المحاضرة الأولى

الأدوية المستخدمة في علاج قصور القلب الاحتقاني واضطراب نظم القلب

Drugs used in treatment of Congestive Heart Failure and Cardiac arrhythmias

د. سلوى الدبس

العام الدراسي ٢٠٢٢-٢٠٢٣

علاج قصور القلب الاحتقاني Treatment of Congestive Heart Failure (الفشل القلبي Heart Failure)

لمحة عن قصور القلب الاحتقاني: إن قصور القلب الاحتقاني هو حالة يكون فيها القلب عاجزاً عن ضخ كمية كافية من الدم، تتناسب مع متطلبات الجسم، ويمكن أن يحدث إما بسبب ضعف قدرة القلب على التقلص؛ أو بسبب زيادة الحمل الجهدي الذي يتعرض له القلب.

إن هذه الحالة تترافق مع زيادة شاذة في حجم الدم والسائل الخلالي، كما يتوسع القلب والأوعية غالباً.

إن كلمة احتقاني تشير إلى أعراض احتقان رئوي عندها يكون الاحتقان في القلب الايسر، أما إذا كان هناك وذمة محيطية فيكون القصور في القلب الأيمن.

أسباب فشل القلب:

١. أمراض القلب مثل تضيق الشرايين التاجية الذي ينتج عنه الذبحة الصدرية و احتشاء العضلة القلبية Myocardial infarction، وهي من أكثر الاسباب لفشل القلب.
٢. ارتفاع الضغط، الأمر الذي يسبب اجهاد وتعب لعضلة القلب.
٣. التهاب عضلة القلب بسبب الاصابات البكتيرية أو الفيروسية.
٤. تلف عضلة القلب بسبب الافراط في تعاطي الكحول والكوكائين أو بعض الأدوية المستخدمة في العلاج الكيميائي.
٥. عيوب خلقية بعضلة القلب.

- مهما كان السبب فإن خلل تقلص العضلة القلبية يؤدي إلى متلازمة **فشل القلب (HF)** أو ما يسمى **قصور القلب Cardiac Insufficiency** .
- **أما على مستوى الخلية** يحصل خلل في توازن شوارد الكالسيوم، أو خلل في بروتينات التقلص أو تغير في مسار عمل مستقبلات β الأدرينرجية.

أنواع فشل القلب:

١- فشل القلب الأيسر(الجهة اليسرى من القلب): يسبب عودة السوائل إلى الرئتين مما يؤدي إلى ضيق في التنفس.
٢- فشل القلب الأيمن(الجهة اليمنى من القلب): يسبب احتباس السوائل في البطن والساقين، مما يؤدي إلى تورم الأقدام.
٣- فشل القلب الانقباضي: قصور وظيفة الانقباض في عضلة القلب.
٤- فشل القلب الانبساطي: قصور وظيفة الانبساط في عضلة القلب.

أعراض فشل القلب:

١. ضيق في التنفس.
٢. التعب والارهاق.
٣. تورم في الساقين و الكاحلين و القدمين.

٤. زيادة الوزن نتيجة احتباس السوائل.
٥. عدم انتظام ضربات القلب.
٦. عدم القدرة على ممارس النشاط البدني.
٧. السعال المستمر أو الصفير وخاصة في الليل.
٨. الغثيان و قلة الشهية.
٩. قلة التركيز وضعف الانتباه.

فيزيولوجيا تقلص العضلة القلبية:

إن العضلة القلبية مثل العضلات الملساء والهيكلية تستجيب للتنبيه بفقد استقطاب الغشاء الذي يتبع بقصر في ألياف البروتينات التقلصية وتقلص العضلة، ومن ثم تعود العضلة إلى وضع الراحة بعودة الألياف التقلصية إلى وضع الراحة.

كما أنه وبشكل مخالف للعضلات الهيكلية التي تبدي تقلصات ذات شدات مختلفة تعتمد على عدد الخلايا المنبهة، فإن الخلايا القلبية تكون مرتبطة مع بعضها البعض بشكل مجموعات بحيث أنها تستجيب للتحريض بشكل مجموعي، وبالتالي تتقلص الألياف العضلة في القلب كليف واحد.

تقلص عضلة القلب: لا تختلف الوحدة التقلصية للخلية العضلية القلبية بشكل جوهري عن الوحدة التقلصية في العضلات المخططة، وتتعلق قوة تقلص العضلة القلبية مباشرة مع تركيز الكالسيوم الحر في سيتوبلازما الخلية.

مصادر الكلس الحر داخل الخلية: يأتي الكلس الحر من مصدرين

- ✓ **مصدر خارج الخلية حيث تدخل** شوارد الكالسيوم عن طريق قنوات الكالسيوم الحساسة للفولتاج مما يسبب زيادة سريعة في الكالسيوم الحر داخل الخلية.
- ✓ **مصدر داخلي حيث تتحرر شوارد الكالسيوم من** الشبكة السيتوبلازمية الداخلية والجسيمات الكوندرية حيث ان ٩٩% من الكالسيوم داخل الخلوي موجود في هذه التراكيب.

الاستجابات الفيزيولوجية المعاوضة للقلب عند حدوث الفشل القلبي:

يخلق القلب عند حدوث القصور والفشل ثلاث آليات معاوضة رئيسية يزيد فيها النتاج القلبي:

١- زيادة النشاط الودي: الناجم عن تحريض المستقبلات B الادرنيرجية في القلب وينتج عنه تأثير إيجابي في قوة القلب وسرعة تقلصه، كما أن التضيق الوعائي الناتج عن التحريض الودي يزيد العود الوريدي ويزيد نتاج القلب، إن هذه الآليات تزيد عمل القلب لذلك فهي تستطيع أن تشارك في تحسين الوظيفة القلبية.
٢- احتباس السوائل: إن الهبوط في النتاج القلبي ينقص جريان الدم إلى الكلية مما يحرض اطلاق الرينين الذي يؤدي إلى زيادة الأنجيوتنسين٢ والألدوستيرون اللذان يؤديان إلى احتباس الصوديوم والماء وبالتالي يزداد حجم الدم وتعود كمية كبيرة منه إلى القلب.

٣- تضخم العضلة القلبية: يزداد حجم الدم وتتوسع أجوافه، ومن المعروف أن تمدد الأجواف يؤدي إلى تقلص أقوى للعضلة القلبية.

الأدوية المستخدمة في معالجة فشل القلب:

إن الهدف العلاجي لقصور القلب الاحتقاني هو زيادة حصيل القلب ولتحقيق هذه الغاية تستخدم أدوية:

١- الغليكوزيدات القلبية Cardiac Glycosides.
٢- مقلدات β.
٣- مثبطات فوسفودي استراز PDE.
٤- الموسعات الوعائية.

ملاحظة: إن الأدوية المذكورة سابقاً تحسن الأعراض الظاهرة للقصور القلبي دون أن تغير الحالة التشريحية المرضية

١- الغليكوزيدات القلبية Cardiac Glycoside: تدعى غالباً الأدوية الديجتالية أو الغليكوزيدات الديجتالية لأن معظم هذه الأدوية يستحصل عليها من نبات الديجتال.

في عام1785 ، وصف Dr. William Withering الفوائد القلبية الوعائية لخلاصة نبات كف الثعلب Foxglove والتي تسمى ديجيتال Digitalis استخدمت هذه الخلاصة لعلاج المرضى الذين يعانون من " الاستسقاء " وهي حالة تتراكم فيها السوائل خارج الأوعية الدموية وتؤدي إلى ضيق التنفس ووذمة محيطية، سميت فيما بعد بفشل القلب (Heart Failure).

أهم هذه الجليكوزيدات: الديجوكسين

آلية عمله:

- **هو مثبط انتقائي لمضخة الصوديوم/ بوتاسيوم** في الغشاء السيتوبلاسمي حيث يرتبط بشكل عكوس مع هذه المضخة الأمر الذي يؤدي إلى تثبيطها، ونتيجة لذلك يزداد تركيز شوارد Na+ داخل الخلية مما يؤدي إلى تفعيل مضخة Na+/Ca2+Exchanger وتكون محصلة التأثير هي زيادة Ca2+ داخل الخلية ويزداد تحرر Ca2+ من الشبكة السيتوبلازمية الداخلية (زيادة قوة تقلص القلب)
- **تثبيط فعالية الودي** وزيادة حساسية مستقبلات الضغط وزيادة فعالية المبهم (نظير الودي)
- تغير الخواص الكهربائية للقلب: يؤدي ديجوكسين بالجرعات العلاجية إلى: خفض الخاصية التلقائية للعقدة الجيبية الأذينية ويطيل مدة العصيان ويبطئ سرعة الناقلية AV node.

الحركية الدوائية لديجوكسين

- يتصف ديجوكسين بهامش علاجي ضيق.

- يبلغ التوافر الحيوي لديجوكسين عند اعطائه فموياً حوالي ٧٥ %، ولكن يوجد لدى البعض نوع من الفلورا الجرثومية المعوية تقوم باستقلاب ديجوكسين إلى مشتقات ديهيدروديجوكسين غير فعالة لذلك يعطى هؤلاء المرضى أحياناً بعض الصادات من أجل القضاء على هذه الجراثيم.
- يرتبط بشدة ببروتينات الحيز خارج الأوعية لديجوكسين حجم انتشار كبير، إن نصف العمر القصير نسبياً للديجوكسين(٣٦ ساعة فقط) يعتبر ميزة جيدة للديجوكسين حيث أنه يعطى نتائج جيدة خالية من التأثيرات السمية، كما أنه سريع التأثير مما يجعله مفيداً في الحالات الاسعافية (يبدأ تأثير خلال ١٥ دقيقة).
- **ينطرح** ٧٠ % منه دون أن يتغير تركيبه في البول بينما يتم التخلص من الباقي عن طريق الاستقلاب الكبدي، مع البراز.

وتؤدي الإصابة بالأمراض الكلوية المزمنة إلى انخفاض حجم الانتشار وانخفاض تصفية ديجوكسين لذلك يجب خفض جرعة ديجوكسين في هذه الحالة.

يؤدي انخفاض بوتاسيوم الدم إلى زيادة توضع ديجوكسين في القلب وبالتالي ظهور سمية ديجوكسين.

التأثيرات الجانبية:

التأثيرات القلبية: أهمها اضطراب نظم شديد في كهربائية القلب على شكل بطء نقل أو حصار أذيني بطيني ونوبات من تسرع القلب الاذيني الاشتدادي الذي قد يتحول إلى وفيف أذيني أو رجفان أذيني أو رجفان بطيني قد ينتهي بحصار قلبي تام.

إن المحرض الاساسي لهذه الاضطرابات هو الانخفاض في مستوى بوتاسيوم المصل.

التأثيرات المعدية المعوية: القهم، الغثيان، الاقياء.
التأثيرات على CNS: صداع وفتور وارهاق وتخليط ذهني ورؤية مشوشة (رؤيا ملونة صفراء أو خضراء)..
تعتمد المعالجة على ضبط مستويات K+، كما يمكن معالجتها باستخدام أضداد ديجوكسين حيث تشكل معقدات ضد مستضد وتنطرح سريعا عن طريق البول.

يؤدي تناول ديجوكسين إلى تحسن حياة مريض فشل القلب وتحسن أعراض المرض ويخفض معدل الدخول إلى المشفى لكنه لا يزيد فرص النجاة. بشكل عام قل استعمال ديجوكسين خلال السنوات الماضية.

- **ديجيتوكسين**

أقل استخداماً من ديجوكسين لكنه يستعمل في حالات خاصة مثل المرضى المصابين بفشل القلب والقصور الكلوي في نفس الوقت وذلك لأنه يشبه ديجوكسين لكنه يستقلب ويطرح عن طريق الكبد.

عند استعماله يجب الانتباه إلى الجرعة بسبب عمر النصف الحيوي له الذي يبلغ (حوالي ٧ أيام) أما ديجوكسين فعمره النصفي(٣٦ ساعة).

٢- مقلدات بيتا:

• تستعمل لفترات قصيرة خلال الفشل الدوراني وذلك بسبب تأثيراتها الجانبية المتعلقة بالحركية الدوائية والآثار الجانبية مثل تسرع القلب واضطراب نظم القلب وزيادة استهلاك العضلة القلبية للأوكسجين و قد تؤدي إلى حدوث التحمل بسب down-regulation وزوال الحساسية، من مركبات مقلدات بيتا:

دوبامين والدوبيوتامين وهما أكثر استعمالاً من الديجتال كمقوي للقلب وهما يؤديان لزيادة دخول شوارد الكالسيوم لداخل الخلية العضلية القلبية، وهما يحدثان تأثيرات أقل في سرعة القلب والمقاومة المحيطية من بقية الأدوية مثل **الادرينالين والنورادينالين والايزوبروترينول**.

٣- مثبطات فوسفودي استراز PDE

تزيد مثبطات فوسفودي استيراز قوة تقلص العضلة القلبية من خلال زيادة مستوى cAMP داخل الخلية وزيادة تركيز الكالسيوم داخل الخلية بشكل غير مباشر.

• **مثبطات فوسفودي استراز غير الانتقائية** مثل ثيوفيللين الذي يستعمل بشكل رئيس لعلاج الربو إلا أن له خصائص مقوية للقلب.

• **مثبطات فوسفودي استراز الانتقائية** لها تأثيرات قلبية وعائية مفيدة. مثالها أمرينون amrinone وميليرينون milrinone فهو يزيد قوة تقلص القلب و يوسع الأوعية الدموية ، أمرينون لايعطى إلا وريدياً فيقتصر استعماله على الحالات المؤقتة ويترافق اعطاؤه بقلة صفيحات عند (١٠ %) من المرضى. كما أن الاستعمال طويل الأمد قد يؤدي إلى زيادة احتمال الوفاة، أما الميليرينون لايترافق مع قلة صفيحات.

٤- الموسعات الوعائية Vasodilators:

إن استخدام الموسعات الوعائية في حالة الفشل القلبي تعطي تقدم كبير في المعالجة بالمقارنة مع مركبات الديجتال والمدرات، حيث أن توسيع الأوعية الوريدية يزيد استيعابها وبالتالي ينقص الحمل القبلي على القلب، أفض الموسعات المستخدمة الكابتوبريل، النتروبوسيد، البرازوسين.

الأدوية المستخدمة في علاج اضطراب نظم القلب

Drugs used in treatment of Cardiac arrhythmias

مقدمة: بشكل معاكس للعضلات الهيكلية التي تتقلص فقط عندما يصلها التحريض، فإن القلب يحتوي على خلايا ناظمة تعمل حتى في غياب التحريض الخارجي. حيث يتألف القلب من:

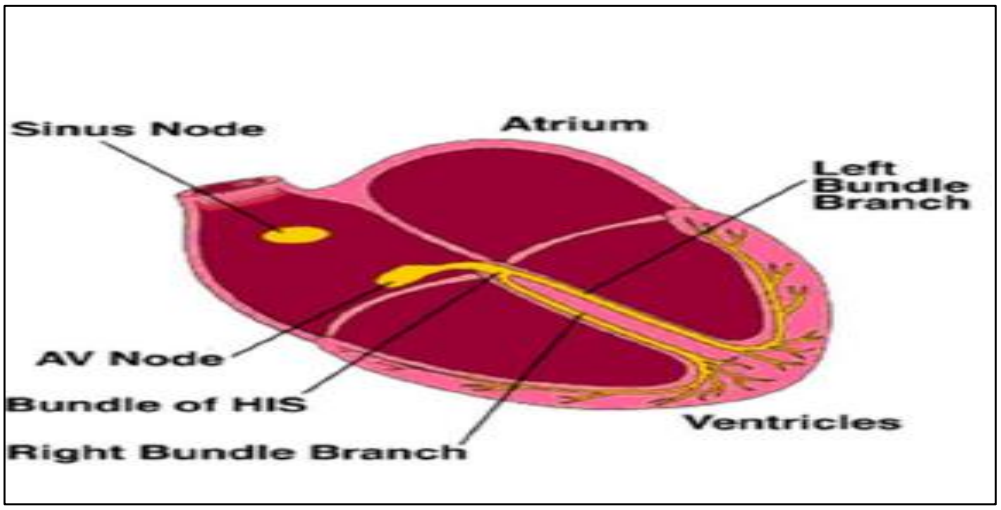
جزء كهربائي: يضبط نظم القلب، يؤدي الخلل فيه إلى: اضطراب نظم القلب و بالتالي فشل عضلة القلب في التقلص بشكل متناغم و يضعف نتيجة لذلك الضخ القلبي.
جزء ميكانيكي: يضخ الدم، يؤدي فشله إلى: ارتفاع الضغط و أمراض القلب الاقفارية الناتجة عن نقص الأكسجة و قصور القلب.
حيث تكون خلايا القلب على نوعين:

A. **خلايا ناظمة الخطا** Pacemaker cells
١- العقدة الجيبية الأذينية SA node.
٢- العقدة الأذينية البطينية AV node.
٣- حزمة هيس Bundle of His.
٤- تفرعات حزمة هيس Bundle Branches.
٥- ألياف بوركنجي Purkinje fiber.

هذه الخلايا لها القدرة على إنشاء و نقل كمون العمل (زوال استقطاب تلقائي) فهي تولد داخلياً كمونات فعل نظمية في غياب المحرضات الخارجية، وتختلف عن خلايا عضلة القلب الأخرى بإبدائها نزع استقطاب بطيء وتلقائي(عفوي) ويكون نزع الاستقطاب هذا أسرع ما يمكن في العقدة الجيبية الأذينية.

B. **خلايا غير ناظمة الخطا** Nonpacemaker cells
١- الخلايا العضلية الأذينية.
٢- الخلايا العضلية البطينية.
هذه الخلايا لها القدرة على التقلص كاستجابة لزوال الاستقطاب.

إن الاضطراب في **توليد النبضة** أو **الاضطراب في توصيلها** في واحد من عدة أماكن في القلب يمكنها أن تسبب شذوذات في النظم القلبية، تسمى هذه الحالة اللانظميات القلبية، تظهر اللانظميات القلبية كمجموعة من الاضطرابات ذات أعراض متنوعة.



كمون العمل القلبي وآلية عمل القلب and the mechanism of action of the Heart Cardiac action potential:

يحدث التقلص نتيجة كمون عمل يتولد وينتهي(تقلص- استرخاء)، يوجد في كل خلية خمسة مستويات من كمون العمل (خمس أطوار مرقمة من ٠-٤)

بداية تكون الخلية في حالة استرخاء (فرط استقطاب Hyper polarization) الذي يصل إلى كمون معين تبدأ عنده عملية التحرك.

المرحلة الأولى (الطور ٠): استقطاب حتى الوصول إلى كمون معين ← **فتح قنوات الصوديوم السريعة**، ودخول للشوارد بشكل سريع وبكميات كبيرة ← تعديل الاستقطاب وصعود في الكمون بشكل سريع شبه عمودي مما يؤدي إلى الانتقال إلى حالة نزع الاستقطاب De- Polarization.

المرحلة الثانية (الطور١): إغلاق قنوات الصوديوم السريعة **وفتح قنوات البوتاسيوم** بشكل سريع وتعديل الاستقطاب لمرحلة قريبة من الصفر(نزع استقطاب De-Polarization).

المرحلة الثالثة (الطور٢): تبقى قنوات البوتاسيوم مفتوحة، ولكن **تفتح معها قنوات الكالسيوم** مما يؤدي لدخول شوارد الكالسيوم مع خروج البوتاسيوم (تعديل الشحنات)، يعطى مرحلة الهضبة.

المرحلة الرابعة (الطور الثالث ٣): إغلاق قنوات الكالسيوم مع بقاء خروج البوتاسيوم ينزل لتحت المستوى الذي بدأ منه.

المرحلة الخامسة (الطور الرابع ٤): اغلاق **قنوات البوتاسيوم وفتح قنوات الصوديوم** حتى يعود إلى المرحلة الذي بدأ منها، ثم يعاود الكرة من جديد.

توصيل الدفعة:

تبدأ عملية التحريض(نزع الاستقطاب) من العقدة الجيبية الأذينية، ثم تنتقل الدفعات العصبية منها إلى العقدة الأذينية البطينية (الغنية بقنوات الكالسيوم ومستقبلات بيتا ١)،

ثم تمر بحزمة هيس التي تنقسم إلى فرعين أيمن وأيسر، موصلة الدفعات إلى ألياف بوركينغ في البطينين (جدران البطين غنية بقنوات الكالسيوم والصوديوم)، إذا العقدة الجيبية الأذينية تولد الدفعات ثم تنتقل إلى البطينات.

أسباب اللانظميات:

١- خلل بتوليد الدفعات.

٢- خلل بتوصيل الدفعات.

أولاً: خلل بتوليد الدفعات.

- بما أن العقدة الجيبية الأذينية SA فيها أسرع زوال استقطاب فهي التي تعطي إشارة البدء لتقلصات العضلة القلبية.
- في حال أبدت مواقع أخرى في القلب غير هذه العقدة تحريضاً للتلقائية، عندها يتولد محرض منافس وتظهر عندها اللانظميات القلبية.
- إن معظم مضادات اللانظميات تمنع حدوث التلقائية عن طريق حجب قنوات الصوديوم أو الكالسيوم وذلك بهدف إنقاص نسبة تلك الشوارد مقابل شوارد البوتاسيوم أي تؤدي إلى نقص في تواتر التنبيهات.

بالنسبة للانظميات الناتجة عن خلل توليد الدفعة نميز نمطين:

- فوق بطينية تؤدي إلى رجفان أذيني.
- بطينية تؤدي إلى رجفان بطيني.

ثانياً: خلل توصيل الدفعات: يتم توصيل النبضات من المراكز الناظمة للخطى العليا بشكل طبيعي إلى السبل الدنيا حيث تقوم بتفعيل كامل السطح البطيني.

أي تبدا من العقدة الجيبية الأذينية ثم للعقدة الأذينية البطينية ثم تصل إلى البطين، في اللانظميات القلبية يختفي هذا التسلسل فتحدث النبضات في الأذين والبطين قبل العقدة الجيبية الأذينية، أو تعمل كل هذه الأجزاء بشكل مستقل غير منسق مع بعضها البعض.

من الأسباب الأكثر شيوعاً للانظميات هي **ظاهرة عود الدخول** reentry يمكن حدوث هذه الظاهرة عند وجود إعاقة وحيدة الاتجاه ناجمة عن أذية قلبية تؤدي إلى شذوذ في سبيل التوصيل.

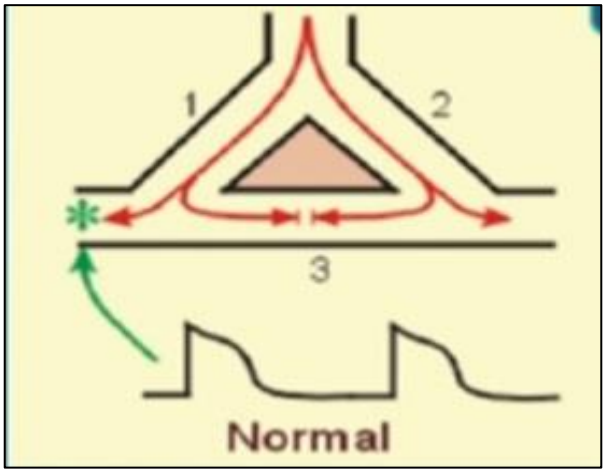
في الحالة الطبيعية عندما تتفرع الدفعات العصبية في حزمة هيس تعبر نصف الدفعة إلى الجهة اليمنى والنصف الآخر إلى الجهة اليسرى، ولكن في هذه الحالة وبسبب وجود أذية قلبية أدت إلى انسداد أحد الطريقين، هذا الانسداد سوف يؤدي إلى أن تدور الدفعة وتعود لتعبر من الطريق السالك لتعطي نبضة ثانية غير نظامية.

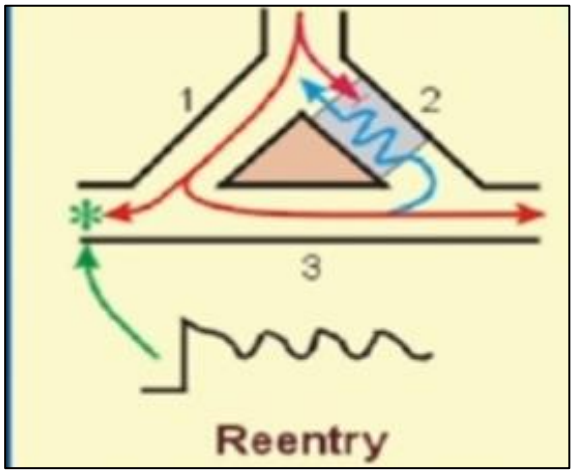
تسمى هذه الظاهرة reentry عود الدخول وهي تسبب ضربتين متتاليتين بتواتر أقل من الطبيعي، وتكون الضربة الأولى ناتجة عن الدفعة الطبيعية، والثانية ناتجة عن الدفعة غير النظامية.

العوامل المضادة للانظميات توقف ظاهرة عود الدخول إما **بتحسين النقل في الطريق الشاذ**(أي تصلح هذا الطريق ويشفى الحصار وحيد الاتجاه ويعمل بشكل طبيعي)

أو عن طريق **تبطئ سرعة النقل وزيادة فترة العصيان** ليتحول الحصار وحيد الجانب إلى حصار ثنائي الجانب.

إن ظاهرة عود الدخول هي أكثر سبب للانظميات القلبية، ويمكن أن تحدث في أي مستوى من جهاز النقل القلبي.

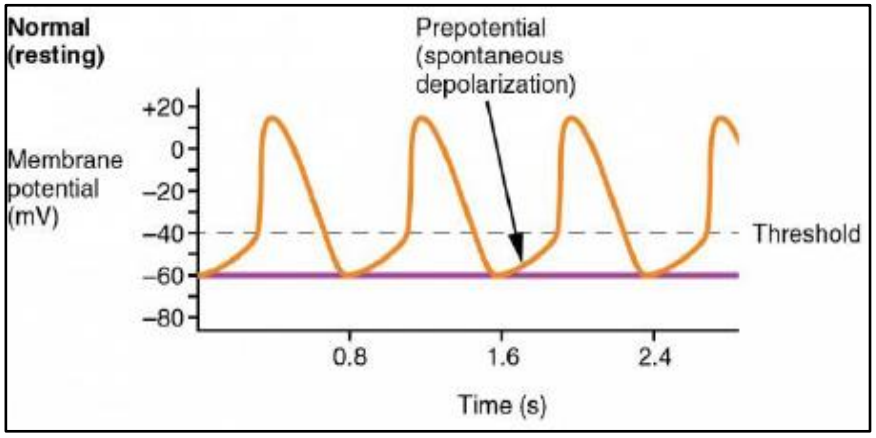


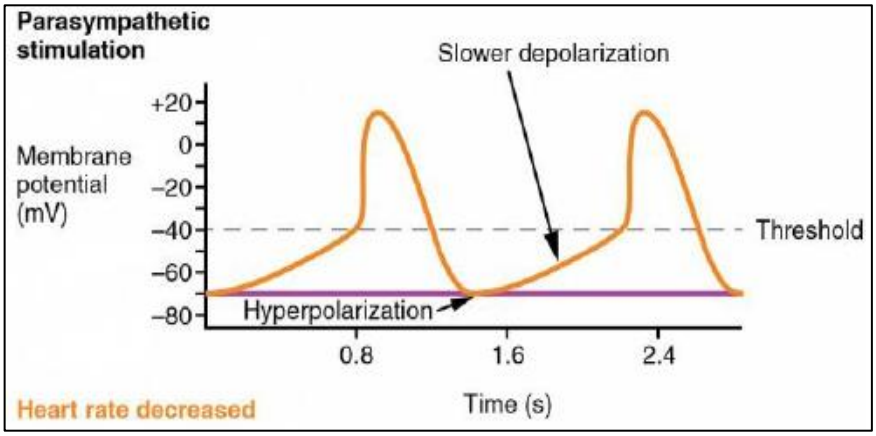


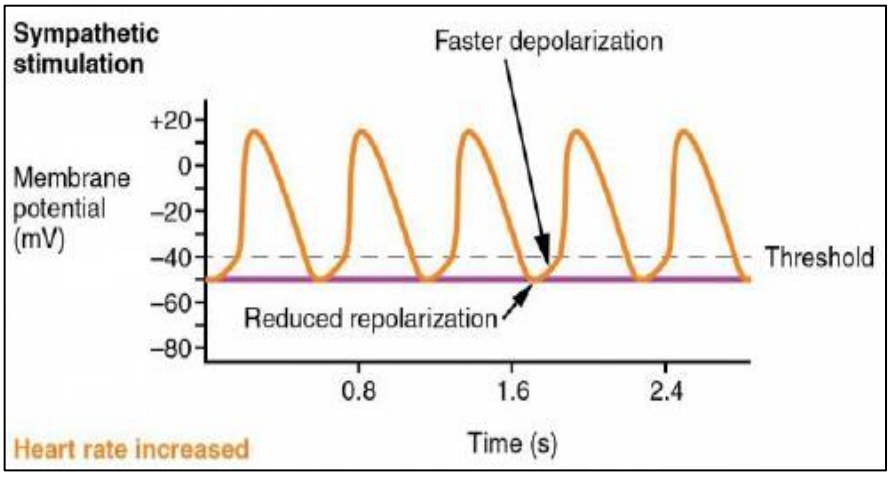
العوامل المؤثرة على الصفة التلقائية للقلب:

الجهاز الودي **تنبيهه يؤدي إلى:**	**الجهاز نظير الودي** **تنبيهه يؤدي إلى:**
زيادة عدد و قوة ضربات القلب	**نقص عدد وقوة ضربات القلب.**
زيادة cAMP	**نقصcAMP**
فتح عدد أكبر من قنوات ناظم الخط و تيار نظم خطا أكبر عبر هذه القنوات	**خفض احتمال فتح قنوات ناظم الخطا**
فتح عدد أكبر من قنوات Ca2+ و دفع الهامش إلى قيم موجبة أكثر	**تغير كمون الغشاء يقلل من فتح قنوات الكالسيوم**
زيادة تبادل الكالسيوم مع الشبكة الساركوبلاسمية **يزيد قوة تقلص العضلة القلبية و نتاج القلب**	**يزيد فتح قنوات الـ K** **ينقص قوة تقلص العضلة القلبية و نتاج القلب**

الأشكال الآتية توضح تأثير كل من الجهاز الودي ونظير الودي على نشاط عضلة القلب:







العوامل التي تزيد خطورة حدوث اللانظميات القلبية:

١- التقدم بالسن.
٢- فرط أو كسل الغدة الدرقية.
٣- زيادة أو نقص البوتاسيوم.

٤- الذبحة الصدرية.
٥- احتشاء العضلة القلبية.
٦- أمراض عضلة القلب.
٧- عملية القلب المفتوح.
٨- تعاطي الكحول والكافئين بكثرة.

الأعراض التي تظهر على المريض عند إصابته باللانظميات القلبية:

١- رفة بالقلب.
٢- ألم بالصدر.
٣- دوار وتعرق وإغماء.

الأدوية المستخدمة في علاج لانظميات القلب:

١- حاصرات قنوات الصوديوم تقسم إلى 1A,1B,1C.
٢- حاصرات بيتا.
٣- حاصرات قنوات البوتاسيوم.
٤- حاصرات قنوات الكالسيوم.
٥- أدوية أخرى متنوعة مثل الديجوكسين والديجيتوكسين، الادينوزين، فينوتوئين.

الوظيفة الأساسية للأدوية:

١. تعالج السبب: عن طريق تعديل الدفعة، وتعديل توصيل الدفعة.
٢. تخفف الأعراض.

الزمرة الأولى: حاصرات قنوات الصوديوم.

تعمل على إحصار قنوات الصوديوم المفتوحة وغير المفعلة ولكن ليست المغلقة، لذلك تثبط القنوات خلال الانقباض وتنفصل عنها أثناء الانبساط. تؤثر على (الطور ٠) بشكل رئيسي فيصبح هذا الطور بطئ ويقل الانحدار.

فتؤثر على SA node: فتخفض الخاصية التلقائية وبالتالي معدل ضربات القلب.

وتؤثر على الخلايا العضلية البطينية: فتقلل من ظاهرة عود الدخول من خلال خفض سرعة الناقلية وإطالة زمن العصيان في البطينات.

تراجع استخدام مركبات هذه المجموعة بسبب تأثيراتها المولدة للانظميات.

تقسم إلى ثلاث مجموعات حسب تأثيراتها على فترة كمون العمل هي المجموعة 1A, 1B, 1C.

المجموعة 1A: تبطئ بشكل معتدل **الارتفاع في كمون العمل**، وتطيل فترة العصيان في البطينات.(ترتبط مع الشكل المفتوح من قنوات الصوديوم وتؤدي إلى تثبيط معتدل لقنوات ال Na بالإضافة لقنوات الـ K.

المجموعة 1B: لها تأثير قليل على معدل نزع الاستقطاب، لكنها **تنقص فترة كمون العمل** وتتفاعل بسرعة مع أقنية الصوديوم.

المجموعة 1C: تثبط بشكل ملحوظ معدل الارتفاع بكمون العمل في الغشاء الخلوي فهي تسبب بطء نقل ملاحظ، لكن لها تأثير قليل على مدة كمون العمل أو فترة العصيان، وهي ترتبط ببطء مع أقنية الصوديوم.

الزمرة 1A: تضم ثلاث مركبات هي الكينيدين Kenidine، البروكائين أمين Procainamide، ديزوبيراميد Disopyramide.

١- الكينيدين:

- ✓ هو الدواء الأول في الزمرة A، يمكن أن يسبب في الجرعات العالية لانظميات خطيرة مثل رجفان بطيني مميت، وبسبب ميل الكينيدين لإحداث السمية، فإن حاصرات الكلس مثل الفيراباميل زاحمته على الاستعمال السريري وحلت محله.
  آلية العمل: يرتبط على قنوات الصوديوم المفتوحة والمعطلة مما يؤدي إلى منع دخول الصوديوم وبالتالي إبطاء الطور ٠ (يقل الانحدار ويزيد فترة العصيان).
- ✓ يثبط الكينيدين قنوات البوتاسيوم (ينقص انحدار الطور ٣) وبالتالي تصبح فترة الممانعة اي فترة العصيان أطول وبالتالي يكون التوصيل أبطأ.
- ✓ يحجب قنوات الكالسيوم فينقص من انحدار الطور ٤ وبالتالي تقل التلقائية.
- ✓ للكينيدين أيضاً تأثير حاجب لمستقبلات ألفا وتأثيرات مضادة كولينيرجية.

الاستخدامات العلاجية:

يستخدم الكينيدين لعلاج االنظميات المتعددة، فهو يستخدم في علاج تسرعات القلب الأذينية والوصلية والبطينية.

الحرائك الدوائية:

يمتص الكينيدين بشكل سريع وشبه كامل بعد الاعطاء الفموي.
يستقلب بشكل كبير كبدياً إلى مستقلبات غير فعالة بواسطة أنزيمات جملة السيتوكروم p.

التأثيرات الجانبية:

تسبب الجرعات العالية من الكينيدين مجموعة من الأعراض تدعى بأعراض الانسمام بالكينا وهي الرؤية المشوشة، طنين الأذن، التكزز، الصداع، الارتباك، الذهان.
يسبب زيادة مستويات الديجوكسين مما يؤدي إلى حدوث آثار سمية للأخير
كما أنه يمكن أن يسبب مفاقمة اللانظميات، ويمكن أن يسبب حصار ولا انقباض في العقدة الأذينية البطينية أو العقدة الجيبية الأذينية.
استبدل بأدوية (حاجبات قنوات البوتاسيوم والكالسيوم).

٢- البروكائين أميد:

له نفس آلية عمل الكينيدين فهو يحصر مستقبلات الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم، وهو مشتق من المخدر الموضعي البروكائين.

وله فعالية مضادة كولينية أقل من الكينيدين.

لكنه لايمتلك فعالية حاجبة لمستقبلات ألفا.

لايؤثر على مستويات الديجوكسين.

يسبب انخفاض بالضغط.

الحرائك الدوائية:

امتصاصه جيد بعد الاعطاء الفموي، نادراً ما يعطى وريدياً وذلك خوفاً من حدوث هبوط الضغط عند التسريب بسرعة زائدة، نصف عمره قصير نسبياً ٢-٣ ساعات

ويستقلب كبدياً إلى مركبات غير فعالة، و يتأستل جزء منه في الكبد ليعطي NAPA ن أستيل بروكائين أميد الذي يطرح عن طريق الكلية و الذي له تأثير في إطالة فترة كمون العمل مثل حاصرات قنوات البوتاسيوم.

ويطرح جزء كبير منه كبدياً دون أي تغيير.

التأثيرات الجانبية:

يمتلك تأثيرات مضادة كولينية أكثر من المركبات الأخرى مثل جفاف الفم، احتباس السوائل، تشوش الرؤية، الإمساك، كما انه يسبب تناذر يشبه **الذئبة الحمامية** عند ٢٥-٣٠% من المرضى لكن هذا التناذر قابل للعكس.

يمكن أن تسبب الجرعات السامة توقف قلب أو زيادة اللانظميات البطينية، تأثيراته على الجملة العصبية الذاتية تشمل الاكتئاب والاهلاسات، أما على الجهاز الهضمي فإن تحمله أفضل من تحمل الكينيدين.

٣- ديزوبيراميد Disopyramide:

له تأثيرات مشابهة للكينيدين، لكن تأثيره السلبي على القوة العضلية للقلب أكبر من تأثير الدوائين السابقين.

وبشكل غير مشابه لهما فهو يسبب تقبض وعائي محيطي.

وله فعالية مضادة كولينرجية أعلى من الكينيدين لذلك يؤدي إلى احتباس البول وجفاف الفم ويمنع استخدامه عند مرضى الزرق والأمراض البولية الانسدادية.

ولا يملك فعالية حاجبة لمستقبلات ألفا.

والتأثير الهام هو نقص في القوة التقلصية للعضلة القلبية عند المرضى الذين في قصتهم اضطراب في وظيفة القلب الأيسر، يستعمل لعلاج اللانظميات البطينية كبديل عن البروكائين أميد والكينيدين.

يعطى عن طريق الفم أو الوريد في علاج اضطراب النظم البطيني المهدد للحياة.

الزمرة 1B: (تثبيط ضعيف) تضم مركبات هي: ليدوكائين Lidocaine، ميكسيليتين Mexiletine.

ترتبط هذه المركبات وتفك ارتباطها بسرعة على قنوات الصوديوم المفتوحة أو غير المفعلة وبالتالي تظهر عند نزع الاستقطاب السريع للخلية القلبية.

أدوية هذه المجموعة مهمة في علاج اضطراب النظم القلبية البطينية.

آلية عمل هذين المركبين: احصار قنوات الصوديوم، ينقص الطور(٠) من كمون العمل، وهو بالتالي ينقص مدة كمون العمل.

الاستخدامات العلاجية: يفيد الليدوكائين في علاج اللانظميات البطينية التي تظهر في حالات عدم التروية القلبية كالاحتشاء، ولا يبطئ الدواء النقل الكهربائي في القلب لذلك فائدته قليلة في علاج اللانظميات الأذينية والوصلية.

يستخدم أيضاً كمخدر موضعي.

الحرائك الدوائية: الليدوكائين يعطى وريدياً **فقط** لأنه يعاني من استقلاب كبدي شديد بالمرور الأول الكبدي بعد الاعطاء الفموي.

يستقلب كبدياً إلى مركبات غير فعالة ويطرح عن طريق الصفراء **فقط**، لذلك يجب تعديل الجرعة في حال وجود قصور كبدي.

التأثيرات الجانبية لليدوكائين:

- يمتلك ليدوكائين هامش علاجي واسع.
- لايمتلك تأثيرات سلبية على قلوصية القلب.
- له تأثيرات عصبية مركزية (لأنه يثبط قنوات الـ Na في CNS) تشمل رأرأة العين، نعاس، دوخة، ثقل اللسان، ارتباك، اختلاجات.

ميكسيليتين:

يمتلك هامش علاجي ضيق، ويجب الحذر عند تناوله مع الأدوية المثبطة لأنزيمات الكبد، أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً: الغثيان و الاقياء.

يستعمل في تسرع القلب البطيني المهدد للحياة، يشارك مع اميودارون أو كينيدين أو سوتالول للتقليل من الآثار الجانبية.

الزمرة C: (تثبيط قوي) تضم مركبين هما فليكائيناید Flecainide، بروبافينون Propafenone.

تعتبر المثبطات الأقوى لقنوات الصوديوم؛ لذلك يجب التحفظ في استعمالها، تنفصل أدوية هذه المجموعة ببطء عن قنوات الصوديوم في حالة الراحة ، وتؤثر على الخلايا التي تعطي تلقائية

بالإضافة إلى خلايا القلب الطبيعية، وبالتالي يمكن أن تعطي لانظميات من الخلايا السليمة، ومن هنا يأتي الشك في أمان استخدامها.

الحرائك الدوائية:

فليكائينايد Flecainide: يمتص فموياً ويستقلب بأنزيمات الكبد يستعمل في الحالات الاسعافية من تسرع القلب فوق البطيني والرفرفة الأذينية، نصف عمره الحيوي (١٢-٣٠ ساعة) ولابد من ضبط الجرعات بدقة في حالة الأمراض الكلوية.

بروبافينون: يعطى فموياً ويستقلب بأنزيمات الكبد يطرح عن طريق البول والبراز.

التأثيرات الجانبية: فليكائيناید جيد التحمل بشكل عام مع تشوش الرؤية والدوخة والغثيان.

بروبافينون: له نفس التأثيرات الجانبية لفليكائيناید وله تأثير حاصر لمستقبلات بيتا فيمكن أن يسبب تقبض القصبات بالتالي لا يستخدم عند مرضى الربو.

الزمرة الثانية: حاصرات مستقبلات بيتا

يوجد ٣ أدوية من حاصرات بيتا تستخدم في هذه الحالة وهي:

١- البروبرانولول Propranolol
٢- ميتوبرولول Metoprolol
٣- الايزمولول Ismolol

آلية العمل: تنقص هذه الأدوية زوال الاستقطاب في الطور ٤ مما يؤدي إلى انقاص التلقائية وإطالة زمن التوصيل الأذيني البطيني وإنقاص معدل ضربات القلب وانقاص القلوصية.

لا تؤثر هذه المركبات على زمن العصيان.

تفيد هذه الأدوية في علاج اللانظميات التسارعية الناجمة عن زيادة الفعالية الودية، في حالات الرفرفة والرجفان الأذيني البطيني وتسرع القلب الناجم عن عود دخول في العقدة الأذينية البطينية، ولمنع اللانظميات القلبية المهددة للحياة الناجمة عن احتشاء العضلة القلبية.

الحرائك الدوائية:

ميتوبرولول Metoprolol حاصر بيتا الأكثر استخداماً في علاج اللانظميات القلبية.

يستقلب بشدة كبدياً بواسطة الأنزيمات الكبدية، ويمكنه عبور الجهاز العصبي المركزي.

إيزمولول Ismolol: حاجب بيتا قصير مدة التأثير جداً، يعطى وريدياً في الحالات الاسعافية أو في حالات اضطراب النظم الحاد والذي يحدث أثناء الجراحة، يمتلك بدء تأثير سريع وعمر نصفي قصير، يستقلب بواسطة أنزيم esterases,s في الكريات الحمراء.

الزمرة الثالثة: حاصرات قنوات البوتاسيوم.

تنقص أدوية هذه المجموعة تيار البوتاسيوم الخارج من الخلايا القلبية خلال فترة عود الاستقطاب، أي تؤثر على الطور الثالث، وتقلل انحداره وتبطئه **وتزيد فترة العصيان**، وتطيل فترة الاستقرار.

تطيل هذه الأدوية فترة الكمون دون أن تغير الطور صفر (نزع الاستقطاب)

جميع أدوية هذه الزمرة تمتلك القدرة على تحريض اللانظميات.

A. الأميودارون (كوردان) Amiodarone.

آلية عمله: يحتوي الأميودارون على اليود في تركيبه ويتعلق بنيوياً بالتيروكسين (يستفاد من هذا التشابه في علاج حالات فرط نشاط الدرق).

تأثيره الاساسي هو إطالة فترة كمون الفعل وفترة العصيان عن طريق حجب قنوات البوتاسيوم، كما يخفض من ظاهرة عود الدخول.

الحرائك الدوائية: يمتص الأميودارون بشكل غير كامل بعد الاعطاء الفموي.

عمره النصفي طويل يمتد لعدة أسابيع.

يتوزع بشكل كبير في الأنسجة الشحمية.

التأثيرات الجانبية: يبدي الاميودارون تأثيرات سمية واسعة منها:

a. التليف الرئوي خاصة مع الجرعات العالية ولفترة طويلة.
b. الاعتلال العصبي المحيطي مع صداع ورنح ورجفان واختلاج الحركة.
c. السمية الكبدية حيث يسبب ارتفاع الأنزيمات الكبدية لكنها تنخفض عند خفض الجرعة.
d. التهاب العصب البصري وتصبغ الجلد
e. فرط أو قصور الدرق بسبب تشابه بنيته مع التيروكسين فيمنع تحول t4 إلى t3.
f. أما الاضطرابات القلبية فتكون على شكل حجب مستقبلات B مما يسبب ضعف قوة تقلص العضلة القلبية، حجب مستقبلات ألفا مما يسبب انخفاض الضغط، وتثبيط قنوات الكالسيوم مما يؤدي لتثبيط العقد الجيبية الأذينية، والأذينية البطينية.

يجب استعمال الجرعات المنخفضة منه ومراقبة المريض عن قرب لإيقاف الدواء في حال حدوث سمية.

B. سوتالول Sotalol.

✓ يعطي تأثير حاصر لقنوات البوتاسيوم (يؤثر على الطور ٣).

- ✓ كما أن له تأثير حاصر بيتا غير انتقائي، فهو مركب ذو تأثيرات خاصة.
- ✓ يستعمل في الحالات الشديدة من اضطراب النظم البطيني عند المرضى الذين لايتحملون اميوداورون

تأثيراته الجانبية واضحة كحاصر بيتا يسبب التعب وبطئ القلب، ولكن بالمقارنة مع مضادات اللانظميات الأخرى نجد أن تأثيراته الجانبية قليلة جداً، وبالتالي فهو الأكثر أماناً.

C. دوفيتيلايد Dofetilide:

هو حاصر قنوات البوتاسيوم صرف (أي تأثيره فقط هو حصر قنوات البوتاسيوم).

يبلغ عمره النصفي ١٠ ساعات عند إعطائه الفموي.

يطرح بشكل رئيسي في البول دون تغيير. (وبالتالي لا يعطى مع الأدوية المثبطة للإفراز الأنبوبي).

الزمرة الرابعة: حاصرات قنوات الكالسيوم.

تشمل مركبات مثل **فيراباميل Verapamil ودلتيازيم Diltiazim.**

أملوديبين Amlodepine ونيفيديبين Nifidipine.

آلية العمل: ترتبط على قنوات الكالسيوم الحساسة للفولتاج مما ينقص تيار شوارد الكالسيوم الداخل، تبطئ هذه الادوية أيضاً التوصيل في الأنسجة المعتمدة على تيارات الكالسيوم، مثل العقدة الجيبية الأذينية والأذينية البطينية.

إذا حاصرات الكالسيوم: تقلل التلقائية وتقلل سرعة التوصيل بالإضافة إلى أنها تؤدي إلى زيادة فترة العصيان وفترة الكمون.
هذه الادوية أكثر فعالية في حالات اللانظميات الأذينية منها في حالات اللانظميات البطينية.
يجب ضبط الجرعات لدى مرضى القصور الكبدي، حيث أن كلا الدواءين مثبط للأنزيمات الكبدية.
أملوديبين نيفيديبين: تحصر قنوات الكالسيوم الموجودة في العضلات الملساء للأوعية الدموية لذلك تستعمل لعلاج ارتفاع الضغط والذبحة الصدرية.
فيراباميل Verapamil ودلتيازيمDiltiazim: أكثر انتقائية للقلب وتستعمل بشكل رئيسي لعلاج نوبة اضطراب النظم البطيني الناتجة عن عود الدخول.

أدوية أخرى غير مصنفة:

الديجوكسين Digoxin:
آلية عمله: هو مثبط انتقائي لمضخة الصوديوم في الغشاء السيتوبلاسمي ونتيجة لذلك يزداد تركيز شوارد Na+ داخل الخلية وتتفعل Na+/Ca2+Exchanger وتكون محصلة التأثير هي زيادة Ca2+ داخل الخلية مما يؤدي إلى (زيادة قوة تقلص القلب).

كما يؤدي الديجوكسين إلى تثبيط فعالية الودي وزيادة حساسية مستقبلات الضغط وزيادة فعالية المبهم (نظير الودي).
يؤدي ديجوكسين بالجرعات العلاجية إلى:
خفض الخاصية التلقائية للعقدة الجيبية الأذينية AV node ويطيل مدة العصيان ويبطئ سرعة الناقلية. إذا يسبب اليجوكسين:

- ✓ قلة سرعة ضربات القلب.
- ✓ زيادة القوصية.
- ✓ زيادة فعالية العصب المبهم.

قد تسبب الجرعات العالية منه خوارج انقباض بطيني، مما قد يسبب رجفان بطيني.

الأدينوزين Adenisine: هو نيكلوزيد يوجد بشكل طبيعي في الجسم.
يعمل عن طريق مستقبل بورين ويؤدي إلى فتح قنوات البوتاسيوم المرتبطة مع بروتين G، وبالتالي يثبط الناقلية الجيبية الأذينية والأذينية البطينية.
يثبط أدينوزين نشاط قنوات الكالسيوم وبالتالي تيار الكالسيوم.
بالجرعات العالية ينقص سرعة التوصيل، ويطيل فترة العصيان، وينقص التلقائية في العقدة الأذينية البطينية.
الاستخدام العلاجي: يُعطى وريدياً في حالة التسرع فوق البطيني الحاد، ويستعمل كخيار أول لتحويل تسرع القلب فوق البطينيي إلى الإيقاع الأذيني الطبيعي، ويفيد في علاج ٩٠% من الحالات.

الآثار الجانبية: سميته قليلة، لكنه يسبب تبيغ جلدي وصداع، ألم صدري، انخفاض الضغط، تقلص القصبات حوالي ٣٠ ثانية عند مرضى الربو، وقد يحصل اضطراب نظم جديد عند بداية تناول أدينوزين.
يمتلك فترة تأثير قصيرة جداً **(١٠-١٥) ثانية**، بسبب قبطه السريع من الكريات الحمراء والخلايا البطانية.
فينوتوئين: مضاد للصرع وله تأثير مضاد لاضطراب نظم القلب.

الملخص:

الهدف الرئيسي من استعمال الأدوية المضادة لاضطراب نظم القلب هو:

إعادة النظم الجيبي دون أن يؤدي إلى سوء الناقلية أو اضطراب النظم.

يتحقق ذلك من خلال:

- ✓ تثبيط الخاصية التلقائية المحفزة.
- ✓ خفض سرعة الناقلية.
- ✓ تغير فترة العطالة الفعالة لتثبيط ظاهرة عود الدخول.