد)
٣. تجمع السوائل على الرئتين	مدرات العروى
٤. الفشل الكلوي	مدرات العروى
٥. تجمع السوائل في البطن	المدرت الحافظة للبوتاسيوم
٦. وذمة الدماغ	المدرات الحلولية

لماذا تستخدم المدرات البولية في الفشل القلبي؟

١- إن المدرات هي أدوية تزيد من إنتاج البول وبالتالي تؤدي إلى انقاص حجم الدم وهذا يؤدي إلى أمرين:
- ✓ نقص الدم الوارد للقلب (العود الوريدي) أي انقاص pre loud الحمل القبلي على القلب.
- ✓ خفض ضغط الدم أي انقاص الحمل البعدي على القلب after loud

٢- إن المدرات هي أدوية توسع الأوعية الدموية بشكل قليل ولكنه مستمر وذلك عن طريق تحرر البروستاغلاندينات الفيزيولوجية الطبيعية مثل: PGE1- PGE2- PGI2 وهذا التوسع يحدث في الأوردة والشرايين معاً، توسع الأوردة يؤدي لانقاص pre loud، وتوسع الشرايين يؤدي إلى انقاص after loud.

٣- زيادة إنتاج البول يؤدي إلى تقليل الوذمة وتقليل الأعراض الاحتقانية، المرافقة للفشل القلبي.

لكن: ماهي الفائدة من إراحة القلب عند حدوث الفشل القلبي؟

الهدف منها تقليل التليف وتقليل تحرر الأنزيمات الحالة، وتقليل تضخم القلب.

ماهي الآثار الجانبية لعمل المدرات البولية عند مريض الفشل القلبي؟

١- المدرات تقلل حجم الدم وبالتالي تؤدي إلى زيادة أعراض نقص التروية التي يعاني منها مريض الفشل القلبي.

٢- تؤدي معظم المدرات (العروى والثيازيدية ومثبطات الكاربونيك إنهايدريز) إلى نقص بوتاسيوم الدم وبالتالي حدوث لانظمية قلبية.