

# علم الأدوية السريري

المحاضرة الرابعة

أدوية قصور القلب الاحتقاني Congestive heart failure drugs

أدوية اللانظميات القلبية Antiarrhythmic drugs

د. طلة الملي

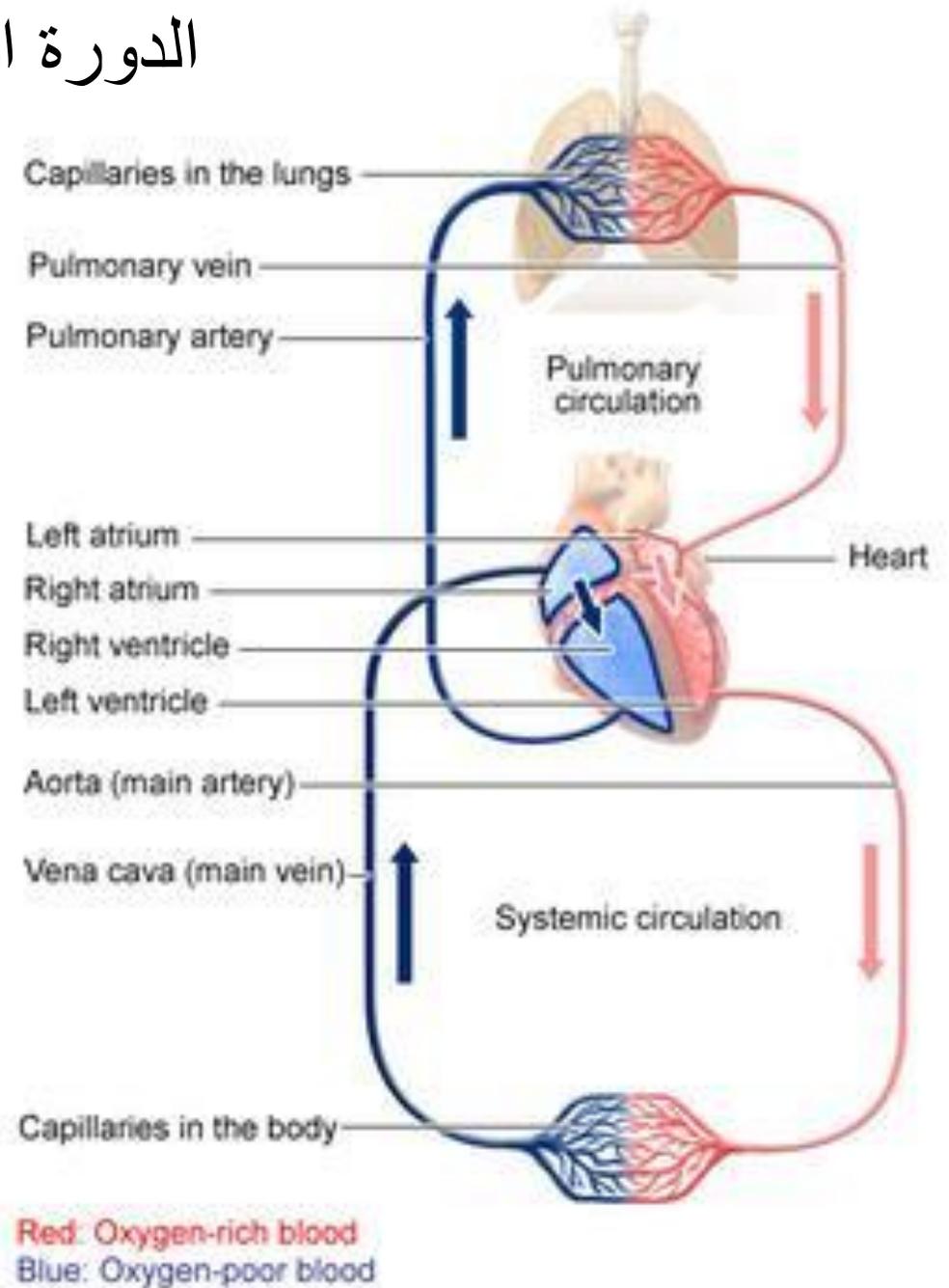
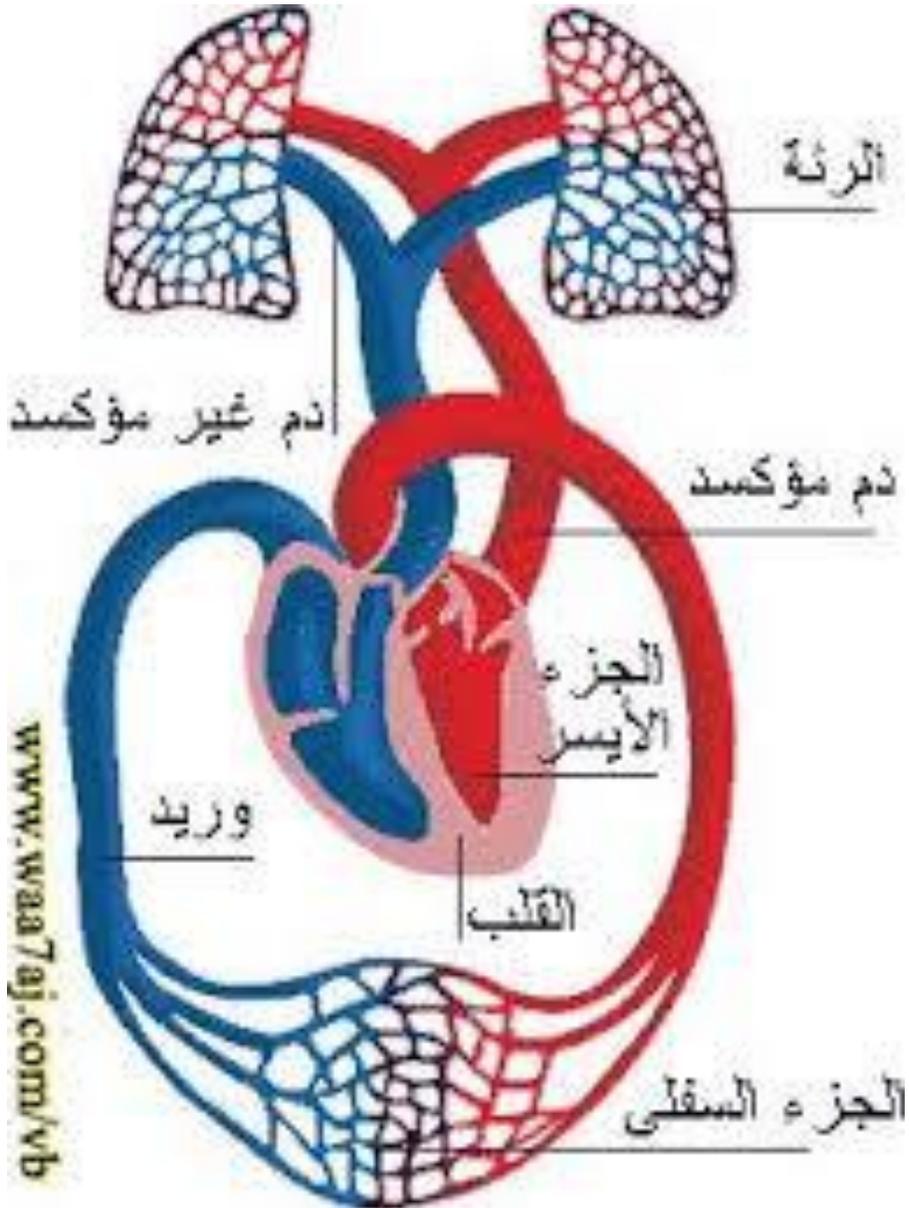
المرء يعرف في الأنام بفعله  
و خصائل المرء الكريم كأصله  
أصبر على حلو الزمان و مرّه  
واعلم بأن الله بالغ أمره ..  
لا تستغب فتستغاب و ربّما  
من قال شيئاً قيل فيه بمثله  
و تجنب الفحشاء لا تنطق بها  
ما دمت في جدّ الكلام و هزله  
و إذا الصديق أساء عليك بجهله  
فاصفح لأجل الله ليس لأجله ..  
كم عالمٍ متفضلٍ قد سبّه  
من لا يساو غرزةً في نعله  
البحر تعلقو فوقه جيف الفلا ..  
و الدرّ مطمور بأسفل رمله ..  
و أعجب لعصفور يزاحم باشقا  
إلا لطيشته و خفة عقله !!  
إيّاك تجني سكرًا من حنظل ..  
فالشيء يرجع بالمذاق لأصله  
في الجو مكتوبٌ على صحف الإله  
من يعمل المعروف يُجز بمثله

أدوية قصور القلب الاحتقاني  
Congestive heart failure drugs



**Heart  
Failure**

# الدورة الدموية (الصغرى والكبرى)



## فشل أو قصور القلب (HF) Heart Failure

فشل القلب HF هو حالة مزمنة مترقبة لا يكون فيها القلب قادراً على ضخ كمية من الدم تكفي لسد احتياجات الجسم من الدم والأكسجين، ويؤدي عادةً إلى تضخم في القلب enlarged heart.

أعراضه الرئيسية: ضيق نَفَس dyspnea، تعب fatigue، واحتباس سوائل fluid retention.

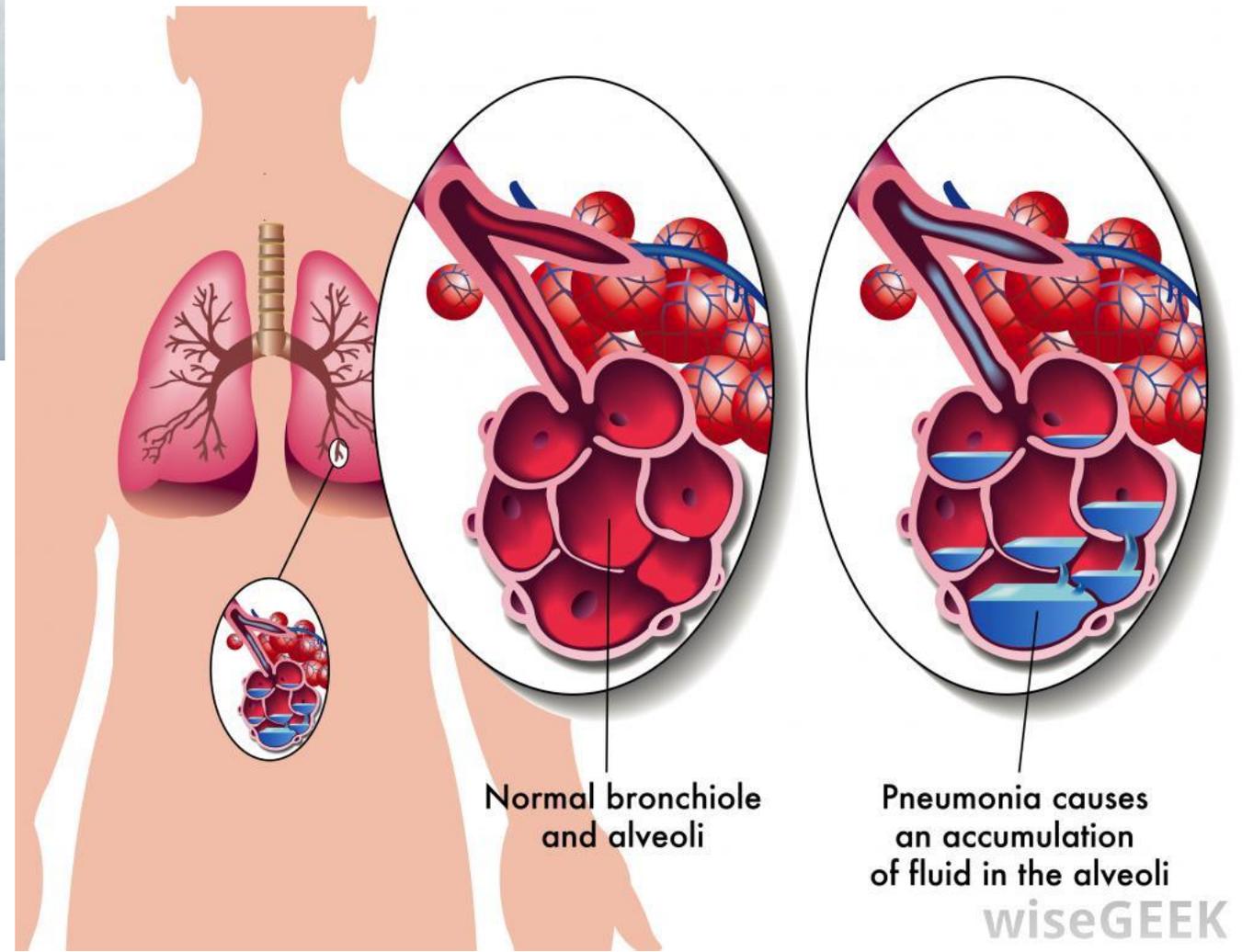
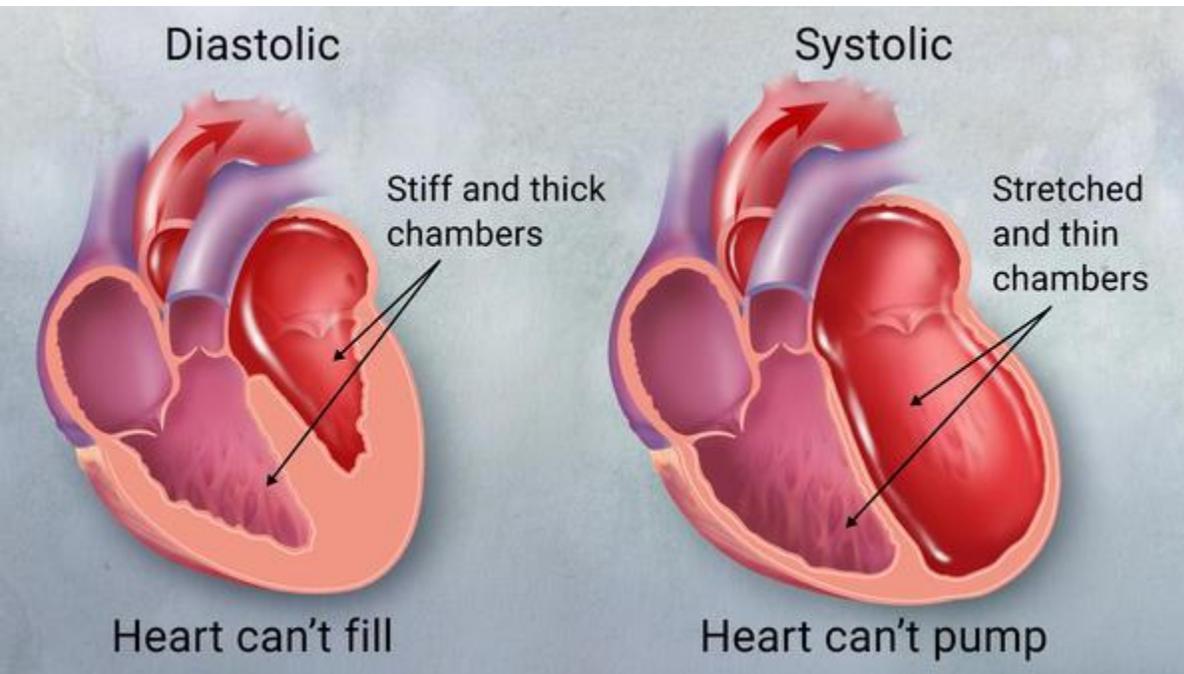
➤ يعود الفشل القلبي إلى ضعف قدرة القلب على الإمتلاء الكافي بالدم و/أو على ضخ الدم.

➤ يترافق الفشل القلبي غالباً بارتفاع شاذ في حجم الدم والسائل الخلالي interstitial وبالتالي فإن مصطلح "فشل قلب احتقاني Congestive HF" يعود إلى الأعراض التي تتضمن ضيق نَفَس ناتج عن احتقان رئوي في الفشل القلبي الأيسر ووذمة محيطية في الفشل القلبي الأيمن.

أسبابه المؤهبة المحتملة:

1. مرض قلبي بتصلب شرياني Arteriosclerotic heart disease
2. احتشاء عضلة قلبية Myocardial infarction
3. مرض قلبي بارتفاع ضغط الدم Hypertensive heart disease
4. مرض قلبي دسامي Valvular heart disease
5. اعتلال عضلة قلبية توسعي Dilated cardiomyopathy
6. مرض قلبي خلقي Congenital heart disease

➤ السبب الأكثر شيوعاً (>70% من الحالات) للفشل القلبي هو خلل وظيفي في انقباض البطين الأيسر ناتج عن مرض شرياني تاجي.



## الزمر الدوائية الرئيسية في علاج الفشل القلبي (HF)

الأهداف الأساسية للمداخلة الدوائية في الفشل القلبي :

1. تخفيف الأعراض
2. إبطاء تطور المرض
3. تحسين فرص حياة المريض

الزمر الدوائية الرئيسية في علاج HF:

1. المدرّات
2. حاصرات مستقبل الألدوسترون
3. مثبّطات الأنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACEIs)
4. حاصرات مستقبل الأنجيوتنسين (ARBs)
5. حاصرات  $\beta$  الأدرينرجية
6. الموسّعات الوعائية
7. مقوِّيات تقلص العضلة القلبية (الجليكوزيدات القلبية، شاذات  $\beta$  الأدرينرجية، مثبّطات PDE3 والعوامل المحسّسة للكالسيوم)

➤ يتم إعطاء صنف واحد أو أكثر من هذه الأدوية اعتماداً على شدة الحالة والعوامل المتعلقة بالمريض نفسه.

➤ تتضمّن النتائج المفيدة للمداخلة الدوائية إنقاص الحمل على العضلة القلبية، إنقاص حجم السائل خارج الخلايا، تحسين القلوصيّة القلبية وإبطاء سرعة تغيير البنية القلبية.



Digitalis

## مقويات تقلص العضلة القلبية Positive Inotropic Drugs

■ إن الأدوار الهامة التي يلعبها  $Ca^{2+}$  الداخل خلوي و cAMP في تقلص العضلة القلبية هي الأساس في تصنيف مقويات التقلص العضلي Positive inotropic agents. حيث ترفع الغليكوزيدات القلبية تركيز  $Ca^{2+}$  الداخل خلوي عن طريق تثبيطها لمضخة الصوديوم ( $Na^{+}/K^{+}$ -ATPase) في الساركوليم. في حين أن سادات  $\beta$  ومثبطات PDE ترفع مستويات cAMP الداخل خلوية.

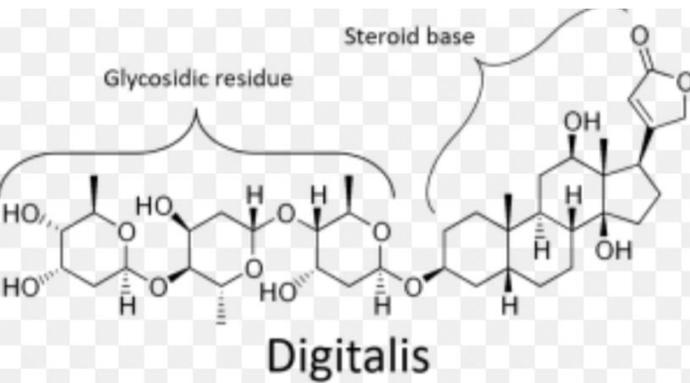
الغليكوزيدات القلبية Cardiac Glycosides:

■ تتضمن المشتقات الديجيتالية *digitoxin* و *digoxin* والأدوية غير الديجيتالية مثل *ouabain*.  
 ■ تتميز الغليكوزيدات ببنية كيميائية مشتركة تتضمن نواة ستيرونيدية، حلقة لاكتون غير مشبعة وواحدة أو أكثر من ثمالات السكر. وهذه البنية هي المسؤولة عن آلية عمل هذه الأدوية.

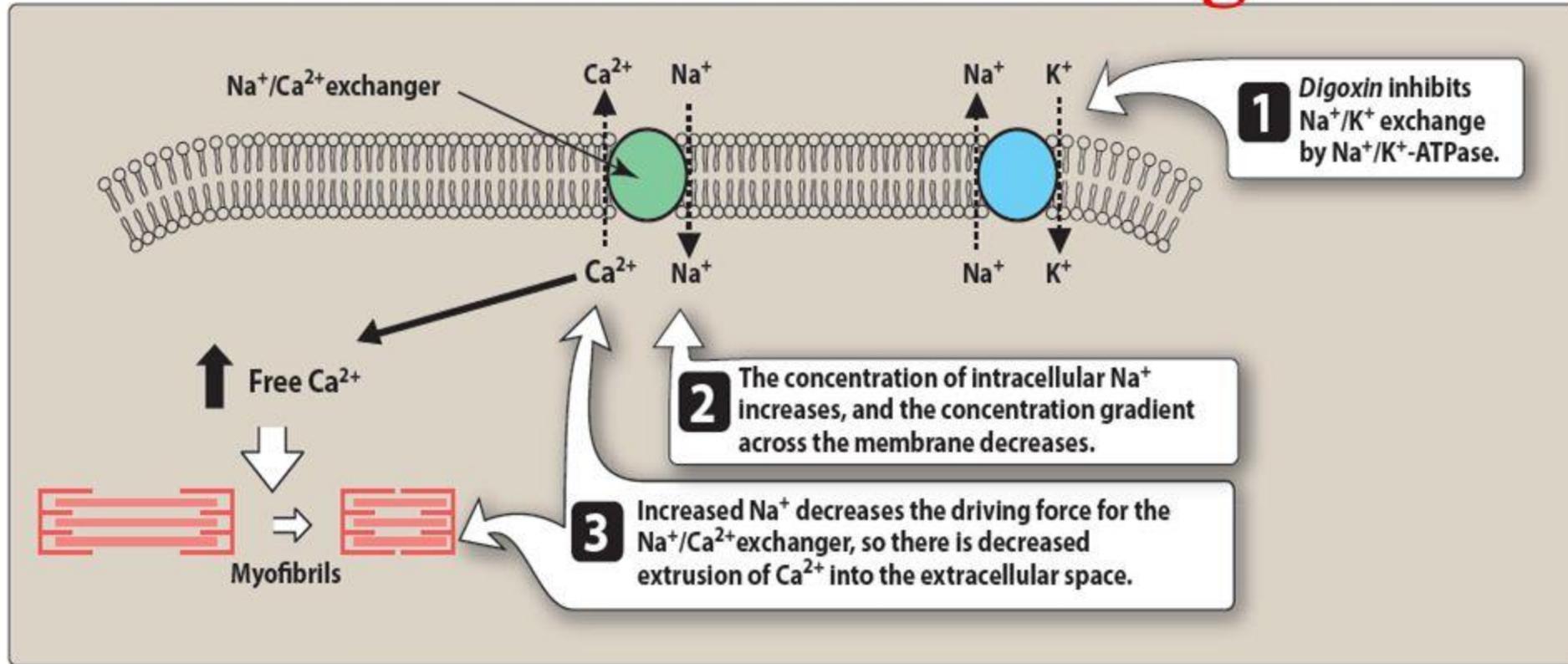
■ *Digoxin* (Lanoxin®): يُعطى فموياً أو وريدياً وهو أكثر الغليكوزيدات المقوية لتقلص العضلة القلبية استخداماً.

■ آلية العمل: تثبيط انتقائي لمضخة ( $Na^{+}/K^{+}$ -ATPase) في الغشاء البلاسمي ← إخراج  $Na^{+}$  من الخلية ← ↑ تركيز  $Na^{+}$  الداخل خلوي ← إمدروج دخول  $Na^{+}$  إلى الخلية عبر المبادل ( $Ca^{2+}/Na^{+}$ ) ← إخراج  $Ca^{2+}$  من الخلية عبر المبادل ( $Ca^{2+}/Na^{+}$ ) في حين يزداد دخول  $Ca^{2+}$  بسبب ازدياد مدروج خروج  $Na^{+}$  ← النتيجة النهائية هي ارتفاع تركيز  $Ca^{2+}$  داخل الخلية ← احتجاز الشبكة الساركوبلازمية لكمية أكبر من  $Ca^{2+}$  ← عند زوال استقطاب الخلية المعالجة بـ *digoxin* استجابةً لكمون عمل، يكون هناك المزيد من  $Ca^{2+}$  المتوافر للارتباط بـ troponin C ← ↑ القلوصية القلبية inotropy.

■ بالإضافة إلى تأثيراته الإيجابية على تقلص العضلة القلبية، يعزز *digoxin* التأثير نظير الودي للعصب المبهم vagotonic على القلب بالإضافة إلى أنه بجرعاته العلاجية يُنقص التلقائية في العقدة AV ← إطالة فترة العسيان في هذه العقدة ← إبطاء سرعة الناقلية خلالها.



# Mechanism of action of digoxin



- ❖ Increases the force of cardiac contraction, causing the cardiac output.
- ❖ Improved circulation leads to reduced sympathetic activity, which then reduces peripheral resistance with reduction in heart rate.
- ❖ Slows down conduction velocity through the AV node, which accounts for its use in atrial fibrillation.

## مقويات تقلص العضلة القلبية Positive Inotropic Drugs

■ إن تأثير *digoxin* المعزز للمبهم وإبطاءه لسرعة الناقلية ← استخدامه أيضاً في علاج الرفرفة والرجفان الأذيني والإستجابات البطينية المتسارعة.

■ يتطلب إعطاء *digoxin* عدة أيام من التجريب المستمر للوصول إلى مستويات بلازمية علاجية ثابتة من الدواء ← عند بدء العلاج، يتم اتباع نظام تجريب خاص يتضمن إعطاء جرعات تحميل بهدف زيادة مستويات *digoxin* البلازمية بسرعة وهذا ما يُسمى بـ الدجتلزة digitalization.

■ عمره النصفى طويل (40 ساعة) ونافذته العلاجية ضيقة ويعتمد منع التسمم به على الفهم الكامل لحرانكه الدوائية، حيث أن التوافر الحيوي لـ *digoxin* الفموي يقارب 75% لكن تقوم الفلورا المعوية لدى القليل من المرضى باستقلاب *digoxin* إلى المستقلب غير الفعال dihydrodigoxin. ولمواجهة هذه الحالة، يجب أحياناً إعطاء صادات حيوية لتخليص الأمعاء من الجراثيم وبالتالي تسهيل الإمتصاص الفموي لـ *digoxin*.

■ الداء الكلوي المزمن ← حجم توزع الدواء وتصفيته ← يجب إنقاص جرعة التحميل وجرعة المحافظة من الدواء.

■ ملاحظة هامة: يؤدي نقص  $K^+$  الدم إلى زيادة تركيز العضلة القلبية لـ *digoxin* (نقصان  $K^+$  خارج الخلية) ← فسفرة مضخة الصوديوم و *digoxin* له ألفة ارتباط أكبر للشكل المفسفر للمضخة منه للشكل غير المفسفر) وبالعكس فإن زيادة  $K^+$  البلازما يمكن أن يساعد على تخفيف أعراض السمية بالـ *digoxin* من خلال نزع فسفرة المضخة.

## مقويات تقلص العضلة القلبية Positive Inotropic Drugs

■ أهم تداخلاته الدوائية (يمكن تقسيمها إلى تداخلات متعلقة بالتأثيرات الدوائية وبالحرانك الدوائية):

– **التداخلات المتعلقة بالتأثيرات الدوائية:** (1) مع حاصرات  $\beta$  الأدرينرجية (تُنقص أيضاً الناقلية في العقدة AV، فيؤدي الإستخدام المتزامن إلى حصار AV خطير)، (2) مع حاصرات قناة  $Ca^{2+}$  (تُنقص القلوصية القلبية وتخفف غالباً من تأثيرات *digoxin*)، (3) مع المدرات الطارحة للـ  $K^+$  مثل *furosemide* (يمكن أن تُنقص تركيز البوتاسيوم في البلازما مؤدية إلى سمية بالـ *digoxin*).

– **التداخلات المتعلقة بالحرانك الدوائية:** يمكن أن تنتج عن تغيرات في الإمتصاص، حجم التوزع أو التصفية الكلوية للـ *digoxin*. فالعديد من الصادات الحيوية مثل *erythromycin* يمكن أن تزيد من امتصاص *digoxin* عن طريق قتلها الجراثيم المعوية التي تستقلب عادةً نسبة كبيرة من *digoxin* الفموي قبل امتصاصه. كما أن إعطاء *digoxin* بالتزامن مع *verapamil* أو *quinidine* أو *amiodarone* يمكن أن يزيد مستوياته بسبب تأثير هذه الأدوية على حجم توزع و/أو التصفية الكلوية للـ *digoxin*.

■ يعتمد علاج السمية بالـ *digoxin* على تعديل مستويات  $K^+$  البلازمية وتقليل احتمال حدوث لانظميات بطينية. كما يمكن علاج سمية الـ *digoxin* المهددة للحياة بإعطاء ترياق *antidote* له هو عبارة عن أضداد مناعية مضادة للـ *digoxin* (*Digibind*) تشكل معه معقدات 1:1 تتم تصفيتها بسرعة من الجسم.

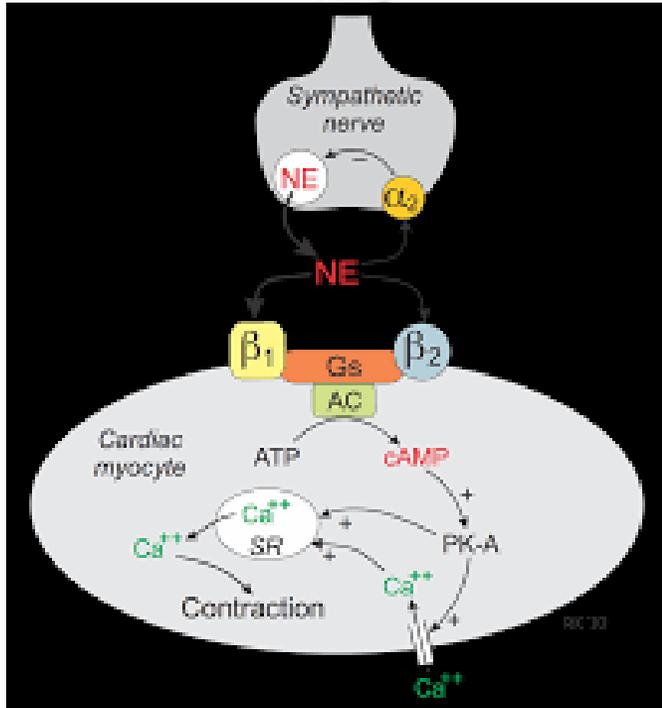
■ وعلى الرغم من أن الدراسات لم تُثبت حتى الآن أن *digoxin* يحسن من فرص نجاة المرضى، إلا أنه يخفف الأعراض، يحسن الأداء الوظيفي ويُنقص معدلات الدخول إلى المشفى. وهذه الفوائد السريرية تحسن من نوعية حياة مرضى الفشل القلبي.

## مقويات تقلص العضلة القلبية Positive Inotropic Drugs

■ **digitoxin (ديجيتوكسين):** يُستخدم بشكل أقل من **digoxin** لكنه يُفضل عليه في بعض الحالات السريرية. مشابه بنيوي للـ **digoxin** عدا وجود زمرة -OH في **digoxin** وغيابها في **digitoxin** في الموقع 12 للنواة الستيروئيدية ← الثاني أقل محبة للماء من الأول ← اختلاف حرانكه الدوائية بشكل واضح.

■ وبشكل خاص أن استقلاب **digitoxin** كبدي (وليس كلوي مثل **digoxin**) بشكل أساسي وبالتالي فإن حقيقة عدم اعتماد تصفيته على الإطراح الكلوي تجعل من **digitoxin** بديلاً مناسباً عن **digoxin** لعلاج مرضى HF مع الداء الكلوي المزمن.

## مقويات تقلص العضلة القلبية Positive Inotropic Drugs



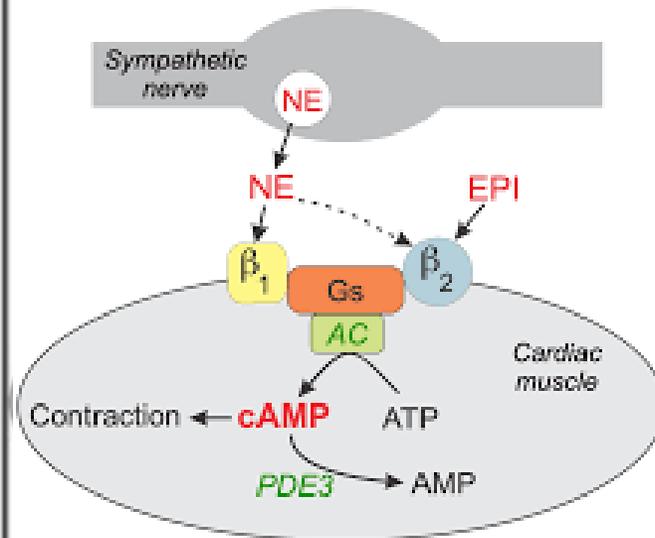
شاذات المستقبلات  $\beta$  الأدرينرجية  $\beta$ -Adrenoceptor agonists  
آلية العمل: تفعيل المستقبلات  $\beta_1$  ← تفعيل أدنيل سيكلاز ←  $cAMP \uparrow$   
داخل الخلية ←  $PKA \uparrow$  ←  $Ca^{2+}$  داخل الخلية ← تعزيز  
القلوصية القلبية.

■ يقتصر الاستخدام السريري للمقويات القلبية المشابهة للودي على الدعم  
قصير الأمد للفشل الدوراني، وهذا يعود إلى تأثيراتها الجانبية  
وخصائصها الفارماكوديناميكية وحرانكها الدوائية.  
■ من أهم مشابهات الودي المستخدمة كمقويات لتقلص العضلة القلبية:

- Dopamine ⚡
- Dobutamine ⚡
- Epinephrine ⚡
- Norepinephrine ⚡
- Isoproterenol ⚡

- وبشكل عام، فإن مشابهات الودي التي تحرض مستقبلات  $\beta$  الأدرينرجية القلبية تتشارك الآثار الجانبية: تسرع قلبي  
+ لانظميات قلبية + زيادة استهلاك العضلة القلبية للأوكسجين.
- بالإضافة إلى أنها تؤدي إلى حدوث تحمل سريع نتيجة نقص التعبير عن المستقبلات الأدرينرجية على سطح  
الخلايا في الأعضاء الهدف.
- إن التوافر الحيوي الفموي للأمينات مشابهات الودي منخفض ← تُعطى تسريباً وريدياً بشكل نموذجي.

## مقويات تقلص العضلة القلبية Positive Inotropic Drugs



متبّطات فوسفودي إسترّاز (PDE) Phosphodiesterase  
:Inhibitors

الآلية العمل: تثبيط PDE الأنزيم المحلّمه لـ cAMP ← ↑مستويات cAMP داخل الخلية + ↑تراكيز  $Ca^{2+}$  داخل خلوي بشكل غير مباشر والنتيجة هي تعزيز القلوصية القلبية.

■ هنالك العديد من أشكال الأنزيم PDE، لكل منها مسار لنقل الإشارة يميزه عن غيره. وعلى الرغم من أن العضلة القلبية تعبّر عن عدة أشكال للأنزيم إلا أن متبّطات **PDE3** الإنتقائية أظهرت تأثيرات قلبية وعائية مفيدة.

- أهمها: **Inamrinone** و **Milrinone** وتُعطى تسريباً وريدياً في الدعم قصير الأمد للفشل الدوراني الشديد.
- لمتبّطات PDE تأثيرات وعائية هامة في الدوران المحيطي لأنها تُنقص التوتر الشرياني (وبالتالي المقاومة الوعائية الجهازية والحمل البعدي) والتوتر الوريدي (وبالتالي نقص العود الوريدي إلى القلب والحمل القبلي).
- التأثيرات المقوية الإيجابية للقلب + التمدد الشرياني والوريدي ← تسمية متبّطات PDE بـ "الموسّعات المقوية ino-dilators".
- ✗ وقد حدّد من الإستخدام الواسع لـ **inamrinone** حدوث قلة صفائح هامة سريرياً تحدث لدى 10% من المرضى.

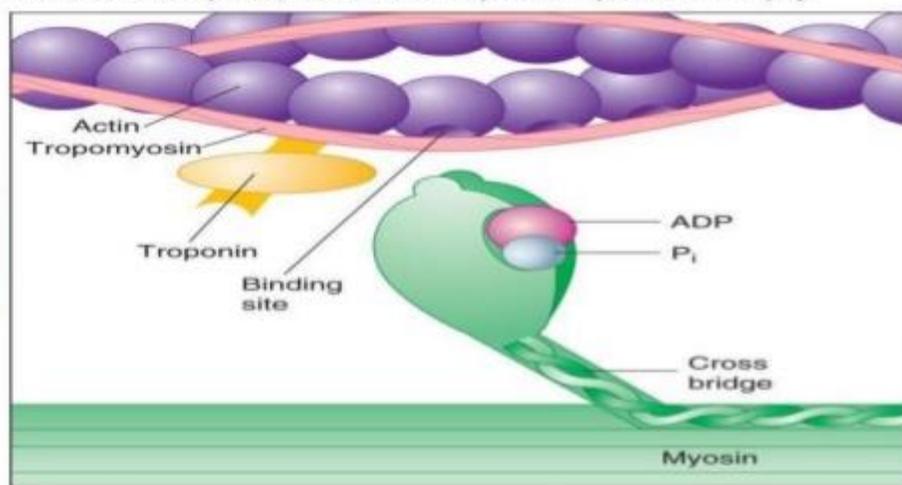
## مقويات تقلص العضلة القلبية Positive Inotropic Drugs

العوامل المحسّسة للكالسيوم Calcium-Sensitizing Agents:

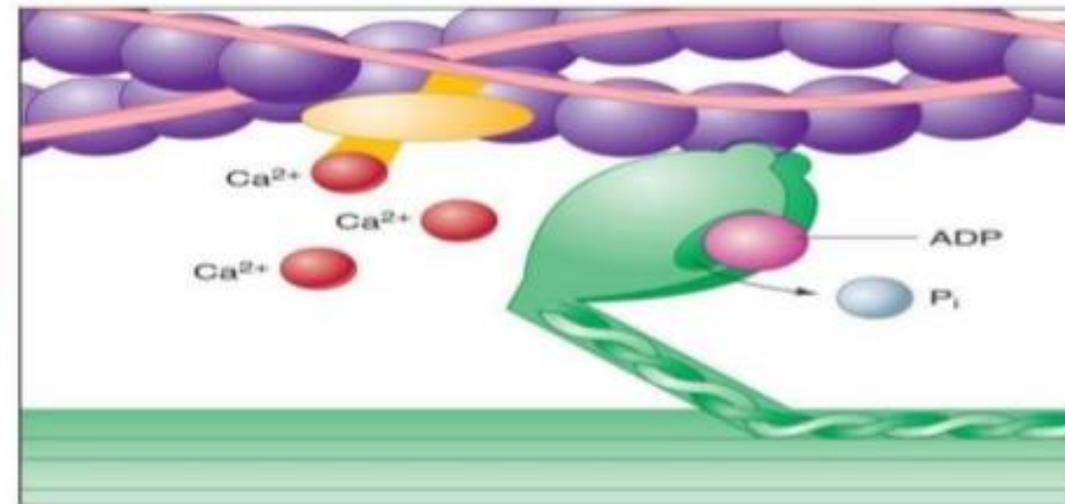
■ صنف جديد من مقويات التقلص الإيجابية positive inotropes التي لا تزال قيد الدراسة والبحث لاستخدامها علاجياً. تُعد أيضاً موسّعات – مقوية ino-dilators حيث تزيد القلوصية القلبية عن طريق تحسين حساسية troponin C للكالسيوم ← زيادة تداخلات أكتين – ميوزين وذلك استجابةً لأي تركيز للكالسيوم الداخل خلوي ودون زيادة كبيرة في استهلاك العضلة القلبية للأوكسجين.

✦ *Levosimendan* (Simdax®): عامل محسّس للكالسيوم، يُعطى تسريباً وريدياً في علاج فشل القلب الاحتقاني الحاد، وهو متوافر في العديد من الدول لكن لم تتم الموافقة عليه حتى الآن في أميركا.

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display



Contracting muscle: myosin head binds to actin



أدوية اللانظميات القلبية Antiarrhythmic drugs

## فيزيولوجيا كهربائية القلب Electrical Physiology of the Heart

■ إن النشاط الكهربائي للقلب الذي يؤدي إلى تقلص قلبي منتظم يُظهر مدى التحكم الدقيق للقلب بنزع استقطاب الخلايا وناقلية النبض.

■ إن كمون العمل القلبي هو حدث تلقائي يستمر اعتماداً على استجابات القنوات الشاردية للتغيرات في كمون الغشاء. وعند إتمام دورة قلبية، يؤكد نزع الاستقطاب التلقائي في خلايا الناظمة القلبية بأن هذه العملية ستتكرر مرة بعد مرة وبدون انقطاع.

**الخلايا الناظمة للقلب والخلايا غير الناظمة للقلب Pacemaker and Nonpacemaker Cells:**

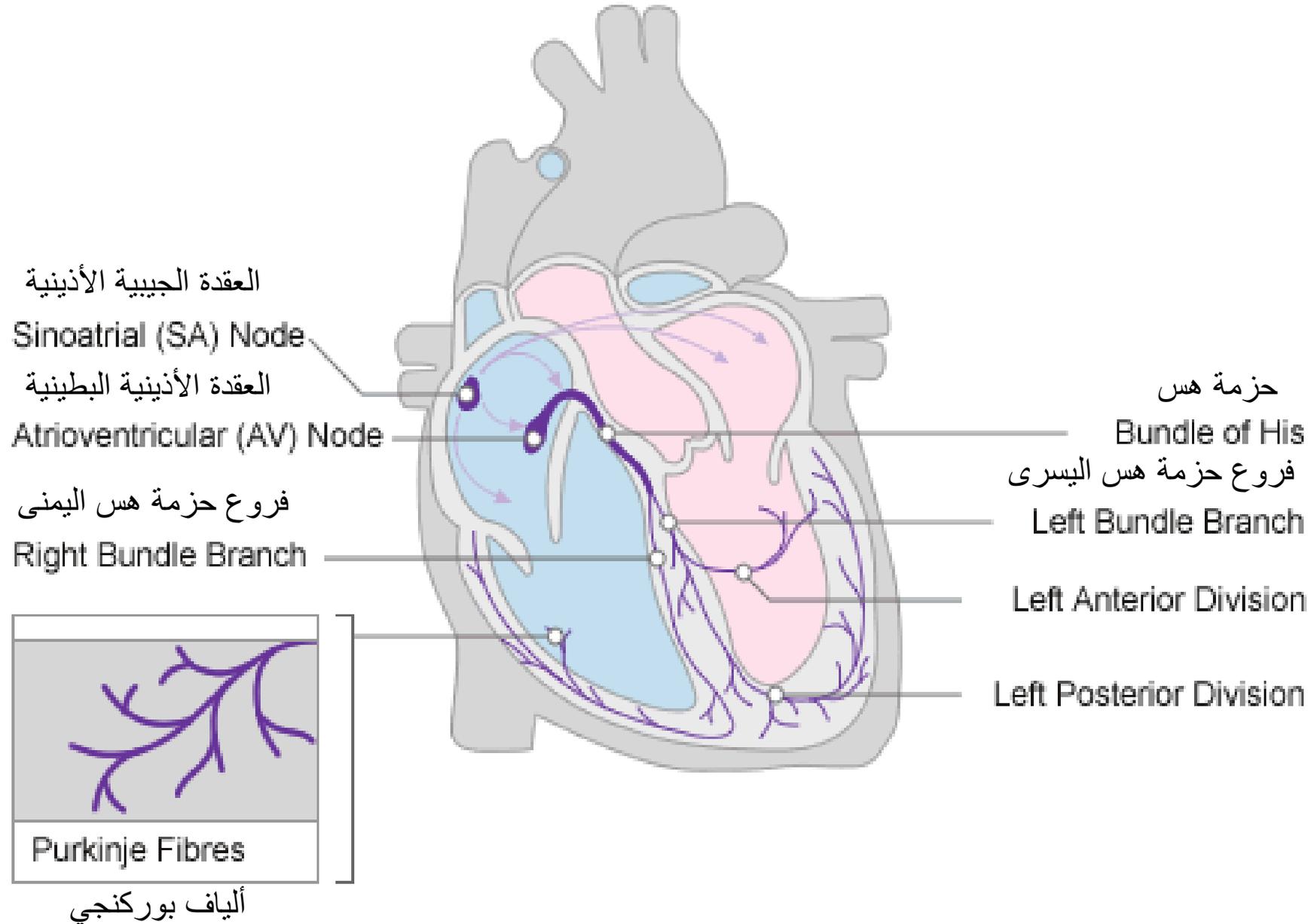
■ يحوي القلب نمطين من الخلايا العضلية القلبية cardiac myocytes:

✓ الخلايا الناظمة للقلب pacemaker cells لها القدرة على بدء كمونات العمل عفوياً، حيث تمتلك جميعها صفة التلقائية **automaticity** أي القدرة على نزع استقطابها فوق عتبة كمون عمل معينة بشكلٍ نظمي rhythmic. حيث تؤدي التلقائية إلى توليد كمونات عمل عفوية.

توجد هذه الخلايا في العقدة الجيبية الأذينية (SA node)، العقدة الأذينية البطينية (AV node) وجملة الناقلية البطينية (حزمة هيس bundle of His وفروعها وألياف پوركينجي Purkinje fibers).  
تؤلف الخلايا الناظمة جملة الناقلية المتخصصة التي تتحكم بالنشاط الكهربائي في الخلايا القلبية.

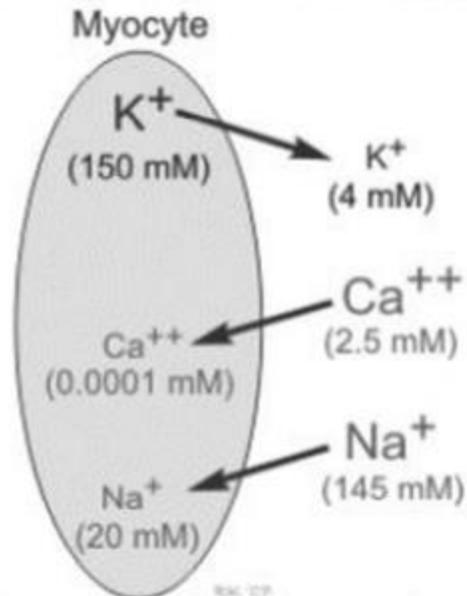
✓ الخلايا غير الناظمة للقلب nonpacemaker cells وتتضمن الخلايا العضلية الأذينية والبطينية. وهي تتقلص استجابةً لنزع الاستقطاب وتكون مسؤولة عن غالبية التقلص القلبي.  
في الحالات المرضية، يمكن أن تكتسب هذه الخلايا صفة التلقائية وتعمل هي نفسها كخلايا ناظمة للقلب.

# Conduction System of the Heart جملة الناقلية القلبية



## كـمونات العمل القلبية Cardiac Action Potentials

■ لا تتوزع الشوارد بشكلٍ متساوٍ عبر الأغشية الخلوية. فالمضخات pumps تقود شوارد  $K^+$  إلى داخل الخلايا في حين أنها تضخ  $Na^+$  و  $Ca^{2+}$  خارجها مؤدية إلى مدروجات كهربائية وكيميائية عبر غشاء الخلية القلبية محدّدة في النهاية كمون هذا الغشاء.



■ كمون توازن نيرنست Nernst equilibrium potential لكل شاردة النسبية للشوارد داخل وخارج الخلية. ويحدّد الفرق بين كمون نيرنست لشاردة ما وبين كمون الغشاء الخلوي القوة الدافعة للشوارد إلى داخل أو خارج الخلية.

■ عندما تنفتح قناة خاصة بشاردة ما، يقترب كمون الغشاء من الوصول إلى كمون التوازن لتلك الشاردة. فمثلاً، انفتاح قناة  $K^+$  نوعية يقود كمون الغشاء باتجاه  $E_K = -94 mV$ .

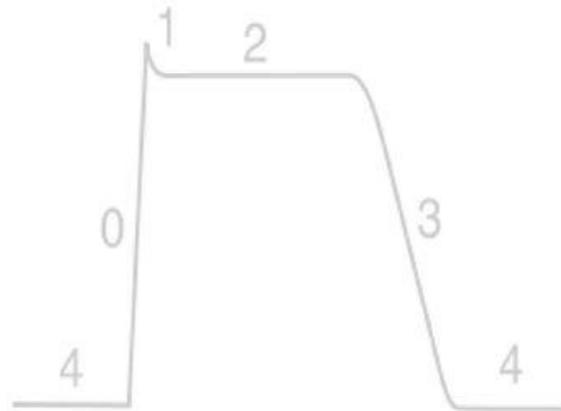
■ وبالتالي فإن كمون الغشاء النهائي يعتمد على عدد القنوات من كل نمط، ناقليتها (أي قدرة كل قناة على تمرير الشوارد)، وعلى المدة التي تبقى فيها كل قناة مفتوحة.

## كـمونات العمل القلبية Cardiac Action Potentials

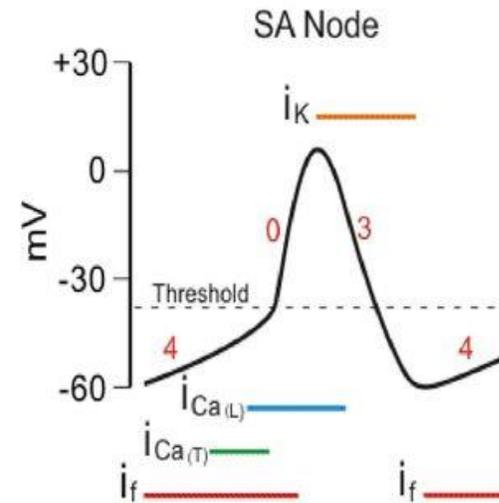
- يكون غشاء العضلة القلبية في وقت الراحة نفوذاً نسبياً لشوارد  $K^+$  (لأن بعض أنواع قنوات  $K^+$  النوعية تكون مفتوحة) لكن ليس لشوارد  $Na^+$  و  $Ca^{2+}$  ← كمون الغشاء وقت الراحة يكون قريباً من كمون توازن  $K^+$ .
- يتطلب تغيير كمون الغشاء حركة القليل من الشوارد نسبياً عبر الغشاء لذلك وعلى الرغم من انفتاح وانغلاق القنوات الشاردية، فإن مدروجات التراكيز الشاردية عبر الغشاء تبقى ثابتة نسبياً وكمون توازن كل شاردة يبقى ثابتاً.
- تتميز كمونات العمل القلبية بأنها أطول بشكل واضح من تلك الخاصة بالخلايا العصبية أو العضلية الهيكلية حيث أنها تدوم ما يقارب النصف ثانية. إذ أن كمونات العمل القلبية المطوّلة توفر الزمن اللازم لنزع الإستقطاب المستمر والتقلص المطلوب لإفراغ الحجرات القلبية.
- تعطي خلايا العقدة SA القلب في حالة الراحة سرعة نبض تتراوح بين 60-100 ضربة/دقيقة، في حين أن الخلايا العضلية البطينية تنسق عملية التقلص من أجل ضخ الدم من القلب.

# Action potential of the heart:

In the atria, Purkinje, and ventricles the AP curve consists of 5 phases



In the SA node and AV node, AP curve consists of 3 phases



## كمونات العمل القلبية

■ إن كمون راحة الغشاء في خلايا العقدة SA  $\approx -55\text{mV}$ ، أما في الخلايا العضلية البطينية  $\approx -86\text{mV}$ .

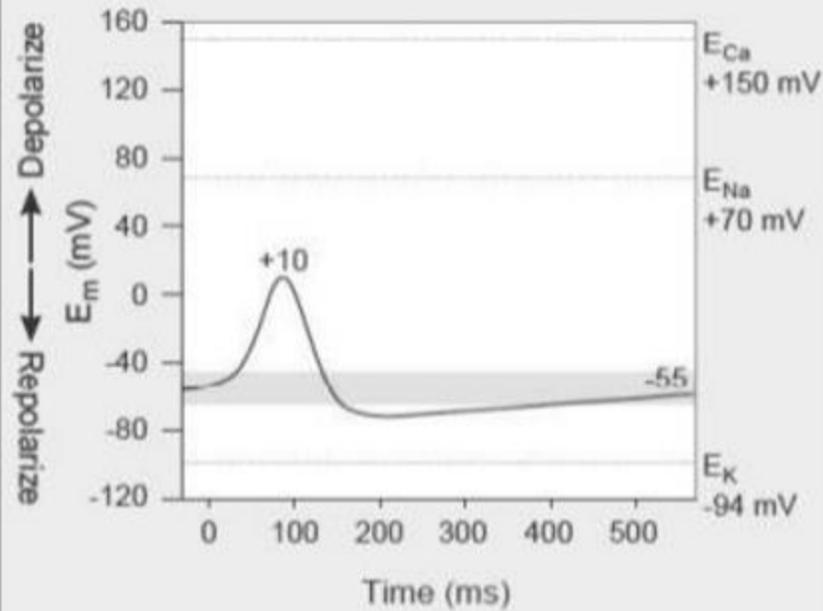
■ تمثل المناطق المظللة في الشكل نزع الاستقطاب التقريبي المطلوب لتحفيز كمون عمل في كل نمط خلوي. مع العلم أن كمونات العمل القلبية بمجموعها تستمر لما يقارب نصف ثانية.

**(A):** يتم نزع استقطاب خلايا العقدة SA حتى تصل إلى ذروة  $+10\text{mV}$ .

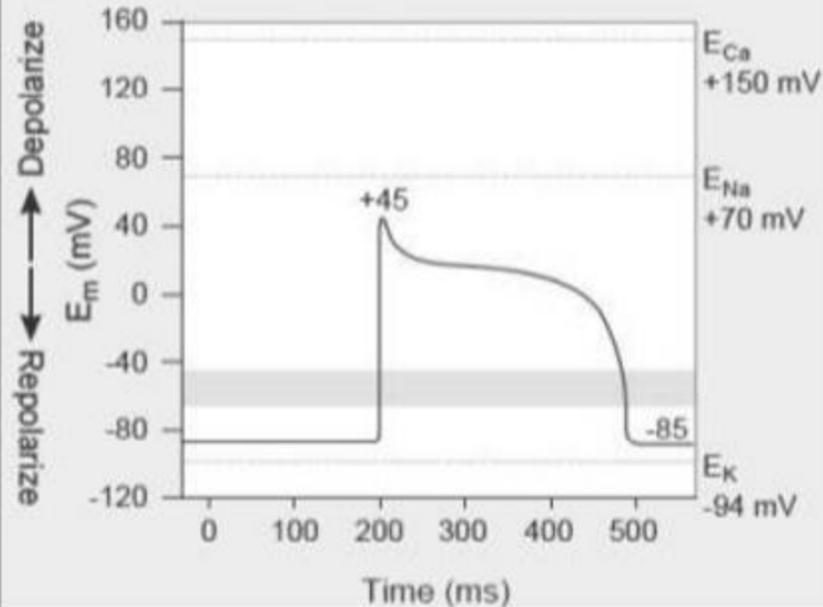
**(B):** يتم نزع استقطاب الخلايا العضلية البطينية حتى تصل إلى ذروة  $+45\text{mV}$ .

■ وتجدر الملاحظة أن كمون العمل البطيني يتمتع بطور مستوي plateau phase أطول، الهدف منه التأكد من أن الخلايا العضلية البطينية لديها الوقت الكافي للتقلص قبل بدء كمون العمل التالي.

**(A)** SA node cell

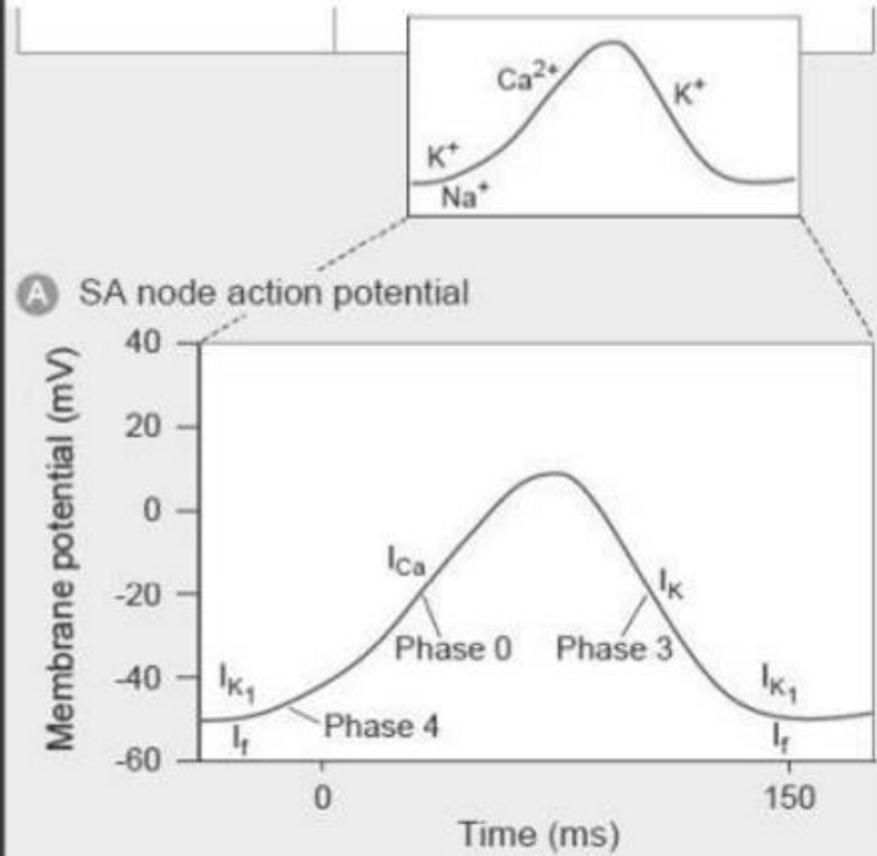


**(B)** Ventricular muscle cell



# كـمونات العمل القلبية Cardiac Action Potentials

تطلق خلايا العقدة SA كمونات العمل عفويًا خلال دورة cycle تتميز بـ 3 أطوار تُسمى (الطور 4، الطور 0 والطور 3):



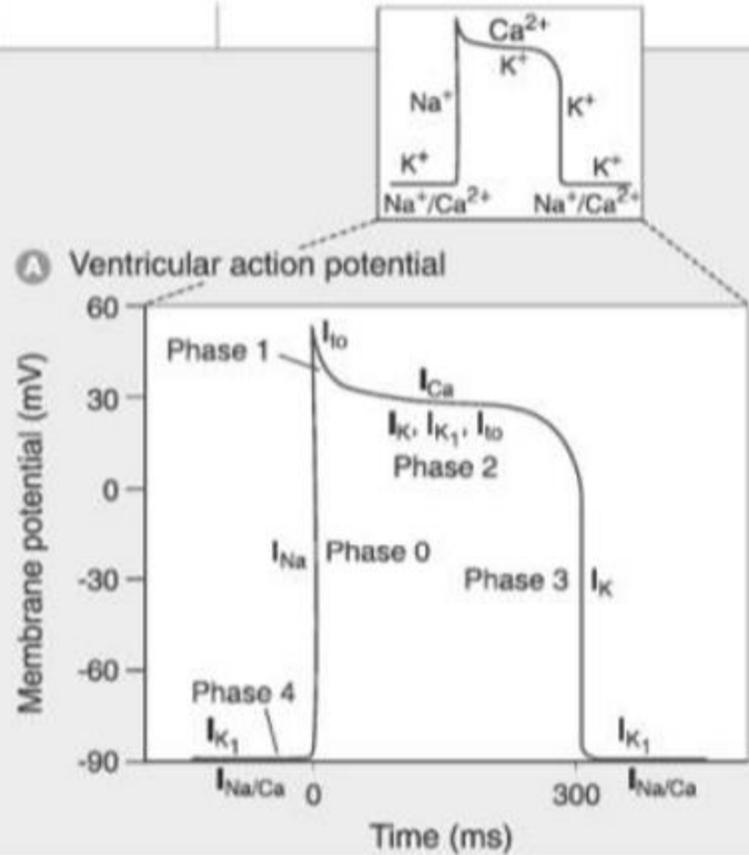
**الطور 4 (Phase 4):** يتألف من نزع استقطاب بطيء وعفوي مسؤول عن صفة التلقائية للعقدة SA وهو ناتج في معظمه عن انفتاح قنوات  $Na^+$  ودخولها إلى خلايا العقدة SA مؤدية إلى ما يُسمى تيار الدخول إلى الخلايا الناظمة inward pacemaker current ( $I_f$ ). مع العلم أن قنوات تيار الدخول تتفعل خلال طور عودة الإستقطاب لكمون العمل السابق.

**الطور 0 (Phase 0):** يتألف من نزع استقطاب أسرع تتواسطه قنوات  $Ca^{2+}$  انتقائية مَبوَّبة بالفولتاج تؤدي عند انفتاحها إلى جعل كمون الغشاء أقرب إلى كمون توازن  $Ca^{2+}$  ( $E_{Ca}$ ).

**الطور 3 (Phase 3):** يتألف من عودة استقطاب ناتجة عن انغلاق بطيء لقنوات  $Ca^{2+}$  وانفتاح قنوات  $K^+$  انتقائية. وحالما يعود استقطاب الغشاء إلى ما يقارب -60 mV، يتفعل انفتاح قنوات تيار الدخول ( $I_f$ ) وتبدأ الدورة من جديد.

# كـمونات العمل القلبية Cardiac Action Potentials

■ على خلاف خلايا العقدة SA، لا يتم نزع استقطاب الخلايا العضلية البطينية عفويًا في الحالات الفيزيولوجية ولذلك فإن كمون غشاء هذه الخلايا في حالة الراحة يبقى قريباً من  $E_K$  حتى يتم تحفيز الخلية بموجة نزع استقطاب تكون قد بدأتها خلايا الناظمة القلبية المجاورة.



■ تنتج الأطوار الخمسة لكمون عمل الخلايا العضلية البطينية عن شلال من الموجات المعقدة المؤلفة من انفتاحات وانغلاقات القنوات الشاردية حيث يتم ترقيم هذه الأطوار من 0 إلى 4:

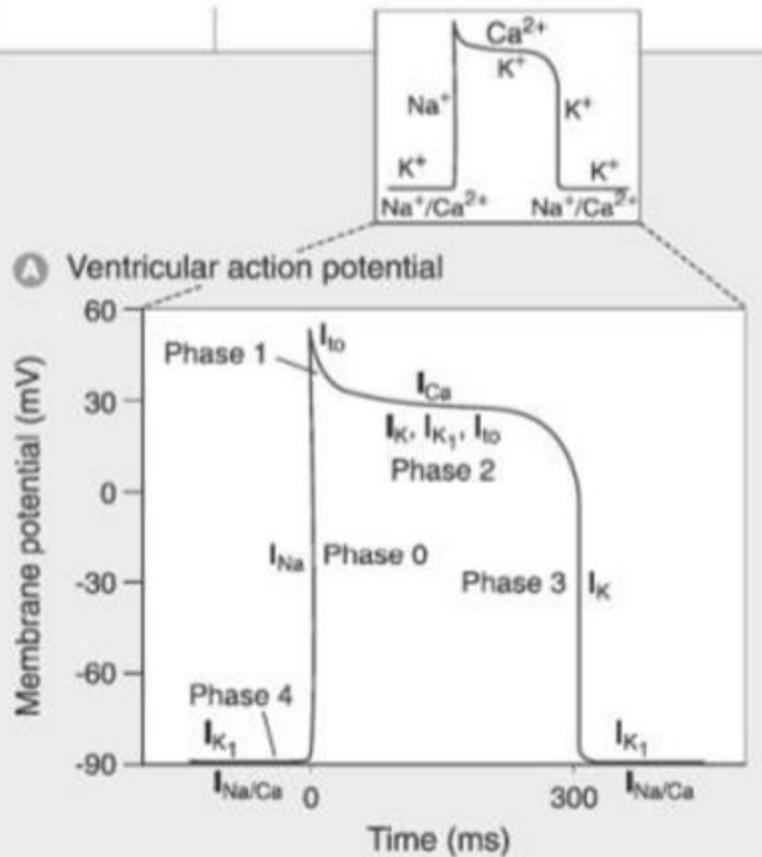
**الطور 0 (Phase 0):** صعود كبير في كمون العمل يتميز بنزع استقطاب سريع جداً ناتج عن زيادة عابرة في تيار  $Na^+$  الداخل عبر قنوات  $Na^+$  السريعة المبوّبة بالفولتاج تؤدي عند انفتاحها (فقط لمدة 1-2 مل ثانية) إلى تدفق سريع لشوارد  $Na^+$  ← نزع استقطاب وجعل كمون الغشاء قريباً من  $E_{Na}$  (+70 mV).

■ فترة العصيان المطلق Absolute refractory period (ARP): الزمن الذي لا يمكن خلاله إطلاق كمون عمل في الخلية. وما يحدّد ARP للخلايا البطينية هو الزمن الذي تستغرقه قنوات  $Na^+$  حتى تستعيد قدرتها على الإنفتاح مرة أخرى بعد انغلاقها.

■ تنفيذ ARP كونها آلية حماية للتأكد من أن القلب لديه الزمن الكافي لضخ الدم من حجراته. وهي تستمر منذ بداية الصعود الكبير في كمون العمل وحتى طور عودة الاستقطاب.

# كـمـونـات العـمـل القـلـبـية Cardiac Action Potentials

الطور 1 (Phase 1): عودة استقطاب سريعة إلى حوالي +20mV تتميز بحدثين: (1) نزع تفعيل سريع لقنوات  $\text{Na}^+$  و (2) تفعيل تيارات  $\text{K}^+$  عابرة (تيارات خروج).



الطور 2 (Phase 2): الطور المستوي وهو ما يميز الفيزيولوجيا الكهربائية للخلايا القلبية. يتحقق من خلال التوازن الدقيق بين تيار  $\text{Ca}^{2+}$  داخل (عبر نمطين لقنوات  $\text{Ca}^{2+}$ : L و T) وتيار  $\text{K}^+$  خارج (عبر عدة أنماط لقنوات  $\text{K}^+$ ).

■ خلال الطور المستوي، هنالك تيارا  $\text{Ca}^{2+}$  مميزان:

– تيار  $\text{Ca}^{2+}$  عابر: تتوسطه قنوات  $\text{Ca}^{2+}$  من النمط T (T-type  $\text{Ca}^{2+}$  channels).

– تيار  $\text{Ca}^{2+}$  طويل الأمد: تتوسطه قنوات  $\text{Ca}^{2+}$  من النمط L (L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channels) المسؤولة عن تيار  $\text{Ca}^{2+}$  الأساسي لبدء التقلص في جميع الخلايا القلبية. يمكن حصرها بحاصرات قنوات  $\text{Ca}^{2+}$  (CCBs).

■ قنوات  $\text{Ca}^{2+}$  من النمط L تحمل تياراً داخلياً خلال الطور المستوي وبما أن  $\text{Ca}^{2+}$  يحفز التقلص في الخلايا العضلية القلبية ← تُعدّ هذه القنوات رئيسية من أجل تقارن الإستثارية الغشائية وتقلص العضلة القلبية.

■ تتم معاكسة تيارات  $\text{Ca}^{2+}$  بتيارات  $\text{K}^+$  خارجة تتوسطها قنوات  $\text{K}^+$  يتم تفعيلها أيضاً خلال الطور المستوي.



# ECG Electrocardiogram



# أطوار كمون عمل الخلايا العضلية البطينية

– الطور 0: الصعود السريع، نزع استقطاب سريع، فتح قنوات  $\text{Na}^+$  السريعة.

– الطور 1: عود الإستقطاب الجزئي، إغلاق قنوات  $\text{Na}^+$  + فتح وإغلاق سريع لقنوات  $\text{K}^+$ .

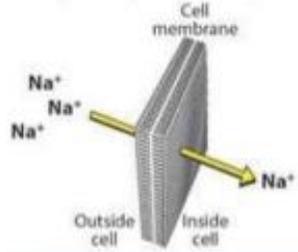
– الطور 2: المستوي، فتح قنوات  $\text{Ca}^{2+}$  المبوّبة بالفولتاج.

– الطور 3: عود الإستقطاب، إغلاق قنوات  $\text{Ca}^{2+}$  + فتح قنوات  $\text{K}^+$ .

– الطور 4: التيار التالي، نزع استقطاب تدريجي، زيادة تدريجية في النفوذية لـ  $\text{Na}^+$ .

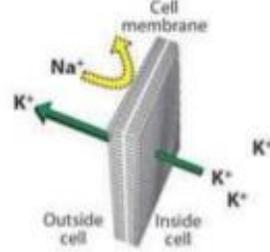
## PHASE 0: FAST UPSTROKE

- $\text{Na}^+$  channels open ("fast channels") resulting in a fast inward current.
- Upstroke ends as  $\text{Na}^+$  channels are rapidly inactivated.
- Sodium current is blocked by antiarrhythmic agents, such as *quinidine*.



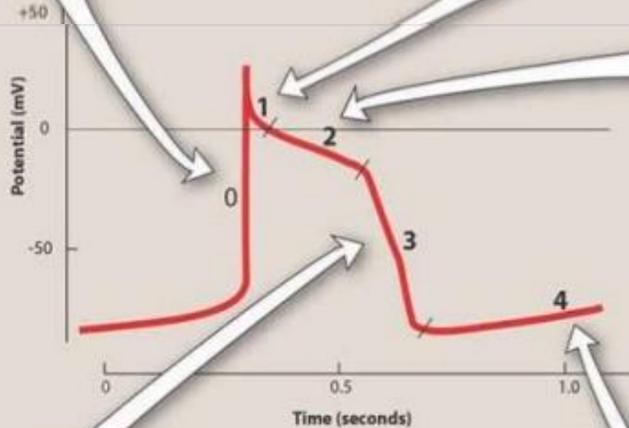
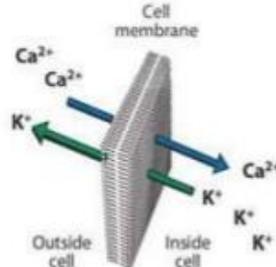
## PHASE 1: PARTIAL REPOLARIZATION

- The initial rapid phase of repolarization is due to:
  - 1) inactivation of  $\text{Na}^+$  channels.
  - 2)  $\text{K}^+$  channels that rapidly open and close, causing a transient outward current.



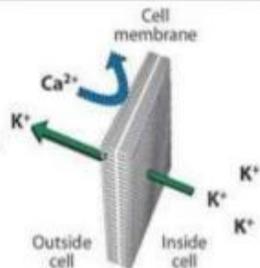
## PHASE 2: PLATEAU

- Voltage-sensitive  $\text{Ca}^{2+}$  channels open, resulting in a slow inward (depolarizing) current that balances the slow outward (polarizing) leak of  $\text{K}^+$ .



## PHASE 3: REPOLARIZATION

- $\text{Ca}^{2+}$  channels close.
- $\text{K}^+$  channels open, resulting in an outward current that leads to membrane repolarization.
- The net result of the action to this point is a net gain of  $\text{Na}^+$  and loss of  $\text{K}^+$ . This imbalance is corrected by  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase.



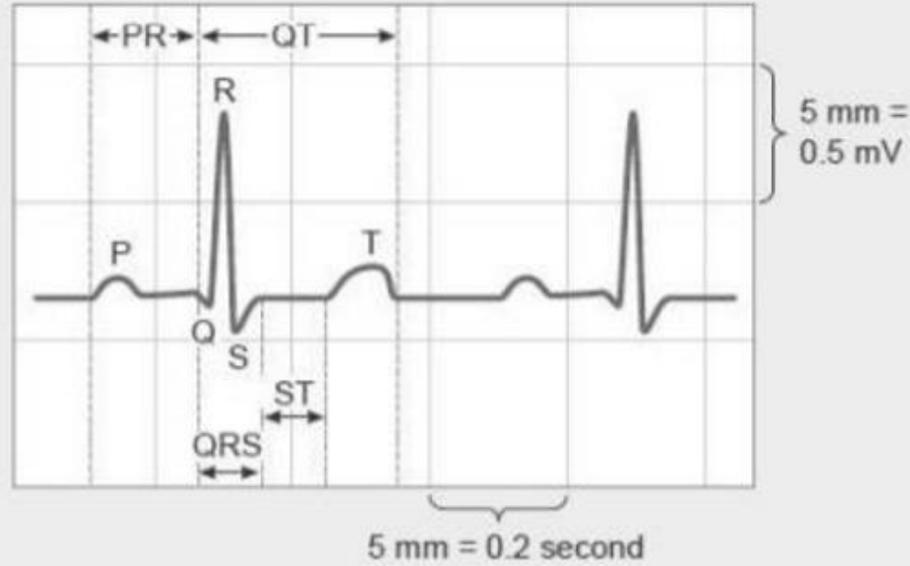
## PHASE 4: FORWARD CURRENT

- Increasing depolarization results from gradual increase in sodium permeability.
- The spontaneous depolarization automatically brings the cell to the threshold of the next action potential.

## مخطط كهربائية القلب (ECG) Electrocardiogram

➤ يُستخدم مخطط كهربائية القلب ECG لرصد التغيرات في النبضات القلبية وذلك عن طريق تسجيل الكمونات الكهربائية في مناطق مختلفة على سطح الجسم. حيث يعكس تسجيل ECG التغيرات في استثارية العضلة القلبية.

➤ يحوي المخطط الطبيعي 3 أشكال للأمواج الكهربائية: الموجة P (P wave)، المركب QRS (QRS complex)، والموجة T (T wave).



– الموجة P تمثل نزع الاستقطاب الأذيني.

– المركب QRS يمثل نزع الاستقطاب البطيني.

– الموجة T تمثل عود الاستقطاب البطيني.

➤ كما يحوي ECG مسافتين intervals وقطعة segment:

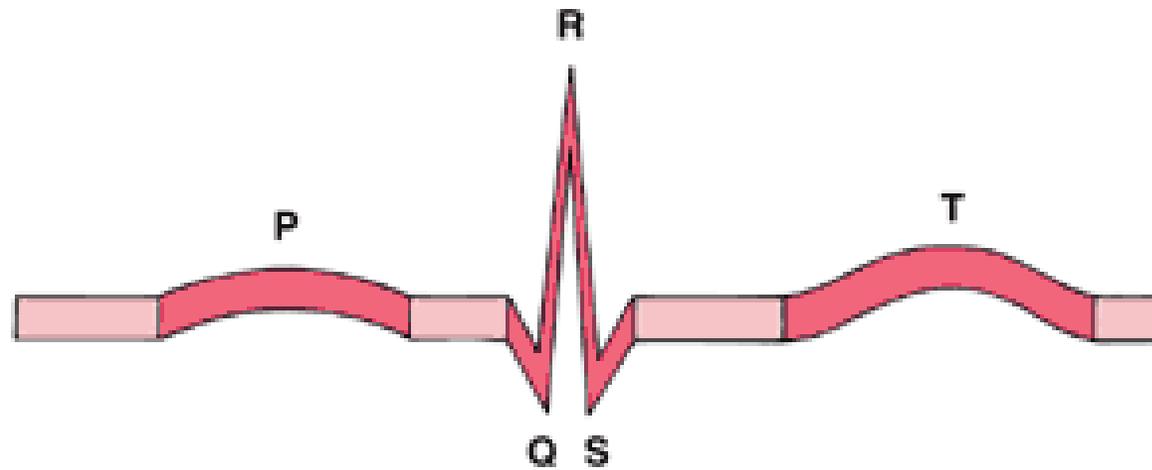
– المسافة PR تمتد من بداية الموجة P (بداية نزع الاستقطاب الأذيني) إلى بداية الموجة Q (بداية نزع الاستقطاب البطيني).

– المسافة QT تمتد من بداية الموجة Q إلى نهاية الموجة T وبالتالي فهي تمثل كل فترة نزع وعود الاستقطاب البطيني.

– القطعة ST تمتد من نهاية الموجة S إلى بداية الموجة T وبالتالي فهي تمثل الفترة التي يتم فيها نزع الاستقطاب البطيني والتي تقابل الطور المستوي Plateau phase لكمون العمل البطيني.

➤ ملاحظة: لا يُظهر المخطط عود الاستقطاب الأذيني بشكل واضح لأنه يتم حجبته بالمركب QRS.

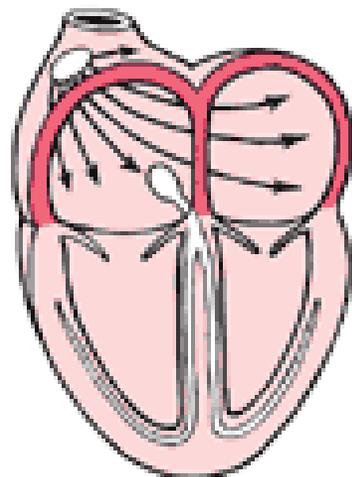
# مخطط كهربائية القلب (ECG) Electrocardiogram



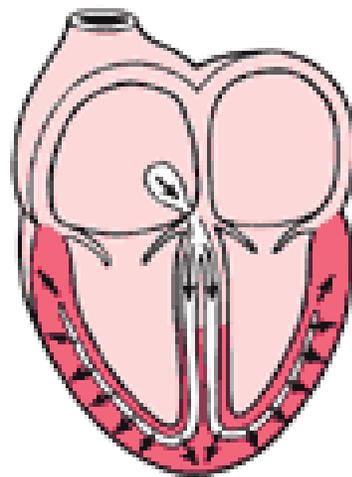
P Wave

QRS Complex

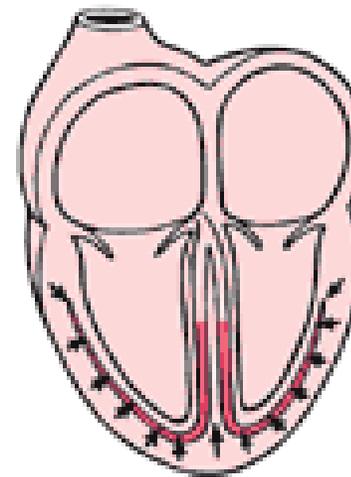
T Wave



Activation of the atria

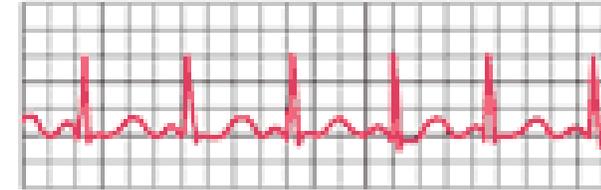


Activation of the ventricles

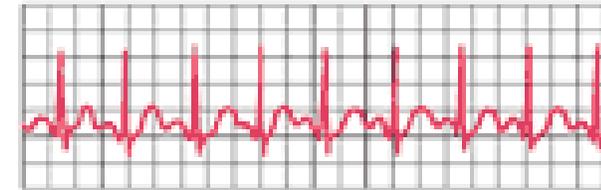


Recovery wave

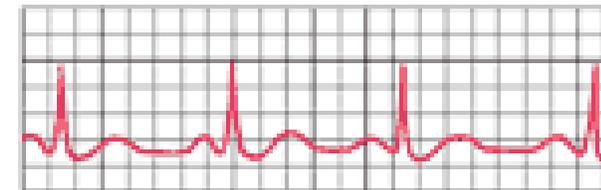
Normal Heartbeat



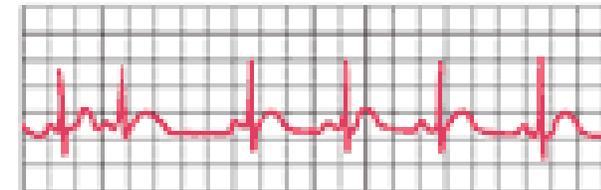
Fast Heartbeat



Slow Heartbeat



Irregular Heartbeat



## اللانظميات القلبية Cardiac Arrhythmias

اللانظمية القلبية Cardiac arrhythmia: نَظْمٌ قلبي شاذ ناتج عن مشاكل في النظام الكهربائي للقلب. حيث يمكن للنبضات الكهربائية أن تحدث بسرعة كبيرة، ببطء شديد، أو بشكلٍ مضطرب. وهناك نمطان رئيسيان للانظميات القلبية:

■ تباطؤ القلب Bradycardia: عندما يكون معدّل ضربات القلب بطيئاً جداً >60 ضربة/دقيقة.

■ تسرّع القلب Tachycardia: عندما يكون معدّل ضربات القلب سريعاً جداً <100 ضربة/دقيقة.

أهم اللانظميات أو الإضطرابات الكهربائية الشائعة:

• التسرع القلبي الجيبي Sinus tachycardia

• التسرع القلبي الأذيني Atrial tachycardia (AT)

• الرفرفة الأذينية Atrial flutter و الرجفان الأذيني Atrial fibrillation

• التسرع القلبي فوق البطيني (SVT) Supraventricular tachycardia

• التسرع القلبي البطيني (VT) Ventricular tachycardia

• الرفرفة البطينية Ventricular flutter و الرجفان البطيني Ventricular fibrillation (أخطر اللانظميات)

• انقلاب النقاط Torsades de pointes (أحد أنماط التسرع القلبي البطيني)

ملاحظات:

❖ معالجة الرفرفة الأذينية ضرورية لأنها إذا انتقلت إلى البطينين تصبح خطيرة.

❖ الرجفان البطيني مميت إذا لم يتم تحويل اللانظمية في حين أن الرجفان الأذيني يمكن تحمله لعدة سنوات.

## الزمر الدوائية المستخدمة في علاج اضطرابات نظم القلب

■ تُحدث التيارات الشاردية عبر الغشاء البلاسمي تغيرات في كمون الغشاء في الخلايا. وإن التغيرات في كمون غشاء الخلايا النازمة القلبية هي المسؤولة عن التنقل المنظم للخلايا العضلية القلبية. ولذلك فإن أي شذوذات في تشكّل النبضة بالإضافة إلى التغير في ناقلية النبضة يمكن أن يؤدي إلى اضطرابات في النظم القلبي. ومن هنا تُستخدم الأدوية المضادة للانظميات القلبية لاستعادة النظم القلبي الطبيعي عن طريق استهداف مناطق اللانظمية في القلب.

آليات عمل الأدوية المضادة للانظميات القلبية **Mechanisms of Action of Antiarrhythmic Agents:**

■ إن الهدف الأساسي للعلاج الدوائي للانظميات القلبية هو استعادة النظم القلبي والناقلية القلبية الطبيعيين. وعندما لا يكون ممكناً العودة إلى النظم الجيبي الطبيعي، تُستخدم الأدوية لمنع حدوث المزيد من اللانظميات الخطيرة أو المميتة. وبالتالي فإن مضادات اللانظميات تُستخدم بهدف:

– إنقاص أو زيادة سرعة الناقلية **conduction velocity** أو

– تغيير استثارية **excitability** الخلايا القلبية من خلال تغيير مدة فترة العصيان المطلق (**ARP**) أو

– تثبيط التلقائية الشاذة **abnormal automaticity**

■ يعتمد التأثير الخاص لأحد حاصرات القنوات بشكل مباشر على دور التيار الذي تتواسطه تلك القناة في كمون العمل القلبي.

■ تتمكن هذه الأدوية من الوصول إلى القناة الشاردية إما بعبور سمّ القناة أو بالانتشار عبر الطبقة المضاعفة الليبيدية التي تتوضع ضمنها القناة.

## الزمر الدوائية المستخدمة في علاج اضطرابات نظم القلب

- إن حصر القنوات الشاردية المعتمد على الحالة State-dependent ion channel block هو مبدأ هام في عمل الأدوية المضادة للأنظميات القلبية. حيث أن القنوات الشاردية قادرة على التبديل بين عدة أشكال فراغية والتغيرات في نفوذية الغشاء لشاردة معينة يتم بواسطها بهذه التغيرات الفراغية في القنوات التي تعبرها هذه الشاردة.
- غالباً ما تتمتع الأدوية المضادة للأنظميات القلبية بألفات مختلفة للحالات الفراغية المختلفة للقناة الشاردية أي أن هذه الأدوية ترتبط بحالة فراغية للقناة بألفة أكبر من ارتباطها بالحالات الفراغية الأخرى للقناة. يُشار إلى هذا النمط من الارتباط بأنه "معتمد على الحالة state-dependent". ومن أهم الأمثلة عليها حاصرات قنوات  $Na^+$ .

أصناف الأدوية المضادة للأنظميات القلبية Classes of Antiarrhythmic Agents:

- تُصنّف تقليدياً بحسب آلية عملها إلى 4 أصناف:

– مضادات اللانظميات صنف I (class I antiarrhythmics) وهي حاصرات قنوات  $Na^+$ ، تُقسم بدورها إلى:

• صنف IA

• صنف IB

• صنف IC

– مضادات اللانظميات صنف II (class II antiarrhythmics) وهي حاصرات مستقبلات  $\beta$  أدرينرجية

– مضادات اللانظميات صنف III (class III antiarrhythmics) وهي حاصرات قنوات  $K^+$

– مضادات اللانظميات صنف IV (class IV antiarrhythmics) وهي حاصرات قنوات  $Ca^{2+}$

- لكن من الجدير بالذكر، أن مضادات اللانظميات ليست حاصرات إنتقائية بشكلٍ كامل للقنوات  $Ca^{2+}$ ،  $K^+$ ،  $Na^+$  وإنما يمكن أن تحصر أكثر من نمط واحد للقنوات.

## مضادات اللانظميات صنف I (Class I antiarrhythmics)

■ آلية العمل العامة: حصر قنوات  $Na^+$  السريعة المسؤولة عن نزع الاستقطاب السريع (الطور 0) في كمون عمل الخلايا القلبية (غير النازمة) ← إبطاء معدل الصعود السريع في كمون العمل في الطور 0 ← إالاستثنائية وسرعة الناقلية في النسيج القلبية غير النازمة ← مفيدة في تثبيط التسرعات القلبية الناتجة عن خلل في الناقلية.

■ تُقسم إلى 3 مجموعات بحسب تأثيرها على فترة العصيان المطلق (ARP) وبالتالي على مدة كمون العمل:  
✓ أدوية الصنف IA ← ARP ↑ ← تطيل مدة كمون العمل.

✓ أدوية الصنف IB (الأضعف حصراً لقنوات  $Na^+$ ) ← ARP ↓ فترة العصيان ← تقصر مدة كمون العمل.

✓ أدوية الصنف IC (الأقوى حصراً لقنوات  $Na^+$ ) ليس لها تأثير على ARP ولا على مدة كمون العمل.

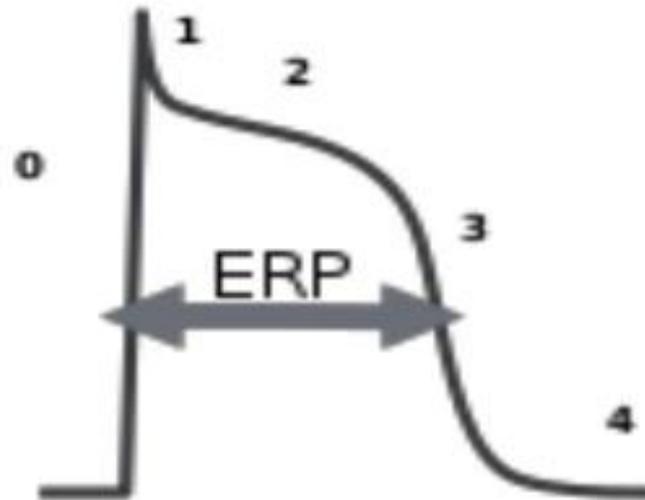
1) أدوية الصنف IA: تُستخدم بشكل أساسي في علاج: الرفرفة والرجفان الأذيني، اللانظميات التسرعية البطينية (VT) وفوق البطينية (SVT).

■ **Quinidine** (Quinaglute®): الدواء الممثل لهذه المجموعة لكن قل استخدامه بسبب تأثيراته الجانبية وتداخلاته الدوائية. وبالإضافة إلى أفعاله الدوائية المشتركة مع أدوية الصنف IA الأخرى، يحصر **quinidine** تحرر الناقل العصبي من العصب المبهم ← يُبدي تأثيرات مضادة لنظير الودي (حالة للمبهم). وهذا التأثير هام سريرياً لأنه يمكن أن يزيد سرعة الناقلية عبر العقدة AV ← قد يؤدي إلى آثار خطيرة لدى مرضى الرفرفة الأذينية ← يجب إعطاء دواء يبطن الناقلية عبر العقدة AV (مثل حاصر  $\beta$  أدرينرجي أو **verapamil**) بالمشاركة مع **quinidine** لتجنب التسرع البطيني لدى مرضى الرفرفة الأذينية.

× التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً: إسهال، غثيان، صداع ودوار. مما قد يصعب على المرضى الإلتزام بالعلاج.

# Effective refractory period (ERP)

- Also called Absolute Refractory Period (ARP)
- Period in which cells can't be excited
- Takes place between phase 0 and 3



## مضادات اللانظميات صنف I ( Class I antiarrhythmics )

▪ يُعطى **quinidine** فموياً، ويُستقلب بأنزيمات P450 الكبدية، ويزيد من مستويات **digoxin** في البلازما (بالتنافس معه على الأنزيمات P450) لكن وبما أن النافذة العلاجية لـ **digoxin** ضيقة ← سمية **digoxin** المحفزة بـ **quinidine** تحدث لدى عدد كبير من المرضى.

• **Procainamide** (Procanbid®): فعال في تخميد ومنع العديد من اللانظميات البطينية وفوق البطينية، وخاصة بعد نوبة احتشاء عضلة قلبية. تأثيراته الحاصرة الكولينرجية أقل من **quinidine** ولا يتداخل مع **digoxin**.

▪ يُعطى فموياً، وريدياً وعضلياً ويُستقلب بالأسئلة الكبدية ← يمكن أن تحصل مشاكل عند الذين لديهم أسئلة بطينية وراثية المنشأ.

✗ يمكن أن يسبب توسعاً وعائياً وبالتالي انخفاضاً في الضغط. وعند استخدامه لمدة طويلة، يتطور لدى 25-30% من المرضى المتلازمة الشبيهة بالذئبة lupus-like syndrome وأضداد شاذة نووية في الدم وهذا التأثير يتناسب مع الجرعة ويتوقف بإيقاف الدواء.

✗ بسبب تأثيره المقوي السلبي، قد يؤدي إلى حدوث لانظمية Torsade de points.

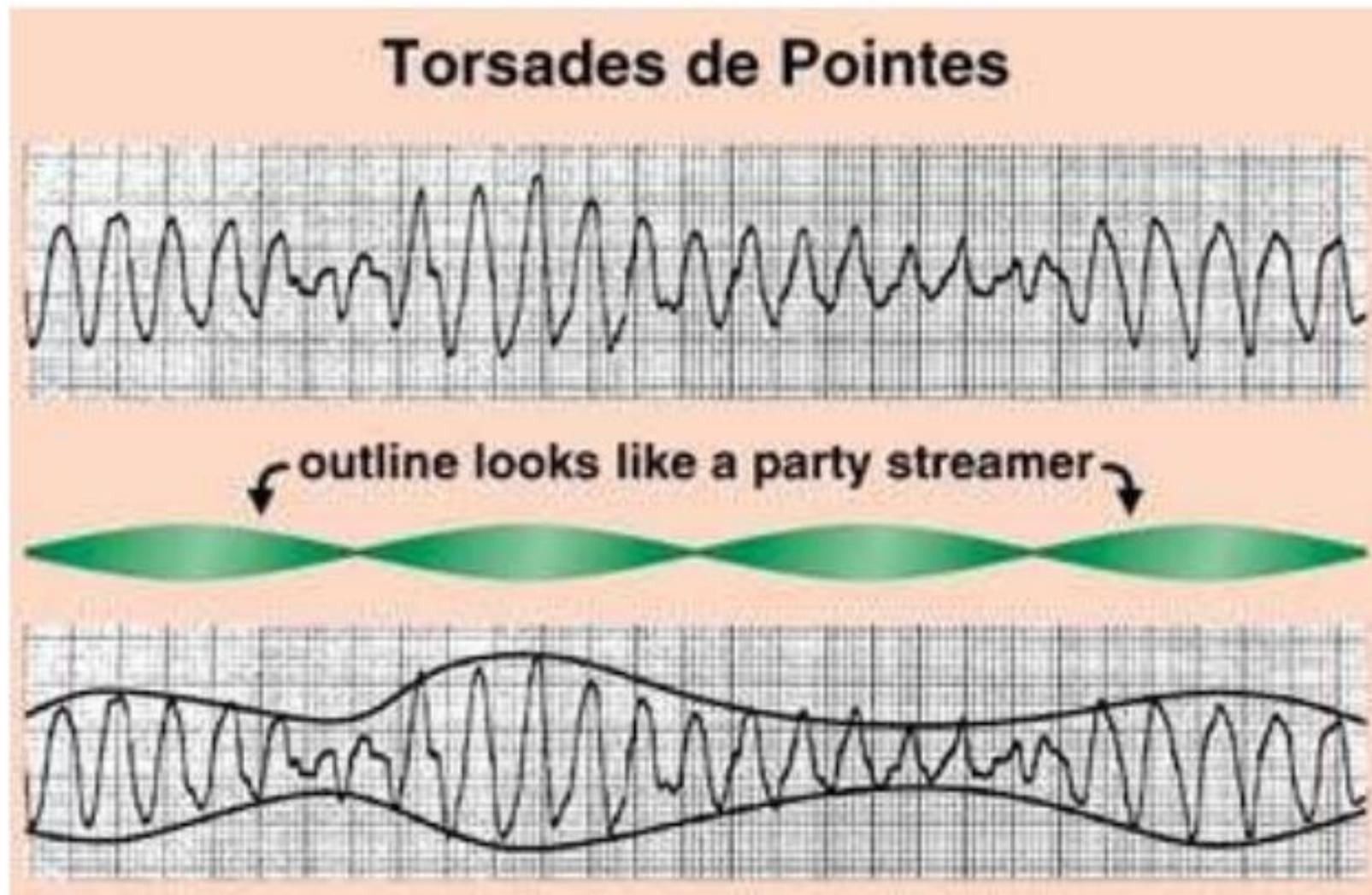
• **Disopyramide** (Norpace®): يشابه **quinidine** في تأثيراته المضادة للانظميات لكن آثاره الهضمية أقل وتأثيراته الحاصرة الكولينرجية (الموسكارينية) أقوى من **quinidine**.

▪ يُعطى فموياً في معالجة اللانظميات البطينية المهددة للحياة وخصوصاً بعد نوبة احتشاء العضلة القلبية، وفي معالجة اللانظميات فوق البطينية.

✗ بسبب تأثيره المضاد للموسكارين ← جفاف الفم، زوغان البصر، الزرق، وقد يسبب احتباساً بولياً.

# Torsades de Pointes

Multifocal Ventricular Tachycardia



## مضادات اللانظميات صنف I ( Class I antiarrhythmics )

2) أدوية الصنف IB: تُستخدم بشكل أساسي في علاج اللانظميات التسرعية البطينية (VT).

• **Lidocaine**: بالإضافة إلى كونه مخدر موضعي، فهو أكثر مضادات اللانظميات استخداماً في الحالات الإسعافية. يُستخدم في علاج التسرع البطيني أو التقلصات البطينية المبكرة المتكررة، لكنه غير مفيد في علاج اللانظميات فوق البطينية. يُعطى وريدياً وليس فموياً.

■ عمره النصفى قصير ( $\approx 20$  دقيقة) واستقلابه كبدي يتعلق بالجريان الدموي الكبدي وبنشاط الأنزيمات P450 ← المرضى الذين يتناقص لديهم الجريان الدموي الكبدي (نتيجة العمر أو الفشل القلبي مثلاً) أو المرضى مثبتي الأنزيمات P450 (نتيجة أحد الأدوية مثل *cimetidine*) يجب إعطاؤهم جرعة أقل من الدواء.

✗ نتيجة حصر الدواء لقنوات  $Na^+$  في CNS أيضاً قد يسبب تأثيرات جانبية عصبية مثل التشويش، الدوار والنوبات.

• **Mexiletine (Mexitil®)**: يشبه *lidocaine* لكنه متوافر فموياً. استخدامه الأساسي هو علاج اللانظميات البطينية المهددة للحياة. وليس له تأثيرات حادة للمبهم مثل *quinidine*.

■ يمكن استخدامه بالمشاركة مع *quinidine* أو *sotalol* لزيادة الفعالية المضادة لللانظميات وإنقاص التأثيرات الجانبية.

✗ أهم تأثيراته الجانبية: (تناسب مع الجرعة) غثيان وحرقة معدية (يمكن تخفيفها بتناول الدواء مع الطعام).

• **Phenytoin (Dilantin®)**: بالإضافة إلى كونه مضاد صرع فهو من أدوية اللانظميات ويفيد بصورة رئيسية في اللانظميات البطينية الناتجة عن تجاوز جرعة *digoxin* وأثبتت فعاليته في تسرع القلب البطيني لدى الأطفال الصغار أو بعد الجراحة في فشل القلب الإحتقاني. يُعطى فموياً عادةً، ما عدا في الحالة الصرعية فهو يُعطى وريدياً.

✗ محفّز لأنزيمات P450 الكبدية ← يؤثر على المستويات المصلية للعديد من مضادات اللانظميات الأخرى.

## مضادات اللانظميات صنف I ( Class I antiarrhythmics )

3 أدوية الصنف IC: تُستخدم بشكل أساسي في علاج اللانظميات التسرعية فوق البطينية (SVT) المهددة للحياة واللانظميات التسرعية البطينية (VT).

• **Flecainide (Tambacor®)**: الدواء الممثل لهذه المجموعة، وهو من أهم الأمثلة على مضادات اللانظميات التي يمكن أن تسبب هي نفسها لانظميات قلبية. إذ أنه يمكن أن يسبب تسرعاً بطينياً خاصة إذا أعطي لمرضى لديهم تسرع بطيني موجود سابقاً وللمرضى الذين لديهم قصة مرضية لاحتماء عضلة قلبية حتى بالجرعات الإعتيادية منه.

• يُعطى فموياً (مرتين يومياً عادةً مع أو بدون طعام)، في علاج اللانظميات التسرعية فوق البطينية (SVT) المهددة للحياة التي لا تستجيب للأدوية الأخرى.

× نتيجة حصره الشديد لقنوات  $Na^+$  وتأثيراته المثبطة للوظيفة القلبية يترافق استخدام الدواء بتأثيرات جانبية عديدة غير مرغوبة.

• **Propafenone (Rythmol®)**: بالإضافة إلى خصائصه ضمن الصنف فإن له فعالية حاصرة لمستقبلات  $\beta$  مكافئة لجرعات صغيرة من *propranolol*.

• يُعطى فموياً في علاج SVT و VT عندما تكون الوظيفة البطينية اليسرى جيدة.

× أهم تأثيراته الجانبية: الأكثر شيوعاً عندما يكون الإستقلاب سيئاً وتتضمن: دوار، اضطرابات في الذوق، تشوش رؤية، وقد يتردى فشل القلب الإحتقاني، وقد تشد اللانظميات البطينية في مرضى لديهم تسرع بطيني مستمر ووظيفة سيئة للبطين الأيسر.

## مضادات اللانظميات صنف II ( Class II antiarrhythmics )

- هي حاصرات  $\beta$  الأدرينرجية التي تعمل من خلال تثبيط التأثير الودي على المناطق النازمة في القلب. فعلى الرغم من أن القلب قادر على النبض بمفرده بدون تعصيب من الجملة العصبية الإعاشية، إلا أن كلاً من الألياف الودية ونظيرة الودية تعصب العقدين SA و AV وبالتالي تغير سرعة تلقائية القلب:
- التحريض الودي ← تحرر NE الذي يرتبط بالمستقبلات  $\beta$  الأدرينرجية (خاصة  $\beta_1$ ) في النسيج العقدي النازمة ويفعلها: تفعيل  $\beta_1$  في العقدة SA ← ↑ تكرارية إطلاق العقدة ← ↑ معدل ضربات القلب. أما تفعيل المستقبلات في العقدة AV ← ↑ سرعة الناقلية + ↓ فترة العصيان في العقدة.
- آلية العمل: حصر التحفيز الودي للمستقبلات  $\beta_1$  الأدرينرجية في العقدين SA و AV ← ↓ معدل ضربات القلب + ↓ القلوصية القلبية + ↓ سرعة الناقلية.
- إن حاصرات  $\beta_1$  هي أكثر الأدوية استخداماً في علاج اللانظميات البطينية وفوق البطينية المحرّضة بتحفيز ودي. وبسبب الطيف الواسع لتطبيقاتها السريرية ولأمانها، تُعد حاصرات  $\beta_1$  أكثر مضادات اللانظميات استخداماً في الوقت الحالي.
- الجيل الأول من حاصرات  $\beta$  هي غير انتقائية (تحصر  $\beta_1$  و  $\beta_2$ ) مثل *propranolol*، تُستخدم بشكل شائع لعلاج اللانظميات التسارعية الناتجة عن تحريض بالكاتيكولامينات خلال التمرين أو الشدة النفسية.
- الجيل الثاني من حاصرات  $\beta$  ويشمل أدوية مثل *atenolol*، *metoprolol*، *acebutolol*، *bisoprolol* هي انتقائية نسبياً للمستقبلات  $\beta_1$  عند إعطائها بجرعات قليلة.
- الجيل الثالث من حاصرات  $\beta$  ويشمل أدوية مثل *labetalol* و *carvedilol* بالإضافة إلى حصرها للمستقبلات  $\beta_1$  فإنها تؤدي إلى توسع وعائي نتيجة حصرها للمستقبلات  $\alpha$  الأدرينرجية أيضاً.

## مضادات اللانظميات صنف II (Class II antiarrhythmics)

■ أهم استخدامات حاصرات  $\beta$  في الأمراض القلبية الوعائية: خافضات ضغط، علاج الذبحة واحتشاء العضلة القلبية، مضادات لانظميات قلبية، علاج الفشل القلبي.

✘ هنالك 3 آليات عامة مسؤولة عن التأثيرات الجانبية لحاصرات  $\beta$  الأدرينرجية:

(1) حصر المستقبلات  $\beta_2$  الأدرينرجية (عند استخدام الحاصرات غير الإنتقائية) ← تشنج عضلات ملساء ← تشنج قصبي، برودة أطراف وعجز جنسي ← هذه الحاصرات هي مضادة استطباب لدى مرضى الربو والداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD).

(2) تفاقم التأثيرات العلاجية لحاصرات  $\beta_1$  الأدرينرجية يمكن أن يؤدي إلى زيادة التأثيرات المقوية السلبية، إحصار قلب، وتباطؤ قلب ← مضادة استطباب لدى مرضى التباطؤ القلبي الجيبي.

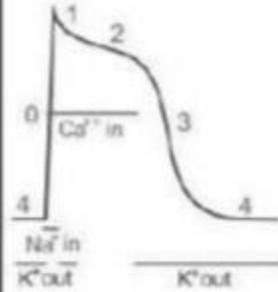
(3) نفوذية الدواء إلى CNS يمكن أن تؤدي إلى حدوث أرق و اكتئاب.

■ ملاحظات هامة:

– يجب الحذر عند إعطاء حاصر  $\beta$  مع حاصرات قناة  $Ca^{2+}$  ذات انتقائية قلبية (مثل *verapamil*) نظراً لتأثيراتها المضافة additive effects في التثبيط الكهربائي والميكانيكي للقلب وبالتالي تباطؤ القلب ← يوصى حالياً من قبل FDA فقط استخدام *carvedilol* أو *metoprolol* من أجل هذه الحالة.

■ يمكن أن تعمل حاصرات  $\beta$  على تقنيع (إخفاء) التسرع القلبي الذي يفيد عادةً كإشارة إنذار عن حدوث انخفاض السكر المحدث بالإنسولين لدى مرضى السكري ← يجب استخدام حاصرات  $\beta$  بحذر لدى مرضى السكري.

## مضادات اللانظميات صنف III (Class III antiarrhythmics)



■ هي حاصرات قنوات  $K^+$ . حيث يوجد تياران يحدّدان مدة الطور المستوي لكمون العمل القلبي: تيار دخول  $Ca^{2+}$  نازع للإستقطاب وتيار خروج  $K^+$  لفرط الإستقطاب. وخلال كمون العمل الطبيعي، تسيطر تيارات  $K^+$  في النهاية معيدة كمون الغشاء إلى قيم أكثر استقطاباً.

■ آلية العمل: حصر قنوات  $K^+$  المسؤولة عن عود الاستقطاب في الطور 3 ← إضعاف تيار  $K^+$  الخارج ← تأخير عود الإستقطاب ← ↑ مدة كمون العمل وفترة العصيان.

■ **Ibutilide (Corvert®)**: يُعطى وريدياً في حالات الرفرفة والرجفان الأذيني. يمكن أن يسبب لانظميات بطينية مهددة للحياة ← يجب مراقبة المريض عن كثب عند تسريب هذا الدواء له.

■ **Dofetilide (Tikosyn®)**: متوافر فموياً فقط، وبما أنه يمكن أن يسبب لانظميات بطينية مهددة للحياة ← لا يُستخدم إلا في حالات الرفرفة والرجفان الأذيني.

■ **Sotalol (Betapace®)**: مضاد لانظميات مختلط فهو حاصر  $\beta$  غير انتقائي (صنف II) كما أنه حاصر لقنوات  $K^+$  (صنف III)، يُستخدم في علاج التسرعات البطينية الشديدة خاصة لدى المرضى الذين لا يتحملون التأثيرات الجانبية لـ **amiodarone**. كما أنه يُستخدم لمنع عودة الرفرفة أو الرجفان الأذيني وبالتالي الحفاظ على نظم جيبى طبيعي. يمكن أن يسبب تعباً وتباطؤاً قلبياً (مثل حاصرات  $\beta$ ).

■ **Bretylium**: خافض ضغط + مضاد لانظميات فقط في علاج التسرع أو الرجفان البطيني المهدد للحياة بعد فشل **lidocaine**. يُعطى وريدياً فقط وبسبب تأثيراته الحالة للودي يمكن أن يسبب انخفاض ضغط شديد.

ملاحظة: يمكن أن تؤدي جميع أدوية هذا الصنف نتيجة إطالتها لمدة كمون العمل إلى تسرع بطيني من النمط (torsades de pointes) مما قد يتطلب إجراء صدمة كهربائية للقلب لإعادته إلى نظمه الطبيعي.

## مضادات اللانظميات صنف III ( Class III antiarrhythmics )

❖ **Amiodarone (Cordarone®)**: مضاد لانظميات صنف III بشكل رئيسي لكنه يعمل أيضاً كمضاد لانظميات صنف I، صنف II وصنف IV. ويمكن تفسير طيف التأثيرات الواسع للدواء بألية تأثيره التي تعتمد على تغيير الغشاء الليبيدي الذي تتوضع فيه القنوات الشاردية والمستقبيلات. أصبح يُستخدم كمضاد لانظميات بشكل أكثر شيوعاً من قبل، ويتم اختيار الجرعة بحسب شدة اللانظميات. يمكن إعطاؤه فموياً أو وريدياً.

■ عمره النصفى طويل جداً 25-60 يوماً ← الجرعات العالية تسبب سمية كبيرة ← لا يُستخدم بجرعته القصوى إلا لدى المرضى الذين لديهم تسرع أو رجفان بطيني بعد فشل العلاجات الأخرى، أما بالجرعات المتوسطة، يُعد أحد أكثر الأدوية فعالية في علاج المرضى بفشل قلبي و/أو بقصة مرضية لاحتشاء عضلة قلبية حديث. كما أنه شديد الفعالية في الوقاية من الرجفان فوق الأذيني المعاود.

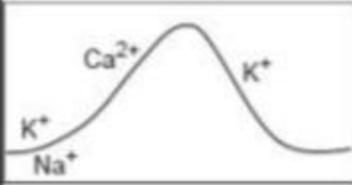
✘ يترافق استخدام الدواء لفترات طويلة أو بجرعات عالية بحدوث تأثيرات جانبية متعددة وخطيرة: قلبية، رئوية، درقية، كبدية وعصبية ← يجب مراقبة المرضى من أجل الوظائف الرئوية، الدرقية والكبدية لديهم خلال العلاج:

– الرئوية: تعقيدات رئوية شديدة لدى المرضى الذين يتناولون جرعات عالية (400ملغ يومياً). مع العلم أن التهاب الرئة pneumonitis هو أكثر هذه التعقيدات خطورة عند استخدام *amiodarone*. لكن لحسن الحظ فإن مثل هذه المشاكل نادراً ما تحدث لدى المرضى الذي يتناولون جرعات وقائية (200ملغ يومياً) للوقاية من اللانظميات البطينية أو الأذينية.

– الدرقية: بسبب تشابهه البنوي مع الثيروكسين thyroxine، يؤثر الدواء على استقلاب الهرمون الدرقي من خلال تثبيطه لتحويل الثيروكسين T4 إلى T3 ← يمكن أن يؤدي إلى قصور درق.

– الكبدية: يمكن أن يحدث لدى بعض المرضى زيادة شاذة في الأنزيمات الكبدية، لكنها تزول عند خفض الجرعة.

## مضادات اللانظميات صنف IV (Class IV antiarrhythmics)



■ حاصرات قنوات  $Ca^{2+}$  من النمط L (LTCC) وهي تؤثر بشكل مفضل على نسج العقدين SA و AV. والتأثير العلاجي الأساسي لهذه المجموعة هو  $\downarrow$  سرعة الناقلية عبر العقدة AV +  $\downarrow$  معدل ضربات القلب +  $\downarrow$  القلوصية.

■ تعتبر النسج المختلفة عن أنماط فرعية مختلفة لقنوات  $Ca^{2+}$ ، كما أن حاصرات  $Ca^{2+}$  المختلفة تتفاعل بشكل مفضل مع أنماط فرعية مختلفة لقنوات  $Ca^{2+}$  ← لحاصرات قنوات  $Ca^{2+}$  تأثيرات مختلفة في النسج المختلفة:

■ تؤثر مركبات دي هيدرو بيريدين (DHPs) مثل *nifedipine* على قنوات  $Ca^{2+}$  في العضلات الملساء الوعائية بشكل أكبر نسبياً في حين أن *verapamil* و *diltiazim* فيؤثران في النسج القلبية.

■ *Verapamil* (Calan®): انتقائي نسبياً للعضلة القلبية وأقل فعالية كموسع وعائي جهازي، يمكن إعطاؤه فموياً أو وريدياً، ويُستخدم في علاج التسرعات القلبية فوق البطينية الإنتيابية وهو مفيد في علاج الذبحة لأنه ينقص حاجة العضلة القلبية للأوكسجين كما يُستخدم كخافض للضغط وللوقاية من صداع الشقيقة.

■ *Diltiazem* (Cardizem®): متوسط في انتقائيته لقنوات  $Ca^{2+}$  الوعائية بين *verapamil* و DHPs، يمكن إعطاؤه فموياً أو وريدياً، ويُستخدم في علاج التسرعات القلبية فوق البطينية الإنتيابية، الذبحة، وارتفاع الضغط.

✘ يمكن أن تؤدي CCBs ذات الانتقائية القلبية إلى تباطؤ قلبي شديد وقلوصية قلبية ضعيفة ← لا تُعطى للمرضى الذين لديهم تباطؤ قلبي أو لمرضى الفشل القلبي.

■ يزيد كل من الدواءين مستويات *digoxin* في البلازما بالتنافس معه على الإطراح الكلوي.

## مضادات لانظميات غير تقليدية

- **Adenosine**: هو نكليوزيد موجود بشكل طبيعي في الجسم. من خلال تحفيزه لمستقبلات معينة يؤدي الأدينوزين إلى انفتاح قناة  $K^+$  مرتبطة بالبروتين G ← تثبيط الناقلية العقدية في SA و AV.
- عمره النصفى  $> 10$  ثوانٍ وغالباً ما يُستخدم كخيار أول من أجل تحويل التسرع القلبي فوق البطيني الإنتيابي إلى نظم جيبى طبيعي.
- ✗ معظم تأثيراته الجانبية عابرة ويمكن أن يسبب تضيقاً قصبياً يدوم لمدة 30 دقيقة لدى مرضى الربو.
- **Potassium**: يمكن اعتبار كلاً من انخفاض أو فرط البوتاسيوم عاملاً مولدًا للانظميات لذلك يجب مراقبة مستويات  $K^+$  البلازمية بحذر. وفي بعض الأحيان يكفي تصحيح انخفاض أو فرط بوتاسيوم الدم للتخلص من بعض اللانظميات.
- إن التأثيرات القلبية المهددة للحياة لفرط بوتاسيوم الدم هي السبب الأساسي في البدء بإجراء تحالٍ لدى مرضى القصور الكلوي.
- **Ranolazine** (**Ranexa**®): دواء تمت الموافقة عليه حديثاً حيث أنه يحسّن القدرة على التمرين ويُنقّص حوادث الذبحة الثابتة المزمنة. وحتى الآن لم تُعرّف الآلية الدقيقة لعمل الدواء.
- حالياً، مرخّص بإعطائه فمويًا كخط ثاني في علاج مرضى الذبحة الثابتة المزمنة.
- ✗ تأثيراته الجانبية الأكثر شيوعاً: غثيان، إمساك ودوار.