كلية: الصيدلة	**مقرر:** علم الادوية ٢
الرمز:	**مدرس المقرر:** د. هناء الاحمد

المحاضرة الاولى

المدرات

الكلية:

يعتبر النفرون هو الوحدة الوظيفية الأساسية في الكلية (تتألف الكلية من حوالي ١.١ مليون نفرون)

يتألف النفرون من:

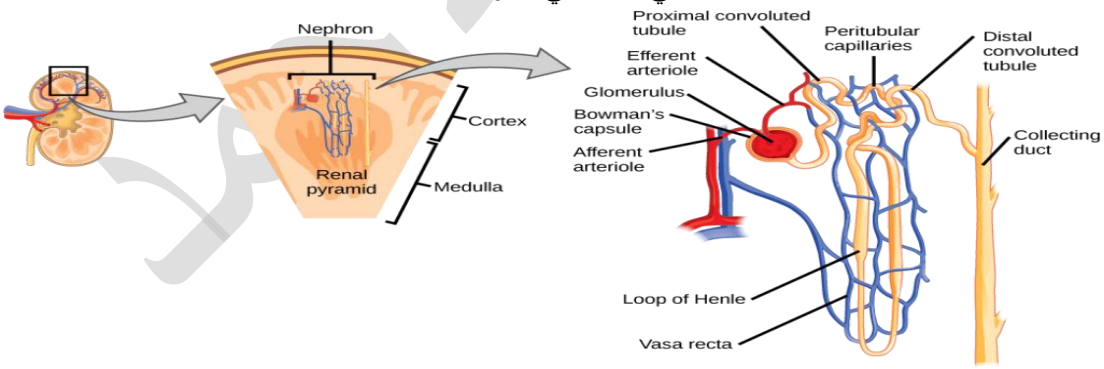
-محفظة بومان (كبيبة الترشيح)

-الأنبوب الكلوي القريبProximal convoluted tubule

-عروة هانلة بقسميها النازلة والصاعدةDescending and Ascending limb of Loop of Henle

-الأنبوب الكلوي البعيدDistal convoluted tubule

-القناة الجامعة Collecting Tubule والتي تصب في مجرى البول



وظائف الكلية:

تساهم الكلية في المحافظة على التوازن الشاردي، والتوازن الحمضي الأساسي، وأيضا الحفاظ على الضغط الحلولي في سوائل البدن من خلال الهرمون المضاد للإدرار ADH anti diuretic hormone الذي يتحرر من الفص الخلفي للنخامة ويؤثر في النفرون مسببا زيادة عود امتصاص الماء من النبيب الكلوي الى الدوران العام من وظائف الكلية أيضا طرح الفضلات ونواتج الاستقلاب النهائية في الجسم

تحقق الكلية وظائفها من خلال ٣ عمليات:

1-الرشح الكبيبيglomerular filtration : في الكبيبة الكلوية المحاطة بمحفظة بومان يحدث عملية ارتشاح للدم في الشرينات الدموية بحيث تترشح كامل مكونات الدم ما **عدا الكريات الحمراء والبروتينات** (في حال خروج البروتين تكون متلازمة النفرون).

2-الافراز Secretion : هو عبارة عن عملية انتقال مباشرة للمواد من الدم الى لمعة الأنبوب الكلوي تمهيدا لطرحها عن طريق القناة الجامعة ومن المواد التي يتم افرازها: **حمض البول uric acid والكرياتينين**

3-عود الامتصاص: Reabsorption يعاد امتصاص معظم مكونات الرشاحة على طول النفرون الى الدم، فمثلا يعاد امتصاص كامل محتوى الرشاحة من **الغلوكوز والحموض الأمينية**

فيزيولوجية تشكل البول: يبدأ تشكل البول من التصفية الكبيبية (g.f.). وتتم عادة تصفية حوالي ١٥٠ ليتر من السوائل يومياً، ويعاد امتصاص معظم الرشاحة الكبيبية من النبيبات: وينتج حوالي ١.٥ ليتر من البول خلال ٢٤ ساعة.

ملاحظة: -عادة ما يتواجد الماء مع الصوديوم لذلك يتم التعبير عنه بالاحتباس الصودي المائي ولكي يتم عود امتصاص فعال للماء يجب ان يتم عود امتصاص الصوديوم

-تعمل المدرات بدئياً بتثبيط عود الامتصاص النبيبي، وفقط عند حدوث نقصان بنسبة ١٪ في عود الامتصاص النبيبي يتضاعف حجم البول.

خطوات عود الامتصاص النبيبي

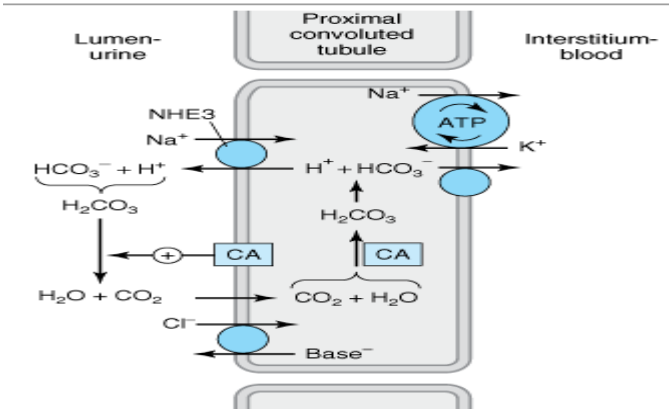
الموقع الأول: الأنبوب الدانيProximal tubule (PCT) يعاد امتصاص (Na,cl,k,glucose,amino acid,urea,HCO3) ويتم افراز الكرياتينين والأدوية الحمضية

يعاد امتصاص ٦٥٪ من الصوديوم من **الانبوب الكلوي القريب** معها كمية مكافئة من الماء وكذلك يتم امتصاص ٦٥٪ من *كافة الشوارد المتواجدة في الدم باستثناء الكالسيوم والمنغزيوم* التي يتم امتصاصها من عروة هانل. وافراز لكامل المكونات العضوية واهمها حمض البول بوجود نواقل خاصة (هي بروتينات)

تبدأ إعادة امتصاص الصوديوم في الانبوب الداني من خلال عمل ناقل (Na / H) الموجود في غشاء لمعة الخلية الظهارية النبيبية القريبة مقابل افراز بروتون (H) الى التجويف الانبوبي. وتصل شوارد الصوديوم الى الدوران العام بتأثير مضخة ATPase K+/Na+ التي تنقل شوارد الصوديوم للدوران مقابل دخول شوارد البوتاسيوم الى داخل الخلايا

يتحد H الذي يتم إفرازه في التجويف مع البيكربونات (HCO3-) لتشكيل H2CO3 (حمض الكربونيك)، والذي يتم حلمهته بسرعة إلى CO2 و H2O بواسطة الكاربونيك أنهيدراز (CA). يدخل ثاني أكسيد الكربون الناتج عن حلمهة H2CO3 إلى خلية النبيب القريبة عن طريق الانتشار البسيط حيث يتم تحويله مرة أخرى إلى H2CO3، ويقوم بهذه العملية الكاربونيك أنهيدراز داخل الخلايا. وهناك يتفكك H2CO3، يتوفر H للنقل بواسطة مبادل

Na / H، ويتم نقل HCO3 – خارج الخلية بواسطة ناقل الغشاء القاعدي الجانبي. يمكن تثبيط هذا الإنزيم بواسطة الأسيتازولاميد.



(ونتيجة إزالةHCO3 –) من الانبوب يرتفع تركيز H الحر مسببا انخفاض درجة الحموضة في لمعة الانبوب، مما يؤدي إلى تنشيط تبادل اساس /–Cl. وبالنتيجة ان توازن تبادل Na / H وتبادل Cl–/base هو إعادة امتصاص NaCl.

وفي هذا الجزء يعمل ايضا المدر التناضحي مثل **المانيتول (مدر تناضحي للبول)** الذي يعمل نتيجة تركيزه الحلولي المرتفع على منع عود امتصاص الماء وبالتالي زيادة الادرار

–في النبيب القريب المتأخر، يتم عود امتصاص HCO3 – والمذابات العضوية إلى حد كبير من السائل الأنبوبي.

الافراز في الانبوب الكلوي القريب:

–هو موقع افراز الحموض العضوية (حمض البول، مدرات البول، مضادات الالتهابات غير الستيرويدية، المضادات الحيوية، إلخ) في السائل اللمعاني. وهو نظام إفراز قابل للإشباع، وتتنافس الأدوية المدرة للبول في مجرى الدم على النقل مع الأحماض العضوية الداخلية مثل حمض البول .ويتراكم حمض البول ونلاحظ فرط حمض البول في الدم

–كما يوجد نظام إفراز الاسس العضوية (الكرياتينين، الكولين، إلخ)

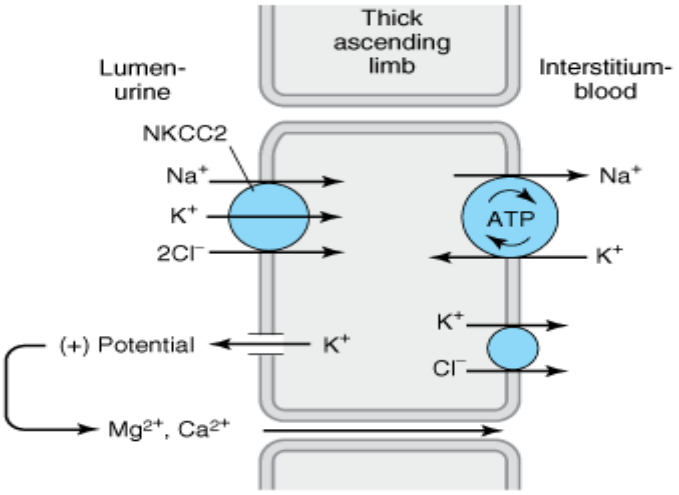
الموقع الثاني: الجزء الصاعد من عروة هانل (Asc– LH) (٢٥٪ يعاد امتصاصها(Na,cl,k,mg,ca

يتم عود **امتصاص الماء** من الطرف الهابط **الرقيق** لحلقة هينل بقوى تناضحية مفرطة التوتر. وكما هو الحال في النبيب القريب، تعارض المواد المنحلة في لمعة الانبوب مثل **مانيتول عود امتصاص** الماء.

في **الجزء الصاعد** الثخين من العروة يتم امتصاص الصوديوم والبوتاسيوم والكلور بنسبة ٢٥٪ بواسطة ناقل cotransporter $Na^+_K^+_2Cl^-$ محايد كهربائيا (يتم نقل كاتيونين (+) وأيونات مشتركة (–)).

يساهم الناقل في تراكم شوارد K الزائد داخل الخلية (نتيجة عود امتصاص البوتاسيوم لداخل الخلية كما انه يستبدل الصوديوم داخل الخلايا بالبوتاسيوم عبر مضخة Na/K ATPase مما يعطي تركيز عالي للبوتاسيوم

داخل الخلايا) توفر هذه الشحنة الموجبة الناتجة عن تزايد البوتاسيوم قوة دافعة لإعادة امتصاص الكاتيونات **بما في ذلك المغنيزيوم والكالسيوم** – عبر سبل بين خلوية paracellular pathway.

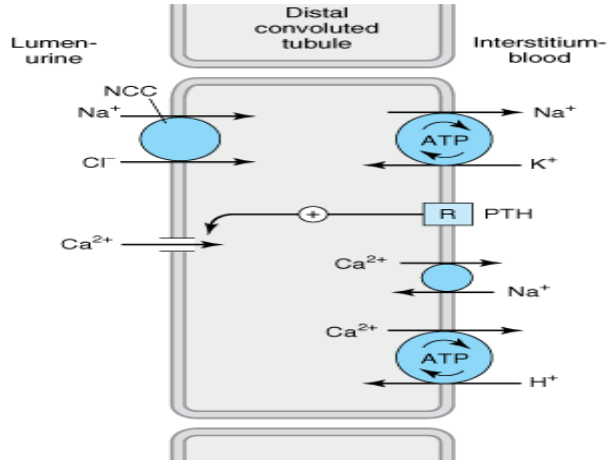


ملاحظة: ١–في هذا الجزء يتم امتصاص الكمية العظمى من المغنيزيوم والكالسيوم

الموقع الثالث: الأنبوب القاصي (DT) والقناة الجامعة(CD) : (Na,cl,Ca,Mg,Hco3 عود امتصاص وافراز (H,K)

يتم إعادة امتصاص حوالي ١٠٪ فقط من كلوريد الصوديوم في الانبوب البعيد (DCT). عند الوصول الى القسم القريب من الانبوب القاصي يمتص ٥–٧٪ من الصوديوم المترافق مع الماء عبر ناقل Na+/Cl- transporter محايد كهربائيا وحساس للثيازيد.ومن ثم ينتقل الصوديوم للدوران العام عبر مضخة Na/K

يتم إعادة امتصاص Ca^2 بنشاط بواسطة الخلية الظهارية DCT عبر قناة Ca^2 يتم تنظيم هذه العملية بواسطة هرمون الغدة الدرقية parathyroid hormone (لم يمتص لوحده لذلك تم الاستعانة بالهرمون للامتصاص). ومبادل Ca^2 / Na (نتيجة نقص الصوديوم في الخلايا الانبوبية تتنشط تبادل صوديوم كالسيوم في محاولة لرفع تركيز الصوديوم في الخلايا الانبوبية) كما يتبادل مع H ليحاول تعديل التدرج الكهربائي)

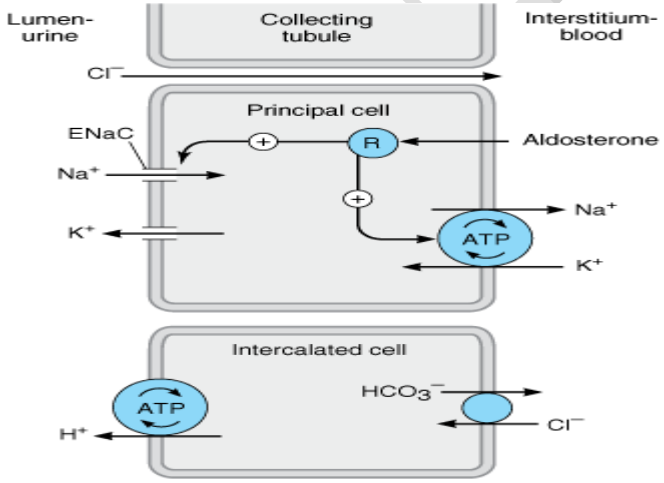


القناة الجامعة والجزء البعيد من الانبوب القاصي (CCT) (Na,cl,urea عود امتصاص)

على عكس الخلايا الموجودة في أجزاء النفرون الأخرى، لا تحتوي الخلايا الرئيسية على أنظمة نقل مشتركة ل Na والأيونات الأخرى وانما تظهر أغشية الخلايا الرئيسية **قنوات أيونية منفصلة ل Na و K.**

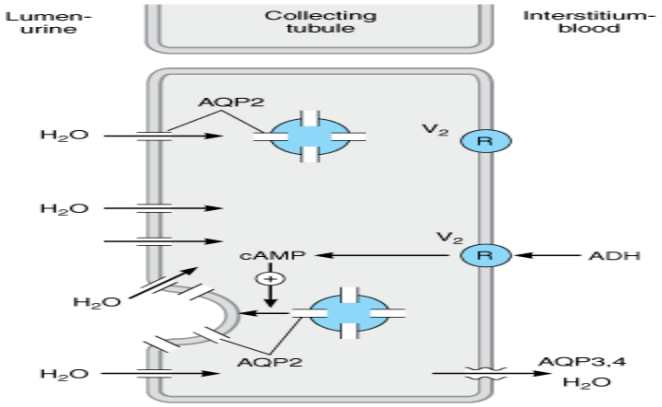
يتم تنظيم إعادة امتصاص Na المترافق مع الماء **بنسبة ٢-٥٪** عبر قناة Na الظهارية وبطرح بوتاسيوم وهيدروجين بمساعدة هرمون الألدوستيرون الستيروئيدي. بارتباط الألدوستيرون (القشرانيات المعدنية) بمستقبلاتها يحرض نسخ الجينات ومن ثم تشكيل 'البروتينات المحرضة بالألدسترون Aldesterone-induced protiens AIPالتي تعمل على تخليق قنوات الصوديوم الظهارية ومضخة Na / K لزيادة إعادة امتصاص Na وإفراز K. وبمجرد دخول الصوديوم الخلية، تتم إعادة امتصاصه بالاعتماد على مضخة Na / K -ATPase ليتم نقلها إلى الدم.

نظرا لأن دخول Na إلى الخلية الرئيسية أكثر بكثير من إفراز K، يتطور جهد كهربائي في لمعة الانبوب سالب يحرض نقل Cl- مرة أخرى إلى الدم عبر المسار بين خلوية. وبالتالي زيادة كبيرة في كل من إعادة امتصاص Na وفي إفراز K ليحافظ على التوازن الشاردي الإيجابي- السلبي جزئياً بانتشار الكلور الفاعل، وجزئياً بإفراز كل من شاردتي البوتاسيوم والهيدروجين.



وما تبقى من الماء حوالي ١٠٪ يتم امتصاصها في القناة الجامعة بتأثير الهرمون المضاد للإدرار ADH (ADH، ويسمى أيضا أرجينين فازوبريسين، AVP) وله مستقبل يدعى V2

إن السمة المميزة لخلايا بطانة CD هي قدرتها على الاستجابة للهرمون (ADH) الذي يعمل على عود امتصاص الماء بتنظيمها ادخال قنوات مائية ضمن غشاء الخلايا عبر البروتين G المقترن مع cAMP. وهذا يؤدي إلى تكوين بول نهائي أكثر تركيزا، وفي حال غياب ADH، يتم إنتاج البول مخفف. كما يحرض ADH عود امتصاص اليوريا بإدخال مزيد من نواقل اليوريا (UT1 أوVRUT) في لمعة غشاء خلاياCD . يلعب تركيز اليوريا دورا مهما في الحفاظ على الضغط الحلولي العالي وفي تركيز البول يتم أثناء الحرمان من الماء، نقل اليوريا أكثر إلى الخلالي اللبي، يعزز فرط hypertonocity.



ملاحظة: القناة الجامعة هو موقع تمارس فيه القشرانيات المعدنية تأثيرا كبيرا.

العلاقة مع الفعل المدر

تعطي الاستجابة العظمى للمدرات فكرة عن موقع التأثير، ويبدو أن مدرات البول التي تعمل على PT٦٥-٧٠٪. (في الانبوب الداني) هي أكثر نجاعة. ومع ذلك، فإن هذه العوامل إما ضعيفة جداً لان الناقل هنا مقاوم جدا ولا نحصل على أي نتيجة، أو أنها تسبب انحراف توازن حمض- أساس (مثبطات CAse). علاوة على ذلك، فقد يكون تأثيرها محجوباً نتيجة الزيادة التعويضية في عود الامتصاص الزائد في أسفل النفرون، وتكون القدرة على المحافظة على قدرة الجزء الممدد ذات قيمة، يمكن أن تلقي بظلالها على الفعل الداني.

AscLH ٢٠-٢٥٪. (مدرات العروة تثبط ناقل مجموعة صوديوم بوتاسيوم كلور وبالتالي فقدان كل هذه الشوارد مع الماء وكذلك فقدان كالسيوم ومغنيزيوم وايونات الهيدروجين)

وهي يمكن أن تنتج تأثيراً كبيراً بسبب القدرة المحدودة لامتصاص الملح في DT و CD. وهذا يفسر أيضاً سبب تأثير العوامل على كل من DT و CD (مدرات حافظة للبوتاسيوم) المطلق فقط لتأثيرات مدرة خفيفة للملح.

DT ٥-٧٪ (في الانبوب البعيد يثبط عائلة التيازيد الناقل (صوديوم-كلوريد) وبالتالي طرح ٧٪ من الصوديوم والكلور والماء)

CD ٢-٥ % في القناة الجامعة والانبوب القاصي يتم تثبيط الالدسترون وبالتالي اطراح صوديوم وماء وحبس بوتاسيوم وهيدروجين وتدعى المدرات الحافظة للبوتاسيوم

اقوى عائلة للإدرار هي مدرات العروة ثم التيازيد ثم عائلة مضادات الالدسترون

المدرات: التخلص من الصوديوم وخفض الضغط والوذمة

تقسم المدرات الى:

مدرات عالية الفعالية الإدرارية (مثبطات نقل $2Cl^-$ -K+-Na+): فورسيميد Furosemide ، وبوميتانيد Bumetanide ، وتوراسيميد Torasemide. ايثاكرينيك اسيد

مدرات متوسطة الفعالية الإدرارية (مثبطات Cl^- -Na+ symport):

البنزوديازينات (التيازيدات): هيدروكلورتيازيدHydrochlorothiazide ، بنزتيازيد Benzthiazide، هيدروفلوميتيازيد Hydroflumethiazide ، كلوباميدClopamide .

مشابهات التيازيد (الحلقات غير المتجانسة المرتبطة): كلورتاليدون Chlorthalidone، ميتولازون Metolazone، كسيباميدXipamide ، اندابامايد Indapamide.

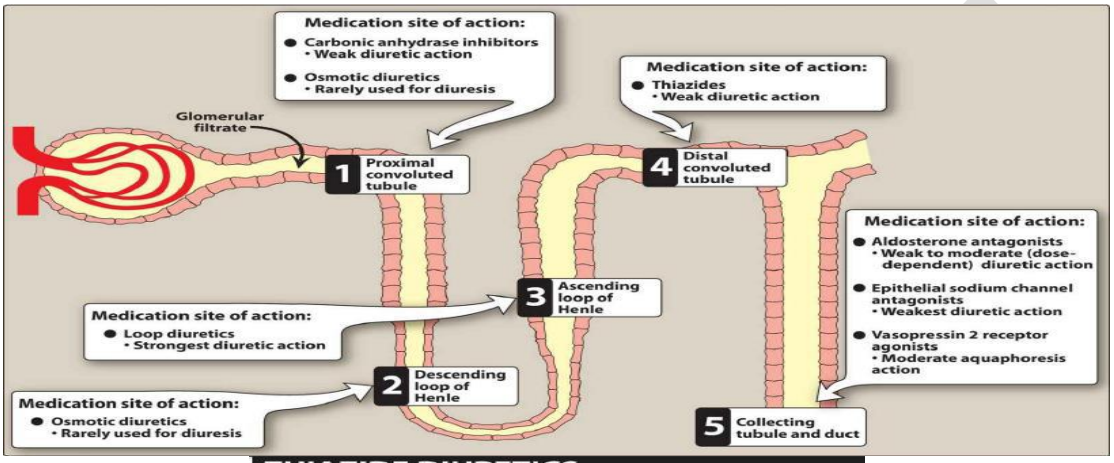
المدرات الضعيفة أو المرتبطة:

أ- مثبطات الكاربونيك أنهيدراز: أسيتازولاميد.

ب- مدرات حافظة للبوتاسيوم: مناهضات الألدسترون (سبيرانولاكتون Spironolactone، ايبليرينون Eplerenone)

مثبطات قنوات الصوديوم الكلوية الظهارية: ترياميترينTriamterene، الأميلوريدAmiloride .

المدرات الأسمولية: مانيتول Mannitol، إيزوسوربيد Isosorbide، غليسرول Glycerol.



THIAZIDE DIURETICS
Chlorothiazide DIURIL
Chlorthalidone GENERIC ONLY
Hydrochlorothiazide (HCTZ) MICROZIDE
Indapamide GENERIC ONLY
Metolazone ZAROXOLYN
LOOP DIURETICS
Bumetanide BUMEX
Ethacrynic acid EDECRIN
Furosemide LASIX
Torsemide DEMADEX
POTASSIUM-SPARING DIURETICS
Amiloride MIDAMOR
Eplerenone INSPRA
Spironolactone ALDACTONE
Triamterene DYRENIUM
CARBONIC ANHYDRASE INHIBITORS
Acetazolamide DIAMOX
OSMOTIC DIURETICS
Mannitol OSMITROL

Summary of diuretic drugs.

مدرات العروة عالية السقف (مثبطات $Na^+-K^+-2Cl^-$ Cotransport)

فوروسيميد (Frusemide) فموي **عالي الفعالية وسريع الامتصاص ثورة بحد ذاته.**

آلية التأثير: تثبط ناقل cotransport of Na+/K+/2Cl- وبالتالي فإنها تثبط انتقال شوارد الصوديوم والبوتاسيوم والكلور الى داخل الخلايا الظهارية واطراح أكبر لشوارد البوتاسيوم وبالتالي زيادة اطراح شوارد الكالسيوم والمغنيزيوم

– تعتبر المدرات العروية من أقوى المدرات

–تمتلك تأثيرا موسع للأوعية عن طريق زيادة مدرات العروة اصطناع البروستاغلاندينات التي لها دور مدر للبول وكذلك موسعة للأوعية، وخاصة الشرينات الكلوية مما يزيد من الجريان الدموي الكلوي

– كما تقلل من ضغط ملئ البطين الايسر فهي مفضلة عند مرضى الضغط والمصابين بالقصور الكلوي او حتى غير المستفيدين على التيازيدات.

الاستعمالات العلاجية:

–**الوذمة:** هي الخيار المفضل لإنقاص الوذمة الرئوية الحادة عند مرضى القصور القلبي ووذمة الرئة الحادة التالية لاحتشاء القلب ووذمة الدماغ. وحتى الوذمة المحيطية الحادة منها والمزمنة والناتجة عن **قصور قلبي أو فشل كلوي** ونتيجة بدء فعلها السريع فهي تفيد في الاوضاع الإسعافية (ممكن أن تستعمل بشكل وريدي).

–**ارتفاع ضغط الدم**: يشير ارتفاع سقف المدرات البولية كخافض ضغط فقط في حالات عدم الكفاية الكلوية وقصور قلب احتقاني CHF، وفي حالات ارتفاع الضغط المقاومة أو فرط ضغط الدم الاسعافية؛ وإلا يتم تفضيل المدرات التيازيدية.

–**فرط كالسيوم الدم**: وتفيد في معالجة فرط كالسيوم الدم لأنها تثبه الافراز الانبوبي للكالسيوم وبالتالي لا تستعمل عند مرضى الحصيات البولية الكلسية كونها تزيد من الاطراح البولي لشوارد الكالسيوم.

–كما تفيد في معالجة فرط بوتاسيوم الدم.

الحرائك الدوائية: يمتص فوروسيميد الفموي بشكل سريع فمويا ولكن التوافر الحيوي غير ثابت من ١٠–٩٠٪ ويرتبط بشدة ببروتينات البلازما. كما يرتبط جزئياً مع حمض الغلوكورونيك ويطرح دون تغيير بالترشيح الكبيبي، فضلا عن الإفراز الأنبوبي. أما نصف عمره الحيوي ١–٢ ساعات.

التأثيرات الجانبية:

انخفاض الضغط دون الحد الطبيعي hypotension نتيجة زيادة حجم البول وبالتالي نقصان حجم الدم وحدوث الصدمة واضطراب نظم القلب

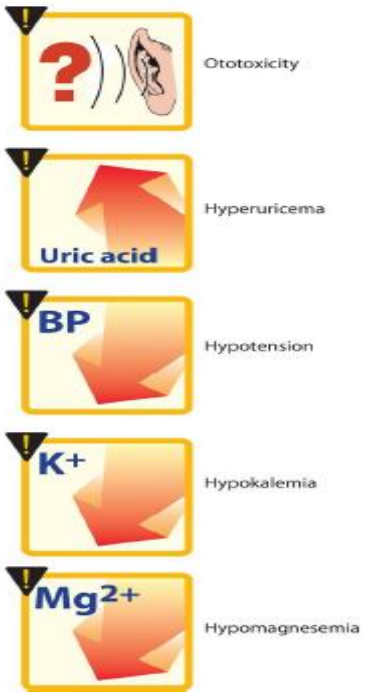
تسرع قلب انعكاسي reflex tachycardia كرد فعل لانخفاض الضغط

انخفاض تركيز شوارد البوتاسيوم في الدمhypokalemia : ينجم عن التحميل المفرط للصوديوم الواصل الى الانبوب الجامع زيادة في تبادل الصوديوم مع البوتاسيوم مع احتمال تحريض نقص بوتاسيوم الدم ويمكن معالجة نقص البوتاسيوم باستخدام المدرات الحافظة للبوتاسيوم

انخفاض تركيز شوارد المغنيزيوم في الدمhypomagnesemia وخاصة عند المسنين ويمكن تعويضها من الوارد الغذائي.

ارتفاع تركيز حمض البول في الدم hyperuricemia لأنها تتنافس مع حمض البول على الافراز من قبل النبيب الكلوي القريب لتصل الى العروة لتؤثر هناك) **فلا يجوز اعطاءها لمرضى النقرس**

سمية أذنية :ototoxicity خاصة اذا تمت مشاركتها مع أدوية أخرى مؤذية للأذن مثل صادات الأمينوغليكوزيدات.



تداخلات خاصة الفورسيميد:

تعزز المدرات عالية الفعالية من السمية الكلوية والأذنية للأمينوغليكوزيدات.

ينقص الاندوميتاسين وغيره من NSAIDs من تأثير المدرات عالية الفعالية بتثبيطها تصنيع البروستاغلاندينات في الكلية. كما يتناقص التأثير الخافض للضغط لكل من التيازيدات والفورسيميد بتأثير NSAIDs.

زيادة مستويات السكر الدموية الناتج عن نقص تحرر الأنسولين.

بوميتانيد (Bumetanide):

يشابه الفوروسيميد بكل شيء، ولكنه أكثر قوة بـ ٤٠ مرة. ويحرض على إدرار بول بوقت سريع جداً، ويعتبر شديد الفعالية في **الوذمة الرئوية**. وترتفع مستويات فرط البولة، وضياع البوتاسيوم، وتحمل الغلوكوز والسمية الأذنية ولكنها تبقى أقل من المستويات السمية للفوروسيميد.

التوافر الحيوي لكل من بوميتانيد وتوراسيميد ٨٠-١٠٠٪ لذلك تفضل في الاعطاء الفموي

توراسيميد (Torasemide) وهو مدر ذو فعالية أكبر من الفورسيميد ٣ مرات وأطول مدة تأثير.

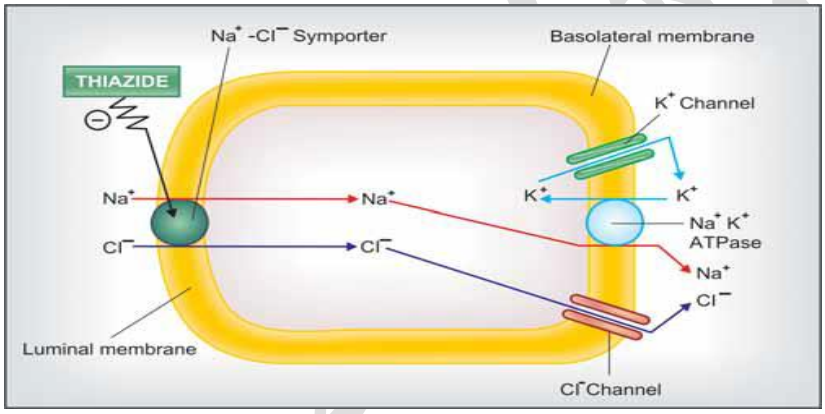
الثيازيدات ومدرات البول ذات الصلة: تعتبر من أكثر المدرات شيوعا بسبب تأثيرها اللطيف

مكان التأثير: القسم القريب من الأنبوب الكلوي البعيد بشكل رئيسي

(مثبطات حوامل Na+/Cl¯ t)

التيازيدات: تثبط انتقال شوارد الصوديوم والكلور من لمعة الأنبوب الكلوي الى سيتوبلازما الخلايا بتثبيط Na+/Cl- symporter ويحفز انخفاض تركيز شوارد الصوديوم والكلور ضمن الخلايا مضخة الصوديوم والكالسيوم التي تؤدي لعبور الصوديوم لداخل الخلايا مقابل عودة شوارد الكالسيوم للدوران العام (أي انخفاض الكالسيوم في البول)

وجود الصوديوم في الخلية يحفز مضخة الصوديوم والبوتاسيوم التي تعمل على ادخال شوارد البوتاسيوم الى داخل الخلايا مقابل عودة شوارد الصوديوم للدوران العام وانتقال شوارد البوتاسيوم التي أصبحت ضمن الخلايا للمعة الانبوب الكلوي حتى تطرح مع البول.



آلية تأثير المدرات التيازيدية

أفعال المدرات التيازيدية:

١- زيادة اطراح الصوديوم والكلور: وبالتالي طرح بول مفرط الاسمولية (أي بول مركز) وهو لا يغير من حالة حمض –اساس في الدم

٢- فقدان شاردة البوتاسيوم: لذلك من الضروري قياس بوتاسيوم المصل باستمرار.

٣- فقدان شاردة المغنيزيوم: وبخاصة عند المسنين لذلك يجب تعويضه باستمرار

٤- نقص محتوى البول من الكالسيوم بزيادة عود امتصاصه وذلك بخلاف مدرات العروة التي تزيد الكالسيوم في البول (حيث يزيد الباراثيروئيد هرمون من امتصاصه في الانبوب البعيد)

٥- كما تنقص من إفراز البولات بنفس الآلية المتبعة مع الفورسيميد.

٦- تطور بطيء في خفض ضغط الدم ناتج عن نقص حجم الدم وارتخاء العضلات الملساء الشريانية وبالتالي نقص نتاج القلب ولكن مع استمرار المعالجة يعود حجم الدم للوضع الطبيعي

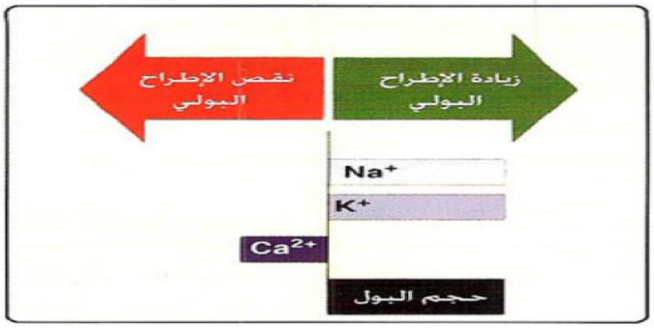
٧- بالإضافة إلى زيادة مستويات السكر الدموية الناتج عن نقص تحرر الأنسولين.

٨- ولا يلاحظ حدوث تغير واضح في التوازن الحمضي – الأساسي للجسم.

ملاحظات:

–وتمتلك التيازيدات المختلفة نفس الفعالية القصوى للهيدروكلوروثيازيد، على الرغم من اختلاف قوتها بشكل ملحوظ (تنعكس في الجرعة اليومية).

–وهي مدرات معتدلة الفاعلية لأنه تقريباً ٩٠٪ من الرشاحة الكبيبية يعاد امتصاصها قبل وصولها موقع تأثيرها في الانبوب البعيد.



الاستخدام:

–الوذمة: تستخدم التيازيدات في الحالات المتوسطة إلى الشديدة. وتعتبر مدرات العروة الافضل للحالات الحرجة، ولكن تعتبر التيازيدات أفضل للمحافظة على المعالجة. وهي غير فعالة في حالات الفشل الكلوي. ويكون التليف الكبدي حرون اتجاه التيازيدات والذي يؤدي لتطور ثانوي لفرط ألدوسترونية الدم.

–ارتفاع ضغط الدم: وهو يعتبر من أحد أدوية خط العلاج الأول في حالات ارتفاع الضغط الاساسي الخفيف الى المتوسط. وهي فعالة في إنقاص ضغط الدم الانقباضي والانبساطي.

–**القصور القلبي: تعد مدرات العروة** الخيار الاول لقصور القلب ولكن في حال فشلها او مقاومتها تستخدم التيازيدات في القصور القلبي الخفيف الى المعتدل وخاصة الميتولازون Metolazone.

فرط كالسيوم البول: يمكن ان تفيد التيازيدات في معالجة فرط كالسيوم البول (حصيات أوكزالات الكالسيوم)

الداء السكري الكاذب: تنقص من حجم البول من ١١ ليتر باليوم الى ٣ نتيجة زيادة تركيزه.

البوال التفه: تمتلك التيازيدات القدرة على انتاج بول شديد الاسمولية (التركيز) ويمكن للتيازيدات ان تحل محل الهرمون المضاد للإدرار في معالجة البوال التفه كلوي المنشأ.

التأثيرات الجانبية: (آمنة ومرتبطة بخلل الشوارد على الأغلب في حال استخدام الجرعات المنخفضة ولمدة قصيرة.)

- انخفاض الضغط: مما يسبب هبوط ضغط انتصابي او الام راس.
- انخفاض تركيز شوارد البوتاسيوم في الدمhypokalemia وهي المشكلة الأكثر وضوحاً نتيجة زيادة كمية الصوديوم الواصلة الى الانبوب للاطراح مما يسبب تبادلها مع البوتاسيوم لاطراحه وعود امتصاصها. وهي نادرة بالجرعات المنخفضة، ولكن قد يكون ملحقاً خطيراً عندما يتم وصف المدرات ضمن خطة علاجية طويلة الأمد. والتظاهرات الاعتيادية هي الضعف، والتعب، والتشنج العضلي، أما اضطراب النظم القلبي فهو الاختلاط الأكثر أهمية. ويمكن منعها ومعالجتها بتأثير: حمية مرتفعة البوتاسيوم أو إضافة كلور البوتاسيوم بتركيز (٢٤-٧٢ ميكرومول/ يوم) أو التحول لاستخدام المدرات الحافظة للبوتاسيوم.

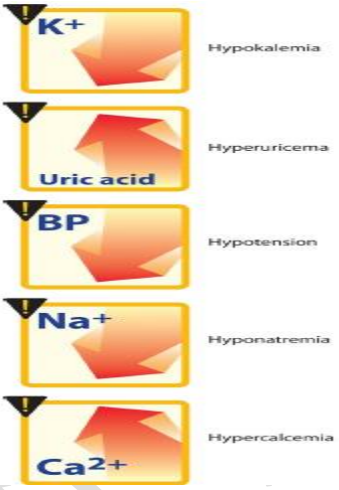
-انخفاض صوديوم الدمHyponatremia: قد تتطور نقص صوديوم الدم بسبب ارتفاع ADH، وكذلك تقلص قدرة التخفيف من الكلى وزيادة العطش.

- ارتفاع تركيز شوارد الكالسيوم في الدمhypercalcemia

-نفاذ المغنيزيوم: الذي قد يتطور بعد الاستخدام الطويل للتيازيدات وكذلك لمدرات العروة.

- ارتفاع تركيز حمض البول في الدم hyperuricemia لأنها تتنافس مع حمض البول على الافراز من قبل النبيب الكلوي القريب، ولأنه يترسب على المفاصل كونه غير منحل فأيضا لا تعطى لمرضى النقرس

- ارتفاع بسيط في مستويات غلوكوز الدم Hyperglycemia بسبب خلل تحرر الانسولين الذي يحتاج بوتاسيوم لإفرازه لذلك يجب مراقبة سكر الدم باستمرار لدى مرضى السكري وارتفاع شحوم الدم



التداخلات الدوائية لكل من التيازيد والفورسيميد:

تزيد التيازيدات والفورسيميد من تأثير خافضات الضغط الأخرى.

يحرض نقص بوتاسيوم الدم الناتج عن هذه المدرات:

-تعزيز السمية الديجيتالية.

-زيادة تواتر التسرع القلبي البطيني متعدد الإشكال الناتج عن الكينيدين (يشابه الأتروبين فيسبب تسارع قلبي) وغيرها من اضطرابات نظم القلب.

-تعزيز فعالية حاجبات الوصل العصبي العضلي وتنقص من تأثير السلفونيل يوريا خافضات سكر الدم.

-يثبط البروبنسيد (دواء للنقرس) بشكل تنافسي الإفراز النبيبي للفورسيميد والتيازيد وبالتالي ينقص من تأثيره.

-ترتفع مستويات الليثيوم المصلية عند البدء بالمدرات. ويعود ذلك إلى تعزيز عود امتصاص الليثيوم فيPT

-كما يتناقص التأثير الخافض للضغط لكل من التيازيدات والفورسيميد بتأثير NSAIDs

الحرائك الدوائية:

تمتص كافة التيازيدات والأدوية المرتبطة بها فموياً ولا تعطى إلا ضمن هذا السبيل.

أما تأثيرها فيبدأ ضمن ساعة ومدة تأثيرها تتراوح من ٨-٤٨ ساعة. تستغرق معظمها ١-٣ اسابيع حتى يحدث نقص ثابت في ضغط الدم وهي تمتلك نصف عمر حيوي مديد ٤٠ ساعة.

وتخضع معظم هذه العوامل لاستقلاب كبدي ضعيف وتطرح كما هي. وهي ترشح من الكبيبات، كما يتم إفرازها في PT بواسطة النقل العضوي الشاردي.

المدرات الشبيهة بالتيازيد:

تشبه المدرات التيازيدية من حيث البنية والآلية ومكان التأثير وحتى الآثار الجانبية، ولكنها تختلف عنها بالنجاعة أي أنها تعطي نفس التأثير ولكن بجرعات أقل

تضم:

Chlortalidone فترة تأثيره طويلة جدا لذلك غالبا ما يستخدم لارتفاع الضغط

Indapamide ذواب بالدسم ومدة تأثيره طويلة واقل تراكما في الكلية ويفيد في معالجة **مرضى الفشل الكلوي**

Metolazone اكثر فعالية من التيازيدات

مثبطات الكاربونيك أنهيدراز:

الأسيتازولاميد و(دورزولاميد):

مكان التأثير: الأنبوب الكلوي القريب

آلية التأثير: تثبيط انزيم كاربونيك انهيدراز وبالتالي لا يتحد الكربونات $HCO3^-$ بالهيدروجين وتبقى بالبول ولا تعاد امتصاصها وعند مقابلتها لشوارد الصوديوم تشكل مركب NaHCO3 يتم طرحه بالبول وبالتالي طرح أي كمية من الصوديوم يقابلها طرح كمية مساوية من الماء ويسبب فقدان HCO3 – الحماض دم الاستقلابي.

سبب عدم استخدام هذه العائلة:

تأثير هذه المجموعة المدر ضعيف لأنها تحجب عود امتصاص الصوديوم فقط على مستوى الأنبوب القريب وممكن عود امتصاصه من قبل الأجزاء الأخرى على طول النفرون، ولهذا السبب لا يتم استخدامه في علاج ارتفاع الضغط أو الأمراض القلبية الوعائية الأخرى

–فقد الكربونات يسبب حمضنة خطرة للدم

–خلايا لأنبوب الداني مقاومة للدواء وبالتالي تحدث الية معاوضة تعيد فيها امتصاص الصوديوم والكربونات ويلغى تأثير المدر

الاستخدام:

نظراً لتأثيره الذاتي المحدود، وإنتاجه الحماض وخفضه لبوتاسيوم الدم، فلا يستخدم الأسيتازولاميد كمدر للبول.

واستخداماته السريرية الحالية:

a. الغلوكوما: التطبيق الموضعي ل *Dorzolamide, Brinzolamide* وهي مساعد للأدوية الأخرى الخافضة لضغط العين في الزرق مفتوح الزاوية بحصاره الكاربونيك انهيدراز الضروري لتشكيل الخلط المائي (والذي يكون غنياً بشوارد البيكربونات) في الجسم الهدبي للعين ولكنه لا يستخدم في النوب الحادة ويستبدل بهذه الحالة بالبيلوكاربين.

b. غثيان الجبال الحاد**Altitude sickness** : وذلك لتخفيف الأعراض من الضعف والزلة التنفسية والدوخة والغثيان أما فوائدها فتكون بخفض تشكيل CSF (***Cerebrospinal fluid***) وخفض باهاءه. ويخفض الوذمة الدماغية والرئوية المميزة للمتلازمة.

عند ارتفاع عالي يقل تركيز CO_2 في الرئة نتيجة انخفاض الضغط الجوي الخارجي مقارنة بداخل الجسم وهو حمضي) وبالتالي يحدث قلونه للدم تسبب صداع وباقي التظاهرات لذلك قبل الصعود يتم تناول اسيتازولاميد التي تسبب حمضنة في الدم لتعدل القلونة الناتجة عن ارتفاع الجبال وكونها مدر فهي تخفف من الوذمة الرئوية نتيجة صعود الجبال

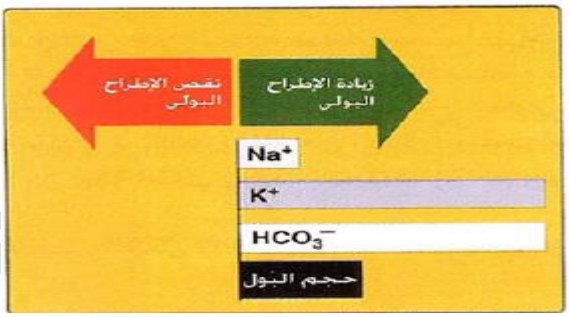
c.ألكنة البول.

d.الصرع: كعامل مساعد في حال غياب النوبات (رفع مستوى CO_2 في الدماغ وخفض درجة الحموضة وبالتالي ارتفاع مستوى العتبات الصرعية.

الحرائك الدوائية: يعطى مرة واحدة الى أربع مرات فمويا (جيد الامتصاص فمويا) كما يعطى وريديا ويرتبط ببروتينات البلازما ٩٠٪ ويفرز عبر الانبوب القريب

التأثيرات الجانبية:adverse effects

زيادة تركيز شوارد البيكربونات في البول يسبب ارتفاع PH البول ونقصان PH الدم (مما يسبب حماض استقلابيmetabolic acidosis) تشكيل بعض الحصيات الكلسية (بسبب وجود الكالسيوم في بيئة قلوية) هبوط بوتاسيوم الدم، والنعاس، والتعب وعدم راحة البطن. وتفاعلات فرط الحساسية هي: حمى، وشرى، وتثبيط نقي العظم الذي قد يكون حاداً ولكنه شديد.



المدرات الحافظة لشوارد البوتاسيوم:

وهي إما مناهضات للألدسترون أو مثبطة لقنوات الصوديوم في خلايا DT و CD لحفظ البوتاسيوم.

مكان التأثير: الجزء البعيد من الانبوب القاصي والقناة الجامعة

نميز ضمن هذه المجموعة مجموعتين دوائيتين:

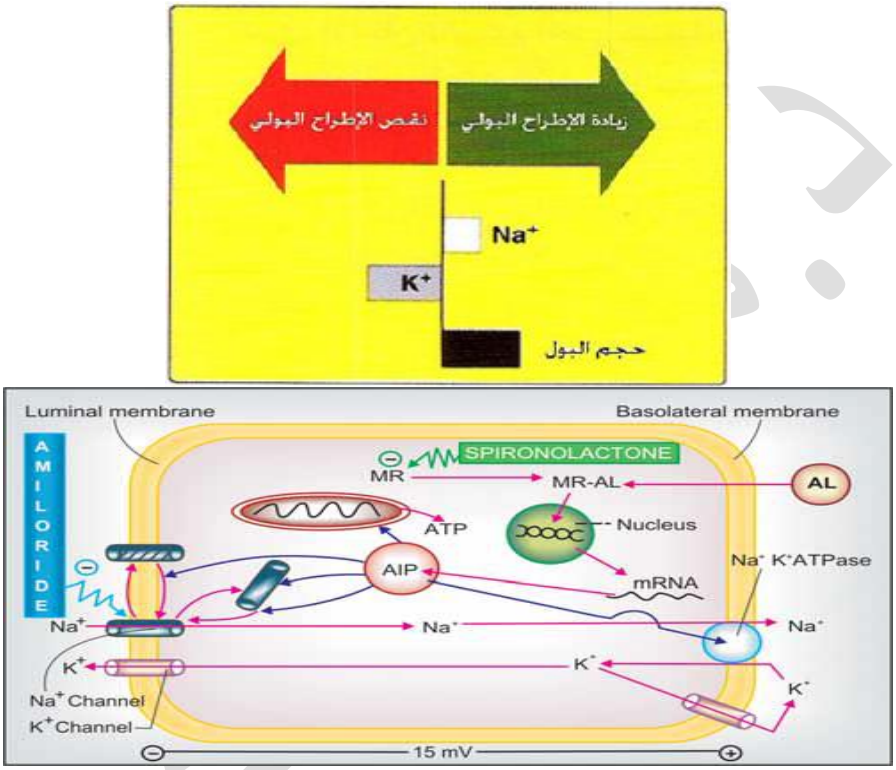
1-المدرات المضادة للألدسترونSpironolactone, Eplerenone :

2-المدرات الحاصرة لأقنية الصوديومTriamterene, Amiloride : تمنع انتقال شوارد الصوديوم من لمعة الأنبوب الكلوي للدم بتأثيرها على لمعة الانبوب بدون أي علاقة بالألدوستيرون وبدون أن تطرح شوارد البوتاسيوم

1-المدرات المضادة للألدسترون Eplerenone, Spironolactone : قدرتها الإدراريه ضعيفة نسبيا

السبيرانولاكتون **Spironolactone** (مناهضات الألدوستيرون) والابليرينون *eplerenone* :

هو ستيروئيد صنعي مناهض لمستقبلات الألدوستيرون (بنيتها مشابهة لبنية الألدوستيرون، (يتنافس على الارتباط بالمستقبلات)، وتثبط تشكل AIPs بطريقة تنافسية وتثبيط تبادل الشوارد +Na+/K في القناة الجامعة. مما يثبط عود امتصاص+Na وتثبيط افراز K+ and H+ وعودتها لمجرى الدم فيحدث فرط بوتاسيوم الدم وتحمض



آلية عمل السبيرانولاكتون

الاستخدام: يعتبر السبيرانولاكتون مدراً ضعيفاً لوحده (وتأثيره في الادرار هو ٢-٥٪) ويستخدم فقط في حالة المشاركة مع غيره من المدرات الفاعلة:

١- للتغلب على ضياع البوتاسيوم العائد إلى التيازيدات ومدرات العروة لذلك يشارك مدرات حافظة للبوتاسيوم مع مدرات العروة كما انه يحافظ على التوازن الحمضي القلوي.

٢- **الوذمة**: لكسر المقاومة للمدرات التيازيدية والتي تتطور بشكل تالي لفرط الألدوستيرونية مثل تشمع الكبد ومتلازمة النفرون.

٣- السبيرونولاكتون هو المدر المفضل عند مرضى **التشمع الكبدي** مع حبن في البطن (أي تجمع سوائل غير طبيعي في البطن) نتيجة عدم تصنيع الالبومين كما ان هؤلاء المرضى لا يقدرون على استقلاب الالدسترون وبالتالي الدوستيرون مرتفع وزيادة احتباس صودي مائي

٤- ارتفاع الضغط: كعامل مساعد للتيازيدات.

٥- **قصور القلب الاحتقاني**: كدواء إضافي لتعديل المعالجة في حالات قصور القلب الاحتقاني المتوسطة إلى الشديدة، والتي بإمكانها تأخير تقدم المرض وخفض نسبة الوفيات. كونه يحسن التقلص العضلي نتيجة الية غير معروفة

٦- يتميز السبيرونولاكتون أن له بنية كيميائية مشابهة لبنية الهرمونات الستيروئيدية الجنسية فيرتبط بمستقبلات البروجيستيرون والمستقبلات الأندروجينية (التستوستيرون واعراض انوثة)، فمن الممكن أن يؤدي الاستعمال طويل الأمد الى ظهور صفات جنسية أنثوية كالتثدي عند الذكور وحدوث اضطرابات جنسية عند الاناث وبما ان التستوستيرون يساقط الشعر عند زيادة تركيزه فمن الممكن استخدام السبيرانولاكتون لمعاكسة التستوستيرون وبذلك نزيد من الشعرانية لدى النساء اللواتي يتساقط شعر الراس لديهن بسبب زيادة التستوستيرون

٧- يستعمل السبيرانولاكتون عند مرضى المبيض المتعدد الكيساتpolicytic ovary واللواتي يلاحظ عندهن ارتفاعا في مستويات الاندروجين

٨- يتميز الابليرينون أنه أكثر انتقائية لمستقبلات الألدوستيرون وبالتالي احداثه لهذه التأثيرات الجانبية أقل احتمالا

الحرائك الدوائية: *spironolactone* and *eplerenone* يحتاج لأيام لبدء تأثيره لكونه يتنافس على المستقبلات الهرمونية وبالتالي نحتاج لفترة ليختفي تأثير الألدوستيرون وبالتالي لا يمكن وصفها بالحالات الاسعافية (مدرات العروة اولا ثم التيازيدية) إن التوافر الفموي للسبيرانولاكتون من بودرة مضغوطات الميكروفين هو ٧٥٪. ويرتبط بشكل كبير إلى بروتينات البلازما ويستقلب بشكل كامل في الكبد، ويتحول إلى مستقلبات سامة، وأهمها هو كانرينون (Canrenone).

التداخلات:

-يمكن أن تحدث ارتفاع بوتاسيوم الدم الخطير إن تمت مشاركتها مع حمية غنية بشوارد البوتاسيوم.

-حاجبات بيتا و ACEiلأنها تزيد بوتاسيوم الدم (وبالتالي hypercalemia عال)

-يحجب الأسبرين عمل السبيرونولاكتون عن طريق تثبيط الإفراز الأنبوبي.

الآثار السلبية:

الاثر الأكثر خطورة هو ارتفاع بوتاسيوم الدم وارتفاع الهيدروجين مسبب حمضنة. (نسبة البوتاسيوم من ٣.٥-٥ ميلي مكافئ بالليتر) لذلك لا يعطى لمرضى الفشل الكلوي المزمن بسبب زيادة البوتاسيوم لديهم

لا يسبب نقص صوديوم او نقص ماء لان النسبة التي يدرها ٢-٥٪ نسبة جدا قليلة

النعاس، الارتباك، واضطراب في البطن،

يسبب السبيرانولاكتون الشعرانية لدى النساء، تثدي لدى الرجال، والعجز الجنسي واضطراب الحيض.

Eplerenone مناهض الدستروني جديد وهو أكثر انتقائية لمستقبلات الألدوستيرون وتأثيره على الغدد الصماء أقل من السبيرونولاكتون ولكنه قد يسبب تثدي، وعجز جنسي أو اضطرابات حيضية، والذي يرتبط أيضا بمستقبلات البروجسترون والأندروجين.

مثبطات قنوات الصوديوم في الظهارة الكلوية:

يعتبر كل من التريامترين والأميلوريد عضويين أساسين غير ستيروئيديين بتأثيرات متماثلة.

<u>الية التأثير</u>: يحجب كل من Amiloride و triamterene قنوات Na في لمعة الانبوب والتي تثبط بشكل غير مباشر إفراز البوتاسيوم بشكل مشابه لحاجبات الالدسترون، بينما يكون ضياع الصوديوم أصغرياً (ومعظمها يتم امتصاصه).

الاستخدام: ويستخدم كل من التريامترين والأميلوريد **<u>مشاركة مع نموذج التيازيد أو المدرات عالية الفعالية</u>**، لتمنع نقص البوتاسيوم ويزيد بشكل ضعيف من الإدرار الصودي والاستجابة لخافضات الضغط. ولا يجب إعطائها مع حمية غنية بالبوتاسيوم، فقد يحدث فرط بوتاسيوم. والذي يلاحظ أيضا لدى المرضى المتناولين لمثبطات الخميرة المحولة للأنجيوتنسين، والذين يعانون من ضعف كلوي.

التداخلات الدوائية: يرفع كلا الدوائين مستويات الديجوكسين في البلازما.

المدرات الاسمولية (OSMOTIC DIURETICS)

تستخدم في حالات الطوارئ فقط

ان الانبوب الداني والجزء الهابط الرقيق من عروة هانل نفوذ للماء واي عامل حلولي يتم تصفيته ولا يعاد امتصاصه يسبب ادرار بولي

المانيتول (Mannitol):

وهو من مدرات البول التناضحي، ذو وزن جزيئي منخفض (١٨٢) وهو خامل دوائياً، ويمكن أن تعطي بكميات كبيرة كافية لزيادة اسموليه البلازما (وبالتالي زيادة الماء في الاوعية وهنا ممكن معالجة أي وذمة حادة مثل وذمة دماغية أي سحب الماء من الانسجة للأوعية في المرحلة الاولى) وفي المرحلة الثانية وعندما يصل السائل الانبوبي في الكلية يسحب كامل الماء الى السائل الأنبوبي نتيجة زيادة الضغط الحلولي وذلك خلال ١٠ دقائق. وهو لا يستقلب في الجسم. ويرشح في النبيبات بسهولة، كما يخضع لعود امتصاص محدود، ولذلك فهو ممتاز للاستخدام كناضح مدر للبول. ويبدو أن المانيتول يحد من الماء الأنبوبي ومن عود امتصاص الشوارد بالآليات التالية:

-المحافظة على الماء ضمن الضغط الاسمولي فيPT والانبوب النازل من عروة هانل ممداً سوائل اللمعة التي تعاكس عود امتصاص ملح كلور الصوديوم.

-توسيع حجم السوائل خارج الخلية مما يزيد من g.f.r. Glomerular filtration rate معدل الترشيح الكبيبي ويثبط تحرر أنزيم الرينين.

الإعطاء: لا يمتص المانيتول فموياً، لذلك يجب إعطاءه وريدياً ضمن محلول ١٠-٢٠٪. ويطرح ضمن نصف عمر حيوي ٠.٥-١.٥ ساعة.

الاستخدام: لا يستخدم المانيتول أبداً لعلاج الوذمة المزمنة أو كمدر للصوديوم. أما استخداماته فهي:

١-زيادة التوتر داخل الجمجمة أو داخل مقلة العين (الزرق الاحتقاني الحاد، وإصابة في الرأس، والسكتة الدماغية، إلخ): وبتأثير الفعل الأسمولي فهي تساند حركة الماء من لحمة الدماغ، والسائل النخاعي الشوكي

CSF والخلط المائي. كما يستخدم أيضا، قبل وبعد جراحة العين/الدماغ لمنع حدوث ارتفاع حاد في الضغط داخل مقلة العين/داخل الجمجمة.

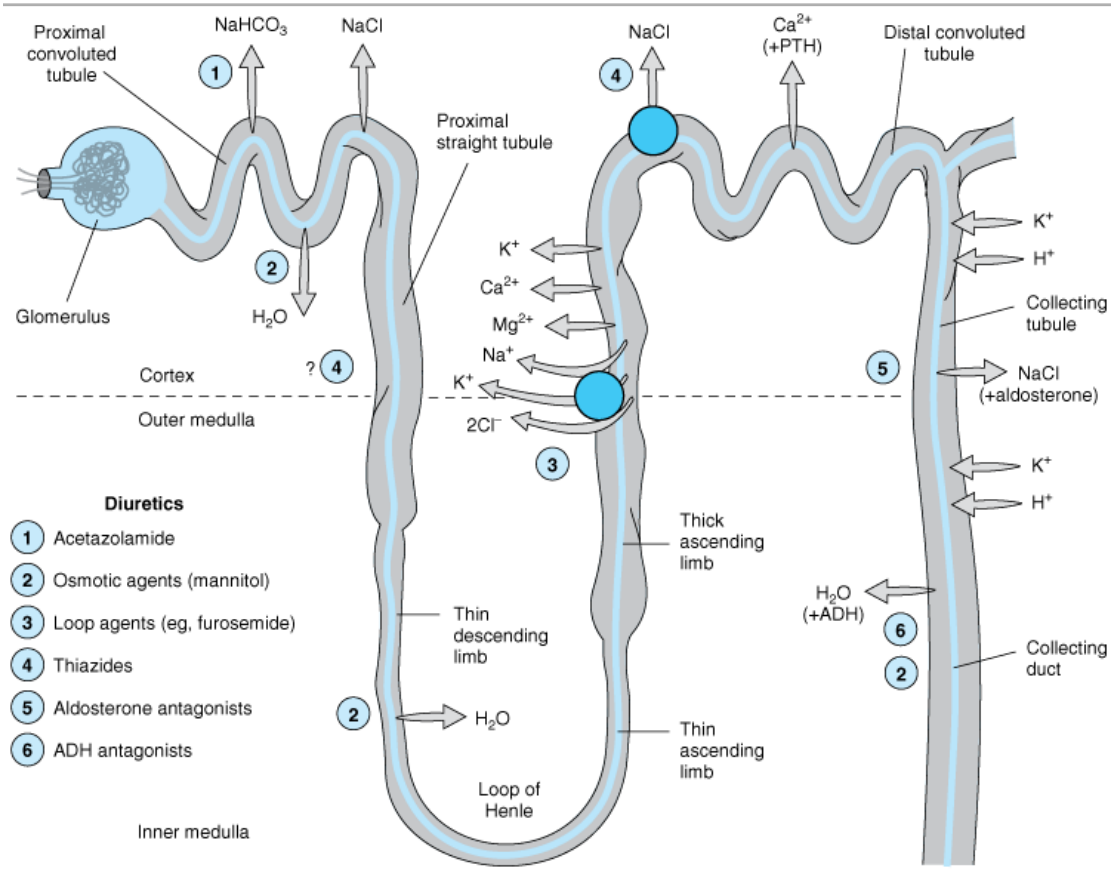
٢–للحفاظ على تدفق البول و g.f.r. في حالات الفشل الكلوي الحاد الوشيكة.

الاثار الجانبية:

جفاف انسجة نتيجة سحب الماء من الانسجة للأوعية

يطرح الماء دون الصوديوم (وبين الصوديوم والماء توازن) وبالتالي زيادة الصوديوم

الإيزوسوربيد والغليسيرول: يوجد مدرات فموية فعالة أسمولياً والتي قد تستخدم لإنقاص التوتر داخل مقلة العين أو داخل الجمجة.


Proximal convoluted tubule
NaHCO3
NaCl
1
Glomerulus
2
H2O
Cortex
Outer medulla
? 4
Proximal straight tubule
K+
Ca2+
Mg2+
Na+
K+
2Cl−
3
Thin descending limb
2
H2O
Loop of Henle
Inner medulla
Thick ascending limb
Thin ascending limb
NaCl
4
Ca2+ (+PTH)
Distal convoluted tubule
K+
H+
Collecting tubule
5
NaCl (+aldosterone)
K+
H+
H2O (+ADH)
6
2
Collecting duct
Diuretics
1 Acetazolamide
2 Osmotic agents (mannitol)
3 Loop agents (eg, furosemide)
4 Thiazides
5 Aldosterone antagonists
6 ADH antagonists

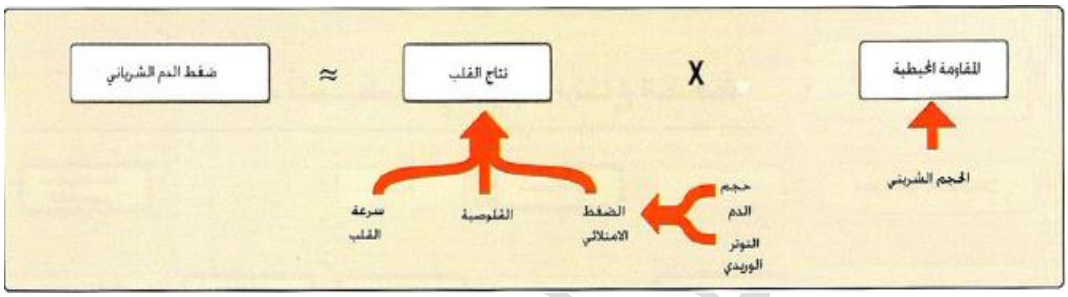
ضغط الدم

ضغط الدم:

تقاس قيمة الضغط الشرياني بالمعادلة:

الضغط الشرياني = النتاج القلبي * المقاومة المحيطية

Blood Pressue (BP) = Cardiac output (CO) * Periferal Resistance (PR)



يعبر عن الضغط الشرياني بقيمتين

– قيمة أعظمية وتسمى بالضغط الانقباضي :Systolic Pressure وهي قيمة ضغط الدم أثناء انقباض القلب

– قيمة أصغرية وتسمى بالضغط الانبساطي :Diastolic Pressure وهي قيمة ضغط الدم أثناء انبساط العضلة القلبية

يعرف ارتفاع ضغط لدم بزيادة الضغط الانقباضي عن ١٤٠ أو زيادة الانبساطي عن ٩٠

	Systolic mm Hg		Diastolic mm Hg
Normal	<120	and	<80
Elevated	120–129	or	<80
Stage 1 hypertension	130–139	or	80–89
Stage 2 hypertension	≥140	or	≥90

أنماط ارتفاع الضغط الشرياني:

1–**الأولي أو الأساسي أو مجهول السبب** :يشكل حوالي ٨٠ % من الإصابات يستمر مدى الحياة ويحتاج للعلاج بالأدوية، ومن العوامل المؤهبة له اسلوب الحياة، الوراثة، البدانة، والتدخين والمدخول العالي من الصوديوم في الغذاء

2–الثانوي :ويشكل ٢٠ %من الحالات – أي أنه ناتج عن سبب معين ويزول بإزالة السبب الذي قد يكون:

كلوية :مثل تضيق الشريان الكلوي

وعائية :التصلب العصيدي

غدية صماوية :متلازمة كوشينغ (ورم قشر الكظر) وورم القواتم (ورم لب الكظر) ، وفرط نشاط الدرق

– لابد من تذكر مصطلحين هامين هما الحمل القبلي والحمل البعدي

الحمل القبلي (أي قبيل الانقباض :Preload) هو حجم الدم الذي يمتلئ به البطين قبل الانقباض (أي يتعلق بالأوردة بشكل أساسي)

الحمل البعدي :Afterload هو الضغط الواجب توافره ليضخ الدم من البطين الى الشرايين (أي يتعلق بالشرايين بشكل أساسي)

المستقبلات في الاوعية:

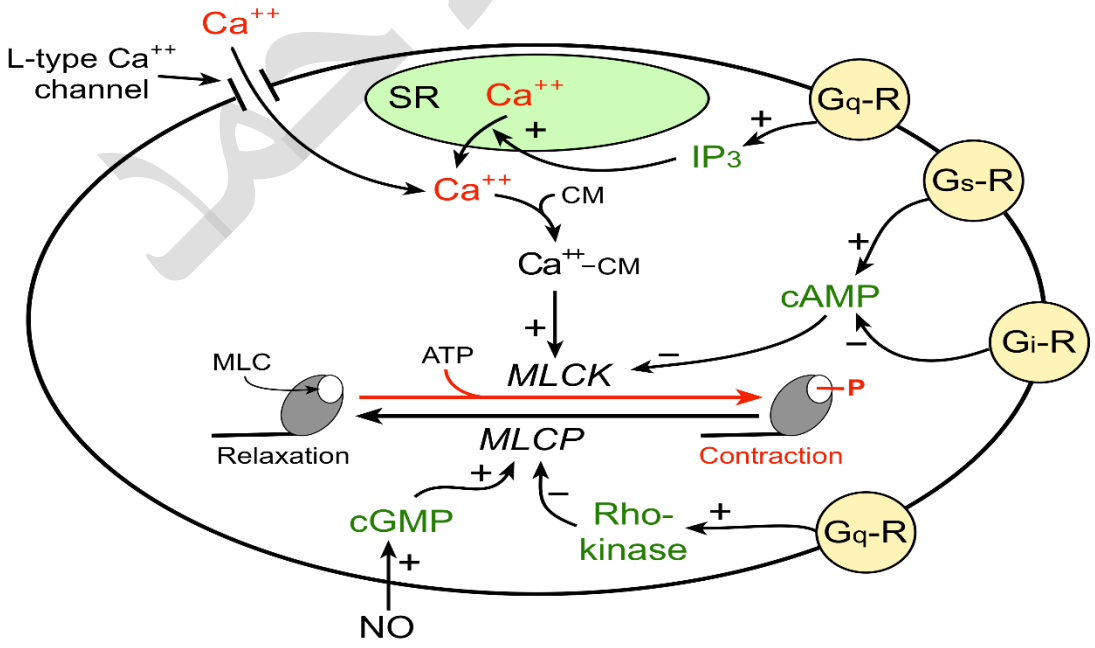
١–مستقبلات مسؤولة عن التقلص:

–مستقبلات α1: يرتبط النورأدرينالين مع مستقبلات α1 على الاوعية الدموية مسببة تغيرات شكلية بالبروتين Gq وبالتالي تفعيل انزيم الفوسفوليباز الذي يحول الاينوزيتول ٤ و٥ ثنائي الفوسفور الى اينوزيتول ثلاثي الفوسفور IP3 الذي يزيد من الكالسيوم الذي يرتبط بدوره مع الكالمودولين (حامل للكالسيوم) يفعل هذا المعقد Calcium–calmodulin انزيم هو كيناز ميوزين السلاسل الخفيفةMLCK الذي يفسفر(MLC) بوجود ATP وتسبب فسفرة MLC تداخل خيوط اكتين ميوزين وبالتالي تقلص وعائي

– مستقبلات V1(يتنبه بالفازوبريسين او ADH الهرمون المضاد للإدرار) ومستقبلات الانجيوتنسين ٢ (AT1) والاندوثيلين 1 (E1) وجميعها مرتبطة بالبروتين Gq

٣–مستقبلات الارتخاء بالأوعية: كما تتواجد بالأوعية مستقبلات β2 ومستقبلات البروستاغلاندين PGE2,PGI2 التي تسبب توسع اوعية نتيجة زيادة cAMP التي تثبط انزيم MLCK وبالتالي منع التقلص العضلي الوعائي

واخيرا مستقبلاتM3 تزيد من انتاج NO عامل الارتخاء البطاني وترتخي الاوعية نتيجة زيادة cGMP التي تفعل انزيم نزع فسفرة سلاسل الميوزين الخفيفة والذي يدعى(MLCP) myosin light chain phosphatase



تأثير الشوارد على ضغط الدم:

تتواجد شوارد الكالسيوم والصوديوم التي تتركز خارج الخلية (تتحرك من خارج الخلية للداخل) وهي منبهة للخلية بينما المغنيزيوم والبوتاسيوم (وتدعى الايونات الطيبة housekeeper) التي تحاول معاكسة فعل الكالسيوم والصوديوم وتتحرك من داخل الخلية للخارج

آليات تنظيم ضغط الدم

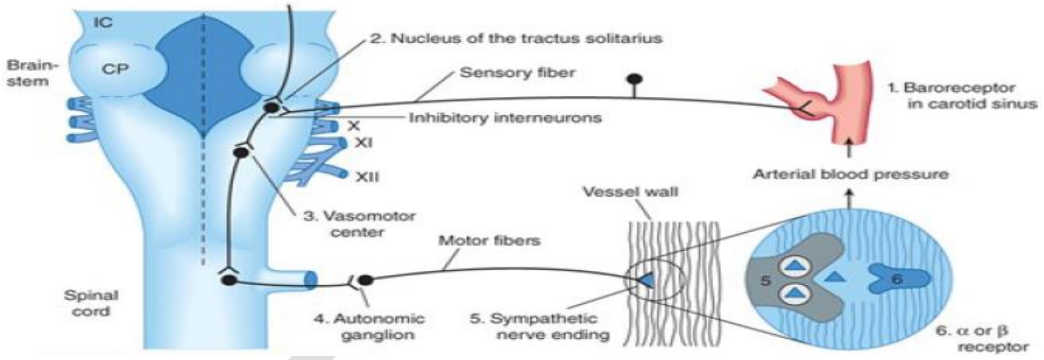
1-الآليات السريعة (العصبية:) مستقبلات الضغط والجهاز الودي

إن منعكسات مستقبلات الضغط التي يشارك فيها الجهاز العصبي الودي مسؤولة عن التنظيم السريع لضغط الدم مثل الانتقال من الاستلقاء إلى وضع مستقيم حيث يعمل الجهاز العصبي الذاتي على ضبط ضغط الدم خلال ثواني، فعند ارتفاع أو انخفاض الضغط تتنبه مستقبلات الضغط (بارو baroreceptors) الموجودة في الجيب السباتي وقوس الأبهر، وترسل إشارات ليتم تعديل فعالية كل من الجهازين الودي ونظير الودي

فعند انخفاض الضغط سيتفعل الجهاز الودي مما يؤدي الى تفعيل مستقبلاتβ_1 في القلب مما يؤدي الى زيادة القلوصية القلبية وعدد ضربات القلب أي زيادة النتاج القلبي

في الأوعية الدموية تفعيل مستقبلات α_1 يؤدي الى تقبض الأوعية المحيطية أي زيادة المقاومة المحيطية

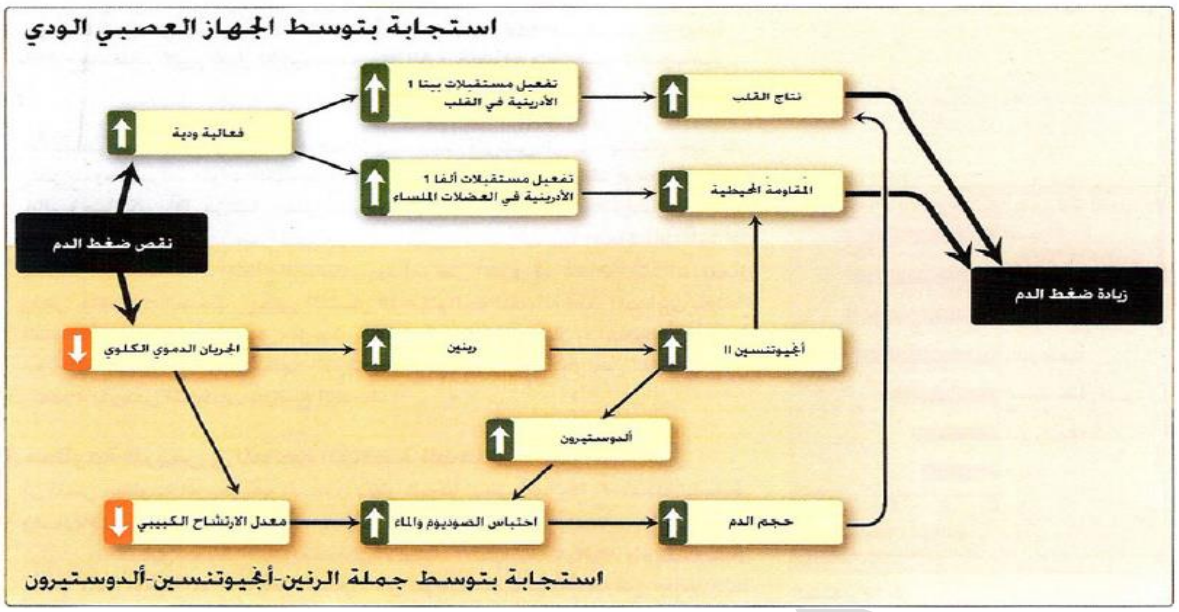
أما **عند ارتفاع الضغط** سيتفعل الجهاز نظير الودي ويتثبط الجهاز الودي



2-جملة رينين انجيوتنسين الدسترونRAAS

تعمل الكلية على الضبط الطويل لضغط الدم من خلال تعديل حجم الدم حيث تستجيب مستقبلات الضغط في الكلية لنقص الضغط الشرياني فتتنبه مستقبلات β1 بإطلاق انزيم الرينين (كما يسبب ضعف المدخول من الصوديوم او زيادة فقدان الصوديوم إطلاق انزيم الرينين)

الذي يقابل بدوره بروتين اخر مصنوع من الكبد هو طليعة الانجيوتنسين (angiotesinogen) الغير فعال فيتحول مباشرة الى انجيوتنسين ١ ومن بطانة الاوعية الدموية ومن الرئتين يصنع انزيم المحولة للأنجيوتنسين ACE الذي يحول انجيوتنسين١ الى انجيوتنسين٢ الذي يفعل نوعين من المستقبلات اولهما AT1(وهو الأهم) ونتيجة تنبيهها يرفع ضغط الدم والثاني AT2 (يوسع الاوعية ولكن موجود أكثر عند الاجنة)



الاستراتيجيات العلاجية لارتفاع الضغط:

الرعاية اللادوائية: (Salt Stress Smoking) وهي الأساسية في مرحلة ما قبل ارتفاع الضغط

١-إنقاص ملح الطعام وزيادة البوتاسيوم والمغنزيوم واستخدام عصير الليمون بدل الملح لان الليمون يحوي البوتاسيوم

٢-تجنب التدخين والضغط النفسي

٣-إنقاص الوزن كلما ازداد الوزن ازدادت قيم ضغط الدم

٤-التمارين الرياضية (مشي ساعة على الأقل لأنه يحسن الجريان الدموي ويحرق الكولسترول ويخفض سكر الدم كما انها تحسن عمل البطانة الوعائية)

٥-التحكم بعوامل الخطورة (مريض سكر دم ومريض شحوم يجب معالجة المرض)

٦-الادوية الممنوعة: ومنها منبهات الودي وعرق سوس (يحوي مواد شبيهة بالكورتيزون)

ادوية ارتفاع الضغط الشرياني

β-BLOCKERS
Acebutolol GENERIC ONLY
Atenolol TENORMIN
Betaxolol GENERIC ONLY
Bisoprolol GENERIC ONLY
Carvedilol COREG, COREG CR
Esmolol BREVIBLOC
Labetalol TRANDATE
Metoprolol LOPRESSOR, TOPROL-XL
Nadolol CORGARD
Nebivolol BYSTOLIC
Pindolol GENERIC ONLY
Propranolol INDERAL LA, INNOPRAN XL

DIURETICS
Amiloride MIDAMOR
Bumetanide BUMEX
Chlorthalidone GENERIC ONLY
Eplerenone INSPRA
Ethacrynic acid EDECRIN
Furosemide LASIX
Hydrochlorothiazide MICROZIDE
Indapamide GENERIC ONLY
Metolazone GENERIC ONLY
Spironolactone ALDACTONE
Triamterene DYRENIUM
Torsemide DEMADEX

ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS

- *Azilsartan* EDARBI
- *Candesartan* ATACAND
- *Eprosartan* GENERIC ONLY
- *Irbesartan* AVAPRO
- *Losartan* COZAAR
- *Olmesartan* BENICAR
- *Telmisartan* MICARDIS
- *Valsartan* DIOVAN

RENIN INHIBITORS

- *Aliskiren* TEKTURNA

ACE INHIBITORS

- *Benazepril* LOTENSIN
- *Captopril* GENERIC ONLY
- *Enalapril* VASOTEC
- *Fosinopril* GENERIC ONLY
- *Lisinopril* PRINIVIL, ZESTRIL
- *Moexipril* GENERIC ONLY
- *Quinapril* ACCUPRIL
- *Perindopril* GENERIC ONLY
- *Ramipril* ALTACE
- *Trandolapril* GENERIC ONLY

α-BLOCKERS

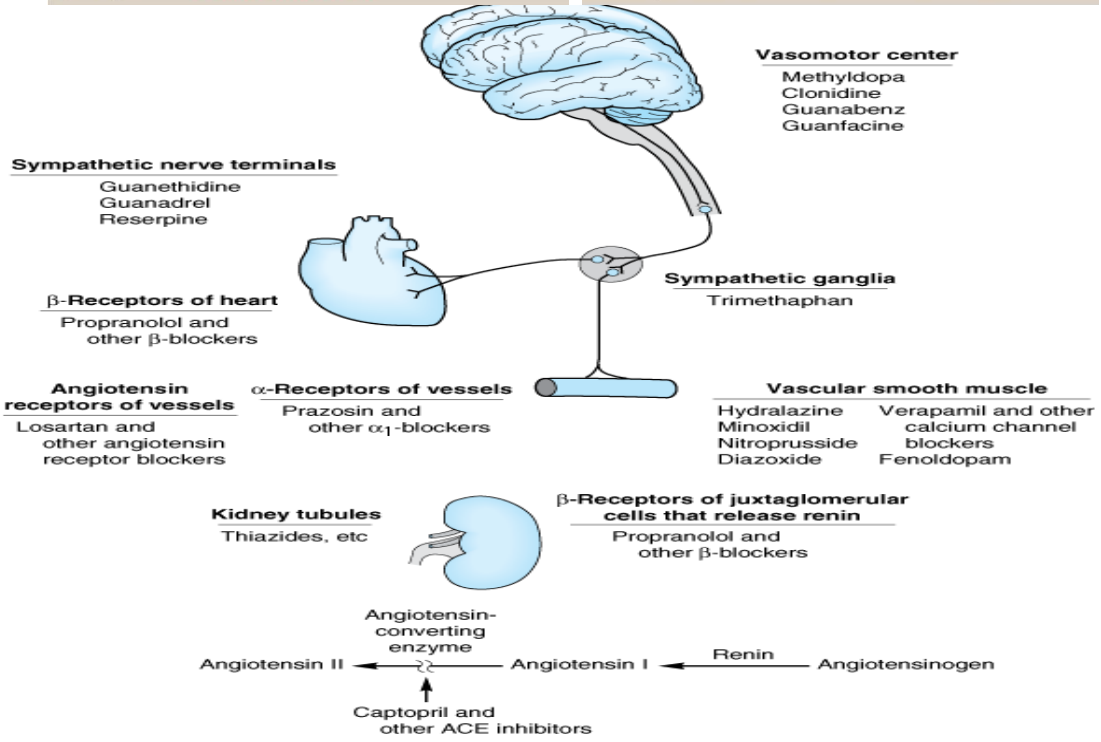
- *Doxazosin* CARDURA
- *Prazosin* MINIPRESS
- *Terazosin* GENERIC ONLY

CALCIUM CHANNEL BLOCKERS

- *Amlodipine* NORVASC
- *Clevidipine* CLEVIPREX
- *Diltiazem* CARDIZEM, CARTIA, TIAZAC
- *Felodipine* GENERIC ONLY
- *Isradipine* GENERIC ONLY
- *Nicardipine* CARDENE
- *Nifedipine* ADALAT, PROCARDIA
- *Nisoldipine* SULAR
- *Verapamil* CALAN, VERELAN

OTHERS

- *Clonidine* CATAPRES, DURACLON
- *Fenoldopam* CORLOPAM
- *Hydralazine* GENERIC ONLY
- *Methyldopa* GENERIC ONLY
- *Minoxidil* GENERIC ONLY
- *Nitroprusside* NIPRIDE, NITROPRESS



اولا: المدرات لا تستخدم كمعالجة احادية لأنها ضعيفة في السيطرة على ضغط الدم

تعتبر **الخيار الأول في معالجة ارتفاع الضغط** إلا إذا وجد اسباب تمنع وصفه كالنقرس

–وتتفوق المدرات على حاصرات بيتا عند المسنين.

وفعالة لدى مرضى الضغط المترافق مع الوذمة او احتباس صودي مائي

-تنقص الماء من الجسم وبالتالي تخفف من الحمل القبلي والبعدي

-مدرات العروة تزيد البروستاغلاندين وبالتالي توسع وعائي

-تطرح المدرات الصوديوم وعند انخفاض الصوديوم تخفض فعالية الكاتيكولامين بإحداثها لتضيق وعائي شديد

١-**المدرات التيازيدية :مثل** الهيدروكلورتيازيد *hydrochlorothiazide* و *chlorthalidone*. وتستعمل مع المدرات الحافظة للبوتاسيوم عادة

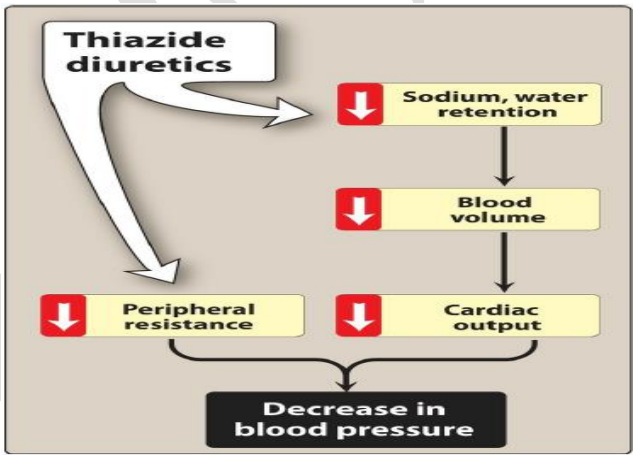
تخفض جميع الثيازيدات ضغط الدم، الا ان الكلورثاليدون هو المفضل (مدة عمل أطول) بسبب التحكم في ضغط الدم على مدار ٢٤ ساعة وتقليل أحداث القلب والأوعية الدموية في التجارب السريرية الكبيرة.

الاستعمالات العلاجية:

-خفض ضغط الدم بوضعيتي الوقوف والاستلقاء ونادرا ما يحدث هبوط ضغط انتصابي الا عند المسنين الذين يعانون من نفاذ الحجم.

-تعاكس احتباس الصوديوم والماء الذي يحدث في سياق المعالجة بالأدوية الاخرى الخافضة للضغط لذلك تعد التيازيدات مفيدة في المعالجة المشتركة مع كافة خافضات الأخرى كحاصرات بيتا ومثبطات ACE وحاصرات مستقبلات الانجيوتنسين.

تفيد خاصة في **معالجة المسنين والسود** بينما تكون غير فعالة عند المصابين بالقصور الكلوي وتستبدل حينها بمدرات العروة.



٢- مدرات العروة: (*furosemide*, *torsemide*, *bumetanide*, and *ethacrynic acid*;)

وهي مدرات البول الأكثر قوة وضرورية في **ارتفاع ضغط الدم الشديد** ونادرا ما تستخدم وحدها لعلاج ارتفاع ضغط الدم

تعمل مدرات العروة على **نحو سريع** حتى عند المرضى الذين لا يستجيبون للمدرات التيازيدية أو المدرات الاخرى. والذين يعانون من **سوء وظيفة الكلية** كونها تنقص المقاومة الوعائية الكلوية وتزيد الجريان الدموي الكلوي، وتستخدم عادة لإدارة أعراض قصور القلب والوذمة.

٣- المدرات الحافظة للبوتاسيوم: اميلوريد والتريامبترين هما مثبطان لنقل الصوديوم في أخر النبيبات القاصية والجامعة. أما السبيرانولاكتون spironolactone والايبليرينون eplerenone فهما من معاكسات مستقبلات الالدسترون وجميع هذه الادوية تنقص فقدان البوتاسيوم في البول. **ويمتلك السبيرانولاكتون فائدة أخرى وهي ايقاف اعادة التشكيل القلبي التي تحدث في قصور القلب.**

تستخدم مدرات البول التي تقتصد البوتاسيوم في بعض الأحيان مع مدرات العروة والثيازيدات لتقليل كمية فقدان البوتاسيوم الناجم عن استخدام هذه المدرات.

ثانيا: حاجبات مستقبلات بيتا (كل الحاجبات تخفض الضغط بنفس الكفاءة بدون تمييز بين أعضائها لذلك نقضل الانتقائية لـ β1)

يوصى حاليا باستخدام حاصرات بيتا كخط علاجي اول في معالجة ارتفاع الضغط وذلك عند وجود مرض اخر مصاحب مثلا قصور القلب أي انها ليست معالجة احادية لأنها ضعيفة في العلاج لوحدها.

جميعها تنتهي باللاحقةLOL

Beta antagonists	
Metoprolol, acebutolol, alprenolol, atenolol, betaxolol, celiprolol, esmolol, nebivolol	$\beta_1 >>> \beta_2$
Propranolol, carteolol, nadolol, penbutolol, pindolol, timolol	$\beta_1 = \beta_2$
Butoxamine	$\beta_2 >>> \beta_1$

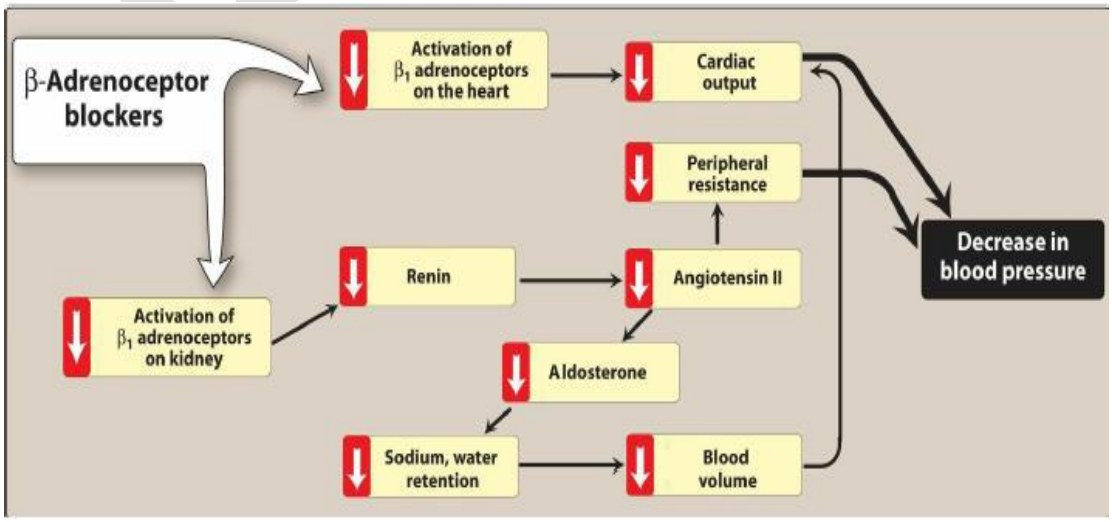
آلية العمل:

-تنقص ضغط الدم من خلال إنقاص النتاج القلبي بحجبها لمستقبلات β1 في خلايا العضلة القلبية

-إنقاص معدل ضربات القلب بحجبها مستقبلات بيتا ١ في خلايا ناظمة الخطا في القلب

-تنقص من تحرر انزيم الرينين من الكلى (حجب β1) فتنقص تشكيل الانجيوتنسين ٢ وافراز الالدسترون

-تنقص النتاج الودي من الجهاز العصبي المركزي حيث يحتوي الدماغ كلا المستقبلين فيقل تحرر النورأدرينالين وبالتالي نقص فعالية الودي في المحيط



حاصرات بيتا ١:

- ميتوبرولول وأتينولول، هي من بين حاصرات β1الأكثر شيوعا.
- Nebivololهو حاصر انتقائي لمستقبلات β1، كما يزيد أيضا من إنتاج أكسيد النيتريك ، مما يؤدي إلى توسع الأوعية.
- **Esmolol** β1
- عمره النصفي قصير جدا (٩-١٨دقائق) لذا فهو مفيد في الحالات الاسعافية لارتفاع الضغط مثل ضمن العمليات الجراحية IV ويحضر بشكل وريدي.

حاصرات لا انتقائية:

- **Propranolol**(حاصر لا انتقائي ل بيتا) محب للدسم لذا يستطيع العبور ال CNS وله تأثيرات جانبية مركزية
- **Labetalol**(قدرتها على حجب مستقبلات β أقوى من قدرتها على حجبα) يستعمل اللابيتولول في الحالات الاسعافية، وأيضا يعطى للحوامل
- **Carvedilol** حاصرات لكل من βو 1αويستخدم الكارفيدولول في قصور القلب وهي ينقص من معدل الوفيات بقصور القلب الاحتقاني.
-

حاصرات مع فعالية شادة (منبهة)

- **Acebutolol**(حاصر بيتا١) أما **Pindolol, Penbutolol** حاصرات لا انتقائية β مع فعالية شادة جزئية partial agonist

الاستعمالات العلاجية:

-ارتفاع الضغط:" فعالة في ارتفاع الضغط لدى البيض أكثر من السود وعند الشباب أكثر من المسنين

-ارتفاع الضغط للمصابين بأمراض قلبية مرافقة: مع فشل قلبيheart failure أو مع قصة سابقة لاحتشاء في العضلة القلبيةMI myocardial infarction

-حاصرات بيتا مفيدة في الحماية من تسرع القلب الانعكاسي الذي يحدث بعد المعالجة بالموسعات الوعائية

-ارتفاع الضغط لمرضى الذين يعانون من ورم القواتم

-ارتفاع ضغط الدم لدى صغار السن والذي يعزى غالبا للضغط النفسي وتحرر انزيم الرينين من الكلى لذلك يوصف له حاجبات β1

ملاحظة:

-لا يشجع استخدام حاجبات بيتا في الداء الرئوي المزمن وقصور القلب الاحتقاني المزمن والداء الوعائي المحيطي الساد المزمن

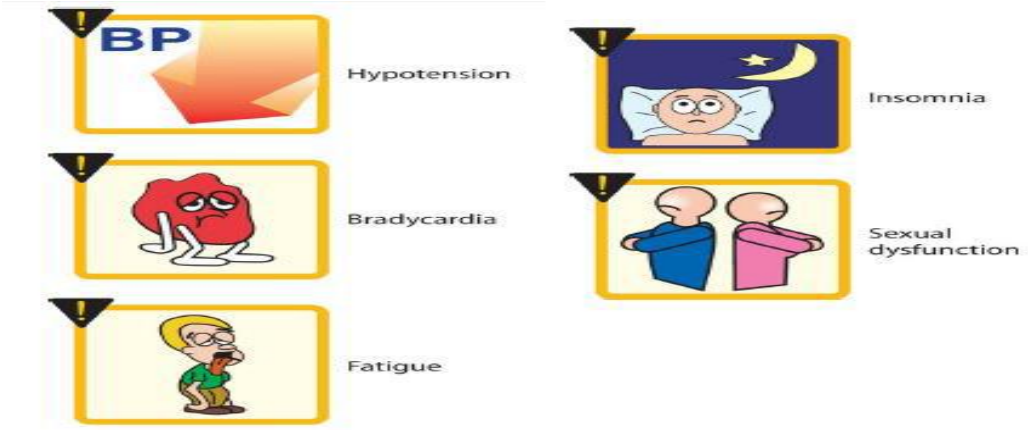
- يجب الانتباه الى مرضين أساسيين هما الربو والسكري حيث أن حاصرات بيتا اللاانتقائية تسبب تقبض بالقصبات بسبب حصارها لبيتا2 ، حتى الانتقائية منها تستعمل بحذر شديد مع مراقبة الأعراض التنفسية (البيتا لا انتقائية غالبا)

-أما بالنسبة للسكري فان حصار مستقبلات بيتا 2 سيثبط تحول غلوكوجين الكبد الى غلوكوز وبالتالي تسبب انخفاضا في سكر الدم وأيضا فحاصرات بيتا تخفي أعراض انخفاض السكر (أهمها تسرع القلب)

-تسبب حاصرات بيتا نقصانا في التروية الكلوية أي احتباس صودي مائي لذلك يفضل مشاركتها مع المدرات

الحرائك الدوائية: الاعطاء الفموي لحاجبات بيتا يحتاج أسابيع للوصول الى التأثير الأعظمي يخضع البروبرانولول لمرور استقلابي اولي واسع وشديد التغير.

التأثيرات الجانبية:



التأثيرات الشائعة: تسبب تباطؤ في ضربات القلب وهبوط في ضغط الدم

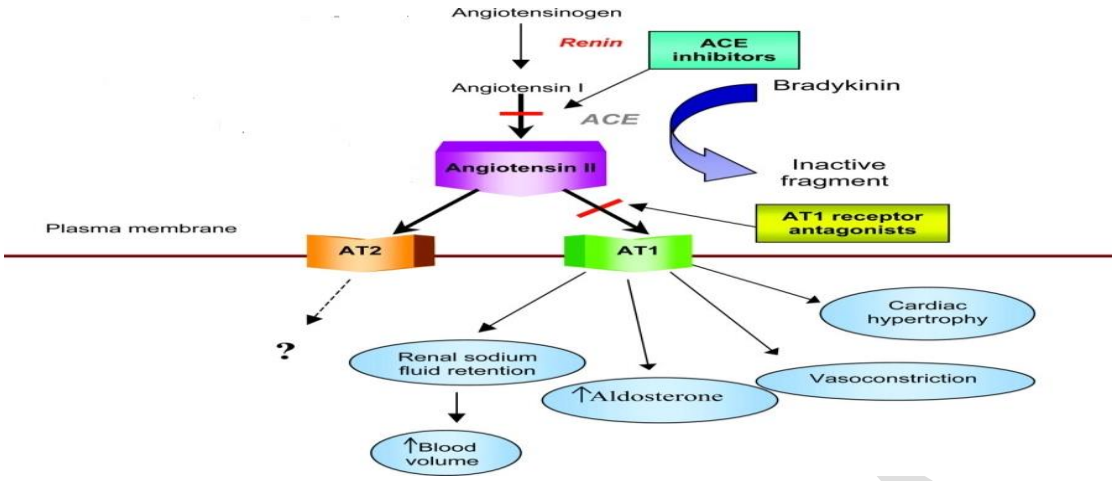
وتأثيرات جانبية عصبية مثل أرق ومشاكل في النوم كسل وخمول وتعب وخاصة في الادوية الحلولة في الدسم وتناقص الرغبة الجنسية

تبدلات شحوم الدم: قد تسبب اضطرابا في استقلاب الشحوم فتنقص من البروتين الشحمي عالي الكفاءة HDL وتزيد الشحوم الثلاثية في البلازما.

سحب الدواء: عند الإيقاف المفاجئ لهذه الأدوية يحدث ما يسمى بأعراض السحب withdrawal واهمها:

اعراض عصبية وتسرع قلب انعكاسيreflex tachycardia ، زيادة حدة نوبات الذبحة، ارتفاع ضغط دم، وسجلت حالات لاحتشاء العضلة القلبية لذلك يجب ايقافها بالتدريج خلال عدة أسابيع

ثالثا: الأدوية المؤثرة على جملة الرينين – انجيوتنسين – الدوستيرون:



تأثيرات الانجيوتنسين2 : يرتبط بمستقبلاته AT1 الموجودة في الكظر والأوعية الدموية (الوريد الصادر من الكبيبة الكلوية) وهو نوع Gq، أهم تأثيراته في الجسم:

-يؤثر في الكلية على مستوى الترشيح الكبيبي

-تقبض الأوعية الدموية حيث يعتبر من أقوى المقبضات الداخلية المنشأ وارتفاع ضغط الدم

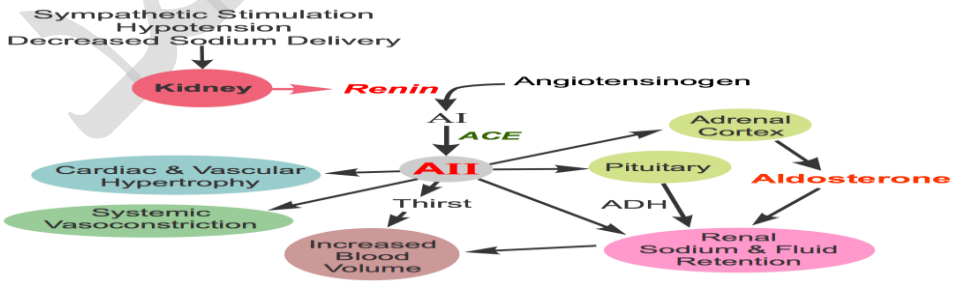
-زيادة افراز الألدوستيرون من قشر الكظر الذي يزيد بدوره من الاحتباس الصودي المائي

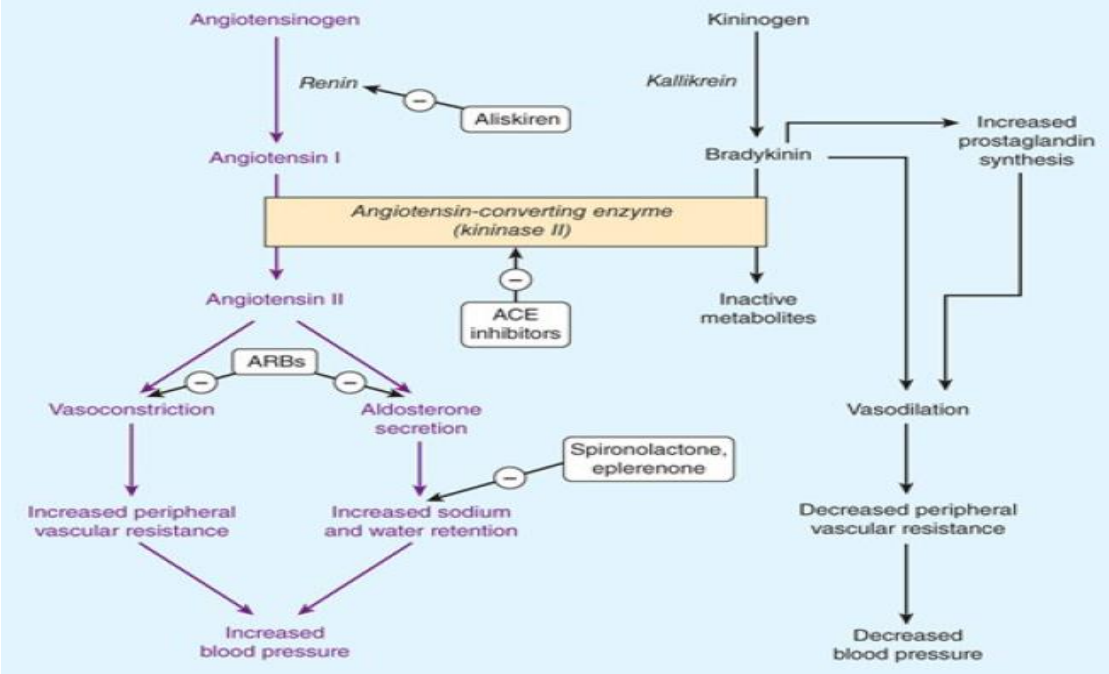
- كما يزيد الفازوبريسين وهو ADH (وهو مقبض وعائي)

-زيادة افراز الكاتيكول أمينات من لب الكظر

-يسبب فرط التنسج في الأوعية وخلايا العضلة القلبية: في حال زيادة تركيزه يسبب استماتة الخلايا القلبية لتحل محلها خلايا ليفية غير قادرة على التقلص وبالتالي تموت قلبي وكذلك تستبدل خلايا الشبكية بخلايا ليفية غير قادرة على الابصار وكذلك في الكلية حيث يتم تدمير الرشح الكبيبي وتحدث متلازمة النفرون

-للأنزيم المحول للأنجيوتنسين دور اخر في الجسم وهو تخريب البراديكينين أهم تأثيرات البراديكينين :التوسع الوعائي (عبر تحفيز تحرر NO والبروستاسيكلين) ولكن يسبب تراكم البراديكينين السعال الجاف والوذمات الوعائية كتأثيرات جانبية)





-أ- مثبطات الأنزيم المحول للانجيوتنسينACEIs

تنتهي جميعها باللاحقةpril

تحتوي مجموعة SH (الكابتوبريل) تحدث تأثيرات جانبية مناعية مثل حساسية واذية نقي العظم

لا تحوي مجموعة SH (اينالابريل ليزينوبريل فوزينوبريل وراميبريل)

الية العمل:

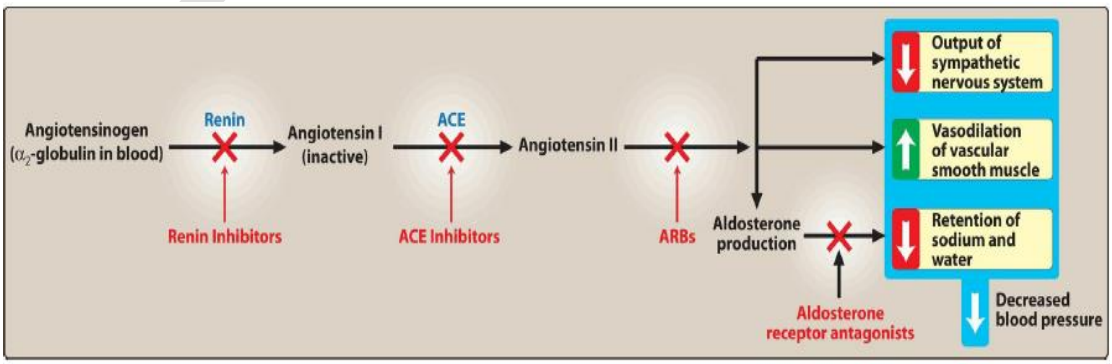
تثبيط انزيم ACE الذي يحول angiotensin I الىangiotensin II وبالتالي نقص مستويات الانجيوتنسين II

-كما انها تسمح بزيادة مستويات البراديكينين وبالتالي فهي توسع الأوعية عن طريقين :إنقاص الانجيوتنسين 2 وزيادة تركيز البراديكينين كما تزيد من أوكسيد النتريك والبروستاسكلين الموسعين الوعائيين

-توسع الاوعية بالية مباشرة غير مرتبطة بالية العمل التابعة لها وتقلل الحمل القبلي والبعدي

-تنقص مستوى الالدسترون كنتيجة لنقص الانجيوتنسين II وبالتالي نقص احتباس الصوديوم والماء.

-إنقاص الاستموات الخلوي



التأثيرات على الجهاز القلبي الوعائي:

تنقص مثبطات ACE ضغط الدم من خلال إنقاص المقاومة المحيطية بدون ان تسبب زيادة انعكاسية في نتاج القلب او سرعته أو قلوصيته. (مع ان كل الادوية التي تخفض الضغط تسبب تسرع قلبي انعكاسي ولكن التفسير لذلك:

– ان مثبطات الانزيم تثبط مستقبلات الضغط فلا تتحسس مستقبلات الضغط

–كما انها تنبه المبهم وهذا تابع لنظير الودي فلا يسمح بتسرع القلب

– كما انها تحدث توسع وعائي بتأثير مباشر على الاوردة والشرايين وبالتالي يتوزع الدم في الشرايين بسهولة فيقل عود الدم ويقل عود الدم الأذيني اليمين وبالتالي تثبيط منعكس (بين بردج منعكس اذيني) وبالتالي لا يحدث تسرع قلبي انعكاسي)

الاستعمالات العلاجية:

–اولا خفض ضغط الدم لدى كل من الشباب والبيض، ولكن عند مشاركتها مع المدرات تتساوى فعاليتها عند السود والبيض.

– علاج المرضى **ذوي المشاكل الكلوية المزمنة**، حيث تنقص **البيلة البروتينية** وتساعد في الحفاظ على الوظيفة الكلوية،

– مرضى السكري، فهي تعتبر من الخيارات المفضلة لدى مرضى الضغط السكريين. (نتيجة ارتفاع السكر فيحدث استماتة في الكلى ويدمر غشاء الكبيبة ليحدث تسريب سوائل مع بروتين وبالتالي بيلة بروتينية وموت خلايا واستبدالها بخلايا ليفية والمسؤول عن ذلك هو الانجيوتنسين ٢ لذلك يوصف مثبطات خميرة الانجيوتنسين)

–خفض الضغط لدى مرضى فشل القلب الاحتقاني لأنها تنقص كلا من الحمل القبلي والحمل البعدي مخففة من عبء العمل على القلب وحال الفشل القلبي يحدث cardiomyopathy أي تموت انسجة قلبية ولكن من مزايا مثبطات الانجيوتنسين ان يقلل التدهور في عضلة القلب

– في الاحتشاء القلبي (حيث يبدأ اعطائها بعد ٢٤ ساعة من الاحتشاء) في حالة الاحتشاء يحدث ثخانة الجدار القلبي لان المنطقة المتموتة يتم استبدالها بأنسجة ليفية تفرز كولاجين لتعويض الانسجة القلبية وبالتالي لا يمكن تقلصه وانما تمدد الانسجة وتشكل جيب وتزايد حجم الخلايا السليمة المحيطة بالخلايا التي تمت اذيتها لمحاولتها تعويض فشل القلب بتقلصها وبالنهاية تغير شكل القلب وأحد المسببين لهذه الظاهرة هو الانجيوتنسين٢ وبالتالي بحجب تشكله نحجب تغير شكل القلب ومنع حدوث الاستماتة، كما انها لا تسبب رد فعل انعكاسي فهي المفضلة في الاحتشاء القلبي

الحرائك الدوائية: جميعها عبارة عن **طلائع دوائية** تحتاج للاستقلاب الكبدي لتصبح بالشكل الفعال (ما عدا Captopril, Lisinopril لا تحتاج لهذا الاستقلاب لذلك توصف في حالات ضعف الكبد) ، جميعها تتوافر بشكل فموي ما عدا Enalapril Enalapril) اهم الادوية التي بحاجة استقلاب ليعمل) يمكن أن يعطى بشكل وريدي و *Fosinopril الوحيد الذي يطرح كلويا*

تأثيراتها الجانبية(☹ Captopril)

C سعلة cough وممكن تشنج قصبي بسبب تراكم البراديكينين التي تهيج القصبات والحل إيقاف الدواء ووصف حاجبات مستقبلات الانجيوتنسين كبديل ومضاد استطباب لمرضى الربو

A(angioedema) وذمة وعائية في الوجه والحنجرة وورم جفن العين واللسان وقد تهدد الحياة ولكن بنسبة 0.001-0.005 وخاصة النساء فوق عمر الستين عاما وسببها تراكم البراديكينين الموسع الوعائي وممكن لوجود مجموعة SH المسبب المناعي ولا تعالج بالكورتيزون او الهيستامين وانما إيقاف الدواء مباشرة ووصف حاجبات مستقبلات الانجيوتنسين

P(protenouria) في حال بيلة **بروتينية عالية القيمة** وهذا يدل على تعب الكلية والسبب ان إزالة الانجيوتنسين يرفع الحماية عن الوريد الصادر من الكلية وبالتالي اذية الكلية لذلك يجب مراقبة وظيفة الكلية وبزيادة مستويات الكرياتينين (٢.٦-٢) يتم إيقاف الدواء لأنها تدل على توسع الوعاء الدموي الكلوي الصادر وتدهور الكلية وان تم الاستمرار بالعلاج فيتضاعف اذى الكلية خلال ٤٨ ونستبدلها بحاجبات قنوات الكالسيوم (مضاد استطباب لمرضى القصور الكلوي)

T(taste changes) فقد حاسة التذوق ولكن ذلك مؤقت يزول مع إيقاف الدواء والسبب هو SH في الكابتوبريل وبالتالي نغيره من دواء من نفس العائلة وان استمرت الحالة نستبدلها بحاصرات مستقبلات الانجيوتنسين

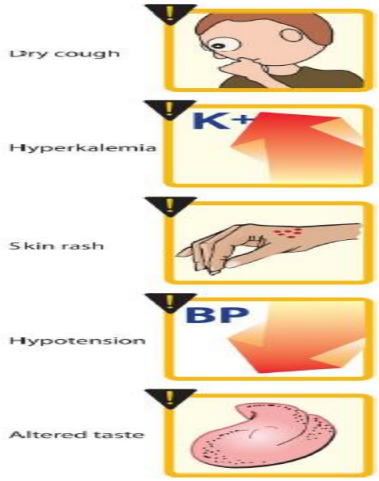
O(0rthostatic hypotensin هبوط ضغط انتصابي يختفي مع الوقت والأفضل إعطاء جرعة صغيرة بداية حتى يتعود الجسم على الدواء

P(pregnancy) (مضاد استطباب في حالة الحمل) لن يشكل جسم الحامل الانجيوتنسين ٢ وبالتالي لا ينبه مستقبلات AT2 الضروري لإحداث الاستماتة الخلوية في رئتي الجنين المكونة لفراغات الاسناخ الرئوية أي تصنف هذه الادوية كمشوه للأجنة وتعالج الحامل بالفا ميتيل دوبا وكخيار ثاني نيفيديبين وممكن حاجبات بيتا

R(rash) حساسية ناتجة عن مجموعة SH ونغير الدواء بدواء لا يحوي SH وان بقيت الحساسية بعد التغير نستخدم حاصرات مستقبلات الانجيوتنسين

I(increased potasium) (زيادة بوتاسيوم الدم وذلك ناتج عن تثبيط تشكل الالدسترون وهو الهرمون المسؤول عن التخلص من البوتاسيوم وبمنعه يزيد تركيز البوتاسيوم(٥-٣.٥ ملي مول) وبارتفاعه (٥.٥) عن هذه الحدود يخف إيقاف هذه المجموعة مضاد استطباب لمرضى ارتفاع البوتاسيوم ويجب مراقبة بوتاسيوم الدم ويمنع مشاركته مع الادوية الداعمة للبوتاسيوم او لمدرات الحافظة للبوتاسيوم.

L(leukoprmia) قلة البيض ناتج عن تثبيط نقي العظم ناتج عن SH ونغير الدواء بدواء لا يحوي SH وان بقيت تناقص البيض بعد التغير نستخدم حاصرات مستقبلات الانجيوتنسين مضاد استطباب في حالات تثبيط المناعة



ب- حاصرات مستقبلات الانجيوتنسين Angiotensin Receptor ARBs -Blockers :

تنتهي باللاحقة sartan واختصارها هو ARBS

والدواء النموذجي هو اللوسارتان وتتضمن فالسارتان وكانديسارتان وتلميسارتان

الية التأثير: وهي تحصر المستقبل AT1 وبالتالي أفضل من ACEIs

- وتحسن أكبر في ضغط الدم نتيجة تأزر حجب مستقبلات AT1 المسببة للتقبض الوعائي وتنبيه مستقبلات AT2 المسببة للتوسع الوعائي

-كما لوحظ تحول الانجيوتنسين١ الى انجيوتنسين٢ بأنزيمات أخرى غير الانزيم المحول للأنجيوتنسين مثل الكاثبسين وبالتالي استخدام ACEIs لا يكون قطعيا لوجود انزيمات أخرى تحول الانجيوتنسين١ الى ٢

-لا تسبب زيادة في البراديكينين وبالتالي لا نلاحظ حدوث السعال الجاف أو الوذمة الوعائية (تأثيرات البراديكينين)

-لكنها تمنع ارتباط الانجيوتنسين 2 بمستقبلاته أي تثبط الألدوستيرون وتنقص من احتباس الصوديوم والماء وتنقص حجم الدم وتنقص المقاومة المحيطية.

<u>الاستعمال</u>: مفيدة ك ACEIs عند ارتفاع الضغط المصاحب مرضى المشاكل الكلوية والقصور القلبي والسكريين

<u>تأثيراتها الجانبية</u>: أيضا مشابهة لل ACEIs باستثناء السعال الجاف والوذمة الوعائية (تأثيرات البراديكينين)

أيضا يمنع اعطاءها للحوامل ولا تجوز المشاركة بين دواعين أحدهما من ARBs والآخر من ACEIs بسبب التشابه في آلية التأثير والتأثيرات الجانبية

ج- مثبطات الرينين Aliskiren

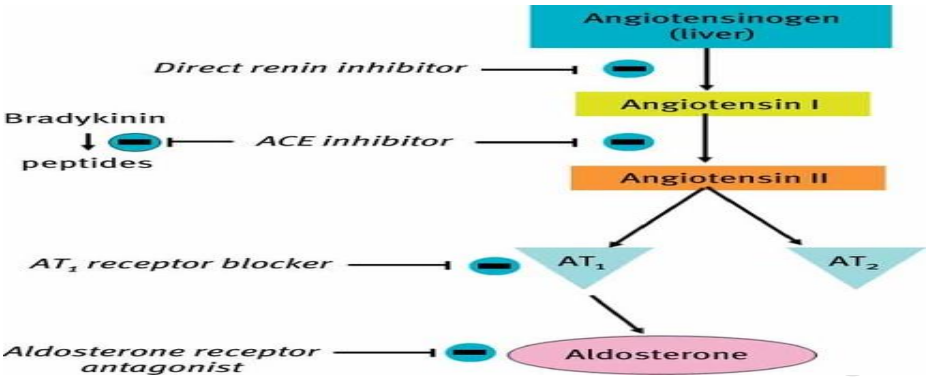
الاليسكيرين *aliskiren* وهو مثبط انتقائي للرينين وبالتالي فإن عملها مشابه للمجموعتين السابقتين ولا تجوز المشاركة بينهما ومن الممكن مشاركته مع خافضات الضغط الاخرى كالمدرات وحاصرات قنوات الكالسيوم.

الاثار الجانبية: الاسهال والسعال والوذمة الوعائية ولكن بدرجة اقل من ACEI ويحدث فرط البوتاسيوم بشكل أكثر شيوعا عند المرضى الذين يتناولون الاليسيكرين مع الفالسارتان

لدى مشاركته مع الفالسارتان يكون انخفاض الضغط أكثر مما تفعله الجرعة العظمى من كل منهما على حدا

لا تعطى للحوامل

ملاحظة: (ABC) الفا ميتيل دوبا وB حاجبات بيتا وC الكلونيدين تثبط تشكيل الرينين كأثر جانبي(نتيجة تثبيط الفعالية الودية المركزية)



رابعا– حاصرات أقنية الكالسيوم(CCBs) Calcium Channels Blockers (جميعها تستخدم لعلاج الذبحة)

١–Verapamil (Diphenylalkylamines) (نفس استخدام حاجبات بيتا وفي الحالات التي لا يمكن استخدام حاجبات بيتا كمرضى الربو والسكري او امراض وعائية محيطية)

يتميز بألفة عالية لأقنية الكالسيوم القلبية أكثر من الوعائية فهو ينقص القلوصية القلبية والنقل الأذيني البطيني AV conduction

الاستخدام:

– **الذبحة الصدرية الكلاسيكية** (وجود تصلب عصيدي وليس تشنج وعائي) لكونه ينقص المتطلب القلبي من الأوكسجين بإنقاص الجهد القلبي. وتقلل فرصة التموت الخلوي وبالتالي منع فرصة تحول الذبحة لاحتشاء – وتطويل زمن الارتخاء لزيادة تروية القلب –وموسع للأوعية الإكليلية –ومثبط تكدس الصفيحات المسبب للذبحة

–**التسرع القلبي الأذيني**: الفيراباميل يقلل التوصيل ويثبط العقدة الجيبية الأذينية بتثبيط قنوات الكالسيوم

اعتلال عضلة قلبية ضخامي انسدادي HOCM (hypertrophic obstructive cardiaomyopathy):

ثخانة زائدة في الحاجز البطني مع تضيق الابهر الذي يحاول تفريغ البطين الايسر من الدم وبزيادة قلوصية القلب نزيد اذيته (ممنوع الديجيتال والادرينالين والنيفيدبين) ومن الممكن استخدام حاجبات بيتا والفيراباميل لتخفف التقلص القلبي وبالارتخاء يأخذ الدم الوقت الكافي ليتم تفريغه في الابهر

– صداع الشقيقة.

مضادات الاستطباب:

– قصور القلب الاحتقاني او الحصار الأذيني البطيني (وتباطؤ قلبي) وذلك نظرا لتأثيراته السلبية على التقلص وسرعة النقل داخل عضلة القلب. ولا يعطى مع **الديجيتال وحاجبات بيتا** لان جميعها تحدث تباطؤ قلبي

– التسرع البطيني (وصف فيراباميل في اضطراب النظم **البطيني** يسبب انخفاض ضغط شديد وموت).

– متلازمة باركنسون وولف (طرق توصيل إضافية وشاذة بين الاذين والبطين وبالتالي تنتقل الإشارة من الاذين للبطين وتعود للأذين بالاتجاه الطبيعي او التوصيل الإضافي) ولا يعطى الفيراباميل لأنه يقلل التوصيل الطبيعي وبالتالي يزداد التوصيل الإضافي (كذلك لا يستخدم حاجبات بيتا والأدينوزين والديجيتال لأنها تقلل من التوصيل الطبيعي فيزداد التوصيل الشاذ) وتزيد سرعة القلب وفي هذه الحالة يجب كي بالليزر او استخدام الأميوداورون الذي يقلل التوصيل بالطرق الطبيعية والاضافية

2- **Dihydropyridin: (dipine)** (*clevidipine*, nicardipine في ارتفاع الضغط الاسعافي)

النيفيدبين هو جيل اول أما الجيل الثاني فهي: الاملودبين والفيلودبين والإسرادبين والنيكاردبين والنيموديبين.

(amlodipine, felodipine, isradipine, nifedipine, nisoldipine *clevidipine* nicardipine,

– انتقائية لأقنية الكالسيوم الوعائية أكثر من القلبية وبالتالي تأثيرها الرئيسي هو كموسع وعائي أكثر من التأثير القلبي وبالتالي التأثيرات الجانبية تتجلى بحدوث تسرع للقلب أو زيادة نتاج القلبي نتيجة رد الفعل الانعكاسي الناتج عن انخفاض الضغط الشديد

توسع كل من الشرايين المحيطية والشرايين التاجية coronary arteries **ولا توسع الأوردة.**

الاستخدام:

١–في كافة امراض الاقفارية **الوعائية** مثل رينو (مثل حاجبات الفا)

٢–ارتفاع الضغط الحملي كخيار بعد الميتيل دوبا بسبب أمانه للحامل وكذلك للحامل المهددة بالإجهاض فإن حاجبات قنوات الكالسيوم تساعد في الحفاض على الجنين (مثل منبهات بيتا٢ مثل الريتوردين)

٣–نزيف الطبقة الخارجية من الدماغ: في حال النزف يحدث تقلص وعائي تلقائي للأوعية الدموية الدماغية الداخلية وبالتالي ممكن مشاكل عصبية كثيرة ويوصف حاجبات الكالسيوم لمنع التقبض الوعائي الدماغي وخاصة نيموديبين لأنه يعبر الحاجز الدموي الدماغي أكثر من غيره

٤– لقلب:

–الذبحة المتنوعة **Prinzmetal angina**: هذه الذبحة ناتجة عن تشنج وليس انسداد وعائي (حالة الذبحة الكلاسيكية)

–**امراض القلب الاقفارية:** الخيار الثاني بعد الفيراباميل بشرط ضبط الجرعة التي لا تخفض الضغط بشكل كبير لكيلا يحدث تسرع قلبي انعكاسي او اعطائه بشكل مديد التحرر

مضادات الاستطباب:

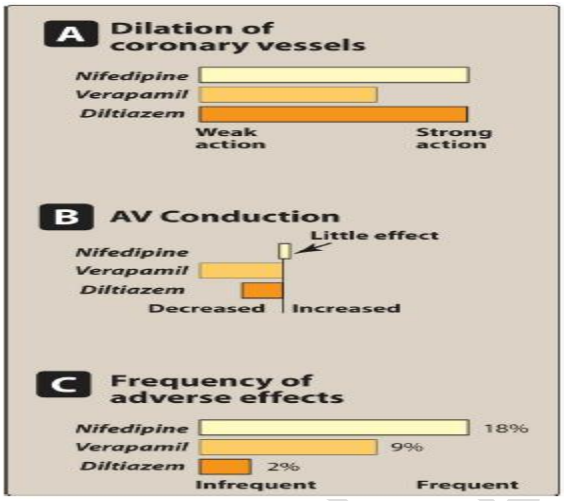
–**لا يستخدم في التسرع القلبي**: لا يستخدم لأنه لا يملك تأثير على التوصيل القلبي الأذيني البطيني كما انه يسرع القلب انعكاسيا وبالتالي تزيد الحالة سوء

–**لا يستخدم فيHOCM** : لأنه يسبب تسرع قلبي مؤذي في هذه الحالة

– **الذبحة غير المستقرة**: (كانت ذبحة كلاسيكية ولكن جزء من الاوعية تسلخت وأغلقت الوعاء جزئيا يتألم المريض مع جهد قليل والم مفاجئ)

التداخلات: لا يتداخل الأملودبين مع الادوية القلبية الوعائية كالديجوكسين والوارفارين التي غالبا ما تشارك مع حاصرات الكالسيوم.

3-Diltiazem (Benzothiazepines) الحاجبات اللاانتقائية التي تحجب قنوات الكالسيوم L القلبية والوعائية



تأثيره وسط ما بين الأدوية السابقة

يوسع الشرايين الاكليلية وينقص من القلوصية القلبية (أقل من الفيراباميل)

يمنع استعمال كل من الفيراباميل والديلتيازيم في قصور القلب الاحتقاني لأن لهما تأثير سلبي على القلوصية القلبيةnegative inotropic effect

الحرائك الدوائية: تمتلك اغلبها عمر نصفي قصير ٣-٨ ساعات بعد اعطاءه الجرعة الفموية لذلك يتم تكرارها ٣ مرات يوميا. ولكن تم التغلب على ذلك بتحضير أشكال صيدلانية مديدة التحرر مما يزيد من مطاوعة المريض.

فقط الأملودبين عمره النصفي طويل

التأثيرات الجانبية: -الدوخة والصداع فهي ناتجة عن هبوط ضغط الدم.

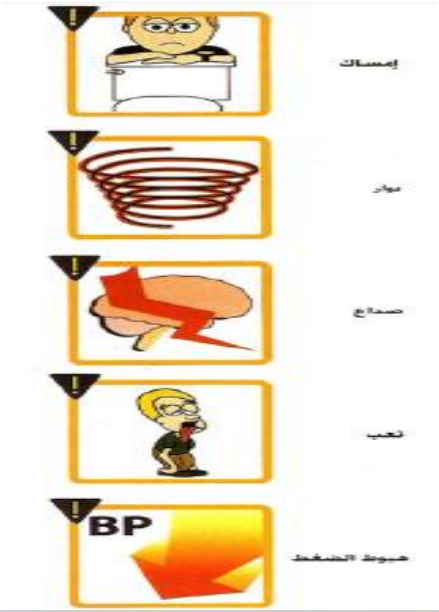
-التعب من انخفاض ضربات القلب

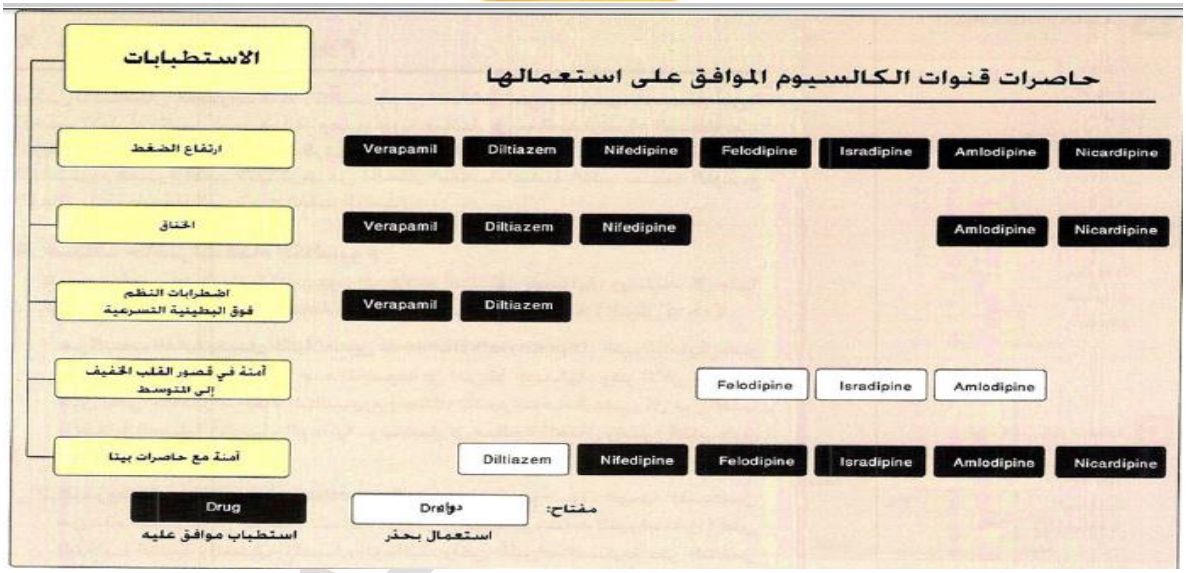
-احتباس بولي (كافة خافضات الضغط تسبب احتباس صودي مائي) وواضحة أكثر مع النيفيدبين لأنه موسع وعائي أكثر

-يسبب تسرع قلبي انعكاسي

ورم لثة نتيجة التوسع الوعائي

يسبب الامساك نتيجة تقليل الحركية المعوية بسبب نقص الكالسيوم





-خامسا- حاصرات مستقبلات الفا1 α 1 receptor blockers

تنتهي باللاحقة azosin وهي البرازوسين prazocine والتيرازوسين terazocine والدوكسازوسين doxazocine

وهي انتقائية ل الفا١

الية التأثير: حجب مستقبلات الفا المتواجدة في بطانة الاوعية الدموية وحجب الفعالية الودية وبالتالي توسع وعائي

الافعال: تخفض الضغط الدموي عبر احداثها نقصانا في المقاومة الوعائية المحيطية فهي توسع كل من الشرايين والاوردة وتأثيراتها ضعيفة على الكلية والقلب لذلك لا تحدث تسرع قلبي مديد ولكن يحدث احتباس للماء والملح.

أهم تأثيراتها الجانبية: هي تسرع القلب الانعكاسي وهبوط الضغط الانتصابي احتباس للماء والملح.

كما قد يزداد معدل قصور القلب الاحتقاني عند استخدام الدوكسازوسين (نظرا لان فرط ضغط الدم المزمن يؤثر على قدرة البطين الايسر على الانبساط فأن الضغط الانبساطي يزداد مع الاحتباس الصودي الناتج عن الدوكسازوسين)

Tamsulosinهو حاصر انتقائي لمستقبلات الفا 1 ولكنه لا يستعمل كخافض للضغط لأن له انتقائية عالية للبروستات والمثانة فهو يرخي العضلات الملساء في البروستات والعضلات المعصرة للإحليل ويستعمل في حالات فرط تنسج البروستات الحميد

سادسا- محاكيات الودي المركزية التأثير :مقلدات$\alpha 2$

آلية العمل: منبهات للمستقبلات$\alpha ٢$ وبالتالي تنقص تحرر النورأدرينالين مما يؤدي الى نقصان المقاومة الوعائية وبالتالي انخفاض الضغط الشرياني. كان لها أهمية كبيرة سابقا كخافضات للضغط ولكنها حاليا لا تستعمل الا نادرا في حال فشل المعالجات الاخرى والتأثير الجانبي الأشيع لهما هو التركين

١- **الكلونيدين *Clonidine***: منبه لمستقبلات $\alpha ٢$ وخافض لضغط الدم ولكن يسبب سحبه ارتفاع ضغط ارتدادي لذلك يجب سحبه تدريجيا (بالسحب نستخدم الفينتولامين واللابيتولول)

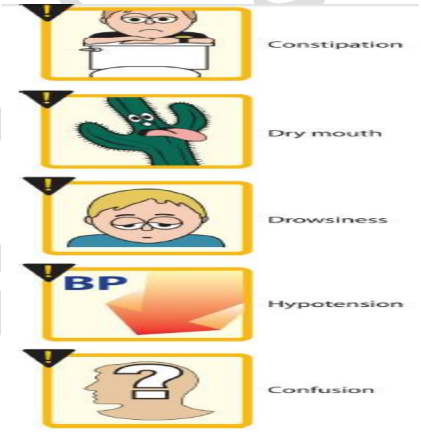
-لا ينقص الجريان الكلوي او الرشح الكبيبي لذلك يوصف بارتفاع الضغط المصاحب لأمراض كلوية.

-يسبب الكلونيدين انخفاضا في معدل ضربات القلب والنتاج القلبي أكبر مما يسببه الميتيل دوبا

-لا يعطى الكلونيدين بالمشاركة مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات TCAتحجب تأثيره الخافض للضغط

الحركية: يمتص جيدا فمويا ويطرح كلويا ويتوافر ك لصاقات

الاثار الجانبية: يسبب تركين وجفاف فم وامساك (تنبيه مستقبلات $\alpha ٢$ يثبط الاستجابة الإفرازية التي تثار من خلال المسكارين والمادة P ومنبهات $\alpha 1$)



الميتيل دوبا Methyldopa: يعتبر الميتيل دوبا طليعة دواء، يتحول في الجسم الى مستقلب فعال هو α- methylnorepinephrine (بديل عن النورأدرينالين) ويختزن بدلا منه في الحويصلات ويتحرر عند تنبيه العصبونات) لينقص من التدفق الأدرينيرجي من الجهاز العصبي ويؤدي ذلك لنقص المقاومة الوعائية المحيطية وبالتالي نقص ضغط الدم واغلب الدراسات لا تعزى الفعل الخافض للضغط لهذا المستقلب وانما نتيجة تنبيه الميتيل دوبا لالفا٢.

وهو لا ينقص نتاج القلب او جريان الدم الى الاعضاء الحيوية. وبالتالي هو مفيد لدى المصابين بقصور كلوي لأنه لا ينقص تدفق الدم للكلية.- احد اهم فوائد الميتيل دوبا انه ينقص المقاومة الوعائية الكلوية

اثاره الجانبية التركين والنعاس

-الميتيل دوبا آمن للحوامل (هذا هو تقريبا الاستعمال الوحيد له حاليا)

-ثامنا- الموسعات الوعائيةVasodilators

بتوسيع الشرايين الدموية يقل الحمل البعدي وبتوسيع الاوردة يقل العود الوريدي ويقل الحمل القبلي وبالتالي يمكن تقسيم الموسعات:

الموسعات الشريانية (النيفيدبين وعائلته وهيدرالازين ومينوكسيدين وديازوكسيد)

الموسعات الوريدية (النترات)

الموسعات المختلطة وريدية وشريانية (ACEi وبرازوسين ونتروبروسيد الصوديوم بالتالي مفيدة في فشل القلبي الحاد)

يترافق انخفاض الضغط الناتج من استخدام هذه الادوية:

منعكس تسرع قلبي يجب وصف حاجبات بيتا معها

منعكس كلوي ينتج عنه احتباس صودي مائي ولذلك يوصف مع مدرات.

ويستعمل الهيدرالازين والمينوكسيديل للعلاج طويل الأمد، وبعضها الآخر ممكن أن يستعمل وريديا في الاسعافية مثل نتروبروسيد الصوديوم، ديازوكسيد، وفينول دوبام

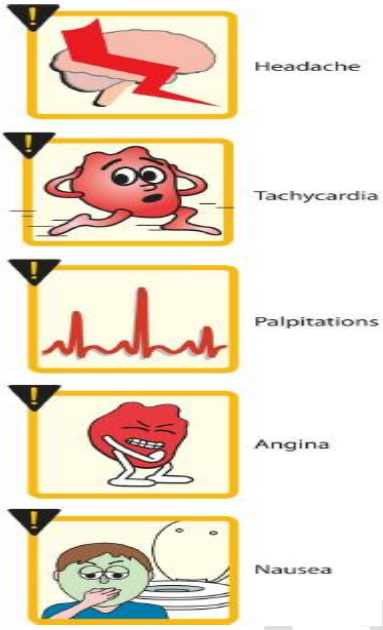
هيدرالازين Hydralazine: موسع شرياني قوي (يقلل الحمل البعدي) لذلك يفضل مشاركتها مع النترات في الفشل القلبي

آلية التأثير: فتح قنوات البوتاسيوم في أغشية العضلات الملساء فتزداد نفوذية شوارد البوتاسيوم وفرط استقطاب يؤدي الى تثبيت stabilize الغشاء أثناء فترة كمون الراحة وتثبيط تحرر الكالسيوم وبالتالي عدم حدوث التقلص العضلي

الاستعمال: يسبب تسرع قلب انعكاسي واحتباس صودي مائي بزيادة الرينين لذلك يقتصر استعماله على حالتين هما ارتفاع ضغط رئوي وارتفاع ضغط حملي (الخيار الاول الفا ميتيل دوبا وثانيا النيفيدبين وثالثا حاجبات بيتا ورابعا الهيدرالازين)

اثار جانبية: الآثار الجانبية الأكثر شيوعا للهيدرالازين هي الصداع والغثيان وفقدان الشهية والخفقان والتعرق والاحمرار. في المرضى الذين يعانون من مرض نقص تروية القلب، قد يؤدي عدم انتظام دقات القلب المنعكس والتحفيز الودي إلى إثارة الذبحة الصدرية أو عدم انتظام ضربات القلب الإقفاري.

الذئبة الحمراء (التهابي مزمن ويصيب اعضاء متعددة ويتظاهر باحمرار الفراشة على الوجنتين) ويكون جسم المريض اضداد ذاتيه وجد ان الهيدرالازين والايزونيازيد (لعلاج السل) (تستقلب هذه الادوية بالأسئلة في الكبد) يحرض تكون هذه الاضداد عند ١٥٪ من المرضى)



ديازوكسيد*Diazoxide* : الية العمل: فتح قنوات البوتاسيوم ليخرج خارج الخلية وبالتالي فرط استقطاب وارتخاء

مينوكسيديلMinoxidil : موسع شرياني أيضا بآلية مشابهة للديازوكسيد ولكنه أكثر فعالية
خافض ضغط ولكن تسرع القلب الانعكاسي والاحتباس الصودي المائي قلل من استخدامه كخافض ضغط
ولذلك اقتصر استعماله موضعيا لعلاج تساقط الشعر عند الرجال ووجد ان الية نمو الشعر انه يتحول لمستقلب فعال يحرض نمو الشعر لذلك يصنف كطليعة دواء في حال نمو الشعر اما فرضية أنه يوسع الشعيرات الدموية فيزيد من تروية بصلات الشعر ويزيد من نموه (غير منطقية لان كل الموسعات توسع الاوعية ولكن لا تزيد نمو الشعر)
يجب استبدال الهيدرالازين بالمينوكسيديل عندما تكون الجرعة العظمى من الهيدرالازين غير فعالة او لدى مرضى القصور الكلوي وارتفاع الضغط الشديد الذي لا يستجيب للهيدرالازين

نتروبروسيد الصوديوم SODIUM NITROPRUSSIDE: من تسميته يحوي نتريك اوكسيد وسيانيد وحمض النتريك يزيد من تكوين CGMP او بتأثير مباشر وبالتالي توسع وعائي في كل العضلات الملساء **أي موسع شرياني وريدي**
وسريع جدا في خفض ضغط الدم بالتسريب الوريدي ويختفي تأثيره بعد عشر دقائق من إيقاف التطبيق لذلك يستخدم في حالات الاسعافية لخفض الضغط
<u>الحرائك الدوائية:</u> يتم استقلابه بسرعة عن طريق التقاطه في خلايا الدم الحمراء مع إطلاق أكسيد النيتريك والسيانيد. يتم استقلاب السيانيد بدوره بواسطة إنزيم الميتوكوندريا، في وجود معط للكبريت، إلى الثيوسيانات الأقل سمية. يتم توزيع الثيوسيانات في السائل خارج الخلية ويتم التخلص منه ببطء عن طريق الكلى.
<u>الاثار الجانبية:</u> نتيجة لوجود السيانيد في تركيبه الكيميائي فقد نلاحظ سمية السيانيد وذلك بتطبيق الدواء بسرعة وبكمية كبيرة وخصوصا لمن لديهم قصور كلوي او كبدي لكون المرضى غير قادرين على التخلص من السيانيد

ويتراكم داخل الجسم وفي حال ظهور اعراض التسمم بالسيانيد بفقده وعيه بالتدريج وانخفاض وظائف الجسم ومنها الكلى وللعلاج مباشرة يعطى حقنة صوديوم تيوسلفات ليشكل معه معقد تيوسيانيد سهل التخلص منه من الكلى

يتخرب الدواء بالضوء لذلك يحافظ عليه عند الاعطاء بعبوة عاتمة

فينول دوبام Fenoldopam: من الكاتيكولامينات وهو منبه لمستقبلات الدوبامين D1 وبالتالي يسبب توسيع للشرايين، **وخاصة الشرايين الكلوية** وأيضا زيادة الاطراح البولي للصوديوم لذلك مفضل لحالات ارتفاع الضغط الاسعافية المترافقة مع ضعف كلوي

الحركية الدوائية: وبما انه يستقلب بسرعة وعمره النصفي قصير (حوالي 18 دقائق) لذلك **يعطى وريديا في** الحالات الاسعافية لارتفاع ضغط الدم (كخيار ثاني بعد النتروبروسيد) وفي حالات ارتفاع الضغط قبل العمل الجراحي

الاثار الجانبية: ويسبب كغيره من الموسعات الوعائية تسرع قلب انعكاسي وصداع وتوهج

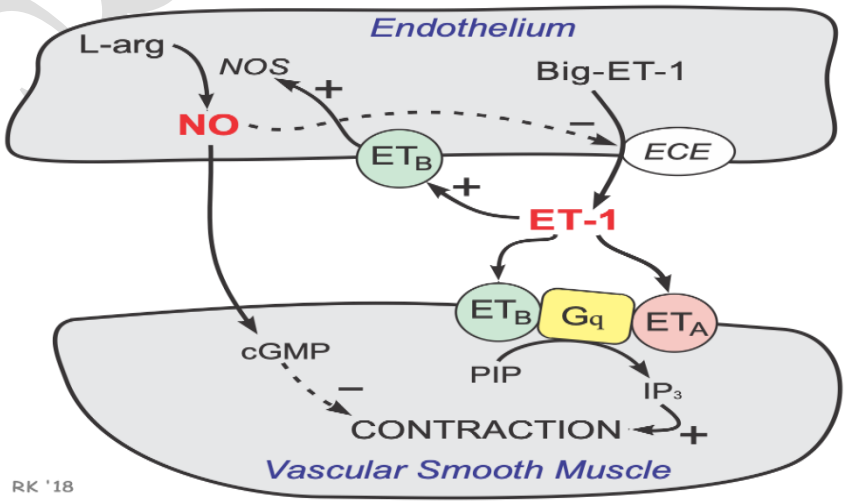
ولكنه يزيد من الضغط داخل العين لذا لا يعطى لمرضى الزرقglaucoma

تاسعا– حاصرات مستقبلات الاندوثيلين

الاندوثيلين له ٣ انواع اهمها ET1 وهي مهمة نتيجة ضبط محلي لضغط الدم حيث يحفز ET1 نوعين من المستقبلات (متواجدة بشكل كبير في الاوردة الرئوية) وهي ETA وهو نوع Gq وبالتالي تقلص وETb وهو موسع وعائي والغلبة لETA

ولذلك تم البحث عن حاصرات مستقبلات الاندوثيلين واهمها **bosentan** الذي يحصر كلا المستقبلان ETA وETb ونتيجة عدم الانتقائية تم البحث عن دواء انتقائي يحجب فقطETA وهو **ambresentan**

تستخدم هذه الأدوية في ارتفاع الضغط الرئوي وقد يعزى ذلك لارتفاع ET1 في الرئة الذي يسبب تقلص وعائي (وخيار ثاني حاصرات قنوات الكالسيوم وخيار ثالث السيلندافيل وخيار رابع البروستاغلاندين I2 والذي يدعى البروستاسكلين والهيدرالازين)



عاشرا– موسعات وعائية خاصة:

سيلدينافيل: موسع وعائي كبداية ومن ثم تم التخصص كموسع للأوعية الاكليلية ولكن تغير الاستخدام ليعالج ضعف الانتصاب لدى الذكور (يثبط السيلندافيل انزيم فوسفودي استراز ٥ مسؤول عن تحطيم cGMP وبالتالي يزداد بالجسم تركيز cGMP الموسعة الوعائية)

وأكثر مكان لتواجد فوسفودي استراز ٥ هو القضيب وبالتالي توسع وعائي وتحسن الانتصاب

لا يشارك مع النترات الذي له نفس الالية يزيد حمض النتريك الذي يزيد بدوره من cGMP لان كليهما يزيدان منcGMP وبالتالي انخفاض ضغط شديد ومن ثم تسرع قلبي انعكاسي وهو غير مرغوب وقد تكون مميتة وخاصة ان النترات تعطى لمرضى القلب

مبادئ عامة لعلاج ارتفاع الضغط

ارتفاع الضغط بشكل عام بدون ترافقه مع امراض أخرى

A (ACEi و ARBs) B (حاجبات بيتا) C (حاصرات قنوات الكالسيوم) D (مدرات)

–ان كان عمر المريض تحت ٥٥ سنة يعطى A(ACEi و ARBs)

–اما فوق ٥٥ الأفضل C (حاصرات قنوات الكالسيوم)

–ارتفاع ضغط مع امراض كلى (رينين هو سبب ارتفاع الضغط نعطيACEi ان لم يتجاوز الكرياتينين القيمة ٣ والا نستبدلها ب حاصرات قنوات الكالسيوم)

ارتفاع ضغط مع تقبض قصبي (حاصرات قنوات الكالسيوم لأنها ترخي القصبات أيضا) لا نستخدم حاجبات بيتا

ارتفاع ضغط مع سكري (يحدث لديهم ضعف كلية سكري ويحدث بيلة بروتينية لذلكACE) لا نستخدم حاجبات بيتا

ارتفاع ضغط مع بروستات نستخدم حاجبات الفا

امرأة في العقد الأوسط من العمر ومعها ارتفاع ضغط رئوي يوصف مثبطات مستقبلات الاندوثيلين

ارتفاع الضغط الاسعافي

هو ارتفاع الضغط الانقباضي فوق 110 ملم زئبقي والانبساطي فوق 180 اما ان ترافق مع حدوث تدهور في حالة عضو أو أكثر من أعضاء الجسم مثل وذمة دماغية او اذية كلوية

وهو يتطلب تدخل مباشر بالتسريب الوردي (وليس الحقن المباشر) لخفض مستويات الضغط الى stage 2 والذي يمكن السيطرة عليه بطرق أخرى (لا يمكن حقن مباشر لأنه نتيجة ارتفاع الضغط المرتفع يحدث تشنج في الاعضاء لحمايتها من انفجار الاوعية وعند خفض الضغط بسرعة لا يصل الدم الى الاعضاء المهمة التي حدث لها تشنج وبالتالي اذية هذه الاعضاء)

من المركبات التي يمكن استعمالها:

–حاصرات قنوات الكالسيوم الوعائية الاسعافية(*nicardipine* and *clevidipine*)

– موسعات وعائية مشتقة من أكسيد النتريكnitric oxide : نتروبروسيد الصوديوم او نتروغليسيرين

– ثانيا شادات المستقبلات الدوبامينية مثلFenoldopam

–ثالثا,Labitalol و Esmolol خاصيته الرئيسية أن فترة تأثيره سريعة والتخلص منه كذلك، ويعطى بشكل وريدي في الحالات الاسعافية الجراحية

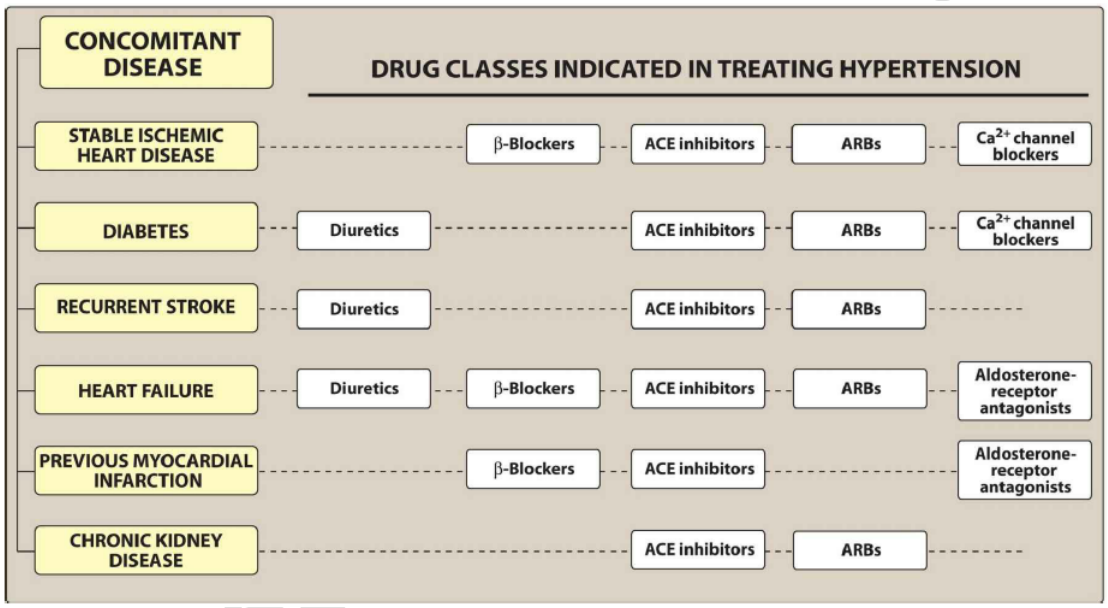
– Phentolamineحاصر الفا لا انتقائي، لا يستعمل لخفض الضغط الا في الحالات الاسعافية

– الموسع الوعائيHydralazine

لازيكس مدر وخاصة ان كانت وذمة جسمية او رئوية

ادوية أخرى ممكن استخدامها ويفضل الابتعاد عنه النيفيدبين لأنه يخفض الضغط فجأة

يجب على مريض الضغط الحذر عند تناول أدوية رافعة للضغط مثل مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية NSAIDs وحتى من هذه المضادات للالتهاب هناك أدوية ترفع الضغط أكثر من غيرها مثل الاندوميتاسين رافع شديد للضغط أما الايبوبروفين والديكلوفيناك تأثيرهما الرافع للضغط أقل



د. هناء الأحمد

الذبحة الصدرية

تتوافر تغذية العضلة القلبية من خلال الشرايين الاكليلية (التاجية coronary arteries) وتمتاز التروية الاكليلية عن تروية باقي أعضاء الجسم أنها ليست مستمرة وثابتة، حيث يكاد ينعدم جريان الدم في الشريان الاكليلي الايسر في طور الانقباض بينما يصل لحده الأعظمي في طور الانبساط.

وفي الذبحة تحدث انسدادات جزئية أو كلية في الشرايين الاكليلية تسبب نقصانا في تروية العضلة القلبية وينتج عن ذلك عدم كفاية الجريان الدموي التاجي في تأمين حاجة العضلة القلبية من الاوكسجين حيث يحدث خلل في التوازن بين الاوكسجين الواجب توافره في العضلة القلبية demand والأوكسجين الوارد للعضلة القلبيةsupply وقد تتطور هذه الحالة الى الاحتشاء.

اعراض الذبحة: الم صدري ضاغط شديد ومفاجئ ينتشر الى العنق (لذلك يدعى ذبحة) والفك والظهر والذراعين

أسباب نقصان التروية الاكليلية:

1-تصلب عصيدي في الشريان الاكليلي: هو تضيق في فوهة مجرى الدم ناجم عن تراكم البروتينات الشحمية وخاصة LDL على الطبقة الوسطى العضلية مما يؤدي الى نقصان الوارد الدموي في الشريان الاكليلي

2-تشنج اكليلي: ان تشنجات العضلات الملساء الوعائية للشرايين الاكليلية يمكن أيضا أن يعيق جريان الدم الى القلب

3-خثرة: خثرة كانت تمشي في الدم وعند وصولها للشرايين الاكليلية تسدها (على اعتبار أن الشرايين الاكليلية هي من الشرايين الصغيرة في الجسم)

أنماط الذبحة الصدرية:

1-الذبحة الصدرية المستقرة أو المحرضة بالجهد او الكلاسيكية

stable angina, effort induced angina, classic or typical angina

تعتبر أكثر أنماط الذبحة شيوعا لذلك تدعى الخناق الصدري النموذجي وهي الأقل خطورة تتحرض بالجهد وتتميز بحدوث ألم عاصر ثقيل حارق أو عاصر في منطقة الصدر لا يدوم طويل

السبب: حدوث انسداد جزئي في الشرايين الاكليلية بسبب التصلب العصيدي التاجي (ترسب الكولسترول داخل الاوعية الدموية وبالتالي تقل التغذية الدموية) حيث يصبح القلب أكثر عرضة للذبحة كلما زادت حاجته للأوكسجين ولذلك تحدث النوبة فقط أثناء الجهد حيث تزداد حاجة العضلة القلبية للأوكسجين ولن تستطيع الشرايين الاكليلية الفاقدة للمرونة أن تتوسع

العلاج :يجب أولا اراحة المريض كونها **محرضة بالجهد** وثم يجب اعطاءه نتروغليسيرين تحت اللسان.

2-الذبحة الصدرية الغير مستقرةunstable angina

هي حالة تقع ما بين الذبحة المستقرة والاحتشاء، وتحدث الالام الصدرية بتواتر أشد حدة وأكثر تواترا، ويمكن أن تتحرض مع جهد قليل وحتى أثناء الراحة

السبب :خثرة ناتجة عن انفصال العصيدة التي كانت متشكلة لتعمل على اغلاق جزئي للوعاء الاكليلي وليس تصلب عصيدي (وسميت غير مستقرة لان الخثرة غير مستقرة كما في الذبحة المستقرة وانما قد تسد كامل الوعاء الاكليلي وعندها نصل لحالة الاحتشاء القلبي الغير عكوسه)

العلاج :تعتبر أكثر أنواع الذبحة خطورة، **لا يمكن علاجها بالراحة أو النتروغليسيرين** وانما تحتاج الى قبول المريض في المشفى وتلقي علاجا هجوميا فعال لمنع تطور المرض الى احتشاء عضلة القلب ومن ثم الوفاة.

3-الذبحة الصدرية المتنوعة، الناجمة عن التشنج الوعائي

Prinzmetal angina, Variant angina, rest angina

هي نمط نوبي غير شائع من أنماط الذبحة وقد تحدث النوبات بشكل مفاجئ أثناء الراحة بالليل ولا تكون ذات علاقة مع الجهد الفيزيائي أو سرعة القلب او ضغط الدم.

السبب: تشنج الشريان الاكليلي الذي يعزى الى:

(قد يكون تعداد مستقبلات الفا أكثر تعداد من بيتا مع العلم انه في الحالة الطبيعية يكون تعصيب الاوعية الاكليلية هو ٢β والسبب انه عند تنبيه الودي وزيادة الجهد يتم تنبيه β2 وتوسع وعائي وزيادة تروية قلبية)

-زيادة في الترومبوكسان A2 يسبب تضيق وعائي

-او ان المريض يمتلك بطانة وعائية غير طبيعية لا تحوي مستقبلات M3 التي تسبب توسع وعائي

العلاج :يستجيب هذا النمط مباشرة لموسعات الأوعية التاجية كالنتروغليسيرين وحاصرات أقنية الكالسيوم(نيفيدبين) ملاحظة: لا يكون العلاج بحاجبات الفا نتيجة وجود عومل اخرى قد تسبب الذبحة المتنوعة

4-المتلازمة التاجية الحادةacute coronary syndrome

هي عبارة عن تطور للمرحلة الثانية (الذبحة الغير مستقرة) وبهذه الحالة تكون الخطورة كبيرة على المريض بسبب الانسداد الكلي بالشريان الاكليلي وبالتالي انقطاع التروية عن مكان معين في القلب وحدوث الاحتشاء. وبالتالي ظهور علامات الاحتشاء أي زيادة المعالم الحيوية مثل التروبونينات والكرياتين كيناز التي تظهر نتيجة التموت

المعالجة دوائية: (تم توجيه العلاج وكأنها ذبحة مستقرة لأنها الاكثر شيوعا):

أولا: خلال الهجمة: ان راجع المريض وهو بهجمة الم ومن المتوقع ان تكون ذبحة مستقرة: يعالج بالنترات قصيرة المدة مثل النتروغليسيرين و ٣٠٠ ملغ أسبيرين (يقلل فرصة دخول المريض للاحتشاء) وان استمر الألم لأكثر من ١٥ دقيقة فهذا يعني دخول المريض ذبحة غير مستقرة (قبول مشفى مباشرة)

ثانيا: بعد الهجمة (أي حكما الذبحة مستقرة وتعاود مرة أخرى في حالة الجهد)

-حاجبات بيتا (لتقليل الجهد القلبي)

-حاجبات قنوات الكالسيوم (لا يوصف النيفيدبين لأنه يحرض تسرع قلبي انعكاسي)

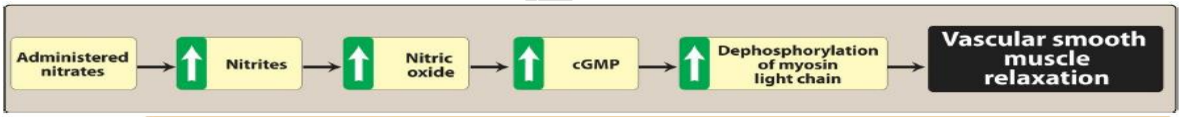
-النترات (لا يعطى قصير مدة التأثير مثل النتروغليسيرين الذي يعطى في الحالات الاسعافية وانما نعطي متوسط او طويل مدة التأثير)

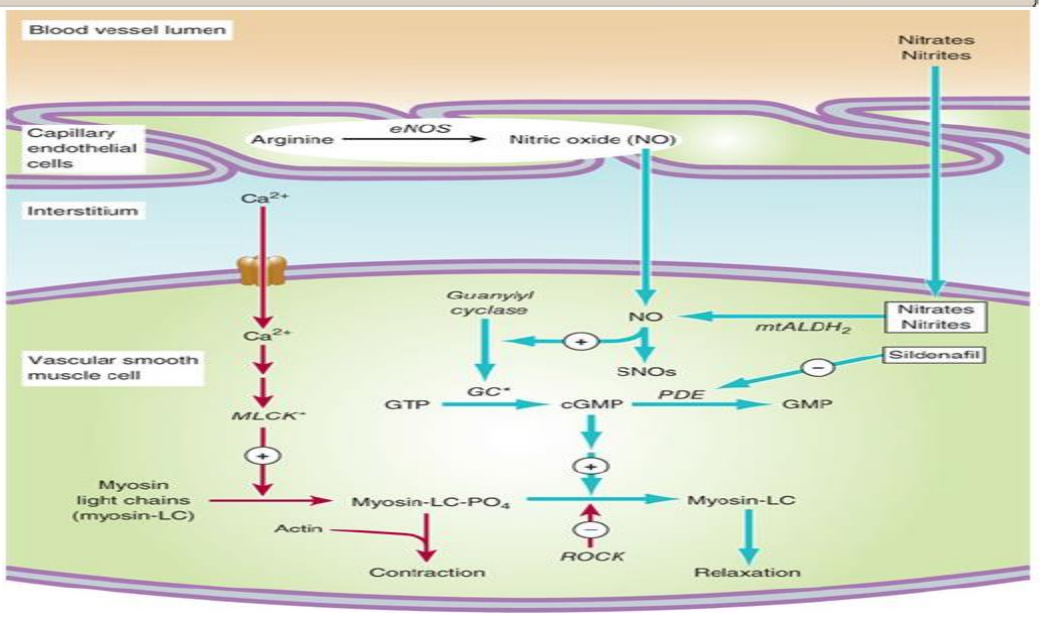
-حاجبات قنوات الصوديوم

β-BLOCKERS
Atenolol TENORMIN
Bisoprolol GENERIC ONLY
Metoprolol LOPRESSOR, TOPROL XL
Propranolol INDERAL, INNOPRAN XL
CALCIUM CHANNEL BLOCKERS (DIHYDROPYRIDINES)
Amlodipine NORVASC
Felodipine PLENDIL
Nifedipine ADALAT, PROCARDIA
CALCIUM CHANNEL BLOCKERS (NONDIHYDROPYRIDINE)
Diltiazem CARDIZEM, CARTIA, TIAZAC
Verapamil CALAN, VERELAN
NITRATES
Nitroglycerin MINITRAN, NITRO-DUR, NITROSTAT
Isosorbide dinitrate DILATRATE-SR, ISORDIL
Isosorbide mononitrate GENERIC ONLY
SODIUM CHANNEL BLOCKER
Ranolazine RANEXA

١- مركبات النترات العضوية

<u>آلية الفعل:</u> هي مركبات حاوية على النترات تتحول بتأثير أنزيم ميتوكوندريال الدهيد ديهيدروجيناز (MALDH) الى حمض النتريك وهو عامل البطاني الموسع للأوعية الذي يفعل الغوانيل سيكلاز وبالتالي يحرر c GMP وهذا يؤدي الى نزع فسفرة السلاسل الخفيفة من الميوزين وبالتالي الاسترخاء أي توسيع الأوعية (أي تحتاج لأنزيم لكي تتفعل) كما انها تزيد من تركيب البروستاغلاندين E2 و i2 وكلاهما موسع وعائي (بروستاغلانديات مفيدة)





انواع مركبات النترات

جميع هذه الادوية فعالة ولكنها تختلف في بدء فعلها وسرعة التخلص منها فمن اجل التخفيف لأعراض النوبة الخناقية المحرضة بالجهد او الكرب العاطفي فإن الدواء المختار هو النتروغليسيرين تحت اللسان

نتروغليسيرين Nitroglycerin

هو الدواء المفضل للتخفيف الفوري من نوبة الذبحة الصدرية التي عجلت بها التمارين الرياضية أو الإجهاد العاطفي او النفسي

-يعطى النتروغليسرين تحت اللسان على شكل حبة أو بخاخ ويبدأ تأثيره بعد دقيقة واحدة، وإذا أعطي النتروغليسيرين عن طريق الفم فهو قابل للامتصاص ولكنه سيتعرض لاستقلاب كبدي شديد لذا لا يحضر كأشكال فموية، ومن الممكن تحضيره على شكل لصاقات جلدية وبذلك نتجنب المرور الكبدي الأول كما انها تعطي خاصية التحرر المديد وبالتالي استمرارية أطول والتي قد تصل الى 12 ساعة، ويكون بدء التأثير بعد 35 دقيقة

2-ايزوسوربيد دي نترات Isosorbide dinitrate

لا يعاني من مشكلة الاستقلاب الكبدي الأول مثل النتروغليسيرين لذلك يحضر بأشكال فموية يبدأ تأثيرها بعد حوالي نصف ساعة ويمتد الى 8 ساعات تقريبا، ويحضر أيضا تحت اللسان فيؤثر بعد 15 دقائق ويمتد لساعة يخضع ثنائي نترات الأيزوسوربيد الفموي لنزع النترات ليتحول الى جزيئين من أحادي النترات، وكلاهما يمتلك نشاطا مضادا للذبحة الصدرية.

3-ايزوسوربيد مونونترات Isosorbide mononitrate

لا يعاني من الاستقلاب الكبدي الأول لذا يعطى فمويا فيبدأ التأثير بعد حوالي 35 دقيقة ويستمر ١٢-٢٤ ساعة.

الحرائك الدوائية:

كما لاحظنا تختلف النترات في بداية عملها ويختلف بداية العمل من ١ دقيقة للنيتروغليسرين إلى ٣٠ دقيقة لأحادي نترات الأيزوسوربيد. ويدين أحادي نترات الأيزوسوربيد بتحسن التوافر البيولوجي ومدة العمل الطويلة لاستقراره ضد الاستقلاب الكبدي.

الاستخدامات العلاجية: ارتخاء كل العضلات الملساء نتيجة زيادة c GMP

١-يوصف لمريض الذبحة الصدرية الكلاسيكية للأسباب التالية:

-توسع الاوردة بشكل أكبر من الشرايين وبالتالي يتراكم الدواء في الاوعية ويقل الحمل القبلي ويقل الوارد الدموي ويخفف الحمل على القلب بألية اوكسيد النتريك وتوسع الاوعية نتيجة افراز البروستاغلاندين E2 و i2

-يوسع الاوعية الاكليلية وبالتالي تحسين التروية الدموية القلبية

-تحسين اعادة توزع الدم في الاوعية لأنها توسع الاوعية المصابة بشكل أكبر من باقي الاوعية

٢- للذبحة المتغيرة:

–كما تفيد المرضى الذين يعانون من الذبحة الصدرية المتغيرة عن طريق استرخاء العضلات الملساء للشرايين التاجية وتخفيف تشنج الشريان التاجي.

٣- الذبحة غير المستقرة:

– تمارس النترات آثارها المفيدة عن طريق توسيع الشرايين التاجية وعن طريق تقليل الطلب على الأكسجين في عضلة القلب في وقت واحد.

–كما يقلل النتروغليسرين من تجمع الصفيحات الدموية وهو مهم في الذبحة غير المستقرة.

٤- الاحتشاء الحاد: يوصف النترات لتحديد المنطقة المتموتة (منع توسع منطقة الاحتشاء)

٥-قصور قلبي احتقاني حاد (فشل قلبي): لا يستطيع القلب ضخ الدم والسبب ان كمية الدم الواردة من الاوردة بكمية كبيرة او توجد مقاومة شريانية تالية فلا يستطيع القلب ضخ كامل كمية الدم لذلك يتم البحث عن دواء (نترات) يسبب توسع اوردة (يقلل الحمل القبلي) وبالتالي يخف العبء على القلب

٦-وذمة رئوية حادة: وهي حالة تالية لحالة الفشل القلبي الحاد نتيجة تراكم السوائل في الرئة ويتم تناول النترات تحت اللسان التي تسبب نقص الحمل القبلي على القلب فيتحسن عمل القلب الذي يصرف الدم من الرئة فتختفي الوذمة من الرئتين

٧-سمية الحادة للسيانيد: بزيادة النترات يتحول كم كبير الى نتريك أوكسيد الذي هو جذر حر يؤكسد الهيموغلوبين الدموي ليعطي ميتهيموغلوبين

في حال التسمم بالسيانيد يتحد مع الهيموغلوبين ويسبب حالة تدعى سيانوسيز ولكن السيانيد يفضل الميتهيموغلوبين (الهيموغلوبين الناتج عن الاكسدة بأكسيد النتريك) لذلك في حال التسمم بالسيانيد يتم إعطاء نترات الصوديوم نترات بجرعات عالية (ليحول جزء من الهيموغلوبين الى ميتهيموغلوبين ليتحد مع السيانيد ليشكل مركب سيانوميتهيموغلوبين cyanomethemoglobin ومن ثم يعطى صوديوم تيوسلفات يتحد مع السيانيد المتواجد في السيانوميتهيموغلوبين ويحولها تيوسيانيد تطرح بسهولة في الكلية)

<u>التأثيرات الجانبية</u>:

الصداع النابض هو التأثير الجانبي الأشيع نتيجة توسع اوعية الدماغ (يتناول مسكن للصداع ولا يتم ايقاف الدواء)

توهج واحمرار في الوجه (نتيجة التوسع الوعائي للأوعية في الوجه نتيجة قرب التطبيق تحت اللسان من اوعية الوجه)

ولا تمتلك أي تأثير على العضلة القلبية واي تأثير قلبي قد يكون انعكاسي نتيجة توسع وعائي نتيجة جرعة عالية من النترات حيث تسبب الجرعات العالية والاستعمال المديد هبوط ضغط انتصابي وانخفاض ضغط **ومن ثم** تسرع قلب انعكاسي، وفي هذه الحالة يمكن المشاركة مع حاصرات بيتا

<u>التحمل</u>: يتطور التحمل للنتريت بسرعة فتصبح الاوعية الدموية غير حساسة على توسيع الادوية والسبب:

١-ان تحرير ال nitric oxide NO في الخلايا العضلية الوعائية يكون بواسطة أنزيمات معينة، (يؤكسد NO هذه الانزيمات وهي MALDH) لذلك عندما نعطيها على تواتر كبير ولمدة طويلة فانه يحدث (تأكسد لهذه

الأنزيمات التي تنتج NO)وبالتالي نحتاج لجرعات أكبر للوصول لنفس التأثير، وقد نصل لمرحلة لا يحدث فيها تأثير مهما رفعنا الجرعات...

٢-تحرر الرينين: عند توسع الاوعية باستمرار تتنبه الكلية لتفرز الرينين الذي يعاكس التوسع الوعائي المحدث ب NO

٣-تنبيه الودي الانعكاسي: قد يعطي الجسم رد فعل نتيجة التوسع الوعائي المديد لمعاكسة التوسع ويسبب تقلص وعائي نتيجة تنبيه الودي

-ويمكن التغلب على التحمل بترك فترة يومية خالية من النترات (١٠-١٢ ساعة) وبالأغلب تكون ليلا نتيجة لنقص حاجة القلب من الاوكسجين ليلا.

الحل يكون بالمباعدة بين الجرعات حتى يستطيع الجسم اصطناع أنزيمات جديدة وذلك بوصف النترات ل ١٢ ساعة ووصف دواء اخر ليلي يحل محل النترات (كحاجبات بيتا).

الا ان الخناق المتغاير يسوء في الصباح الباكر لذلك يجب ان تكون الفترة الخالية من النترات عند هؤلاء المرضى اخر النهار وليس ليلا.

التحذيرات والنصائح:

١- الجرعة: لا تتجاوز الجرعة المعطاة لان الزيادة تسبب انخفاض ضغط ينتج عنه تسرع قلبي انعكاسي ممنوع حدوثه لدى مرضى الذبحة وكذلك بسبب الاعتياد الناتج عن الاستعمال المديد والجرعة العالية

٢- الاحتفاظ بالدواء مع المريض دائما تحسبا للهجمات المفاجئة (وان استمر الالم لأكثر من ١٥ دقيقة يجب التوجه للمشفى لأنها تحولت لذبحة غير مستقرة)

٣- واي دواء يحوي نترات حساس للضوء (نتروبروسيد الصوديوم حساس للضوء)

٤- مراقبة تاريخ الفعالية (ان اعطى قرص الدواء حس حرق يكون فعال وان فقد حس الحرق فهو غير فعال)

٥- ويقوي السليدينافيل (يثبط الفوسفودي استراز٥ فيزيد من تركيز c GMP في اوعية القضيب) من فعل النتريت (الذي يزيد من c GMP) لذلك يجب عدم وصفهما معا لحدوث توسع وعائي كبير وبالتالي تسرع قلبي انعكاسي لمريض ذبحة فيكون مشاركة قاتلة.

ثانيا حاصرات بيتا-β Adrenergic Blockers

<u>الية التأثير</u>: تحجب مستقبلات β١ فتثبط تفعيل القلب وتقلل من التوصيل الأذيني البطيني AV conduction فهي تنقص النتاج القلبي وضغط الدم وبالتالي تنقص متطلب العضلة القلبية للأوكسجين من خلال إنقاصها لمعدل ضربات القلب والقلوصية.

<u>افراد المجموعة</u>: ويعتبر البروبرانولول النموذج الرئيسي لهذا الصنف من الادوية ولكنه ليس انتقائيا لذلك تفضل حاصرات بيتا الانتقائية مثل ميتوبرولول واسيبتولول واتينولول.

وتكون حاصرات بيتا التي تملك فعالية منبهة جزئية للجهاز الودي مثل البيندولول هي ذات فعالية اقل ويجب تجنب استخدامها في حالة الذبحة

الاستعمال: –تعتبر حاصرات بيتا الخط العلاجي الأساسي لمرضى الذبحة (بين الهجمات اما بالهجمة تكون النترات هي الاساس) فهي تنقص من تواتر وشدة وزمن هجمات الذبحة الصدرية، كما أنها تؤدي الى رفع عتبة الجهد عند المريض أي يمكن أن تستعمل لزيادة فترة التمرين والتحمل لدى مرضى الذبحة المحرضة بالجهد.

– اما حالة الذبحة المتنوعة (تشنج شرياني) لا يعطى حاجبات بيتا لأنه بالأصل لديه عدد قليل من مستقبلات بيتا التي تسبب توسع وعائي مقابل مستقبلات الفا التي تسبب هذا النوع من الذبحة وبحجب بيتا تبقى الفا ويزداد التقلص الوعائي الاكليلي (لا يعطى حاجات الفا فقط لوجود اسباب اخرى تسبب هذا النوع من الذبحة)

مضاد استطباب: مرضى الربو والسكري أو المرضى الذين يعانون من بطء القلب والامراض الوعائية المحيطية والداء الرئوي المسد المزمن

ملاحظة:

–يجب عدم ايقاف حاصرات بيتا بشكل مفاجئ بل يجب إنقاص الجرعة تدريجيا على مدى خمسة الى عشرة ايام

ثالثا– حاصرات أقنية الكالسيوم:

الفيزيولوجية الطبيعية: تعتبر شاردة الكالسيوم من الشوارد الضرورية لتقلص العضلات الملساء الوعائية (نيفيدبين حاصر لكالسيوم الشرايين)

أما بالنسبة للقلب فالكالسيوم ضروري للتقلص العضلي وأيضا ينشط العقدة الجيبية الأذينية (SA node المسؤولة عن توليد النظم في القلب) مما يؤدي الى زيادة عمل القلب. كما ينشط الكالسيوم أيضا العقدة الأذينية البطينية AV nodeالتي تلعب دور في النقل الأذيني البطيني (الفيراباميل حاجب لقنوات الكالسيوم القلبية)

الالية الامراضية: –في حالات نقص التروية يزداد دخول الكالسيوم في كل من القلب والأوعية الدموية بسبب نزع الاستقطاب الغشائي الناتج عن نقص الأكسجة. وهذا بدوره يعزز عمل العديد من الانزيمات المستهلكة لل ATP وبالتالي تنفذ مخازن الطاقة وتسوء حالة نقص التروية.

الية التأثير: تحمي حاصرات قنوات الكالسيوم النسيج من خلال تثبيط دخول الكالسيوم للعضلة القلبية والخلايا العضلية الملساء للوسادة الشريانية وبانقاصها للمقاومة الشريانية تنقص من الحمل البعدي ومن الاستهلاك القلبي للأوكسجين.

الاستعمال:

–علاج الذبحة الصدرية المحرضة بالجهد:

الفيراباميل لان تأثيراته مماثلة لحاجبات بيتا) خط علاجي ثاني بعد حاجبات بيتا في الحالات التي لا يمكن فيها استخدام حاجبات بيتا مثل ربو او داء سكري

تأثيره: تأثيره على القلب أكثر من الشرايين لذا تعتبر تأثيراته الرئيسية ويبطئ النقل من الاذين للبطين

– إنقاص معدل ضربات القلب والقلوصية القلبية أكثر من توسيع الشرايين التاجية كما ينقص حاجة القلب للأوكسجين

مضاد استطباب:

–عند انخفاض وظيفة القلب (قصور قلب احتقاني، ولا يعطى للمرضى الذين يعانون من بطء قلبي)

– شذوذات التوصيل الأذيني البطيني (تسرع بطيني) (عند وجود أمراض معينة مع الذبحة مثل اضطرابات النظم)

الحركية: يستقلب بشكل كبير في الكبد ويجب استخدمه بحذر لدى المرضى المتناولين للديجوكسين لان الفيراباميل يثبط اطراح الديجوكسين فيزيد مستويات الديجوكسين وإنقاص حجم توزعه فيتركز بالبلازما).

علاج الذبحة المتغيرة:

مركبات الدي هيدروبيريدين(dipine) (الافضل الأملودبين): خط علاجي اول في حالة الذبحة المتغيرة (وخاصة الأملودبين) الناتجة عن التشنج الوعائي (بينما حاصرات بيتا مضاد استطباب)

2–الية التأثير: انتقائية لأقنية الكالسيوم الوعائية وتأثيرها على القلب ضعيف جدا (شبه معدوم) فيكون تأثيرها الأساسي كموسعات للشرايين الاكليلية (يمتلك النيفيدبين والفيلودبين والنيكاردبين خصائص قلبية وعائية مشابهة عدا الأملودبين الذي لا يؤثر على سرعة القلب لذلك هو الافضل)

الاستعمال: تفيد تأثيرات النيفيدبين الموسع للأوعية في علاج الخناق الصدري المتغاير والناتج عن التشنج التاجي العفوي.

قد تسبب تسرع قلب انعكاسي وبالتالي قد تزيد الحالة سوءا اما الأملودبين لا يحدث تسرع قلب انعكاسي فهو الافضل في حالة الذبحة

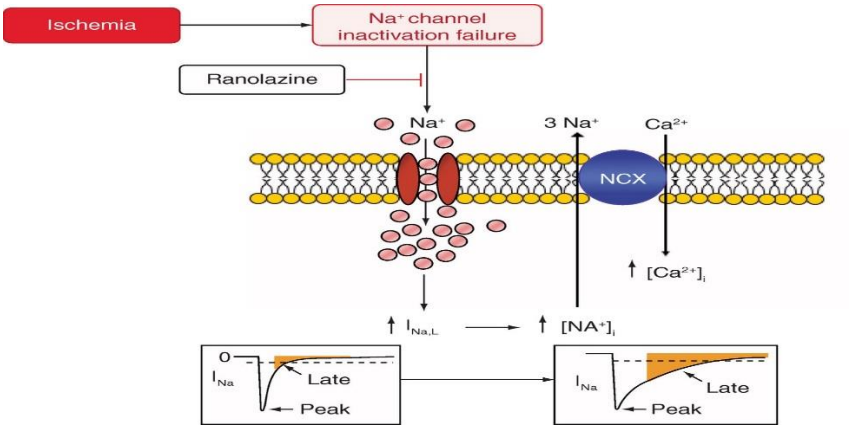
الاثار الجانبية: هبوط ضغط دموي ووذمة محيطية والامساك مشكلة كافة حاصرت قنوات الكالسيوم

الحركية الدوائية: يتم اعطاء النيفيدبين فمويا على شكل اقراص مديدة التأثير ويخضع لاستقلاب كبدي معطيا منتجات تطرح عن طريق البول والبراز. عمرها النصفي قصير ما عداAmlodipine

3–Diltiazem: يؤثر على القلب والشرايين بشكل متساوي ويشبه الفيراباميل في ابطائه التوصيل الأذيني البطيني وينقص من سرعة اطلاق العقدة الجيبية الناظمة كما أنه يخفف من تشنج الشريان التاجي (مفيد في حالة الذبحة المتغايرة بشكل خاص)

رابعا–حاصرات قنوات الصوديومRanolazine :

تثبط الطور الأخير من تيار الصوديوم(late INa) الذي ينقص من الصوديوم داخل للخلية ولا يتوفر ليتبادل مع الكالسيوم عبر مبادل صوديوم–كالسيوم لعود الاستقطاب للخلية وبالتالي منع دخول الكالسيوم وتحسين الطور الانبساطي كما انها تحسن من التزود بالأوكسجين



الية التأثير: حاصر لقنوات الصوديوم (يحتاج الكالسيوم شوارد الصوديوم ليتحرر وبحجب الصوديوم لا يتحرر الكالسيوم أي انه حاجب قنوات كالسيوم غير مباشر)

الاستعمال: دواء مضاد للذبحة الصدرية وأيضا له خصائص مضادة لاضطرابات النظم القلبية من خلال حصره لأقنية الصوديوم البطيئة فهو يزيد الفترة بين الضربة القلبية والأخرى أي يزيد من QT interval وبالتالي ينقص كل من معدل ضربات القلب واستهلاك الطاقة

تعتبر هذه المجموعة آخر مراحل العلاج عندما لا يستفيد المريض على الأدوية السابقة

التداخلات: قد يمنع عملية استقلاب الديجوكسين والسيمفاستاتين

خامسا-الادوية المساعدة

١-مثبطات Pfox (prevent fatty acid oxidation) (trimetazidine)

الفيزيولوجيا الطبيعية: يعتمد القلب في طاقته بنسبة ٦٠٪ على اكسدة الحموض الدسمة الحرة (بينما باقي أعضاء الجسم تعتمد على الغلوكوز) لأنها تعطي نسبة أكبر من ATP (٣٥٪ من طاقته من الكربوهيدرات و٥٪ من الكيتونات) وتتأكسد الحموض الدسمة في المتقدرات

الفيزيولوجيا المرضية: في حالة الذبحة لا يصل الدم بكمية كافية للقلب فلا يحدث اكسدة كافية للحموض الدسمة نتيجة نقص الاوكسجين الوارد فتتجمع الحموض الدسمة غير المتأكسدة في السيتوبلازما فينخفض باهاء البلاسما وندخل في حالة حماض تسبب خروج الكالسيوم من مخازنه وتحوله لشوارد فيزيد التقلص العضلي ولا يوجد أصلا اوكسجين او وارد دموي كاف للتقلص فتتحول الحالة من ذبحة الى احتشاء

الية التأثير: وهنا يبرز دور هذه العائلة Pfox التي تثبط دخول الحموض الدسمة الحرة (بالتثبيط الجزئي للإنزيم المطلوب لأكسدة الأحماض الدسمة(long-chain 3-ketoacyl thiolase, LC-3KAT)) ويتم السماح بدخول الكربوهيدرات لتكون بديلا لمصدر الطاقة وبمشاركتها مع حاجبات بيتا تخفف حاجة القلب للطاقة فتكون كمية الطاقة التي تنتجها الكاربوهيدرات كافية

trimetazidine: أشهر دواء يعتبر حام للخلايا بتغيير الاستقلاب (لا يسمح للمتقدرات باستهلاك حموض دسمة ولا تتغير باهاء البلازما ولا يتحرر الكالسيوم وبالتالي لا يحدث تقلص عضلي)

Perhexiline: له نفس الية تأثير trimetazidine ولكنه لا يمتلك تأثير موسع وعائي لذلك يفضل في الذبحة المعندة على العلاجات الاخرى ان تم ضبط تراكيزه البلازمية لان الدواء مرتبط بسمية كبدية في حال كون التراكيز البلازمية عالية.

٢-فاتحات قنوات البوتاسيومNICORANDILE : نتيجة فتحه بوابات البوتاسيوم يخرج البوتاسيوم خارج الخلية فيحدث فرط استقطاب وبالتالي ارتخاء وخاصة ان كانت خلايا شريانية فيحدث ارتخاء وتوسع (مينوكسيديل يفتح قنوات بوتاسيوم في الشرايين)

يطرح أوكسيد النتريك: وبالتالي زيادة c GMP نفس الية النترات (ممنوع وصف السيلينداقيل معه)

٣-حاصر بوابات القنوات النكليوتيدية الحلقية المنشط بفرط الاستقطاب:Ivabradine :

Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated Channel Blocker(HCN)

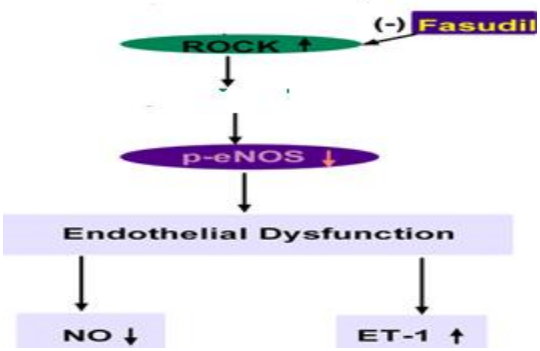
بعد فرط الاستقطاب تعود الشوارد لوضعها لتتم إزالة الاستقطاب فيعمل **Ivabradine** على اغلاق قنوات الصوديوم مفرطة الاستقطاب (قناة النيوكليوتيد ذات البوابات الحلقية المنشطة بفرط الاستقطاب HCN مسؤولة عن تيار I_f) والتي تدعى funny channel تتواجد بكثرة في خلايا العقدة الجيبية الأذينية وبسبب اغلاقها يسبب إبطاء إزالة الاستقطاب وانخفاض معدل ضربات القلب اي تباطئ قلبي

الاستخدام: يقلل إيفابرادين من نوبات الذبحة الصدرية بفعالية مماثلة لتلك الموجودة في حاصرات قنوات الكالسيوم وحاصرات β.

ومن **<u>اثاره الجانبية</u>** زيادة حساسية الشبكية للضوء لوجود نفس القنوات في الشبكية وعدم وجود تأثير على العضلات الملساء المعدية المعوية والشعب الهوائية هو ميزة من ivabradine

٤-فاسوديلFasudil :

يثبط انزيم Rho kinase في العضلات الملساء والذي يلعب دورا مهما في تواسط الاندوثيلين ١ المقلص للأوعية وبالتالي عند تثبيطه سوف يقلل من التشنج الاكليلي كما انه حاصر لقنوات الكالسيوم لذلك يوصف في الذبحة المتغايرة.



Allopurinol: مثبط لأنزيم الكزانتين اوكسيداز في مرض النقرس ولكن وجد ان الجرعات المرتفعة منه تزيد من زمن الجهد لدى مرضى الذبحة التصلب الشرياني atherosclerotic angina والالية غير واضحة ولكن من الممكن ان يحسن من التوسع الوعائي.

بعض الملاحظات حول انتقاء الدواء المناسب:

تعتبر حاصرات أقنية الصوديوم الخيار العلاجي الأخير

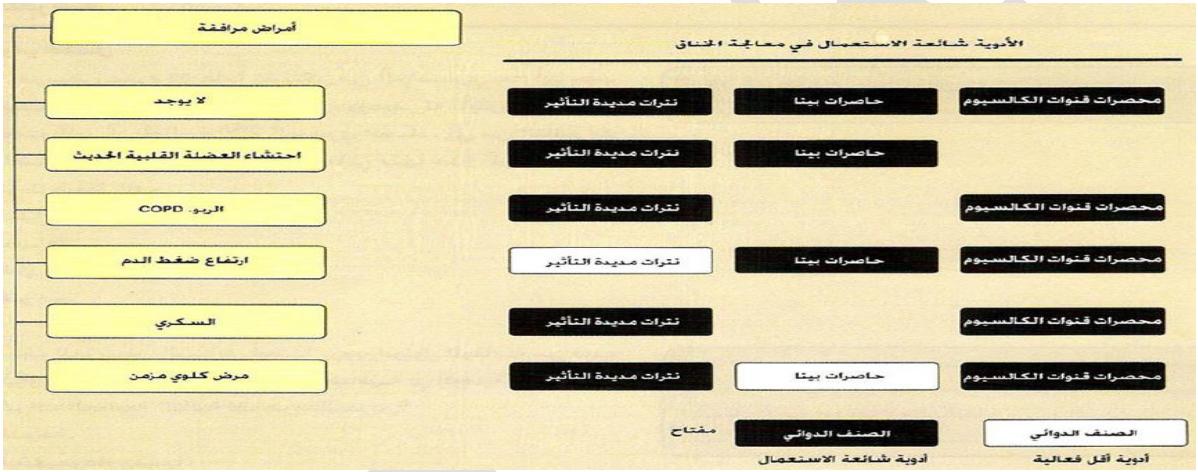
في الحالة الثابتة أي أن المريض لا يعاني من أي مرض مرافق تكون الخيارات العلاجية الثلاثة متاحة

في حال الربو والداء الرئوي الانسدادي والسكري لا يمكن استعمال حاصرات بيتا

في حال تعرض المريض لاحتشاء سابق لا نستطيع استعمال حاصرات الكالسيوم

في حال ارتفاع الضغط نقوم باختيار الأدوية التي تناسب الذبحة وارتفاع الضغط معا دون أن نزيد من أدوية المريض أي نترك مركبات النترات خيار أخير كونها لا تفيد في حال ارتفاع الضغط

في الأمراض الكبدية نحاول الابتعاد عن حاصرات بيتا



Infarction (MI)

يحدث احتشاء العضلة القلبية عندما تنقطع التروية الدموية عن منطقة أو مجموعة من خلايا العضلة القلبية نتيجة انسداد شريان اكليلي كبير (٥٠٪ الانسداد التام للشريان يكون ناتج عن لويحة عصيدية) وبالتالي حدوث تماوت في هذه الخلايا

ملاحظة: في حالة الذبحة الصدرية يكون الانسداد جزئي أما في حالة الاحتشاء فالانسداد تام

المضاعفات الناتجة عن الأذية القلبية:

-إذا كانت المنطقة المرواة بالشريان الاكليلي المسدود هي البطين الأيسر سيتأثر تقلص البطين وبالتالي حدوث قصور بطيني أيسر مما يؤدي لحدوث وذمة رئوية حادة أو احتقان رئوي (الوذمة الرئوية الحادة هي حالة اسعافية تستدعي العلاج السريع والفوري مثل إعطاء فوروسيميد بالحقن الوريدي)

-من جهة ثانية فان الخلايا القلبية المتماوتة سيحدث فيها خلل بالغشاء الخلوي ويتحرر عدد من مكوناتها الى الدوران العام، مثل خروج شوارد البوتاسيوم التي ستؤدي الى حدوث اضطراب كبير بالنظم القلبي فنلاحظ حدوث

تسرع بطيني يمكن أن يصل الى مرحلة الرجفان البطيني وتعتبر هذه الحالة حالة اسعافية تؤدي للوفاة بشكل سريع لأن القلب يضخ دون نتيجة مما يؤدي لنقص تروية دماغية والوفاة.

أعراض الاحتشاء: بما أن الاحتشاء هو حالة متطورة عن الذبحة ستكون الأعراض مشابهة جدا لألم الذبحة ولكن يمتاز ألم الاحتشاء بأنه

- أطول أمدا وأكثر حدة
- لا يزول بالراحة ولا بالنتروغليسيرين
- إضافة لذلك فان الخوف والتوتر الشديدين من الألم الشديد ومن الموت القادم يؤديان الى تنشيط الجهاز الودي وبالتالي زيادة حاجة العضلة القلبية للأوكسجين مما يفاقم الأعراض وتزداد الحالة سوءا

تشخيص الاحتشاء:

1-اجراء تخطيط لعمل القلب

2-اجراء معايرة للخمائر القلبية التي يرتفع تركيزها بسبب تماوت الخلايا القلبية وتسرب هذه الخمائر للدوران ، أهم هذه الخمائر

- كرياتين كيناز Creatine Kinase CK الذي له عدة نظائر BBCK يوجد في الدماغ، MMCK يوجد في العضلات الهيكلية، MBCK يوجد في العضلة القلبية
- التروبونين Troponin T (يتواجد في خلايا العضلة القلبية ونتيجة الاذية يتحرر في السيتوبلاسما)
- لاكتات دي هيدروجيناز Lactate Dehydrogenase LDH
- ميوغلوبين Myoglobin

يعتبر الكرياتين كيناز والتروبونين هما المشعران الأكثر أهمية في التشخيص

تدبير حالة الاحتشاء: يجب العمل على اعادة تروية العضلة القلبية عن طريق القثطرة وتركيب شبكة ومن خلال إعطاء حالات الخثرة) يجب اجراء القثطرة خلال 125 دقيقة (ساعة ونص لساعتين) من ظهور الأعراض)

العلاج الدوائي: جميع الأدوية التي تستعمل في تدبير الاحتشاء تعطى عن طريق الحقن الوريدي

M مورفين: يجب العمل على تخليص المريض من الألم الشديد والحاد وتهدئته (نتيجة خوفه من الموت) ، فيمكن اعطاءه أحد مسكنات الألم المركزية مثل المورفين كما انه يوسع الاوعية الاوردة خاصة فيقلل من الحمل القبلي فيقل عمل القلب ولا يتطلب اوكسجين بكمية كبيرة

ملاحظات: (يحرض المبهم مسببا تباطئ قلبي ولكن في حال كون الاحتشاء في قاعدة القلب وحدوث تباطئ قلبي نتيجة قطع الوصل العصبي الناتج عن الاحتشاء في هذه المنطقة فاستخدام المورفين يسبب توقف قلبي) والبديل ميبيريدين لا يحرض تنبيه المبهم وانما يحاكي الأتروبين فيسرع القلب

O: الاوكسجين (٩٥-١٠٠٪) ان قل عن ذلك يحتاج اوكسجين وأيضا نحاول أن ننقص من حاجة العضلة القلبية للأوكسجين ونخفف من عمل القلب بعد الاحتشاء

N: نترات تحت اللسان لمنع توسع منطقة الاحتشاء او كبديل حاجبات بيتا لكي لا يزيد الجهد القلبي (بحدود ٦٠)

anticoagulant:A مضاد جلطة (هيبارين وريدي لأنها طارئة ولكنه عادة تحت الجلد وهناك بدائل افضل وهي بدائل الهيبارين منخفضة الوزن الجزيئي وخاصة ان كان المريض بدين او مدخن)

thrombolytic drugs T : مذيبات الخثرة من ساعة الى ٦ ساعات وهي الستربتوكيناز واليوروكيناز او (TPA tissue plasm activation)) وهي عالية الانتقائية في حالة الاحتشاء القلبي المشكلة هي بوجود شريان اكليلي متصلب تشكلت عليه خثرة مما أدى الى انسداد تام في هذا الشريان، فعند إعطاء حالات الخثرة نصل لحالة الذبحة ومن ثم نكمل المعالجة بالزمر الدوائية الأخرى

Sedative S مهدئات (لان الإحساس بالموت يسبب تسرع قلبي) ويعطي الديازيبام

T Treat complication معالجة المضاعفات (تباطئ قلبي او صدمة قلبية يعطى دوباتامين اما في حالة الرجفان يعطى ليدوكائين)

–بالإضافة للموسعات الوعائية كمثبطات الخميرة المحولة للانجيوتنسين حيث ينقص البدء بإعطاء هذه الأدوية بعد ٢٤ ساعة من حدوث الاحتشاء MI ويستمر لمدة ٦ أسابيع وحتى سنوات من معدلات الوفاة.

يجب أن يتناول المريض لمدة سنة دواءان مضادان للإرقاء هما الاسبرين مع أحد (كلوبيدوغريل أو تيكاغريلور أو برازوغريل)

الفشل القلبي (القصور القلبي) Heart failure

تعريف الفشل القلبي:

حالة فيزيولوجية مرضية يعجز من خلالها القلب عن ضخ الدم بمقدار يتلاءم مع احتياجات النسج الاستقلابية(العجز عن تأمين الأكسيجين والغذاء الكافي للخلايا والنسج)

أنواع قصور القلب:

قصور قلبي يساري: يسبب ارتفاع الضغط معاكسة البطين الايسر لضخ الدم والمشكلة هي المقاومة ضد البطين الايسر فيبدأ البطين الايسر بالتضخم وبدل ضخ ٧٠ ممكن ان يضخ ٣٠ والنتيجة بقاء كمية دم كبيرة في البطين الايسر ويبدأ عود الدم للأذين الايسر ليتليف الاذين الايسر فيرتفع الضغط في الاوردة الرئوية مما يسبب ارتشاح ماء من الشعيرات الرئوية ووذمة رئوية علامة مميزة لقصور القلب الاحتقاني احتقان رئوي وعدم القدرة على التنفس في مستوى مسطح ويضطر للنوم بشكل شبه جالس وصعوبة في التنفس ونوبات صعوبة في التنفس الليلي

قصور قلبي يميني: ان كانت كمية الدم الواردة للبطين الايمن ضخمة (قد يكون المريض يعاني من وذمة وبالتالي كمية ماء) والقلب ضعيف لا يصرف هذه الكمية من الدم

أو قد يكون السبب خثرة بالشرايين الرئوية او ارتفاع ضغط رئوي تصبح الشرايين غير قادرة على اخراج كامل الدم من البطين الأيمن للرئتين ويكون العرض الرئيسي ارتفاع ضغط بالشرايين الرئوية وثخانة بطين ايمن واذين ايمن وتضخم وبالتالي لا يتم استيعاب الدم القادم للقلب من جزء الجسم العلوي والسفلي فيتراكم الدم في القسم الوعائي الحامل للدم الى القلب ويرتفع ضغط الدم في الاوردة ثم في الاوعية الدموية المحيطية والشعرية والاحتقان يحصل في الأجهزة ومنها تورم القدم وتورم الرقبة نتيجة تورم الاوعية في هذه الأجهزة ووذمة في الجهاز الهضمي والكبد كذلك والاحتقان الجهازي هو عرض الاحتقان القلبي اليميني

الاعراض: تتضمن الاعراض زلة تنفسية وتعب ناتجة عن الاحتقان الرئوي في قصور القلب الايسر (ضخ السوائل على نحو كافي) ووذمة محيطية (احتباس السوائل) في قصور القلب الأيمن (عدم قدرة القلب على الامتلاء)

– **دور الاليات الفيزيولوجيا المعاوضة في قصور القلب:** إن اعادت الاليات نتاج القلب فعندئذ يدعى قصور القلب المعاوض. اما إذا فشلت في المحافظة على النتاج القلبي فنكون امام قصور قلبي لا معاوض.

١–**زيادة الفعالية الودية** اهم الأعضاء التي تتضرر من قلة الدم وقلة الاوكسجين هو الدماغ فتتحسس مستقبلات الضغط ويتحرض الودي لمحاولة عودة خفقان القلب (β_1) وضخ الدم تنبيه α_1وبالتالي تقبض الوعائي وزيادة الحمل القبلي والبعدي(لذلك من المعالجة نحتاج حاجبات بيتا لتهدئة أوامر الدماغ) وتزيد هذه الاستجابات المعاوضة من عمل القلب ولذلك يمكن أن يؤدي الى المزيد من التدهور في الوظيفة القلبية.

2–**تفعيل جملة رينين–انجيوتنسين–الدوستيرون:** ان نقص نتاج القلب ينقص من جريان الدم في الكلية فيحرض إطلاق الرينين من الكلية بتحريض مستقبلات β_1 في الكلية (من الخلايا المجاورة الكبية في الشرينات الواردة الكلوي) ويتشكل انجيوتنسين 2 الذي يرتبط بمستقبلاته AT1

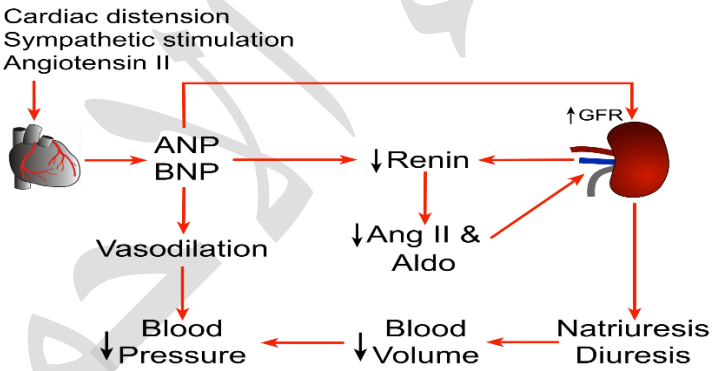
–ويسبب على مستوى الأوعية الدموية :تقبض الأوعية أي زيادة المقاومة الوعائية فيزيد الحمل على القلب (يزيد الحمل القبلي والبعدي)

–أما على مستوى قشر الكظر فيزيد افراز الألدوستيرون زيادة احتباس الصوديوم والسوائل بالتالي يزداد حجم الدم وتزداد كمية الدم العائدة للقلب (وبالتالي زيادة الحمل القلبي)

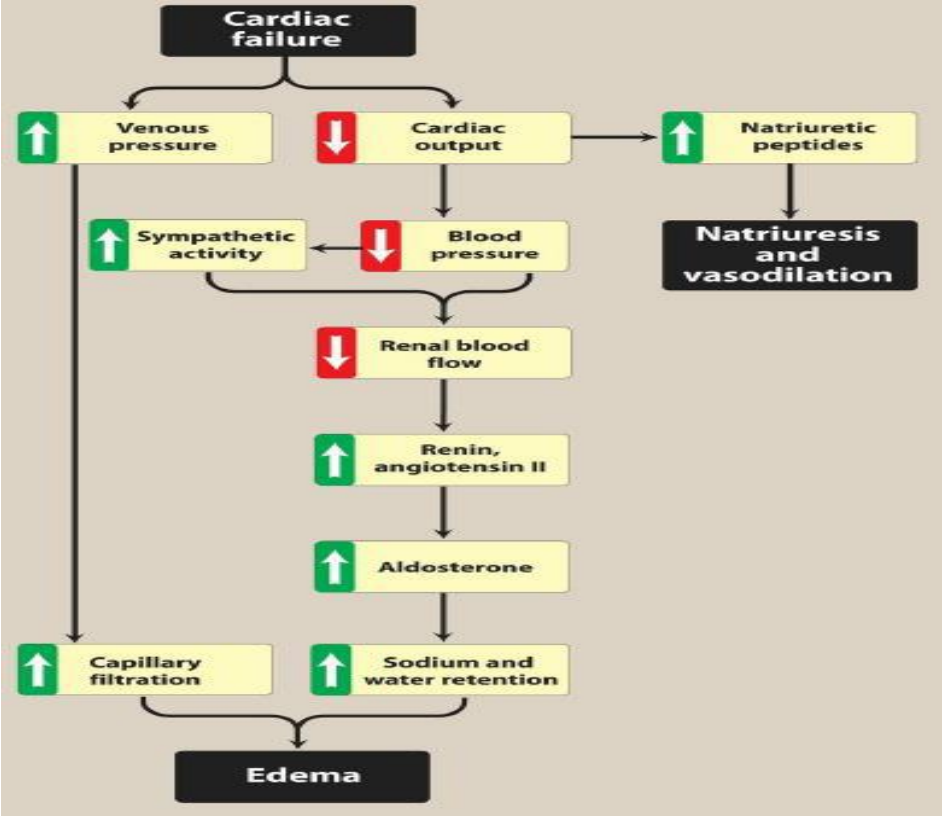
إذا لم يكن القلب قادرا على ضخ الدم الاضافي فإن الضغط الوريدي يزداد وتحدث وذمة محيطية رئوية وتزيد هذه الاليات من عمل القلب ولذلك يمكنها ان تساهم في تدهور الوظيفة القلبية. وهو المريض أصلا يعاني من احتقان ووذمة في الأعضاء

– كما تمتلك المستويات العالية من الانجيوتنسين والألدسترون تأثيرات مباشرة حاسمة على عضلة القلب تساعد على اعادة التشكيل الهندسي والتليف وحدوث تبدلات التهابية. والأهم هو فرط تنسج في بنية القلب أي بنية عضلية أكبر وتغير شكل القلب وبالتالي قدرة قلوصية أكبر.

٣. **تفعيل ببتيدات الناتريوريتيك natriuretic peptides** : تؤدي زيادة الحمل القبلي أيضا إلى زيادة إطلاق الببتيدات **الناتريوريتيكة القلبية**. الببتيدات **الناتريوريتيك**، والتي تشمل الببتيد الأذيني، النموذج B الدماغي، و C–type، لها أدوار مختلفة في HF. الببتيدات **الناتريوريتيك** من النوع الأذيني والنوع B هي الأكثر أهمية. يؤدي تنشيط الببتيدات **الناتريوريتيك** في النهاية إلى توسع الأوعية، وإدرار البول، وتثبيط إطلاق الرينين والألدوستيرون، وتقليل تليف عضلة القلب. هذه الاستجابة المفيدة قد تحسن وظيفة القلب ومن اعراض الفشل القلبي.



٤– **ضخامة العضلة القلبية:** يزداد حجم القلب وتتوسع الحجرات وتصبح أكثر كروية ويؤدي شد عضلة القلب الى تقلص اقوى الا ان التطاول المفرط في الالياف يغير القلب من كروي لاهليجي ويؤدي لتقلصات أضعف وبالتالي تلاشي القدرة على قذف الدم ويدعى هذا النمط من الفشل بالفشل الانقباضي وهو نتيجة عدم قدرة البطين على ضخ الدم بفعالية فيؤدي ذلك الى تفعيل هرموني عصبي اضافي مشكلا حلقة معيبة تسبب الموت إذا لم تعالج. وعلى نحو أقل شيوعا قد يعاني المريض من خلل وظيفي انبساطي ناتج عن نقص قدرة البطين على الارتخاء واستيعاب الدم نتيجة تغيرات بنيوية مثل تسمك جدار البطين الذي يسبب تناقص حجم البطين وينقص من قدرة العضلة القلبية على الارتخاء وفي هذه الحالة لن يمتلئ البطين على نحو كاف ويطلق على عدم كفاية النتاج القلبي قصور القلب الانبساطي.



تدبير قصور القلب:

1-انقاص النشاط الفيزيائي (تخفيف الجهد عن القلب بإراحة المريض لتخفيف تحريض الودي)

2-تخفيف المتناول من شوارد الصوديوم الى اقل من ٢٠٠٠ ملغ/يوم (كلما ازداد تركيزه كلما زاد انتاج الألدوستيرون وبالتالي ازداد احتباس السوائل)

3-معالجة المشاكل المرضية المترافقة

4-استعمال الادوية

٥-تجنب مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والكحول وحاصرات الكالسيوم (عدا مشابهات النيفيديبين) ومضادات اضطراب نظم القلب

أهداف التداخل الفارماكولوجي في قصور القلب: يكون الهدف في قصور القلب الايسر إنقاص الحمولة اللاحقة (موسعات شريانية) وبقصور القلب الأيمن الهدف إنقاص الحمل القبلي (موسعات وريدية) وان كان قصور القلب كامل (يمين ويسار) يوصف مدرات لإنقاص الحمل القبلي وموسعات شريانية

كما تهدف المعالجة الى تخفيف الاعراض وابطاء ترقي الداء وتحسين البقيا ومن هذه الزمر:

-مثبطات الرينين انجيوتنسين الدسترونRAAS : قفل RAS بإعطاء ACEI فتقل الاحمال على القلب (بعدي وقبلي)

-مدرات العروة للتخفيف من حالة الاحتقان في كامل الجسم وليحسن التنفس لدى المريض نتيجة الاحتقان الرئوي

-موسعات الاوعية المباشرة لتخفيف الحمل البعدي

-حاصرات مستقبلات بيتا الأدرينيرجية (لمعاكسة مقاومة الدماغ الذي يحرض الودي)

-ادوية تعزز البتيدات **الناتريوريتيكة**

-معاكسات الالدسترون

-زيادة القلوصية القلبية فيزيد الوارد الدموي للدماغ والكلية (positive ionotropic drugs)

وعادة ما نبدأ بـACEI والمدرات ليقل كل من الحمل القبلي والبعدي ويخفف الحمل على القلب وترتاح الرئة ولا نبدأ بمقويات العضلة القلبية لان الضغط القبلي والبعدي عالي حتى يتم ضبط كامل الدورة الدموية التي من المرجح ان تحسن المريض وان لم يتحسن المريض ممكن وصف مقويات العضلة القلبية

DIURETICS	**ACE INHIBITORS**
Bumetanide BUMEX	*Captopril* GENERIC ONLY
Furosemide LASIX	*Enalapril* VASOTEC
Metolazone ZAROXOLYN	*Fosinopril* GENERIC ONLY
Torsemide DEMADEX	*Lisinopril* PRINIVIL, ZESTRIL
DIRECT VASO - AND VENODILATORS	*Quinapril* ACCUPRIL
Hydralazine GENERIC ONLY	*Ramipril* ALTACE
Isosorbide dinitrate DILATRATE-SR, ISORDIL	**ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKERS**
FDC Hydralazine/Isosorbide dinitrate BIDIL	*Candesartan* ATACAND
HCN CHANNEL BLOCKER	*Losartan* COZAAR
Ivabradine CORLANOR	*Telmisartan* MICARDIS
INOTROPIC AGENTS	*Valsartan* DIOVAN
Digoxin LANOXIN	**ARNI**
Dobutamine DOBUTREX	*Sacubitril/valsartan* ENTRESTO
Dopamine GENERIC ONLY	**ALDOSTERONE ANTAGONISTS**
Milrinone GENERIC ONLY	*Eplerenone* INSPRA
B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE	*Spironolactone* ALDACTONE
Nesiritide NATRECOR	**β-ADRENORECEPTOR BLOCKERS**
	Bisoprolol GENERIC ONLY
	Carvedilol COREG, COREG CR
	Metoprolol succinate TOPROL XL
	Metoprolol tartrate LOPRESSOR

أولا- مثبطات جملة زينين- انجيوتنسين (RAS):

١-مثبطات الخميرة المحولة للانجيوتنسين: تعتبر من الخيارات الأولى للمعالجة

اليزينوبريل، والإينالابريل، والفوسينوبريل، والالبرينيدوبريل، والرميبريل، والبينزابريل ويعد الكابتوبريل هو الدواء النموذجي لهذه المجموعة.

<u>الية التأثير</u>: تثبط الأنزيم المحول للأنجيوتنسين وبالتالي تقلل من تراكيز الانجيوتنسين II

أفعالها القلبية

١- دورها في قصور القلب الاحتقاني:

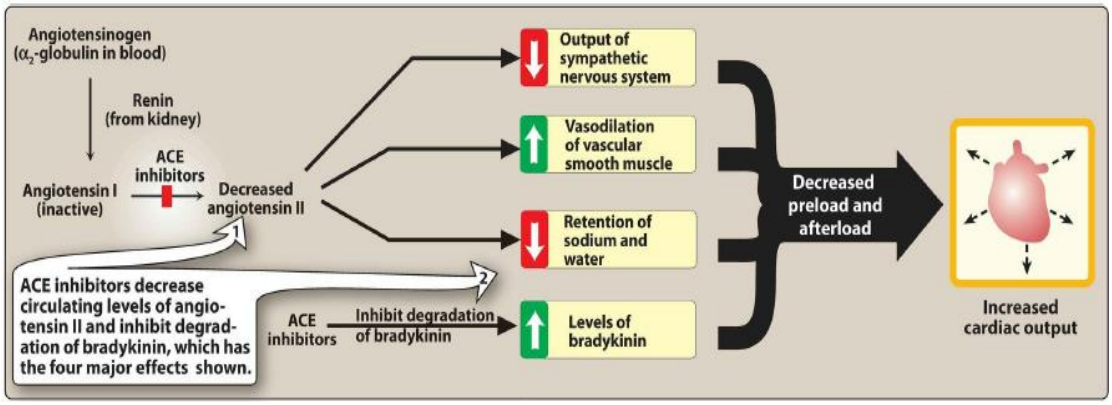
-تعتبر مثبطات الخميرة المحولة للأنجيوتنسين **خط العلاج الأول**، تحدث توسعا وعائيا (حمل بعدي) وتنقص تواتر الوعائي فتنقص القبلي لدى مرضى قصور القلب الاحتقاني، وتنقص بذلك الحمولة اللاحقة والسابقة.

-الحد من تطور الخلل في وظيفة البطين الأيسر الانقباضية وتزيد من معدلات البقيا ومع أنها لا تملك تأثيرات مباشرة على عمل العضلة القلبية إلا أنها تزيد من إنتاج القلب ومن حجم الضربة، وتنقص من معدل ضربات القلب، مما يعطي تسكين عرضياً جيداً عند جميع مرضى قصور القلب الاحتقاني تقريباً.

- تكون الفائدة من الإعطاء طويل الأمد لهذه الأدوية عند مرضى قصور القلب عائدة إلى منعها من الضخامة البطينية المحدثة بالأنجيوتنسين II، وكذلك الاستموات والتليف الحاصل في العضلة القلبية

-كما تنقص من مستويات الايبينفرين والألدسترون الناتج عن الانجيوتنسين والمشاهدة في قصور القلب

-تزيد مستويات البراديكينين الموسع الوعائي



الاستطبابات:

-المرضى الذين يعانون من قصور القلب مع اعراض او بدون أعراض.

-المرضى الذين يعانون من جميع مراحل فشل البطين الأيسر حتى لو كانو غير عرضيين.

-يجب بدء هذه العوامل بجرعات منخفضة وزيادتها تدريجيا مع المراقبة للوصول إلى أقصى حد في إدارة HFrEF.

-كما تستخدم مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين في علاج ارتفاع ضغط الدم.

-المرضى الذين أصيبوا مؤخرا باحتشاء عضلة القلب أو المعرضين لخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية يستفيدون أيضا من العلاج طويل الأمد بمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين.

الحركية الدوائية: تعطى فمويا وينقص الطعام من امتصاص الكابتوبريل لذلك يتم تناوله والمعدة فارغة، هي طلائع دوائية عدا الكابتوبريل والليزينوبريل تستقلب كبديا. الاطراح بالبراز عدا الفوزينوبريل كلوي ونصف العمر في البلازما ٢ الى١٢ ساعة

-**حاصرات مستقبلات الانجيوتنسينARBs:** ايربيسارتان، كاندي سارتان، لوزارتان، تيلميسارتان، وفالسارتان

الية التأثير: تثبط تأثير انجيوتنسين 2 بمنع ارتباطها بمستقبلاتها وهي تمتلك ميزة بانها حاصره تامة للأنجيوتنسين على عكس مثبطات الخميرة وكذلك فإن ARBS لا تؤثر على مستويات البراديكينين.

افعاله: تقوم هذه الأدوية بمنع تأثيرات الانجيوتنسين ٢ المقبضة للأوعية الدموية **وتقلل الحمل القبلي والبعدي**، وتمنع أيضاً تأثيراته المُفعلة للجملة الودية مركزياً ومحيطياً وكذلك تأثيره المحرر للألدسترون والأدرينالين من الكظر، وتأثيره الكلوي المحرض لعود امتصاص الماء والأملاح وتأثيره المركزي المشابه للعطش، وتحرر الفازوبروسين وكذلك تأثيره المحرض للنمو على العضلة القلبية والأوعية الدموية. ولا يلاحظ أي تثبيط للأنجيوتنسين.

الاستخدام: خافضة لضغط الدم وبديلة عن ACEI **لعلاج قصور القلب** عند مرضى السعال او الوذمة الوعائية تختلف أدوية هذه الزمرة ARBSعن مثبطات الخميرة المحولة للأنجيوتنسينACE inhibitors في أنها لا تتدخل في تدرك البراديكينين مما يجعل هذه الأدوية متحملة عند كثير من الأشخاص الذين لا يتحملون مثبطات الخميرة المحولة للأنجيوتنسين بسبب تأثيرات الأخيرة المحرضة للسعال.

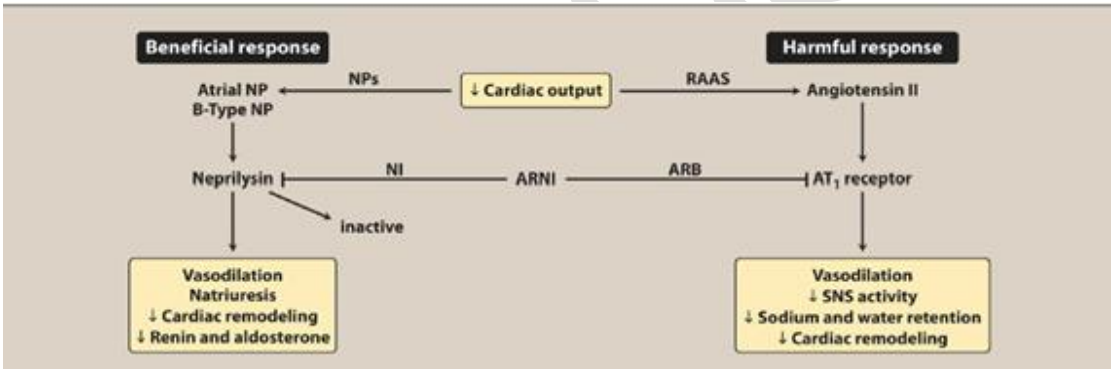
الحركية: هي مركبات غير ببتيدية وفعالة فمويا بجرعة وحيدة يوميا عدا الفالسارتان الذي يتم اعطائه مرتين يوميا. وارتباطها شديد ببروتينات البلازما

يخضع اللوسارتان لاستقلاب كبدي اولي شديد ليتحول الى مستقلب فعال. اطراح المجموعة في البول او البراز

ثانيا– مثبطات مستقبلات الأنجيوتنسين – نيبريليسين ARNI: Neprilysin

Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor

نيبريليسين هو الإنزيم المسؤول عن تحطيم ببتيدات الأوعية الدموية النشطة، مثل الأنجيوتنسين I,II، والبراديكينين، والببتيدات **الناتريوريتيكة** (النشطة في الأوعية الدموية) natriuretic (التي توسع الأوعية، وتثبيط التليف القلبي).. تثبيط neprilysin يزيد من نشاط الببتيدات **الناتريوريتيكة** النشطة في الأوعية الدموية. لتحقيق أقصى قدر من تأثير الببتيدات natriuretic، يجب تعويض تحفيز RAAS دون زيادة أخرى في براديكينين. لذلك يتم الجمع بين ARB، بدلا من مثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسينACEi (لأنه لا اجمع بين مثبط تصنيع ومحفز تصنيع والافضل حاصر مستقبل)، مع مثبط نيبريليسين لتقليل تواتر الاصابة الوعائية



اهم مركباتها:

Sacubitril/valsartan

<u>الافعال:</u> Sacubitril / valsartan يجمع بين إجراءات ARB مع تثبيط neprilisin. يؤدي تثبيط النبريليسين إلى زيادة تركيز الببتيدات النشطة للأوعية الدموية، مما يؤدي إلى سلس البول، وإدرار البول، وتوسع الأوعية، وتثبيط التليف. معا، يقلل المزيج من الحمل القبلي، الحمل البعدي، وتليف عضلة القلب. يحسن ARNI البقاء على قيد الحياة والعلامات والأعراض السريرية ل HF، مقارنة بالعلاج بمثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين.

<u>الاستخدام العلاجي:</u> يجب أن يحل ARNI محل ACEi أو ARB في المرضى الذين يعانون من الفشل القلبي الذين لا يزالون يعانون من أعراض على الجرعات المثلى من حاصرات β و ACEi أو ARB.

<u>الحرائك الدوائية:</u> Sacubitril / valsartan فعالة عن طريق الفم، مع أو بدون طعام، وتنهار بسرعة إلى مكونات منفصلة. يتم تحويل Sacubitril إلى دواء نشط عن طريق البلازما استراز. كلا العقارين لهما حجم كبير من التوزيع ومرتبطان ارتباطا وثيقا ببروتينات البلازما. يفرز Sacubitril بشكل رئيسي في البول. ونصف عمره الحيوية هو ١٠ ساعات لكلا المكونين مما يسمح باستخدامه مرتين يوميا

الآثار الضارة: يشبه تأثيرات ACEi أو ARB. بسبب الانخفاض الإضافي في الحمل البعدي، يكون انخفاض ضغط الدم أكثر شيوعا مع ARNI. بسبب تثبيط نيبريليسين بالساكوبيتريل، قد تزيد مستويات براديكينين وقد تحدث وذمة وعائية. لذلك، يعتبر مضاد استطباب في المرضى الذين لديهم تاريخ من الوذمة الوعائية الوراثية أو الوذمة الوعائية المرتبطة بـACEi أو ARB. لتقليل خطر الوذمة الوعائية، يجب إيقاف مثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسينACEi قبل ٣٦ ساعة ع الأقل من البدء بتناول *sacubitril/valsartan*

ثالثا: الببتيد المؤتلف من النوع Recombinant B-type Natriuretic Peptide:B Natriuretic

في HF الاحتقاني الحاد غير المعوض، تؤدي الأدوية التي تقلل من الحمل المسبق إلى تحسن في أعراض HF مثل ضيق التنفس. وفي معظم الأحيان، يتم استخدام مدرات البول الوريدية في الحالات الحادة لتقليل الحمل المسبق.

عندما تكون مدرات البول الوريدية فعالة في الحد الأدنى، يمكن استخدام الببتيد **الناتريوريتيك** المؤتلف من النوع B(BNP))، أو nesiritide، كبديل.

من خلال الارتباط بمستقبلات ببتيد **الناتريوريتيك** natriuretic، يحفز nesiritide ال natriuresis وإدرار البول ويقلل من الحمل المسبق واللاحق.

الحركية: يعطى Nesiritide وريديا كبلعة bolus (في معظم الأحيان) والتسريب المستمر.

مثل BNP الداخلي، يتمتع nesiritide بعمر نصف قصير يبلغ ٢٠ دقيقة ويتم طرحه عن طريق الترشيح الكلوي، وشطره بواسطة الببتيداز الداخلي endopeptidases ومن خلال التداخل بعد الارتباط بمستقبلات الببتيد natriuretic.

الآثار الضارة الأكثر شيوعا هي انخفاض ضغط الدم والدوخة، وكمدرات البول يمكن ان تزداد الوظيفة الكلوية سوءا

رابعا-حاجبات مستقبلات الالدسترون: السبيرانولاكتون:

ان المرضى المصابين بمرض قلبي متقدم لديهم مستويات عالية من الالدسترون نتيجة تنبيه الانجيوتنسين ٢ ونقص التصفية الكبدية لهذا الهرمون.

السبيرانولاكتون والايبليرينون حاصرات للمستقبلات القشرانية المعدنية للألدسترون فيمنع احتباس الملح ويقي من تضخم عضلة القلب ونقص بوتاسيوم الدم. وبالتالي يجب عدم تناول المستحضرات الحاوية على البوتاسيوم.

الاستخدام: قصور القلب الاحتقاني المترافق مع اعراض او في قصور القلب الاحتقاني الحديث

اثاره الجانبية هضمية (التهاب المعدة والقرحة الهضمية) وعصبية مركزية (كالنوم والتخليط) وشذوذات هرمونية نتيجة الفة السبيرانولاكتون للمستقبلات الاندروجين والبروجسترون فيظهر (التثدي لدى الرجال ونقص الرغبة الجنسية واضطراب الطمث).

خامسا- حاصرات بيتا: انه من غير المنطق نظريا أن نعطي دواء ذو تأثير سلبي على القلوصية القلبية، ولكن تبين أن حاصرات بيتا لها تأثير مفيد في تحسين الوظيفة الانقباضية للمرضى ومعاكسة فرط التنسج القلبي، كما تخفف من تحرير الرينين

نتيجة قصور القلب الاحتقاني يقل الوارد الدموي للدماغ وبالتالي يفعل الدماغ الجهاز الودي في محاولة لزيادة الوارد الدموي له وبالتالي تفيد خاصرات بيتا في:

١- خفض سرعة القلب β ١ (يعاكس الديجوكسين الذي يزيد التقلص القلبي ومدارس كثيرة ترفض وصف حاجبات بيتا)

٢-تمنع حاصرات بيتا التأثيرات المؤذية للنورابينفرين على الالياف العضلية القلبية فتمنع بذلك الضخامة والموت الخلوي.

٣-تفيد حاصرات بيتا في ابطاء النبض واطالة المرحلة الانبساطية، أي أنها تنقص حاجة العضلة القلبية للأوكسجين

٣- تثبيط إطلاق الرينين نتيجة حجب β ١.

طريقة الاستعمال: لا تستعمل في العلاج الاسعافي وانما عند المرضى بالحالة المزمنة والمستقرة لقصور القلب (لذلك لم استخدم ازميلول الاسعافي) ويقلل من تواتر الامراضيات والوفيات المرتبطة بالفشل القلبي. يجب أن يبدأ العلاج بجرعات منخفضة وأن تتم معايرته تدريجيا إلى الجرعات المستهدفة بناء على تحمل المريض والعلامات الحيوية.

هناك 3 أدوية منها مفيدة عند مرضى قصور القلب هي:

الأفضل Bisoprolol ثم Metoprolol انتقائية لمستقبلات بيتا 1 وثم Carvedilolمديد التأثير حاصر لا انتقائي ل بيتا 1 و 2 وأيضا حاصر لألفا1

يجب استخدامها بحذر مع الادوية التي تبطئ من التوصيل الأذيني البطيني مثل (*amiodarone*, *verapamil* *diltiazem*)

سادسا: المدراتDiuretics من اهم اعراض فشل القلب هو الوذمة الرئوية والمحيطية (ليست خيار أول بالمعالجة)

فوائدها العلاجية:

- تخفف المدرات الاحتقان الرئوي والوذمة المحيطية
- وتفيد في إنقاص اعراض فرط الحمل الحجمي بما فيها الزلة الانتصابية والزلة الليلية الانتيابية.
- بزيادة الادرار يحدث نقصان في حجم الدم أي نخفف الكتلة الدموية والعبء على القلب أي إنقاص الحمل القبلي. وهذا يقلل العمل المطلوب من القلب وحاجته من الاوكسجين.
- ولاحقا تنقص الحمل البعدي بإنقاصها حجم البلازما وبالتالي تنقص حجم الدم.

الزمر المستخدمة:

-السبيرانولاكتون يحسن العمل القلبي ويقلل نسبة الوفاة بألية غير الادرار كما انه يحجب الالدسترون الذي يسبب لاحتباس صودي مائي

-مدرات العروة كونها أكثر فعالية لأنها تقلل من احتمال الإصابة الكلوية وتحسن من أداء الكلية خصوصا ان القصور يترافق مع تعب الكلية

- ولا نستخدم مدرات التيازيد لأنها ممكن أن تسيء للكلية (فقط metolazone ممكن استعماله) .

الاثار الجانبية: -تقلل النتاج القلبي نتيجة نقصان الماء من الجسم (لكن بالجرعة العلاجية يتم صرف الماء الزائد فقط عن طريق ضبط الجرعة ولا نصل لحد نقصان محتوى الماء من الجسم)

-زيادة حموضة دموية

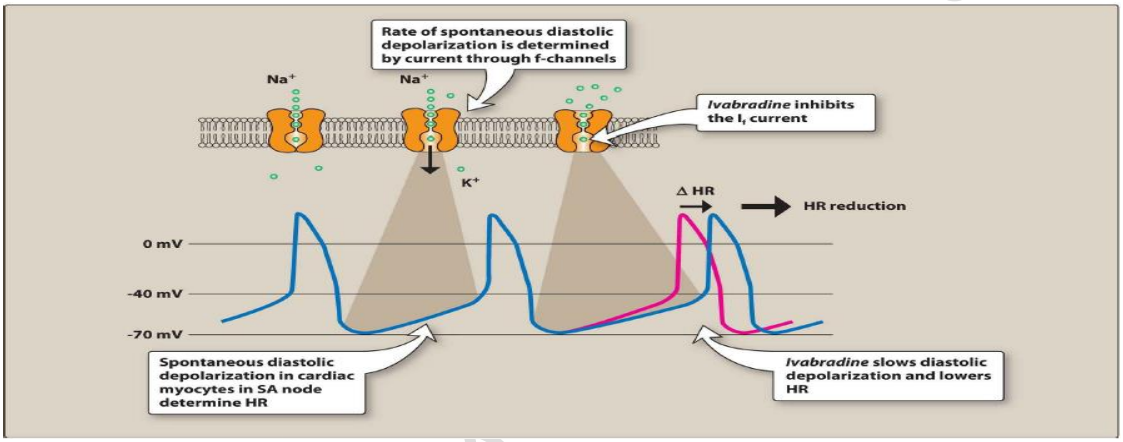
-نقصان البوتاسيوم الذي يزيد خطر الديجوكسين (نستخدم المدرات كمدرات العروة بالمشاركة مع السبيرانولاكنون للحفاظ على توازن البوتاسيوم وأحدهما يسبب قلونة والاخر حمضنة وبالتالي تعادل) وبالتالي هذه المشاركة العالمية التي توصف حاليا

سابعا- حاصر بوابات القنوات النكليوتيدية الحلقية المنشط بفرط الاستقطاب:

Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated Channel Blocker

funny channel ضمن العقدة الجيبية الأذينية وهي من تعمل على فتح قنوات الصوديوم والكالسيوم بسرعة كبيرة لداخل الخلية عند ارتفاع فرق الكمون من -٦٠ الى -٤٠

تكون قناة النيوكليوتيد ذات البوابات الحلقية المنشطة بفرط الاستقطاب مسؤولة عن تيار I_f وضبط الوتيرة داخل عقدة SA. يؤدي تثبيط قناة HCN إلى إبطاء إزالة الاستقطاب وانخفاض معدل ضربات القلب



Ivabradineهو الدواء الوحيد المعتمد في فئة حاصرات قنوات HCN.

<u>التأثير:</u> عن طريق إبطاء التيار بشكل انتقائي إذا كان التيار في عقدةSA ، يحدث انخفاض معدل ضربات القلب دون انخفاض في الانقباض، أو التوصيلAV ، أو إعادة الاستقطاب البطيني، أو ضغط الدم. في المرضى الذين يعانون من قصور قلبي، يزيد معدل ضربات القلب البطيء من حجم الضربة increases stroke volumeويحسن أعراض HF

<u>الاستخدام:</u> يستخدم Ivabradine في HFrEF لتحسين الأعراض لدى المرضى الذين لديهن اضطراب جيبي مع معدل ضربات القلب فوق ٧٠ نبضة في الدقيقة ويخضعون للعلاج الدوائي الامثل لحالة HF. على وجه التحديد، يجب أن يكون المرضى على جرعة مثالية من حاصرات β أو لديهم موانع لحاصرات β.

<u>الحرائك الدوائية</u>: يجب تناول Ivabradine مع وجبات الطعام لزيادة الامتصاص. يخضع لاستقلاب اولي واسع النطاق ليتحول إلى مستقلب نشط. يحتوي Ivabradine على حجم كبير من التوزيع ويرتبط بنسبة ٧٠٪ من البروتين. عمره النصفي هو ٦ ساعات، مما يسمح بجرعات مرتين يوميا.

<u>الآثار الضارة</u>: بطء القلب قد تحدث مع ivabradine, والتي قد تتحسن مع خفض الجرعة. نظرا لأن الإيفابرادين انتقائي في الغالب لعقدة SA، فهو غير فعال للتحكم في المعدل في الرجفان الأذيني وقد ثبت أنه يزيد من خطر

الإصابة بالرجفان الأذيني. يحجب Ivabradine قنوات مماثلة في العين، وقد تحدث ظواهر مضيئة في وقت مبكر من العلاج. يمكن تحسين هذا السطوع المحسن عن طريق تقليل الجرعة. لا ينبغي أن تستخدم Ivabradine في الحمل أو الرضاعة الطبيعية.

ثامنا–موسعات الاوعية المباشرة:

يجب اضافة موسع وعائي اضافي (على الرغم من التأثير الموسع الوعائي لمثبطات خميرة الانجيوتنسينACEi) يؤدي توسيع الاوعية الوريدية الى تناقص الحمل القبلي للقلب من خلال زيادة الاستيعاب الوريدي بينما تنقص الموسعات الشريانية من المقاومة الشريانية الجهازية فتنقص الحمل البعدي.

النترات هي موسعات وريدية شائعة الاستخدام عند مرضى قصور القلب الاحتقاني وإذا لم يتحمل المريض ACEi وحاجبات بيتا وحتى ان احتاج المريض لدواء اضافي فتتم مشاركة الهيدرالازين (يقلل الحمل البعدي) مع الايزوسوربيد دينترات (يوسع الاوعية أكثر يقلل الحمل القبلي).

تاسعا– الادوية المؤثرة في التقلص العضلي:

لهذه الأدوية تأثير مقوي للقلب حيث أنها تزيد من القلوصية contractility أي أنها تزيد من النتاج القلبي (ملاحظة: زيادة معدل ضربات القلب تضعفه أما القلوصية فهي وظيفة العضلة القلبية)

تعمل هذه الأدوية بآليات مختلفة ولكن التأثير المقوي للقلب لها جميعها ينجم عن زيادة تركيز شوارد الكالسيوم في سيتوبلازما الخلية والذي يحفز قلوصية العضلة القلبية

تستعمل هذه الأدوية فقط في الحالات الشديدة أما في الحالات البسيطة فلا تستخدم.

وهي تشمل 3 مجموعات

A مركبات الديجيتالDigitalic glycosides : تحتوي هذه المجموعة ثلاثة مركبات وهي ديجوكسين وديجوتوكسين والاوبين والاختلاف الكيميائي بينها هو بجزيء السكر (الذي يتدخل في الحركية الدوائية) يعتبر الديجوكسين أكثرها أهمية وهو الخط الاول كمقوي قلبي ولكنها تتمتع بهامش علاجي ضيق جدا (هو الفرق بين التركيز العلاجي والتركيز السمي) حيث يتركز في العضلة القلبية ب ١٥ ضعف عن باقي الانسجة الاخرى

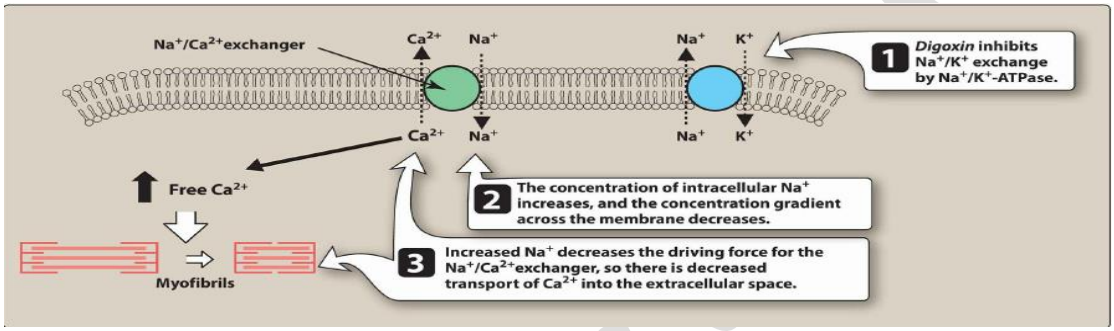
الفيزيولوجيا الطبيعية:

دخول الصوديوم يقابله خروج بوتاسيوم في حال نزع الاستقطاب وهذا يسبب تقلص عضلي وعودة الاستقطاب تعتمد على انزيم Na/K ATPase الذي يخرج Na ويدخل K

وعند تعطيل هذا الانزيم لا يخرج كامل الصوديوم ولا يدخل كامل البوتاسيوم وبالتالي زيادة كمية الصوديوم داخل الخلوي الذي يحرر الكالسيوم من الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية ومن الغشاء البلازمي ويفتح بوابات كالسيوم (كل ذلك في محاولة الصوديوم الخروج لخارج الخلية) كما يوجد ناقل خاص في العضلة القلبية هو Na/Ca يدخل ٣ Na مقابل خروج جزيئة واحدة Ca (إن تركيز الكالسيوم في العصارة الخلوية في نهاية التقلص يجب أن تكون

منخفضة حتى ترتخي عضلة القلب. فيلعب مبادل Na/Ca دورا مهما في هذه العملية بإخراج الكالسيوم من الخلية العضلية بمبادلتها مع Na.)

<u>الية التأثير</u>: تثبط الغليكوزيدات القلبية انزيم Na/K ATPase وبالتالي تثبط قدرة الخلايا العضلية على ضخ الصوديوم لخارج الخلية وذلك من خلال تثبيط مضخة صوديوم– بوتاسيوم في العضلة القلبية (أي منع دخول البوتاسيوم وخروج الصوديوم) وبالتالي ارتفاع تركيز الصوديوم داخل الخلية يؤدي الى تعطيل مبادل الشوارد صوديوم–كالسيوم (الذي يعمل حسب مدروج التركيز بدون صرف طاقة) هذا يؤدي الى احتباس الكالسيوم داخل الخلية وعدم خروجه منها واعادته الى مخازنه زيادة زمن التقلص وقوة ضخ أكبر وفي النهاية زيادة الكالسيوم وتداخله مع بروتينات التقلص العضلي وبالتالي قوة تقلص القلب.



افعال الديجوكسين:

–تأثير الديجوكسين على القلب: (ينبه المبهم وينقص المنعكس الودي وينقص فعالية الودي)

– يعزز الديجوكسين تأثير العصب المبهم (نظير الودي كما انه يثبط الفعالة الودية بشكل مباشر) وبالتالي ينقص معدل ضربات القلب عن طريق التأثير على التوصيل الأذيني البطيني وبالتالي إنقاص الجهد واستهلاك الطاقة (وبذلك يعاكس تأثير الدماغ الذي ينبه الودي في حالة قصور القلب الاحتقاني)

–كما ان الديجوكسين يزيد قلوصية القلب فيصل كم كاف من الدم للدماغ وتتعطل الالية الودية المعاكسة فيؤدي تحسن الدوران الى تخفيض فعالية الودي وبالتالي تناقص المقاومة الوعائية المحيطية. (كان من الضروري استخدام حاجبات بيتا فممكن بهذه الحالة الاستغناء عن حاجبات بيتا).

–**التوصيل الكهربائي القلبي**: عند تنبيه الديجوكسين للمبهم يزيد التوصيل الأذيني ويقلل التوصيل الأذيني البطيني

–**انتظام ضربات القلب**: يسبب الديجوكسين ضربات قوية وبعدد قليل (نتيجة زيادة الكالسيوم وحبس الصوديوم داخل الخلية ومنع البوتاسيوم من الدخول) يسبب اضطراب نظم القلب كما ان السبب في عدم الانتظام هو زيادة التوصيل الأذيني ونقصان التوصيل الأذيني البطيني أي عدم انتظام في التوصيل

–نتيجة عدم الانتظام تتشكل بؤر غريبة في البطين تعمل كناظم خطا PEACEMAKER فيصبح القلب ثنائي الضربات ضربة من العقدة الجيبية طبيعية من الاعلى للأسفل وضربة من البطين وهي من الاسفل للأعلى

–تأثير الديجوكسين على الكلية:

-يزيد التدفق الدموي للكلى وبالتالي يتناقص افراز RAS ويعود الضغط للقيم الطبيعية نتيجة عدم افراز الرينين-انجيوتنسين

-ويختفي احتباس صودي مائي نتيجة عدم افراز الألدوستيرون (ويزيد تصريف الماء عن طريق البول والتخلص من الوذمة لذلك يعتبر الديجوكسين المدر الأفضل في حالات قصور القلب الاحتقاني)

ملاحظة: يحل الديجوكسين كافة التأثيرات السلبية الناتجة عن قصور القلب الاحتقاني ولكن لا يمكن البدء به قبل تمهيد الطريق لحسن عمله وهو إنقاص الحمولات القلبية

الاستعمالات العلاجية:

- قصور القلب المترافق مع الرجفان الأذيني. (والسبب في ذلك الخوف من تعدي الرجفان للأذين وتنبيه العقدة الأذينية البطينية ووصوله للبطين والقلب أصلا ضعيف ولان الديجوكسين يضعف الوصل الأذيني البطيني فهو يمنع الرجفان الأذيني من الوصول للبطين) اما في حال **رجفان اذيني فقط نستخدم حاصرات بيتا او فيراباميل**

-اما **قصور قلب احتقاني فقط يكون تطبيق ACEi والمدر البولي هو الخيار** الأول والمصابين بقصور قلبي خفيف يستجيبون لـ**ACEi** والمدرات ولا يحتاجون الديجوكسين.

-تستطب المعالجة بالديجيتال عند المرضى المصابين بخلل وظيفي انقباضي شديد في البطين الايسر عند بدء تطبيق **ACEi** والمدر البولي. لا يستطب الديجوكسين عند المصابين بقصور قلبي انبساطي او قصور قلبي ايمن

الحرائك الدوائية:

يمكن أن يعطى فمويا أو وريديا في الحالات الاسعافية

-يتميز بقوة تأثيره وهامش الامان الضيق وطول عمره النصفي الذي يبلغ 48ساعة وبالتالي فهو قابل للتراكم، وحجم توزعه كبير بسبب تراكمه في العضلات

-اطراحه كلوي دون تبدل ويتطلب ضبط الجرعة اعتمادا على تصفية الكرياتينين، ويستعمل في الحالات الشديدة فقط نظرا لسميته العالية.

-**الجرعة:** يعطى بجرعة ثابتة ٠.٢٥ ملغ يوميا مع استراحة يومين بالأسبوع ولكن في حال الاضطرار لإعطاء جرعة هجومية كون الحالة خطرة مثل الرجفان الاذيني نتبع القاعدة التالية

٢×٢×٢ (حبتين ومرتين وليومين)

أو ٢×٣×١ (حبتين ٣ مرات ليوم واحد)

الاثار الجانبية:

-تأثيرات قلبية: بطء قلبي والتأثير القلبي الشائع هو اضطراب النظم الذي يتميز ببطء التوصيل الأذيني البطيني المترافق بلا نظميات قلبية ويكون انخفاض البوتاسيوم هو العامل المؤهب لهذه اللانظميات. وممكن نلاحظ تسرع اذيني نتيجة زيادة الوصل الكهربائي الأذيني من قبل الديجوكسين مع أي درجة من بطء القلب

-التأثيرات المعدية المعوية: فقدان شهية وغثيان وإقياء واسهال (ممكن لأنه جزيء ذو حجم كبير).

–التأثيرات العصبية المركزية: صداع (يزيد دخول الكالسيوم والصوديوم داخل الدماغ وبالتالي نوبات صرع) وتعب وتخليط وتعتيم الرؤية وتبدل إدراك الالوان ورؤية صفراء وهالات واجسام سوداء. لأنه يعطل نفس الانزيم في الشبكية (السيلدانافيل يسبب رؤية زرقاء)

–التأثيرات الجنسية: بنيته مشابهة للستيروئيدات وبالتالي يتنافس مع التستوستيرون مثل الالدسترون (وبالتالي تثدي عند الذكور)

سمية مركبات الديجيتال:

تعتبر سمية مركبات الديجيتال احدى أكثر الارتكاسات الدوائية الضائرة مشاهدة (ارتفاع تركيزه عن ٠.٢ نانوغرام في المل).

عوامل تؤهب للانسمام بالديجيتال:

–اضطراب الكهرليات: قد يؤهب نقص البوتاسيوم لاضطراب نظم شديد وبزيادة نقص البوتاسيوم يزيد ارتباط الديجوكسين (الديجوكسين يتنافس عادة مع البوتاسيوم لنفس موقع الربط على مضخة Na / K –ATPase وبنقص البوتاسيوم يعطي الفرصة للديجوكسين للارتباط) وبالتالي يزيد تثبيط الانزيم وتأثير أكثر وسمية وفرط كالسيوم بأكثر من اللازم وتزيد قلوصية القلب لأكثر من اللازم.

ويشاهد نقص البوتاسيوم بشكل واضح لدى المتناولين للمدرات التيازيدية، أو مدرات العروة ويمكن الوقاية من ذلك باستعمال مدرات حافظة للبوتاسيوم او تناول البوتاسيوم كمتمم غذائي.

– كما أن كل من فرط كالسيوم الدم ونقص المغنيزيوم يؤهب للانسمام بالديجيتال.

علاج السمية:

ايقاف الديجوكسين

زيادة البوتاسيوم لان زيادة سمية الديجوكسين مرتبطة بنقص البوتاسيوم ومعايرة بوتاسيوم المصل واعطاء البوتاسيوم ان دعت الحاجة له.

ادوية مضادة لاضطراب النظم لان الاثر الاساسي للسمية اضطراب نظم قلبي والاشهر ليدوكائين او فينوتئين للتسرع البطيني والأتروبين يسرع القلب البطيء الناتج عن قطع التوصيل الناتج عن استخدام الديجوكسين

اضداد الديجوكسين fraction anti bodies Fab وهو الأفضل (تربط الديجوكسين ليشكل معقد يطرح عن طريق الكلية)

ويجب مراقبة الديجوكسين بدقة في حالات القصور الكلوي وقد يكون ضبط الجرعة ضروريا

التداخلات الادوية:

– (مضادات الحموضة او الكاؤولان للاسهال والكولسترامين للشحوم) تشكل هذه الادوية معقدات مع الديجوكسين وبالتالي لا يمتص

–الأتروبين يقلل حركية الامعاء والديجوكسين حزيء معقد يحتاج لوقت ليمتص في الامعاء فيزيد امتصاص الديجوكسين اما الميتوكلوبراميد الذي يسرع حركية الامعاء فلا يمتص الديجوكسين كفاية

-التتراسكلين مضاد حيوي تقتل الفلورا الطبيعية في الامعاء والديجوكسين يتحطم جزء منه بتأثير الفلورا وبالتالي باختفاء الفلورا تزداد الجرعة الممتصة من الديجوكسين

-الكينيدين يقلل تصفية الديجوكسين فيزداد تركيزه البلازمي

- ان كل من الفيرابااميل والكينيدين والاميودارون تسبب انسماما بالديجوكسين بإزاحته من مواقع ارتباطه بالبروتينات النسيجية ومنافسة الديجوكسين على الاطراح الكلوي.

- وتزداد سمية الديجوكسين باستخدام المدرات الطارحة للبوتاسيوم (التيازيدات ومدرات العروة) والستيروئيدات القشرية لذلك يجب معايرة البوتاسيوم باستمرار

-كما يعد كل من قصور الدرقية ونقص الأكسجة وقصور الكلية والتهاب عضلة القلب من العوامل المؤهبة للانسمام بالديجوكسين.

التحذيرات ومضادات الاستطباب:

-توقف قلبي (يكون التوصيل الكهربائي بطيء او تناوبي او مقطوع في القلب) والديجيتال يضعف التوصيل اصلا فلا يمكن استخدامه في هذه الحالات

-تباطؤ قلب ناتج عن استخدام (حاجبات بيتا وفيراباميل وقصور درق وقصور العقدة الجيبية فتباطؤ القلب) لا يمكن استخدام الديجوكسين لأنه يزيد من تباطؤ القلب

-اضطراب توصيل بطيني ممنوع فيه الديجوكسين لان الديجوكسين قد يسبب بؤر نزع استقطاب في البطين فيزيد من عدم الانتظام البطيني

-متلازمة وولف باركنسون زيادة في التوصيل الكهربائي العكوس من البطين الى الاذين والحل الكوي بالليزر (واي دواء يقطع التوصيل بالطرق الطبيعية من المحور الاساسي يسبب زيادة في التوصيل الكهربائي الطافر) والديجوكسين يقلل من التوصيل (وكذلك ممنوع في هذه الحالة حاصرات بيتا والفيراباميل)

- الصدمة الكهربائية DC (لأنه بعد الصدمة لا يكون عمل القلب منتظما والديجوكسين يسبب اضطراب نتيجة خلل الشوارد فنزيد اضطرابات نظم القلب)

- حمى رثوية عند الأطفال (لديه اضطراب نظم فلا يعطى الديجوكسين)

-احتشاء قلبي (يحتاج حاصرات بيتا لتخفيض جهده وليس الديجوكسين الذي يزيد جهد القلب ويزيد قلوصية البطين الذي أصلا لديه حالة احتشاء)

-ارتفاع ضغط جهازي وارتفاع ضغط رئوي (تزيد القلوصية وبالأصل توجد مقاومة وعائية فيدخل المريض مباشرة في الفشل القلبي) والحل موسعات وعائية اولا لإزاحة الضغط الجهازي ولإزاحة الضغط الرئوي (بروزنتان تحرر العامل المرخي للبطانة الوعائية او حاجبات قنوات الكالسيوم مثل الأملودبين لأنه لا يحدث تسرع قلبي انعكاسي)

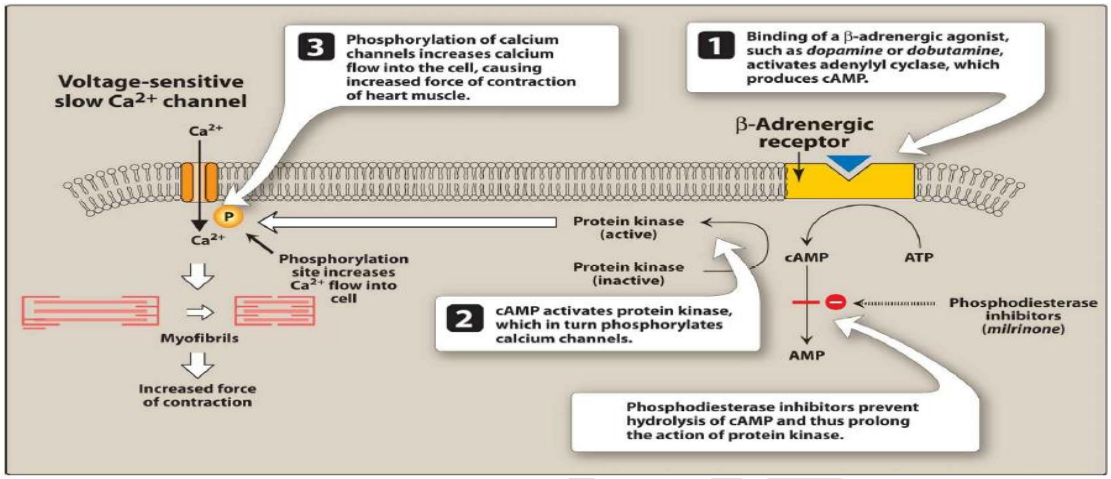
-امراض الكبد والكلية (لان اطراح الديجوكسين اطراحه كلوي اما الكبد فيطرح الديجوتوكسين)

ب-**مقلدات بيتا الأدرينيرجية:** إن تنبيه بيتا يحسن الاداء القلبي بتأثيراته الايجابية على قوة التقلص العضلي القلبي واحداث التوسع الوعائي.

ويكون الدوباتامين هو أكثر الادوية المستخدمة

الية التأثير: عند ارتباطها بالمستقبلات بيتا 1 في القلب يتفعل الادنيل سيكلاز AC الذي يحول ATPالى cAMP وزيادته تسبب تفعيل انزيم البروتين كيناز الذي يفسفر أقنية الكالسيوم ومن ثم فتح هذه الأقنية ودخول أكثر لشوارد الكالسيوم وبالتالي تقلص

تعطى وريديا في الحالات الحادة في المشفى ولفترة قصيرة



ج- مثبطات الفوسفودي استراز: منهاAmrinone, Milirinone وهو الاكثر سمية لذلك تم تصنيع شبيه له

يعمل الفوسفودي استراز على تحويلcAMP الى AMP وبالقلب موجود الانزيم رقم ٣ وبتثبيطه يزيد cAMP ويزيد الكالسيوم فتزيد القلوصية وان تم استهدافه سوف نستفاد منه بزيادة قلوصية العضلة القلبية وتوسع وعائي وتثبيط تكدس الصفيحات

الاستخدام: وبالتالي ممكن استخدامه بدل الديجوكسين ولكن وجد انها تزيد التوصيل الأذيني البطيني وبالتالي زيادة حالة القلب سوء لأنه يسرع القلب فيدخل المريض في اضراب نظم بطيني حاد وقد يسبب الوفاة (اما الديجوكسين يزيد القلوصية ويبطئ القلب) لذلك اقتصر استخدامه في الحالات التي لا يعطي فيها الديجوكسين. كما لا يمكن استخدامها لأكثر من ٤٨ ساعة بالتسريب الوريدي لكونها تزيد من اختطار الوفاة ولكن لا يترافق الاستعمال الوريدي للميلرينون بازدياد الوفيات ويتم الحصول على بعض الفائدة العرضية في حالة القصور القلبي المعند.

الاثار الجانبية: تسبب سمية كبدية وتقلل عدد الصفيحات عن الطبيعي وقد تسبب نزف

ترتيب آليات العلاج:

حسب حالة المريض يتم اختيار العلاج، ومن الممكن العلاج بأكثر من دواء واحد في نفس الوقت

- قصور القلب اللاعرضي:

التقليل من النشاط الفيزيائي ومن المتناول من الصوديوم، مع استخدام ACEIs أوARBs

- في حال القصور البسيط :تعطى المدرات (خاصة مدرات العروة)

- عند استقرار الوضع :يمكن استخدام حاصرات بيتا
- **إذا تطور المرض:**

ممكن استعمال موسعات وعائية (هيدرالازين مع ايزوسوربيد دي نترات) وتليها حاصرات الألدوستيرون وممكن استعمال المشاركة بينsacubitril/valsartan

- في حال عدم الاستجابة:

تعطى مقويات العضلة القلبية كحل أخير

د. هناء الأحمد

اضطراب نظم القلب

نظرة عامة☹الفشل القلبي خلل قلوصية العضلة القلبية أي خلل ميكانيكي اما اضطراب النظم فهو خلل كهربائي)

١-فيزيولوجية تقلص العضلة القلبية:

تستجيب العضلة القلبية على نحو العضلات الهيكلية للتنبيه بزوال استقطاب الغشاء الذي يتلوه تقاصر البروتينات القلوصية وينتهي بالارتخاء والعودة الى حالة الراحة وخلافا للعضلات الهيكلية التي تبدي تقلصات متدرجة اعتمادا على عدد الخلايا التي يتم تنبيهها فإن خلايا العضلة القلبية تتصل فيما بينها على شكل مجموعات تستجيب للتنبيهات كوحدة فتتقلص كلها معا عند تنبيه خلية واحدة.

٢- كمون العمل:

خلايا العضلة القلبية قابلة للاستثارة كهربائيا ولكن خلافا لخلايا العضلات والاعصاب الاخرى التي تنقبض فقط عندما تتلقى حافزا فإن خلايا العضلة القلبية تبدي نظما عفويا داخلي المنشأ تولده خلايا متخصصة ناظمة للخطى متوضعة في العقدتين الجيبية الأذينية والأذينة البطينية. وتبدي الاستقطاب الأسرع في العقدة الجيبية الأذينية (SA) (موقع بدء كمونات العمل)، ويتناقص في جميع أنحاء مسار التوصيل الطبيعي عبر العقدة الأذينية البطينية (AV) إلى حزمة هيس (هدفها مقاومة وتبطيء الضربات) ومن ثم الياف Purkinje

كما تمتلك الخلايا القلبية ايضا كمون عمل طويل على غير العادة ويمكن ان يقسم الى خمسة اطوار

1-المرحلة الأولى(Phase 0)

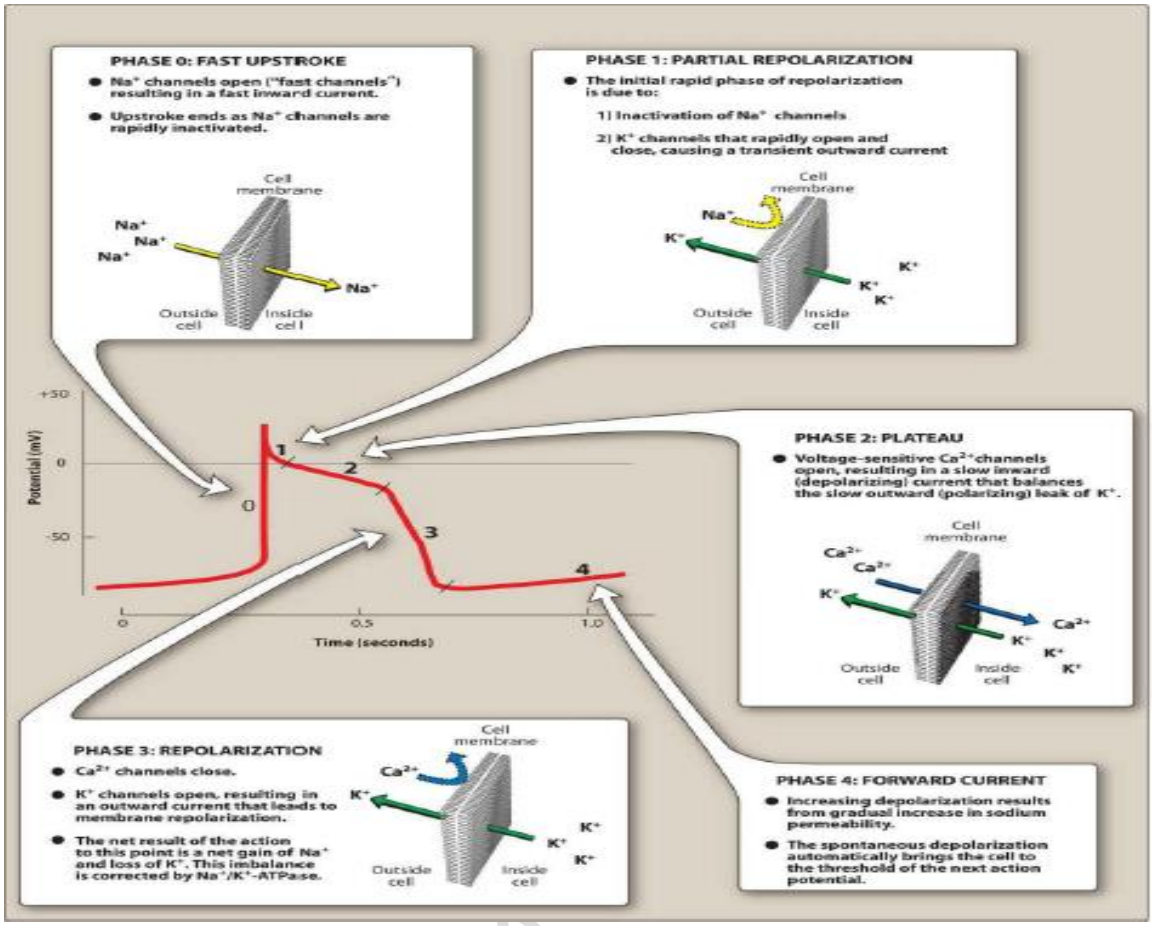
الخلية بحالة استقطاب (وخارج الخلية تتواجد شوارد الصوديوم والكالسيوم وداخلها البوتاسيوم وفرق الكمون هو ٩٠ ناتج عن فرق الكمون بين الخارج والداخل ففي الخارج يتواجد كالسيوم الذي تركيزه خارجيا ١٠٠ ضعف الداخل والصوديوم خارج الخلايا اما داخل الخلايا فقط البوتاسيوم ويوضع إشارة ناقص أي ان الفارق لصالح الشحنات الخارجية) وعند حدوث تنبيه لهذه العضلة القلبية تفتح **قنوات الصوديوم السريعة** ودخول سريع لشوارد الصوديوم وبكميات كبيرة لنلاحظ صعود في الكمون بشكل سريع شبه عمودي والانتقال الى حالة نزع الاستقطاب depolarization(انعكاس القطبية) (أي ان الفارق الإيجابي للشحنات اصبح داخل الخلية نتيجة دخول الصوديوم من الخارج للداخل حاملا معه شحناته الموجبة) تنتهي هذه المرحلة بإغلاق قنوات الصوديوم هذه

2-المرحلة الثانية(phase 1) (إحداث ارتخاء يجب طرد الصوديوم للخارج وبسرعة كبيرة لذلك بدل اخراج الصوديوم الذي يحتاج لوقت طويل قد يموت المريض من طول وقته يتم اللجوء لقنوات البوتاسيوم لأنه موجب واحادي التكافؤ كالصوديوم تماما)

يحدث عود استقطاب جزئي تغلق **قنوات الصوديوم السريعة** وتفتح أقنية البوتاسيوم فتخرج شوارد البوتاسيوم بشكل سريع (وهنا ينزل منحنى الكمون وتدعى بعود الاستقطابrepolarization)

3-المرحلة الثالثة(phase 2) (في هذه المرحلة يدخل الكالسيوم الخلية نتيجة فقدان النظام في الخلية ويعاكس كل محاولات الاصلاح بعود الاستقطاب لأنه يساند الصوديوم في رفع الشحنة الموجبة داخل الخلية وبالتالي يعاكس عمل الخلية التي فتحت قنوات البوتاسيوم لعود الاستقطاب ويجب الانتباه ان الكالسيوم ثنائي الشحنة واقوى من البوتاسيوم ويتم الحفاظ على مستوى ثابت نتيجة خروج شاردة بوتاسيوم ودخول شاردة كالسيوم مكانها لذلك تدعى plateau أي الهضبة)

تسمى مرحلة الهضبة حيث تدخل شوارد الكالسيوم بفتح قنواتها وتستمر شوارد البوتاسيوم بالخروج وفي هذه المرحلة يحدث التقلص



4-المرحلة الرابعة(phase 3) : تغلق أقنية الكالسيوم وتستمر شوارد البوتاسيوم بالخروج بسرعة ليهدأ القلب (بفتح كامل بوابات البوتاسيوم) لمعاكسة الكالسيوم مسببة عود الاستقطاب والعودة لخط البداية ولكن النتيجة حتى الآن هي ان شوارد الصوديوم داخل الخلية و بالمقابل شوارد البوتاسيوم خارج الخلية وهذا وضع غير صحيح يجب اصلاحه، ويصلح هذا بواسطة مضخة ATPase Na +/K+

5-المرحلة الخامسة(phase 4)

وهي حالة الراحة بانتظار أي تنبيه من العقدة الجيبية الأذينية وهي مرحلة انبساط العضلة القلبية في كل خلايا العضلة القلبية وتمثل بشكل خط مستقيم (ولا توجد هذه المرحلة من الانبساط في العقدة الجيبية الأذينية وانما يتم دخول الصوديوم مباشرة لنزع استقطاب جديد وبالتالي يلاحظ خط مائل للأعلى في مخطط خلايا العقدة الجيبية الأذينية وهي الخلايا الوحيدة المتمتعة بالتلقائية لأنه لا فترة راحة لديها وبالتالي أي دواء يستهدف المرحلة ٤ فهي المرحلة ٤في العقدة الجيبية الأذينية وليس في باقي خلايا العضلة القلبية

ملخص:

١-يحدث زيادة في **نزع الاستقطاب** بسبب الزيادة التدريجية في نفوذية الغشاء لشوارد الصوديوم هذا النزع التلقائي للاستقطاب يدخل الخلية في العتبة التي سيحدث عندها كمون العمل الجديد.

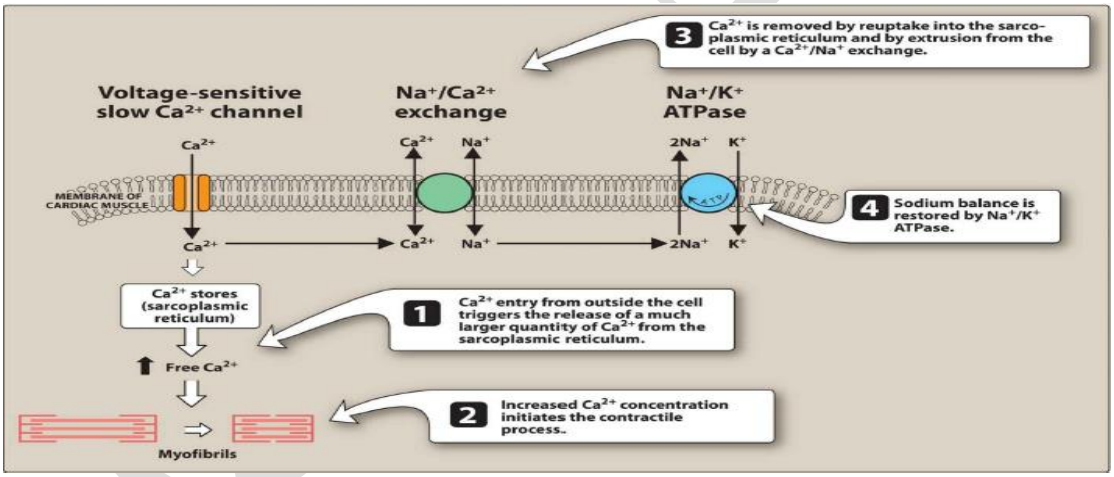
٢- **التقلص** بحاجة الى شوارد الكالسيوم، حيث أن فتح أقنية الكالسيوم (المصدر الاول) المرتبطة بالفولتاج يسبب ارتفاعا فوريا في الكالسيوم الحر في الهيولى. ودخول عدد قليل من الشوارد يؤدي الى فتح مخازن الكالسيوم (المصدر الثاني) في الشبكة الاندوبلازمية الداخلية والمتقدرات وبالتالي تحرر كميات كبيرة من الكالسيوم في سيتوبلاسما الخلية وهي تسبب فسفرة خيوط الأكتين وبالتالي تداخل خيوط الأكتين والميوزين وحدوث التقلص أي كلما دخل شوارد كالسيوم أكثر يحدث تحرر أكثر لشوارد الكالسيوم وبالتالي تقلص أكبر

٣-**عند استرخاء القلب:** ان دخول شوارد الكالسيوم لا يعني استمرار التقلص حتى اللانهاية، ففي حال الاسترخاء يجب أن تعود شوارد الكالسيوم لوضعها الطبيعي وهناك طريقتان لإزالة الكالسيوم:

أ- تبادل صوديوم-كالسيوم: تتم ازالة الكالسيوم بدخول صوديوم وخروج كالسيوم بشكل غير عكوس عبر الغشاء الخلوي ويعتبر هذا التداخل بين حركة شوارد الكالسيوم والصوديوم هاما فتبدلات الصوديوم داخل الخلوي ممكن أن تؤثر على مستويات الكالسيوم الخلوية.

ب- كما أن خروج شوارد الكالسيوم يؤدي الى إعادة الشوارد المتحررة من المخازن الى مخازنها حيث يعود تقريبا ٩٩٪ من الكالسيوم داخل هذه العضيات وان تحركا معتدلا فيما بين هذه المخازن والكالسيوم الحر ممكن ان يؤدي الى تبدلات كبيرة في تركيز الكالسيوم الحر في الهيولى.

-لتعويض دخول الصوديوم تفتح مضخة الصوديوم – بوتاسيوم وفي كل عملية تقلص تتكرر هذه العملية نفسها



اضطراب النظم: قد يكون اضطراب النظم منتظم وهو اما (تسارع قلبي او تباطؤ قلبي) او غير منتظم كالرجفان الأذيني

أسباب عدم انتظام نظم القلب:

١. **تلقائية غير طبيعية:** وهذه ميزة ناظم الخطا انها تلقائية وسريعة

-تظهر عقدة SA معدل تفريغ (نزع استقطاب) أسرع من خلايا ناظم الخطا القلبية الأخرى، وبالتالي، فإنها تحدد عادة وتيرة تقلص عضلة القلب **(وان حدث لها تسارع او تباطؤ فأنها تؤثر على قلوصية العضلة القلبية).**

–وإذا أظهرت مواقع القلب الأخرى تدعى ectopic focus (غير عقدة SA) تلقائية اقوى فإنها تولد محفزات منافسة، (أي ظهرت الكهربائية القلبية من موقعين مختلفين او من أكثر من موقع) وبالتالي ينشأ اضطراب نظم القلب.

اسباب التلقائية غير الطبيعية: قد يحدث شذوذ التلقائية نتيجة اذية قلبية (كما في نقص الأكسجة او تدخين او اضطراب توازن البوتاسيوم (زيادة او نقصان) فيتم نزع استقطاب هذه المواقع (خلال انبساط عضلة القلب) وتقلص عضلي ليظهر على المخطط الكهربائي ضربتين قلبيتين ملتصقتين دون فاصل راحة

ملاحظة: ان نشأت الدفعة فيectopic focus والعقدة الجيبية الأذينية في الطور ٠ أو ١ أو ٢ أو ٣ فلن تؤثر لان خلايا القلب تكون في مرحلة العصيان او مرحلة الحرون ولكن المشكلة هي نزع استقطابectopic focus في المرحلة ٤ عندما تكون الخلايا في طور الراحة لأنها في طور انتظار تنبيه قادم من العقدة الجيبية ولكنه جاء مبكرا من ectopic focus.

علاج التلقائية غير الطبيعية: الحل بحرق هذه البؤر بالليزر او ادوية تطيل فترة الحرون أي تطيل الفترة ١ و٢ و٣ التي لا تستجيب للتنبيه (أي تطيل كمون العمل وبعبارة أخرى على المخطط إطالة طول QT وهو كمون العمل كله) تم وصف ادوية تقصر من فترة كمون العمل أي الهدف تغيير مكان الطور ٤ بتطويل او تقصير الطور ٤

ملاحظة: (الجيبية الأذينية هي ناظمة الخطا وفي حال أي خلل تتولى الأذينية البطينية توليد الدفعات الكهربائية وفي حال خللها ايضا أي نقطة من الياف بوركنجي تتولى توليد الدفعات) ولا يمكن توليد دفعة كهربائية في أي خلية عضلية قلبية غير الذي ذكر اعلاه

٢- **تأثير الادوية على التلقائية:** معظم العوامل المضادة لاضطراب النظم تمنع التلقائية عن طريق حجب قنوات الصوديوم (Na) أو الكالسيوم (Ca2) لتقليل نسبة هذه الأيونات بالنسبة إلى البوتاسيوم (K) . وهذا يقلل من ميل المرحلة ٤ (الانبساطي) من الاستقطاب. هذا التأثير أكثر وضوحا في الخلايا ذات فعالية ناظم خطا القلب منه في الخلايا الطبيعية.

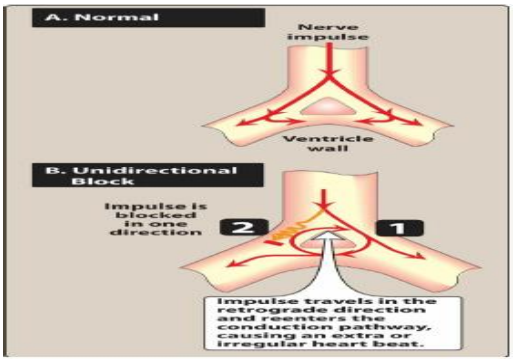
٣-**تشوهات في دفعة التوصيل:** (**توصيل بطيء او توصيل متقطع او انقطاع كامل** التوصيل وفي هذه الحالة تتشكل بؤر في البطين تعمل على اثارة ناظم خطي وبالتالي يتقلص الاذين لوحده ويتقلص البطين لوحده)

عادة ما يتم توصيل النبضات من مراكز نظم خطا القلب الأعلى عبر مسارات تتشعب لتنشيط سطح البطين بأكمله ويمكن أن تحدث ظاهرة تسمى **إعادة الدخول وقبل وصولها للبطين** (وتدخل العقدة الجيبية الأذينية مرة اخرى وتشكل دائرة صغيرة تبدأ من العقدة الجيبية الأذينية وتنتهي بها) وممكن ملاحظتها في حجب أحادي الاتجاه ناتج عن إصابة عضلة القلب أو فترة مقاومة طويلة إلى مسار توصيل غير طبيعي.

عودة الدخول هي السبب الأكثر شيوعا لعدم انتظام ضربات القلب، ويمكن أن تحدث على أي مستوى من نظام التوصيل القلبي. يؤدي مسار **الدائرة القصيرة** هذا إلى إعادة إثارة عضلة القلب (وقد تصل ل ٥٠٠ ضربة في الدقيقة في هذه الحالة)، مما يسبب انقباضا مبكرا أو عدم انتظام ضربات القلب المستمر.

وقد يحدث التوصيل الشاذ في مستوى الجملة الناقلة للقلب فمثلا ليف بوركنجي مفرد مع سبيلين ناقلين في العضلة البطينية وتسير الدفعة الطبيعية في كلا السبيلين فاذا حدثت اذية عضلة قلبية وسببت حصرا وحيد الاتجاه فان الدفعة تنتقل فقط في السبيل ١ وان حدث الحصار في السبيل ٢ الامامي فان الدفعة تنتقل بشكل راجع عبر السبيل

٢ وتعود للدخول الى نقطة التشعب وينتج عن هذا السبيل القصير عود استثارة عضلة البطين مسببا تقلصا مبكرا او اضطراب نظم بطيني مستمر.



٣- تأثير الادوية على التوصيل الشاذ: تمنع العوامل المضادة لاضطراب النظم العودة عن طريق إبطاء التوصيل (أدوية الفئة الأولىNa) و / أو زيادة فترة الحرون (أدوية الفئة الثالثةk)، وبالتالي تحويل الحجب احادي الاتجاه إلى حجب ثنائي الاتجاه.

ب. الأدوية المضادة لاضطراب النظم:

CLASS I (Na^+-channel blockers)
Disopyramide (IA) NORPACE
Flecainide (IC) TAMBOCOR
Lidocaine (IB) XYLOCAINE
Mexiletine (IB) GENERIC ONLY
Procainamide (IA) GENERIC ONLY
Propafenone (IC) RYTHMOL
Quinidine (IA) GENERIC ONLY
CLASS II (β-adrenoreceptor blockers)
Atenolol TENORMIN
Esmolol BREVIBLOC
Metoprolol LOPRESSOR, TOPROL-XL
CLASS III (K^+ channel blockers)
Amiodarone CORDARONE, PACERONE
Dofetilide TIKOSYN
Dronedarone MULTAQ
Ibutilide CORVERT
Sotalol BETAPACE, SORINE
CLASS IV (Ca^{2+} channel blockers)
Diltiazem CARDIZEM, CARTIA, TIAZAC
Verapamil CALAN, VERELAN
OTHER ANTIARRHYTHMIC DRUGS
Adenosine ADENOCARD
Digoxin LANOXIN
Magnesium sulfate GENERIC ONLY
Ranolazine RANEXA

المعروف منها الليدوكائين لإنهاء التسرع القلبي البطيني والأدينوزين والفيراباميل للتسرع فوق البطيني.

-لسوء الحظ، من المعروف أن العديد من العوامل المضادة لاضطراب النظم لديها افعال اضطراب نظم قلبي خطيرة أي أنها تسبب عدم انتظام ضربات القلب وتدعى PRO-Arrythemia.

-تثبيط قنوات K أي الفئة الدوائية III يطيل كمون العمل(QT) وبالتالي، يمكن أن يطيل فترة QT. إذا كانت فترة الإطالة مفرطة، فإن هذه الأدوية تزيد من خطر الإصابة بتسرع البطين الذي يهدد الحياة

يمكن تصنيف الأدوية المضادة لاضطراب النظم (تصنيف فوغان–ويليامز) وفقا لآثارها السائدة على كمونات العمل. الا ان العديد من الأدوية المضادة لاضطراب النظم لها تأثيرات تتعلق بأكثر من فئة واحدة أو قد يكون لها تأثير لا يفي بأي تصنيف رسمي.

الفئة الأولى من الأدوية المضادة لاضطراب النظم تعمل عن طريق حجب قنوات Na الحساسة للجهد اما الثانية تحجب بيتا والثالثة تحجب قنوات البوتاسيوم والرابعة تحجب قنوات الكالسيوم.

CLASSIFICATION OF DRUG	MECHANISM OF ACTION	COMMENT
IA	Na^+ channel blocker	Slows Phase 0 depolarization in ventricular muscle fibers
IB	Na^+ channel blocker	Shortens Phase 3 repolarization in ventricular muscle fibers
IC	Na^+ channel blocker	Markedly slows Phase 0 depolarization in ventricular muscle fibers
II	β-Adrenoreceptor blocker	Inhibits Phase 4 depolarization in SA and AV nodes
III	K^+ channel blocker	Prolongs Phase 3 repolarization in ventricular muscle fibers
IV	Ca^{2+} channel blocker	Inhibits action potential in SA and AV nodes

.IIIIالفئة الأولى الأدوية المضادة لاضطراب النظم ☹ الاولى والثالثة تعالج اضطراب النظم اما الثانية والرابعة تعالج مشكلة التوصيل")

ترتبط ادوية الفئة الاولى بقنوات Na المفتوحة أو المعطلة بسرعة أكثر من القنوات التي أعادت استقطابها بالكامل بعد دورة نزع استقطاب. لذلك، تظهر هذه الأدوية درجة أكبر من الحجب في الأنسجة التي يزال استقطابها بشكل متكرر (كما في تسرع القلب حيث تكون قنوات الصوديوم مفتوحة غالبا) تسمى هذه الخاصية الاعتماد على الاستخدام (أو الاعتماد على الحالة كل ما زاد عدد القنوات وزيادة اضطراب نظم القلب زاد تأثيرها)، وهي تمكن هذه الأدوية من حجب الخلايا التي ينزع استقطابها بتردد عال بشكل غير طبيعي، دون تأثير على ضربات القلب الطبيعية.

انخفض استخدام حاصرات قنوات Na بسبب آثارها على اضطراب النظم، خاصة في المرضى الذين يعانون من انخفاض وظيفة البطين الأيسر وأمراض تصلب الشرايين القلبية.

تنقسم أدوية الفئة الأولى أيضا إلى ثلاث مجموعات وفقا لتأثيرها على مدة كمونات عمل القلب

فئة IA الأدوية المضادة لاضطراب النظم: الكينيدين ، البروكاينأميد ، وdisopyramide نقوم هذه الفئة بـ

–تبطئ صعود كمون العمل تظهر هذه الأدوية درجة أكبر من الحجب لقنوات الصوديوم وبالتالي ميلان الطور صفر

–تطيل كمون العمل واستهلاكه لوقت طويل حتى يستطيع الدخول بالطور الاول بدلا من صعوده بشكل عمودي وفوري وهذا يسبب تطاول كمون العمل (مشابهة لعمل الفئة III)

-تزيد من طور العصيان البطيني الفعال بسبب تطاول كمون العمل أي تطاول فترة الحرون أي تطاول QT(مشابهة لعمل الفئة III) نتيجة حجب قنوات البوتاسيوم

- تمتلك سرعة ارتباط معتدلة مع قنوات الصوديوم الفعالة/العاطلة وسرعة انفكاك معتدلة عن قنوات الراحة

الكينيدين Quinidine (الكينين يعالج الملاريا مستخلص من نفس مصدر الكينيدين)(يحجب Na و ca و k حاجب **α** ومشابه للأتروبين)

هو النموذج الأولي لفئةIA . وتشمل العوامل الأخرى في هذه الفئة بروكينااميد و disopyramide وبسبب النشاط المصاحب لها من الفئة الثالثةIII ، يمكن أن يعجل عدم انتظام ضربات القلب الذي يمكن أن يتطور إلى الرجفان البطيني. وبسبب سميته استبدل بحاصرات البوتاسيوم(الاميودارون) الكالسيوم (الفيراباميل)

١. آلية عمل الكينيدين:

Na - ترتبط بقنوات Na المفتوحة والعاطلة وتمنع تدفقNa ، وبالتالي تبطئ نزع الاستقطاب السريع خلال المرحلة **صفر** ويبطئ الصعود في الطور 0 وبالتالي يطيل فترة كمون العمل أي اطالة QT في خلايا العضلة القلبية وليس في العقدة الجيبية

-كما إنه يقلل من انحدار **المرحلة ٤** من إزالة الاستقطاب التلقائي (في خلايا العقدة الجيبية) وبالتالي يبطء دخول الخلية في نزع استقطاب سريع والخط المائل يصبح أكثر تسطحا،

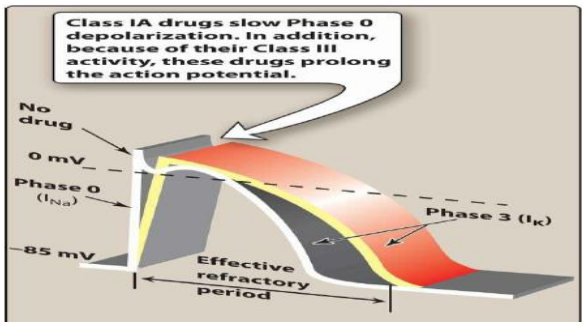
- ويثبط قنوات**K** ، ويحجب قنوات**Ca^2** -بسبب هذه الافعال، فإنه يبطئ سرعة التوصيل ويزيد من الحرون.

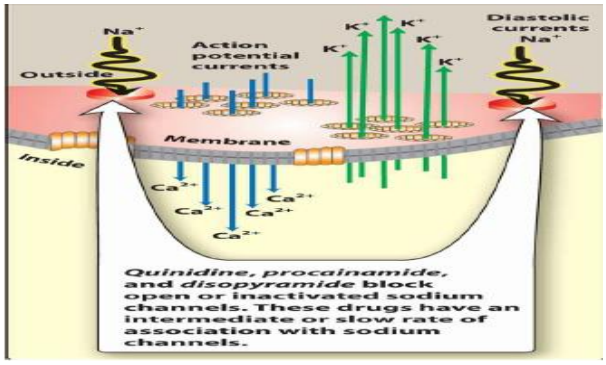
-**تأثير مضاد كولينيرجي بالجرعات المنخفضة**-تأثيره على التوصيل (بجرعات منخفضة يعطي تأثيرات مشابهة للأتروبين وبالتالي يزيد التوصيل وهي مضاد استطباب لمرضى اضطراب نظم القلب) اما بالجرعات العلاجية يثبط التوصيل

-**حاجب لمستقبلات α** الأدرينيرجية وبالتالي Quinidine (خافض ضغط)

على الرغم من أن البروكاينأميد وdisopyramide لهما أفعال مشابهة لتلك الموجودة في الكينيدين، إلا أن هناك تأثير أقل مضاد للكولين مع procainamide وأكثر مع disopyramide (وبالتالي لا تحدث اثار المشابهة للأتروبين وزيادة التوصيل).

-لا يمتلك البروكاينأميد ولا ديسوبيراميد تأثير حاجب لα.





الاستخدامات العلاجية: يستخدم الكينيدين في علاج مجموعة واسعة من عدم انتظام ضربات القلب، بما في ذلك الأذين، الوصلAV، وتسارع النظم البطيني.

الحرائك الدوائية: كبريتات أو غلوكونات الكينيدين يتم امتصاصها بسرعة وبشكل جيد بعد تناولها عن طريق الفم. يخضع لعملية استقلاب واسعة النطاق وتشكيل مستقلبات نشطة.

الآثار الجانبية: نظرا للتأثيرات المعززة لاضطراب النظم (تسرع قلبي عكسي لأنه بالجرعات المنخفضة يزيد التوصيل نتيجة تشابهه بالاتروبين وبالتالي يسبب هذا الدواء تسارع اذيني وبطيني نتيجة زيادة التوصيل والحل ان نصف للمريض قبل الكينيدين ديجوكسين او فيراباميل لان هذه الادوية تقطع التوصيل الأذيني البطيني)

–والقدرة على تفاقم أعراض قصور القلب، لا ينبغي استخدام أدوية الفئة IA في المرضى الذين يعانون من أمراض القلب تصلب الشرايين أو قصور القلب الانقباضي.

– يسبب الكينيدين انخفاض ضغط

–جرعات كبيرة من الكينيدين قد تحفز أعراض cinchonism نسبة للشجرة التي يستخلص منها وهي اعراض تسمم على سبيل المثال، عدم وضوح الرؤية، وطنين الأذن، والصداع، والارتباك، والذهان.

كما قد يسبب اغماء والسبب نتيجة تطويل كمون العمل يتم الوقاية من بؤر اضطراب كانت تتداخل مع المرحلة ٤ وبالإطالة نطيل المرحلة ٤ للتداخل معها بؤر اخرى وفي نفس الوقت ان وجدت وبالتالي تسرع قلبي وموت ولعلاجه حقنة سلفات المغنيزيوم

التداخلات الدوائية شائعة مع الكينيدين لأنه مثبط لكل من CYP2D6 و P–glycoprotein . يجب استخدام كل من الكينيدين وديسوبراميد بحذر مع المثبطات القوية للCYP3A4

البروكاينأميد: مشتق من المخدر الموضعي البروكائين ومشابه لألية الكينيدين

–يتوفر البروكاينأميد فقط في تركيبة وريدية ويمكن استخدامه لعلاج عدم انتظام ضربات القلب الأذيني والبطيني الحاد. ومع ذلك، فإنه في حالة تقويم نظم القلب الكهربائي أو إزالة الرجفان فقد حل **الأميودارون** محل البروكاينأميد في الممارسة السريرية.

الحركية: عمره النصفي قصير وجزء من البروكاينأميد تتم استلته في الكبد إلى N–acetylprocainamide (NAPA)، والتي لها خصائص وآثار ضارة مشابهة للأدوية من الفئة الثالثةIII. يتم التخلص من NAPA عن طريق الكلى. لذلك، ينبغي تعديل جرعات البروكاينأميد في المرضى الذين يعانون من اختلال وظيفي كلوي.

الاثار الجانبية: يسبب البروكاينأميد متلازمة شبيهة بالذئبة الحمامية الجهازية Systemic lupus erythematosus نتيجة تراكمه في الكبد بسبب بطء استقلابه مثل (الهيدرالازين والايزونيازيد والفينوتئين والكينيدين والكلوربرومازين) وتسبب التراكيز السمية من البروكاينأميد توقف انقباض القلب وتأثيرات عصبية مركزية مثل الاكتئاب والهذيان والهلوسة.

الدايسوبيراميدDisopyramide : مشابه للكينيدين ويمتلك تأثيرا سلبيا على التقلص القلبي أكثر من الليدوكائين والبروكاناميد وعلى عكس الأدوية الأخرى، فإنه يسبب تضيق الأوعية المحيطية.

يمكن استخدام Disopyramide كعلاج بديل لعدم انتظام ضربات القلب البطيني وقد يستخدم في التحكم بالنظم في حال تليف أو رفرفة الاذين. ويمتلك اثار الفئة III من اضطراب النظم.

الحركية: يتم امتصاص Disopyramide جيدا بعد تناوله عن طريق الفم ويتم استقلابه في الكبد إلى مستقلبات أقل نشاطا وغير النشطة. يتم إفراز حوالي نصف الدواء دون تغيير عن طريق الكلى.
الاثار الجانبية: Disopyramide له أكثر الآثار الضارة المضادة الكولينرجية من فئة الأدوية IA على سبيل المثال، جفاف الفم، واحتباس البول، وعدم وضوح الرؤية، والإمساك.

B. فئة الادوية IB المضادة لاضطراب النظم: الليدوكائين والميكسيليتين والتوكيناید TOCAINAID Lidocaine and mexiletine

–تمتلك ادوية هذه الفئة تأثيرا **قليلا** على سرعة إزالة الاستقطاب ولكن تنقص كمون العمل بتقصيرها لعود الاستقطاب

بتأثيرها في الطور ٣ وترتبط ادوية الفئة IB وتنفصل بسرعة عن قنوات Na وبالتالي تباطؤ الطور ٠ وتسارع الطور ١ و٢ وتكون النتيجة تقصير كمون العمل وتكون التأثيرات أكبر عندما تكون خلية القلب **يزال استقطابها أو تحرض بسرعة**. أدوية IB مثل ليدوكائين والميكسيليتين والتوكيناید مفيدة في علاج عدم انتظام ضربات القلب البطيني

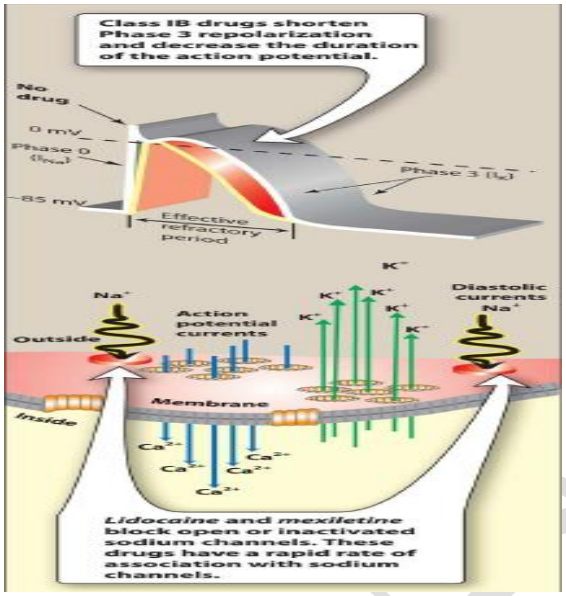
دواء رابع هو الفينوتئين وهو مضاد صرع ولكن ارتبط بحالة اضطراب النظم المرتبط بجرعة السمية للديجوكسين.

ليدوكائين (الليغوكائين والزيلوكائين):

١. آلية العمل: حصار قناة Na، تكون التأثيرات أكبر عندما تكون خلية القلب **يزال استقطابها أو تحرض بسرعة** يقوم الليدوكائين والمليكسيتين بتقصير الطور ٣ من إعادة الاستقطاب وتقليل مدة كمون العمل المحتملة ولا يساهم أي من العقارين في التقلص العضلي السلبي.
يتميز الليدوكائين وMexiletine بانتقائيته العالية للأنسجة المتضررة وبالتالي فهو الاساسي في علاج اضطراب النظم في حالة احتشاء قلبي حاد (في حال تموت الانسجة في الاحتشاء لا تمرر التوصيل وانما يلتف التوصيل

بمحاذاة النسيج الميت ليكمل طريقه وقد تلتف حول كامل المنطقة المتموتة وبالتالي اعادة الدخول وهي ما ينتج عنها تسرع قلبي والليدوكائين انتقائي جدا في المنطقة المتموتة)

-لا يمتلك تأثير على التوصيل وان اشارت بعض المصادر لتقليله التوصيل مما يعتبر ميزة اضافية يتمتع بها



٢-الاستخدامات العلاجية: بديل عن الأميودارون للرجفان البطيني أو التسارع البطيني (VT) ، على الرغم من أن الأميودارون هو الدواء المفضل. ويمكن أيضا استخدام الليدوكائين في تركيبة مع الأميودارون لعاصفة VT (التسارع البطيني).

-لا يبطئ الدواء التوصيل بشكل ملحوظ، وبالتالي، له تأثير ضئيل على عدم انتظام ضربات القلب الأذيني أو الأذيني البطيني AV .

٢. الحرائك الدوائية: يتم إعطاء الليدوكائين عن طريق الوريد (في حالات احتشاء القلب الاسعافية) بسبب الاستقلاب الكبدي الاولي. يتم الكلة الدواء إلى اثنين من المستقلبات النشطة. يجب مراقبة ليدوكائين عن كثب عند إعطائه مع الأدوية التي تؤثر على هذه الأنزيمات او التي تنقص الجريان الدموي الكبدي مثل البروبرانولول

٣. الآثار الضارة: الليدوكائين لديه هامش علاجي واسع إلى حد ما. تشمل تأثيرات الجهاز العصبي المركزي (CNS) الرأرأة (المؤشر المبكر للسمية)، والنعاس، والكلام المتداخل، وتشوش الحس، والإثارة، والارتباك، والتشنجات، والتي غالبا ما تحد من مدة الحقن المستمر. وقد يسبب اضطراب نظم قلبي

الميلكسيتين Mexiletine والتوكينايدTOCAINAID

يقوم المليكسيتين بتقصير الطور ٣ من إعادة الاستقطاب وتقليل مدة كمون العمل المحتملة ولا يساهم في التقلص العضلي السلبي. يتميز Mexiletine كما الليدوكائين بانتقائيته العالية للأنسجة المتضررة وبالتالي فهو الاساسي في علاج اضطراب النظم في حالة احتشاء قلبي حاد

الاستخدام العلاجي: يستخدم Mexiletine للعلاج المزمن من عدم انتظام ضربات القلب البطيني، وغالبا ما يكون في تركيبة مع الأميودارون.

الحركية الدوائية: يتم امتصاص Mexiletine جيدا بعد تناوله عن طريق الفم (لذلك يتم وصفه بعد تجاوز حالة الطوارئ). يتم استقلابه في الكبد إلى مستقلبات غير نشطة ويفرز بشكل رئيسي عبر الطريق الصفراوي.

الاثار الجانبية: يحتوي Mexiletine على هامش علاجي ضيق. الغثيان والقيء وعسر الهضم هي الآثار الضارة الأكثر شيوعا.

يستعمل **التوكينايد** في اللانظميات التسرعية البطينية ولكن توقف استخدامه نتيجة احداثه للتليف الرئوي

A. فئة الادوية IC المضادة لاضطراب النظم Flecainide :و propafenone

تثبط بشكل هام سرعة ارتفاع كمون العمل الغشائي لذلك فهي تبطئ التوصيل بشكل ملحوظ ولكن تأثيرها قليل على مدة كمون العمل الغشائي او فترة العصيان البطينية الفعالة وترتبط ببطء مع قنوات الصوديوم

تنفصل هذه الأدوية ببطء عن قنوات Na التي تكون في حالة الراحة وتظهر تأثيرات بارزة حتى في معدلات ضربات القلب الطبيعية. بسبب آثارها السلبية في التقلص العضلي واضطراب النظم، يتم تجنب استخدام هذه العوامل في المرضى الذين يعانون من أمراض القلب البنيوية (تضخم البطين الأيسر، وفشل القلب، وأمراض القلب تصلب الشرايين.

لا تغير طول كمون العمل (تطويله او تقصيره) مثل الزمرتين السابقتين وانما تؤثر في التوصيل

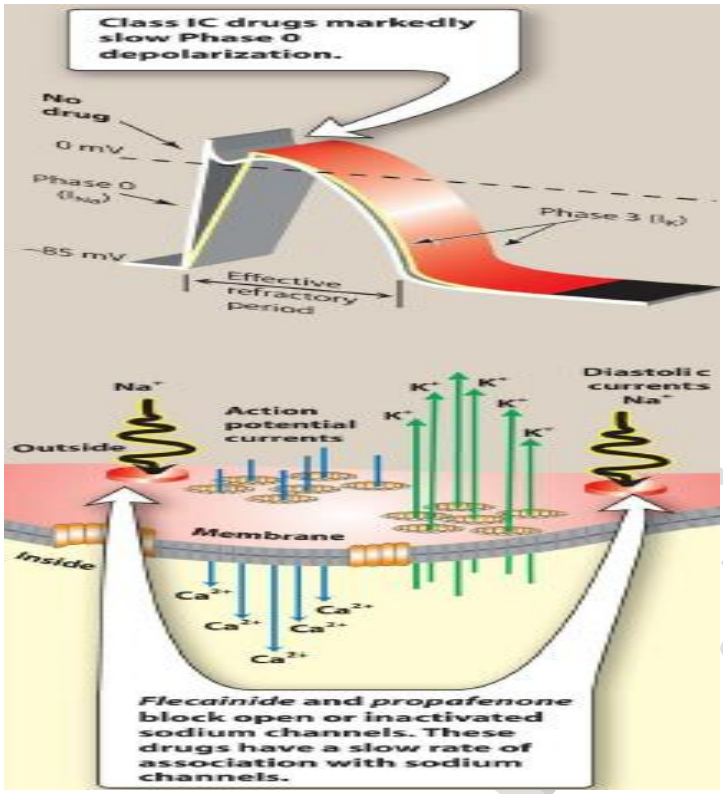
Flecainide

١. آلية عمل: Flecainide يثبط المرحلة صفر من upstroke في Purkinje وألياف عضلة القلب. هذا يسبب تباطؤا ملحوظا في التوصيل في جميع أنسجة القلب، **مع تأثير طفيف على مدة كمون العمل والحرون**. يقوم Flecainide **أيضا بحجب قنوات K**، مما يؤدي إلى زيادة مدة كمون العمل.

2.الاستخدامات العلاجية: Flecainide **مفيد في الحفاظ على الإيقاع الجيبي** في الرفرفة الأذينية(نبض سريع ومنتظم) أو الرجفان(سريع وغير منتظم) في المرضى الذين لا يعانون من أمراض القلب البنيوية وفي علاج عدم انتظام ضربات القلب البطيني الحرون **وللمرضى المتعرضين لصدمة كهربائية (كونه حاجب صوديوم وبوتاسيوم) مالم يكن يعاني من امراض قلبية بنيوية (كالاحتشاء والفشل القلبي) لأنه قد يسبب موت مفاجئ.**

3.الحرائك الدوائية: Flecainide يمتص جيدا بعد تناوله عن طريق الفم ويتم استقلابه إلى مستقلبات متعددة. يتم التخلص من الدواء الأم والمستقلبات في الغالب بشكل كلوي.

٤. الآثار الضارة: Flecainide عموما جيد التحمل، مع عدم وضوح الرؤية، والدوخة، والغثيان تحدث في معظم الأحيان.



البروبافينونPropafenone:

مثل flecainide، يبطئ التوصيل في جميع أنسجة القلب ولكنه لا يحجب قنوات K. كما يمتلك خصائص ضعيفة لحجب β.

الاستخدام: **–يقتصر استخدام البروبافينون في الغالب على اضطراب نظم القلب الأذيني:** التحكم في إيقاع الرجفان الأذيني أو الرفرفة والوقاية من تسرع القلب فوق البطيني الانتيابي(نبضات قلب سريعةً جدًا بشكلٍ مفاجئ ومن ثمَّ تعود إلى وضعها الطبيعي.) في المرضى الذين يعانون من عدم انتظام دقات القلب AV العائد او الراجعreentrant

الحرائك: يتم استقلاب البروبافينون إلى مستقلبات نشطة وتفرز المستقلبات في البول والبراز.

الاثار الجانبية: البروبافينون له آثار جانبية مماثلة، ولكن قد يسبب تشنج قصبي ويجب تجنبه في المرضى الذين يعانون من الربو.

IVالفئة الثانية الأدوية المضادة لاضطراب النظم: (حالات التوتر).

من الفئة الثانية هي حاصرات β الأدرينيرجية،

–تقلل هذه الأدوية من إزالة الاستقطاب في المرحلة ٤ (تبطئ دخول الصوديوم لداخل الخلية في الطور ٤ أي تزيد من فترة الراحة) في العقدة الجيبية الأذينية، وبالتالي تقلل من التلقائية،

–وتطيل التوصيل AVوبالتالي في حال اضطراب النظم فلن ينتقل للبطين، وتقلل من معدل ضربات القلب والانقباض.

الاستخدام:

–اضطراب النظم العائد **للتسمم الدرقي** فهي تقلل تحول T4الى T3 الذي هو سام للقلب

-**HOCM** (**hyper obstructive cardiacmyopathy**): نتيجة ثخانة جدران القلب تسبب انسداد في التوصيل فعلاجه حاجبات بيتا وخاصة ان ترافق مع اضطراب نظم نكون قد استفدنا من حاجبات بيتا في علاج الحالة المرضية وفي علاج اضطراب النظم الناتج عن هذه الحالة

-اضطراب النظم **tachyarrhythmias** الناتج عن شدة نفسية محرضة للودي (حالات التوتر) لأنها تحجب الودي.

-اضطراب نظم الناتج عن **خلل الدسام الأذيني البطيني** وبتناول حاجبات بيتا التي تهدا من التقلص القلبي فيتم اغلاق الدسام بشكل صحيح ويخف الإحساس بوجود خفقان ناتج عن خلل اغلاق الدسام.

-كما أنها تستخدم **للرفرفة الأذينية والرجفان ولتسرع القلب الراجع العقدي AV**

- تمنع حاصرات β لانظميات القلب البطيني الذي يهدد الحياة **بعد احتشاء عضلة القلب.**

-لا تستخدم في حالات اضطراب النظم المترافقة مع تثبيط التوصيل القلبي لأنها تزيد من عدم التوصيل

افراد العائلة المستخدمة:

ميتوبرولول هو حاصر β الأكثر استخداما على نطاق واسع لعلاج عدم انتظام ضربات القلب. بالمقارنة مع حاصرات β غير الانتقائية، مثل بروبرانولول، فإنه يقلل من خطر تشنج قصبي. وله قدرة على اختراق الجهاز العصبي المركزي (أقل من بروبرانولول، ولكن أكثر من أتينولول)

أما **الإسمولول** هو حاصر β قصير جدا وسريع المفعول يستخدم للإعطاء عن طريق الوريد في حالات عدم انتظام ضربات القلب الحادة التي تحدث أثناء الجراحة أو حالات الطوارئ. يتم استقلاب الإسمولول بسرعة عن طريق الاستراز في خلايا الدم الحمراء. على هذا النحو، لا توجد تداخلات دوائية حركية. تشمل الآثار الضارة الشائعة مع حاصرات β بطء القلب وانخفاض ضغط الدم والتعب.

V. الفئة الثالثة الأدوية المضادة لاضطراب النظم: (تحرض اللانظميات)

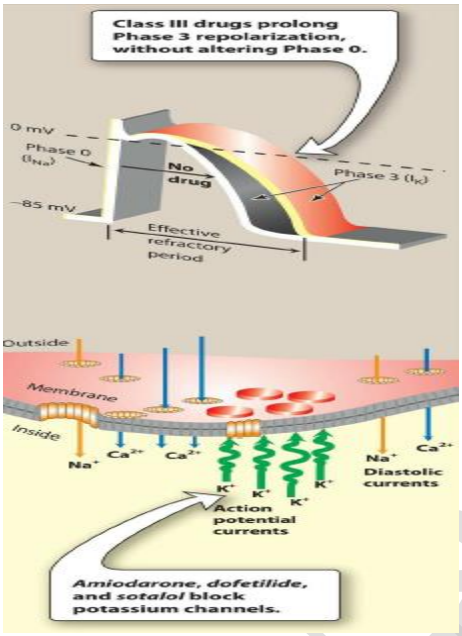
الفئة الثالثة **عوامل تحصر قنوات K في الطور ٣**، وبالتالي تقلل من التيار K الخارجي أثناء إعادة استقطاب خلايا القلب في الطور ٣ وعند اغلاقها يخرج البوتاسيوم ببطء ونطيل كمون العمل QT. هذه العوامل تطيل مدة كمون العمل دون تغيير المرحلة صفر من إزالة الاستقطاب أو كمون الغشاء المستقر. بدلا من ذلك، فإنها تطيل فترة الحرون الفعالة، مما يزيد من الحرون. (جميع أدوية الفئة الثالثة لديها القدرة على تحريض اضطراب نظم القلب كالدوران حول نقطة). لذلك لا يتم مشاركتها مع ادوية تسبب تطاول QT وبالتالي لا نظميات

السبب الأكثر شيوعا لإطالة فترة QT هو (نقص التروية ونقص بوتاسيوم الدم والتشوهات الجينية)، من المعروف أن العديد من الأدوية الأخرى تطيل فترةQT، مثل مضادات اضطراب النظم والمضادات الحيوية الماكروليدات ومضادات الذهان.

أ: أميوداورون: حاجب k,Na,Ca, α

١. **آلية عمل الأميوداورون :يحتوي** على ٤٠٪ من وزنه يود ويشابه الثيروكسين لذلك استبدل بالدرونيداورون. له تأثيرات معقدة، حيث يحجب قنوات صوديوم وكالسيوم حيث يظهر تأثيرات كل ادوية الفئة الأولى والثانية والثالثة

والرابعة، بالإضافة إلى حجب فعالية α **تأثيره المهيمن هو إطالة مدة العمل المحتملة وفترة الحرون عن طريق حجب قنوات K** ويوسع الاوعية الاكليلية



.2الاستخدامات العلاجية: من تأثيره الواسع فهو يعالج معظم انواع اضطراب النظم وموسع اكليلي فيستخدم في امراض القلب الاقفارية ويقلل التوصيل الطبيعي والشاذ

الأميودارون فعال في علاج اضطراب النظم فوق البطيني والبطيني الحرون الشديد والرجفان الأذيني أو الرفرفة. على الرغم من تأثيراته الجانبية، يعتقد أن الأميودارون هو الأقل تحريضا لاضطراب نظم القلب من الفئة الأولى والثالثة من الأدوية المضادة لاضطراب النظم.

وممنوع استخدامه في حالة اضطراب النظم الناتجة عن تسمم درقي لأنه يحوي في بنيته اليود فيزيد من حالة التسمم الدرقي

.3الحرائك الدوائية: يتم امتصاص الأميودارون بشكل غير كامل بعد تناوله عن طريق الفم. ويمتلك الدواء نصف عمر طويل لعدة أسابيع، ويوزع على نطاق واسع في الأنسجة. قد لا تتحقق الآثار السريرية الكاملة إلا بعد أشهر من بدء العلاج، ما لم يتم استخدام جرعات التحميل.

٤. الآثار الضارة: (تتعلق باليود) يظهر الأميودارون مجموعة متنوعة من الآثار السامة، بما في ذلك التليف الرئوي وهي اهم عرض جانبي وهي ناتجة عن ترسب اليود بالرئة واحداثه للتليف، والاعتلال العصبي، والسمية الكبدية والسبب اليود المخرش، ورواسب القرنية (بقع بيضاء في القرنية وهي عكوسه وغير مؤثرة على الرؤية)، والتهاب العصب البصري، وتغير لون الجلد الأزرق والرمادي، وقصور الغدة الدرقية أو فرط نشاط الغدة الدرقية. ومع ذلك، فإن استخدام جرعات منخفضة ومراقبة دقيقة يقلل من السمية، مع الحفاظ على الفعالية السريرية.

Dronedarone–B : هو مشتق من البنزوفوران أميودارون ، وهو أقل محبة للدهون وله عمر نصف أقصر من الأميودارون. ليس لديها بنية تحوي اليود المسؤولة عن خلل الغدة الدرقية المرتبطة أميودارون.

-التأثير: مثل amiodarone، لديها اثار تشابه الفئة الأولى والثانية والثالثة والرابعة من الادوية المضادة لاضطراب نظم القلب.

-الاستخدام: حاليا، يتم استخدام dronedarone للحفاظ على تواتر النظم الجيبي في الرجفان الأذيني أو الرفرفة، لكنه أقل فعالية من amiodarone.
-الاثار السلبية: أفضل من الأميودارون ولكن قد لا يزال يسبب فشل الكبد.
-لكنه مضاد استطباب في المرضى الذين يعانون من اعرض قصور القلب أو الرجفان الأذيني الدائم بسبب زيادة خطر الوفاة.

C- **Sotalol** ، على الرغم من أنه عامل مضاد لاضطراب النظم من الفئة الثالثة، إلا أنه أيضا حاجب β غير انتقائي.
التأثير: يحجب Sotalol تيارا K الخارجي السريع، الذي يعرف باسم التيار **المقوم المتأخر**. ويطيل هذا الحصار كلا من إعادة الاستقطاب ومدة كمون العمل المحتملة، مما يطيل فترة الحرون.
الاستخدام: يستخدم Sotalol للحفاظ على الإيقاع الجيبي في المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني أو الرفرفة الأذينية أو تسرع القلب فوق البطيني الانتيابي الحرون وفي علاج عدم انتظام ضربات القلب البطيني. نظرا لأن السوتالول له خصائص حاجبة ل β **(ينقص حاجة القلب من الاوكسجين)**، فإنه يستخدم عادة لهذه المؤشرات في المرضى الذين يعانون من تضخم البطين الأيسر أو أمراض القلب تصلب الشرايين.
الاثار الجانبية: يمكن أن يسبب هذا الدواء الآثار الضارة النموذجية المرتبطة بحاصرات β ولكن لديه معدل منخفض من الآثار الضارة بالمقارنة مع العوامل الأخرى المضادة لاضطراب النظم. يجب تمديد الفترة بين الجرعات في المرضى الذين يعانون من أمراض الكلى، حيث يتم اطراح الدواء كلويا. للحد من خطر آثار اضطراب النظم، يجب أن يبدأ السوتالول في المستشفى لمراقبة **فترة QT**.

D:**Dofetilide** هو حاصر قناة K نقي. يمكن استخدامه كعامل مضاد لاضطراب النظم في الخط الأول في المرضى الذين يعانون من **الرجفان الأذيني المستمر وفشل القلب** أو في أولئك الذين يعانون من مرض الشريان **التاجي**. بسبب خطر عدم انتظام ضربات القلب، يقتصر بدء dofetilide على إعداد المرضى الداخليين في المشفى. عمر النصف لهذا الدواء عن طريق الفم هو ١٠ ساعات. يطرح الدواء بشكل رئيسي دون تغيير في البول. ان الأدوية التي تثبط إفرازه الأنبوبي هي مضاد استطباب مع *dofetilide*

E:**Ibutilide** هو حاصر قناة K يقوم أيضا بتنشيط تيار Na الداخلي (تأثيرات مختلطة من الفئة III و IA) Ibutilide هو الدواء المفضل **للرفرفة الأذينية** ، ولكن تقويم نظم القلب الكهربائي قد حل محل استخدامه. يخضع لعملية استقلاب واسعة النطاق لأول مرة ولا يستخدم عن طريق الفم. يقتصر البدء أيضا على إعداد المرضى الداخليين في المشفى بسبب خطر عدم انتظام ضربات القلب.

VI. أدوية الفئة الرابعة المضادة لاضطراب النظم:

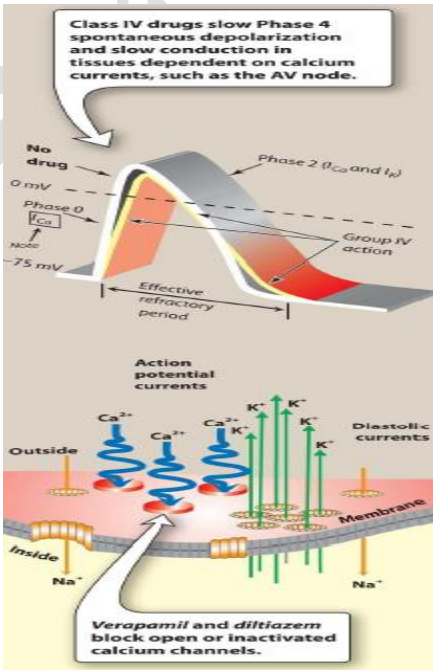
من الفئة الرابعة هي حاصرات قنوات الكالسيوم من غير الدي هيدروبيريدين (نيفدبين الذي يعمل تسرع قلبي انعكاسي لذلك لا يستخدم) ويستخدم فيراباميل و diltiazem. يظهر كلا العقارين تأثيرا أكبر على القلب مقارنة بالعضلات الملساء الوعائية، ولكن أكثر من ذلك مع فيراباميل. في القلب، يرتبط فيراباميل وديلتيازيم فقط لفتح استقطاب قنوات الكالسيوم الحساسة للفولتاج وبالتالي نقص التيار الوارد المحمول بالكالسيوم.

<u>الية العمل</u>: تمنع هذه الأدوية إعادة الاستقطاب حتى ينفصل الدواء عن القناة، مما يؤدي إلى انخفاض معدل إزالة الاستقطاب التلقائي في المرحلة ٤. وبحجب قنوات الكالسيوم في المرحلة ٢ من الكمون تتطاول الهضبة وبالتالي يتطاول كمون العمل. كما أنها تبطئ التوصيل في الأنسجة التي تعتمد على تيارات Ca^2، مثل العقد AV و SA وهذه العوامل أكثر فعالية ضد اضطراب نظم الأذين من البطين لأنها تقلل التوصيل من الاذين للبطين.

<u>الاستخدام</u>: في علاج اللانظميات الأذينية أكثر من البطينية أي علاج تسرع القلب فوق البطيني **المعاد إدخاله او الراجع** وفي تقليل معدل البطين في الرفرفة الأذينية والرجفان.

<u>الاثار الجانبية</u>: تشمل الآثار الضارة الشائعة بطء القلب وانخفاض ضغط الدم والوذمة المحيطية (ملاحظة: اما ان كان اضطراب النظم من **<u>البطين</u>** ووصف فيراباميل فيحدث له انخفاض ضغط شديد وموت).

<u>الحركية الدوائية</u>: يتم استقلاب كلا العقارين في الكبد. قد تكون هناك حاجة إلى تعديل الجرعة في المرضى الذين يعانون من اختلال وظيفي كبدي.



VII. الأدوية المضادة لاضطراب النظم الأخرى:

A-Digoxin:

الية العمل: تثبط مضخة Na / K –ATPase ، مما يؤدي في النهاية إلى تقصير فترة الحرون في خلايا عضلة القلب الأذينية والبطينية مع إطالة فترة الحرون الفعالة وتقليل سرعة التوصيل في العقدة الأذينية البطينية.
الاستخدام: يستخدم الديجوكسين للتحكم في معدل الاستجابة البطينية في الرجفان الأذيني والرفرفة.

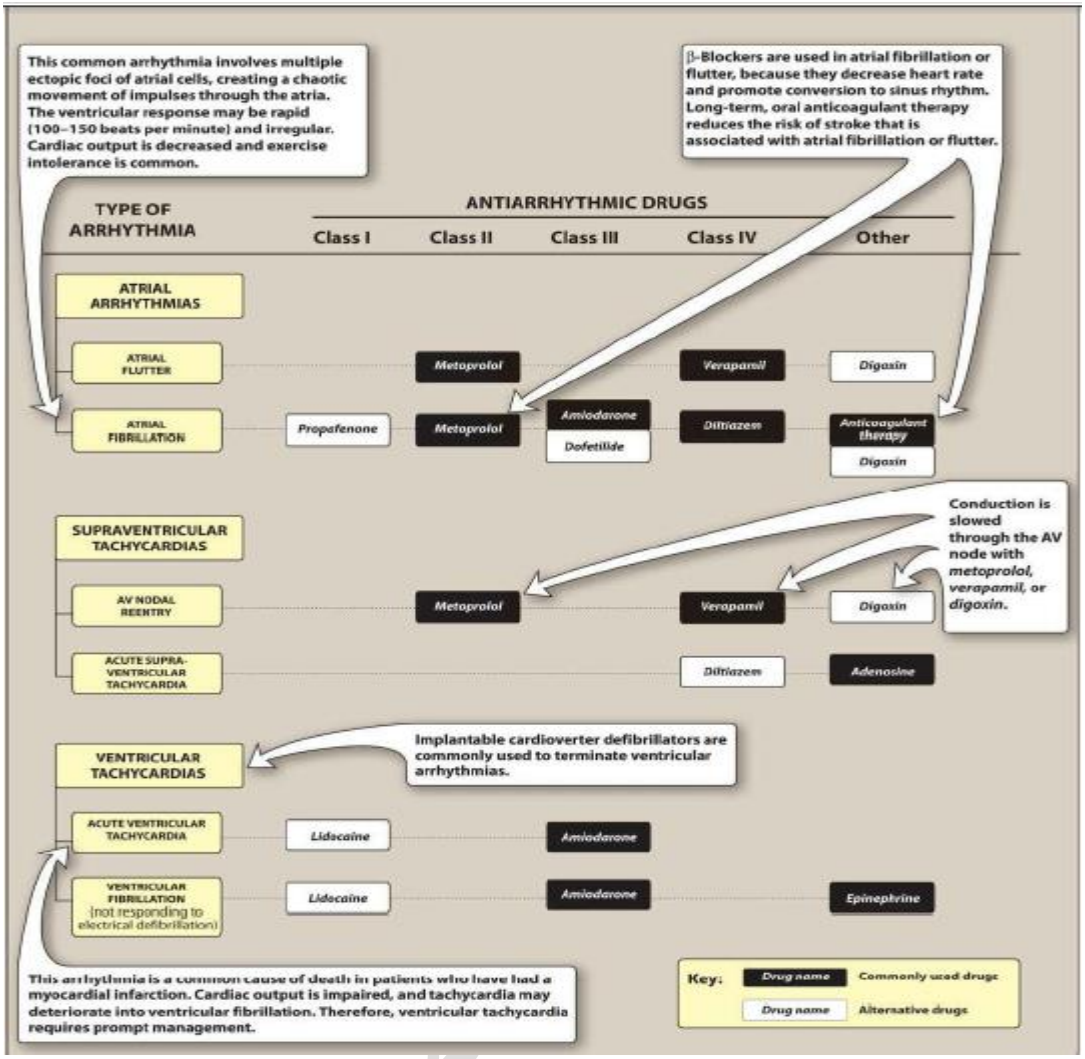
سمية الديجوكسين: في التراكيز السامة، يسبب الديجوكسين ضربات بطينية خارج نظمية قد تؤدي إلى VT والرجفان. [ملاحظة: التراكيز المصلية من ١.٠ إلى ٢.٠ نانوغرام/مل مرغوب فيها للرجفان الأذيني أو الرفرفة، في حين أن التراكيز المنخفضة من ٠.٥ إلى ٠.٨ نانوغرام/مل تستهدف قصور القلب الانقباضي.]

B. الأدينوزين: توجد مستقبلات طاقة طبيعية bionergic receptors تدعى مستقبلات A وهو نيوكليوزيد يتشكل بشكل طبيعي، ولكن عند الجرعات العالية، يقلل الدواء من سرعة التوصيل خلال٤ ثواني من الحقن الوريدي، ويطيل فترة الحرون، ويقلل من التلقائية في العقدة AV.
الاستخدام: الأدينوزين الوريدي هو الدواء المفضل لتحويل تسرع القلب الحاد فوق البطيني.
الاثار الجانبية: لديه سمية منخفضة ولكنها تسبب احمرار وألم في الصدر نتيجة تنبيه المستقبلات في الرئتين **وممنوع لمرضى القصبات والربو** كما يسبب انخفاض ضغط الدم. الأدينوزين لديه مدة قصيرة للغاية من العمل (حوالي ١٠ إلى ١٥ ثانية) بسبب الامتصاص السريع من قبل كريات الدم الحمراء

التيوفيللين يحجب المستقبل A

C. كبريتات المغنيزيوم: المغنيزيوم ضروري لنقل Na و Ca^2 و K عبر أغشية الخلايا. يبطئ معدل تكوين نبض العقدة SA ويطيل وقت التوصيل على طول أنسجة عضلة القلب. كبريتات المغنيزيوم الوريدي هو الملح المستخدم لعلاج عدم انتظام ضربات القلب، لأن المغنيزيوم الفموي غير فعال في إعداد عدم انتظام ضربات القلب. وعلى الأخص، المغنيزيوم هو الدواء المفضل لعلاج عدم انتظام ضربات القلب القاتل المحتمل torsades de pointes وعدم انتظام ضربات القلب الناجم عن الديجوكسين.

D-Ranolazine: (حاضر قناة صوديوم استخدم في الذبحة) هو دواء مضاد للذبحة الصدرية له خصائص مضادة لاضطراب النظم تشبه **الأميودارون**. ومع ذلك، فإن تأثيره الرئيسي هو تقصير إعادة الاستقطاب وتقليل المدة المحتملة للعمل على غرار *mexiletine*. يتم استخدامه لعلاج عدم انتظام ضربات القلب الأذيني والبطيني الحرون، وغالبا ما يكون ذلك بالاشتراك مع أدوية أخرى مضادة لاضطراب النظم. يتم تحمله جيدا مع الدوخة والإمساك كأكثر الآثار الضارة شيوعا. يتم استقلاب رانولازين على نطاق واسع في الكبد ويطرح كلويا. مضاد استطباب عند استخدامه مع الادوية المحرضة او المثبطة للCYP3A


This common arrhythmia involves multiple ectopic foci of atrial cells, creating a chaotic movement of impulses through the atria. The ventricular response may be rapid (100–150 beats per minute) and irregular. Cardiac output is decreased and exercise intolerance is common.
β-Blockers are used in atrial fibrillation or flutter, because they decrease heart rate and promote conversion to sinus rhythm. Long-term, oral anticoagulant therapy reduces the risk of stroke that is associated with atrial fibrillation or flutter.
TYPE OF ARRHYTHMIA
ANTIARRHYTHMIC DRUGS
Class I
Class II
Class III
Class IV
Other
ATRIAL ARRHYTHMIAS
ATRIAL FLUTTER
Metoprolol
Verapamil
Digoxin
ATRIAL FIBRILLATION
Propafenone
Metoprolol
Amiodarone
Dofetilide
Diltiazem
Anticoagulant therapy
Digoxin
Conduction is slowed through the AV node with metoprolol, verapamil, or digoxin.
SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIAS
AV NODAL REENTRY
Metoprolol
Verapamil
Digoxin
ACUTE SUPRA-VENTRICULAR TACHYCARDIA
Diltiazem
Adenosine
Implantable cardioverter defibrillators are commonly used to terminate ventricular arrhythmias.
VENTRICULAR TACHYCARDIAS
ACUTE VENTRICULAR TACHYCARDIA
Lidocaine
Amiodarone
VENTRICULAR FIBRILLATION (not responding to electrical defibrillation)
Lidocaine
Amiodarone
Epinephrine
This arrhythmia is a common cause of death in patients who have had a myocardial infarction. Cardiac output is impaired, and tachycardia may deteriorate into ventricular fibrillation. Therefore, ventricular tachycardia requires prompt management.
Key:
Drug name
Commonly used drugs
Drug name
Alternative drugs

الأدوية المضادة للإرقاء والتخثر

التخثر coagulation

هو ظاهرة طبيعية فيزيولوجية للحد من ضياع الدم بحالات النزف، ولكنه يتحول الى ظاهرة مرضية عندما يتسبب بحدوث انسداد في الأوعية الدموية السليمة وخاصة الشرايين والأوعية الحيوية في الجسم كشرايين الدماغ والشرايين الاكليلية حيث يصبح في هذه الحالة عامل خطورة يمكن أن يؤدي الى الوفاة بشكل سريع
أهم اضطرابات التخثر هي احتشاء العضلة القلبيةMI ، الخثار الوريدي العميق deep vein thrombosis DVT، والصمة الرئويةpulmonary embolism PE

الخثرة thrombose والصمةembolus

الجلطة التي تلتصق بجدار الوعاء الدموي تسمى بالخثرة thrombus أما التي تكون داخل الوعاء الدموي وطافية في الدم تسمى بالصمة embolus أي ممكن للخثرة أن تتحول لصمة. وكلاهما حالة خطيرة لأنها تعيق مرور الدم الى الأنسجة وبالتالي يحرمانها من الاكسجين ومن المواد الغذائية.
تتميز الخثرات الشريانية أنها تكون عادة غنية **بالصفيحات**، أما الخثرات الوريدية فتكون غنية **بالفيبرين** أكثر من الصفيحات. ويحدث الخثار الوريدي نتيجة للركودة الدموية أو التفعيل غير الملائم لشلال التخثر الناجم عن خلل اليات الارقاء الطبيعي.

آلية تشكيل الخثرة الدموية mechanism of blood coagulation

تشمل عملية التخثر ثلاثة أطوار:

1-الطور الوعائي vascular عند إصابة الوعاء الدموي
2-الطور الصفيحي :platelet يتمثل بتفعيل الصفيحات وتماسه مع ألياف الكولاجين وتكدسه
3-التخثر :coagulation تفعيل مسالك التخثر الداخلية والخارجية
4-ثم يأتي دور الطور الحال للفيبرين fibrolytic phase الذي يمنع عملية التجلط من الانتشار بعيدا عن مقر الإصابة

أولا: عندما تكون الصفيحات في حالة الراحة

تعمل الصفيحات كحرس ومراقب لسلامة البطانة الوعائية
١- تقوم البطانة السليمة بتركيب البروستاسكلين وأكسيد النتريك والتي هي مثبطات تكدس صفيحات. يرتبط البروستاسيكلينPGI2 (المصنع في الطبقة البطانية) بمستقبله الموجود على سطح الصفيحات فيؤدي الى زيادة في تركيز cAMP داخل الخلوي وهو يترافق مع تناقص شوارد الكالسيوم الذي يحافظ على مستقبلات الغليكوبروتين GPIIb/IIIa المتواجدة على سطح الصفيحات بالشكل غير الفعال (تحتاج الى شوارد الكالسيوم بشكل رئيسي كي تتنشط) ويثبط إطلاق الحبيبات الحاوية على عوامل التكدس مثل(أدينوزين ثنائي الفوسفات ADPوالسيروتونين وعامل تنشيط الصفيحات(وتثبيط تصنيع (الثرومبين و الثرومبوكسان)

هذا الوضع يمنع التصاق الصفيحات ببعضها حيث أن مستقبل الغليكوبروتين غير مفعل أما خلايا البطانة المتأذية فهي تركب بروستاسكلين بشكل أقل وينقص ارتباطه بالمستقبلات الصفيحية فتنقص مستويات cAMP داخل الخلية مما يؤدي لتكدس الصفيحات.

٢-أدوار الترومبين والترومبوكسان والكولاجين: يحتوي غشاء الصفيحات أيضا على مستقبلات لارتباط كل من الترومبين والترومبوكسان (مصنعان في الصفيحات) والكولاجين المكشوف. يكون مستوى الترومبين والترومبوكسان في الدوران داخل الاوعية الطبيعية منخفضا وتغطي البطانة السليمة الكولاجين.

ثانيا: التصاق الصفيحات

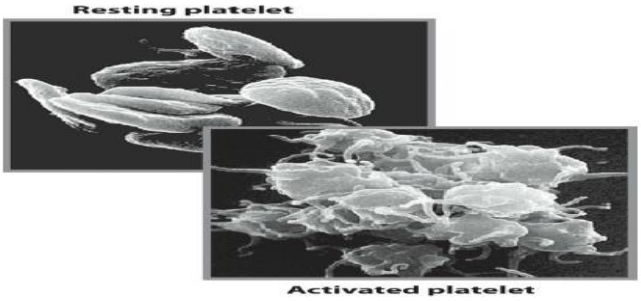
عند حدوث أذية في الوعاء الدموي تصبح الياف الكولاجين بتماس مع الصفيحات حيث تلتصق بها الصفيحات وهذا يطلق سلسلة من التفاعلات التي تساهم بتفعيل الصفيحات

ثالثا: تفعيل الصفيحات

تتفعل المستقبلات الموجودة على سطح الصفيحات بواسطة كولاجين النسيج الضام ويحدث تغيرات في شكلها فتطلق حبيباتها وسائط كيميائية أهمها الثرومبين thrombin و -الثرومبوكسان(TXA2) وأدينوزين ثنائي الفوسفات ADP والسيروتونين وعامل تنشيط الصفيحاتPAF platelet activating factor و

ترتبط المواد المتحررة مع مستقبلات الصفيحات المارة بالقرب منها وغير المفعلة وتعمل هذه المستقبلات كحساسات تتفعل من اشارات مرسلة من الصفيحات الملتصقة فتتفعل الصفيحات

ملاحظة: -ان أهم عامل في تكدس الصفيحات هو التوازن بين الترومبوكسان والبروستاسيكلين



رابعا: تكدس الصفيحات

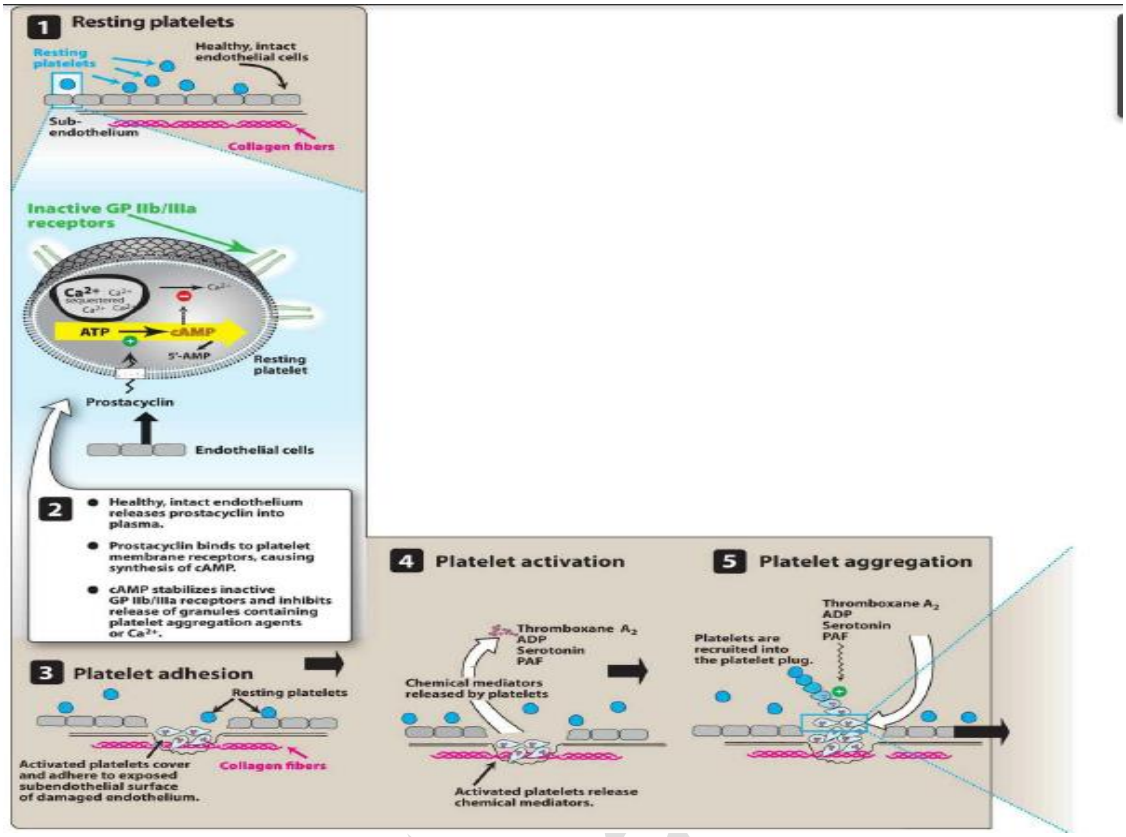
وتتكدس الصفيحات المتفعلة وهذه افعال يرافقها تناقص cAMP وارتفاع مستويات الكالسيوم الذي له دور في:

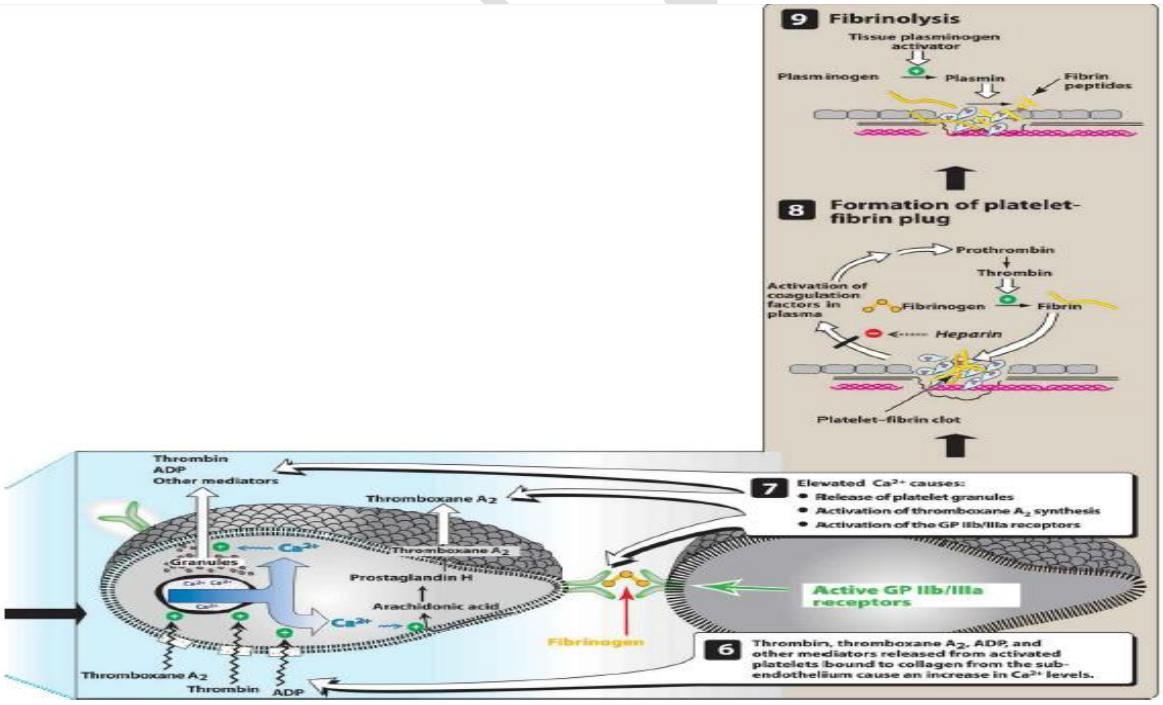
1-تحرير الحبيبات الصفيحية الحاوية على وسائط مثل ADP والسيروتونين اللذين يفعلان الصفيحات الأخرى

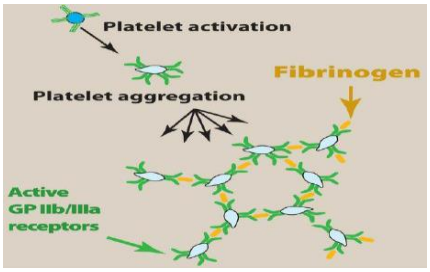
2-تنشيط اصطناع الثرومبوكسان عن طريق السيكلواوكسجيناز COX الذي يحرض تكدس الصفيحات وتضيق الوعاء الدموي

3-تنشيط مستقبلات الغليكوبروتين GPIIb/IIIa فتتحول الى شكل فراغي قادر على الارتباط مع الفيبرينوجين (طليعة الفيبرين) وعامل فون ويليبراند وتنظيم التداخل الصفيحي -الصفيحي وتشكيل الخثار

ملاحظة: الفيبرينوجين هو بروتين سكري ذواب بالبلازما يرتبط بمستقبلات GPIIb/IIIa الموجودة على صفيحتين منفصلتين وبوقت واحد مما يؤدي لارتباط متصالب للصفيحات لان كل صفيحة مفعلة تستطيع ضم صفيحات اخرى


1 Resting platelets
Resting platelets
Healthy, intact endothelial cells
Sub-endothelium
Collagen fibers
Inactive GP IIb/IIIa receptors
ATP
cAMP
5'-AMP
Resting platelet
Prostacyclin
Endothelial cells
2
Healthy, intact endothelium releases prostacyclin into plasma.
Prostacyclin binds to platelet membrane receptors, causing synthesis of cAMP.
cAMP stabilizes inactive GP IIb/IIIa receptors and inhibits release of granules containing platelet aggregation agents or Ca2+.
3 Platelet adhesion
Resting platelets
Activated platelets cover and adhere to exposed subendothelial surface of damaged endothelium.
Collagen fibers
4 Platelet activation
Thromboxane A2
ADP
Serotonin
PAF
Chemical mediators released by platelets
Activated platelets release chemical mediators.
5 Platelet aggregation
Thromboxane A2
ADP
Serotonin
PAF
Platelets are recruited into the platelet plug.


9 Fibrinolysis
Tissue plasminogen activator
Plasminogen
Plasmin
Fibrin peptides
8 Formation of platelet-fibrin plug
Prothrombin
Thrombin
Activation of coagulation factors in plasma
Fibrinogen
Fibrin
Heparin
Platelet–fibrin clot
Thrombin
ADP
Other mediators
Thromboxane A2
Granules
Prostaglandin H
Arachidonic acid
Thromboxane A2
Thrombin
ADP
Fibrinogen
7 Elevated Ca2+ causes:
Release of platelet granules
Activation of thromboxane A2 synthesis
Activation of the GP IIb/IIIa receptors
Active GP IIb/IIIa receptors
6 Thrombin, thromboxane A2, ADP, and other mediators released from activated platelets bound to collagen from the sub-endothelium cause an increase in Ca2+ levels.



خامسا: تشكيل الخثرة (سدادة الصفيحات– والفيبرين)

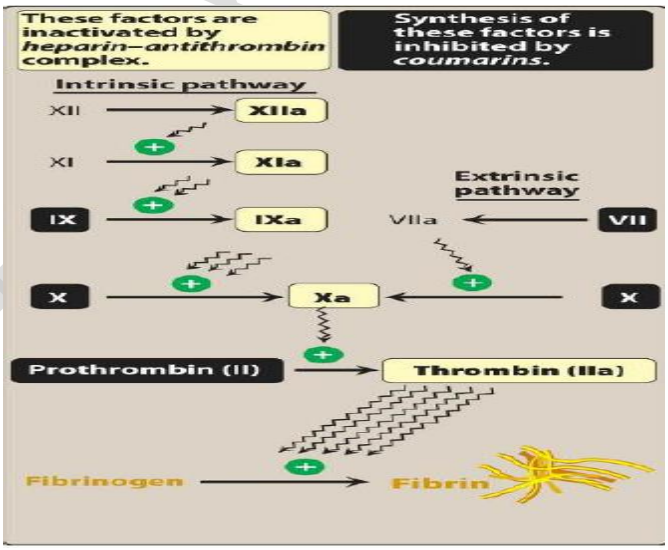
تخثر الدم Haemostasis وهو شلال لسلسلة من التفاعلات:

أ- **السبيل الخارجي**، ويحتاج لعامل نسيجي (ترومبوبلاستين(العامل٣(III)) وهو بروتين شحمي تفرزه الخلايا البطانية المفعلة وكريات الدم البيضاء المفعلة وطلائع الفايبرين تحت البطانية والخلايا العضلية الملساء تحت البطانية في موضع الاذية الوعائية)، وهو ينشط العامل X في غضون ثوان

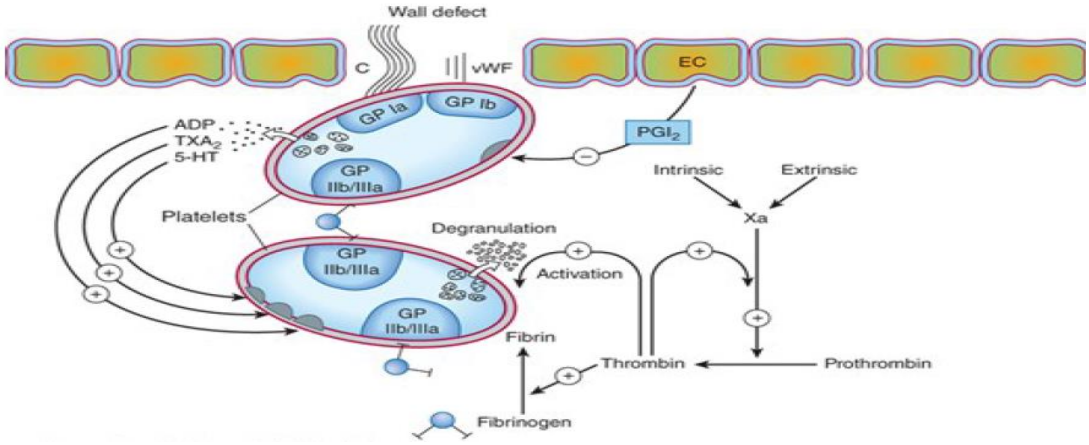
يقوم العامل٣(III) الثرمبوبلاستين الذي يتحرر عند اذية النسج بتفعيل العامل ٧ (VII) الذي يفعل بدوره العامل ٨ (VIII) الذي يفعل العامل ١٠ X

ب- السبيل الداخلي، وهو سبيل بطيء ويستغرق عدة دقائق لتنشيط العامل العاشر X: يتحرض السبيل الداخلي من خلال تفعيل عامل التجلط الثاني عشر (X II) العامل المنفعل هاغمان Hageman) بعد تماسه مع السطوح المشحونة الحاوية على الفوسفوليبيدات.و يفعل (XI)١١ الذي يفعل بدوره ٩(IX) الذي يفعل بدوره العامل ١٠ X

ت- أما الأحداث اللاحقة لتفعيل العامل العاشر فهي مشتركة في السبيلين حيث يحول العامل العاشر الفعال البروترومبين (العامل الثانيII) الى ترومبين (IIa). يلعب الترومبين دورا رئيسيا في التخثر فهو المسؤول عن توليد الفايبرين (العامل I الفيبرينوجين) (شبكة الفيبرينوجين التي تلتقط خلايا الدم وبالتالي يتم تشكيل الخثرة (الى فيبرين وهي الجلطة) الذي هو بروتين سكري يشكل هيكلا شبكيا من الخثرة الدموية.



ملاحظة: هناك العديد من المثبطات داخلية المنشأ لعوامل التخثر وتتضمن البروتين C والبروتين S ومضاد الترومبين III ومثبط سبيل العامل النسيجي.



سادسا: انحلال الفيبرين:fibrinolysis

تحصل هذه المرحلة الهامة بعد التئام الجرح مباشرة وفي اللحظة الملائمة يحدث فيها تحول البلازمينوجين إلى بلازمين فعال بواسطة منشط البلازمينوجين النسيجي TPA الذي تفرزه البطانة المتأذية بعد أن تتعافى وهذا البلازمين سيقوم بتفكيك خيوط الفيبرين عن الصفيحات (أي يعمل على حل الفيبرين) ويحد من نمو الجلطة ويتوفر حاليا العديد من أنزيمات الفيبرين لمعالجة احتشاء العضلة القلبية والصمة الرئوية والسكتة الاقفارية

الأدوية مضادات التكدس الصفيحي (الأدوية مضادات الترومبين):

تقسم الى ٤ مجموعات: (تعتبر جميعها أدوية وقائية)

1-**مثبطات السيكلو اوكسجيناز cyclo oxygenase inhibitors**: Aspirin

2-**حاصرات مستقبلة الادينوزين ثنائي الفوسفات ADP** (تحرر ADP تحرض المزيد من تراكم الصفيحات) Ticlopidine و Clopidogril و Prasugrel و Ticagrelor و Cangrelor

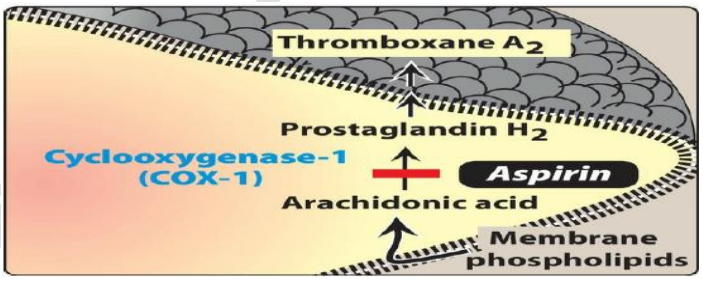
3-**مثبطات مستقبلات الغليكوبروتين الصفيحية GPIIb/IIIa**: Eptifibatide و Abciximab و Tirofiban

4-**مثبطات الفوسفو دي استراز**: Dipyridamole, Cilostazol

PLATELET INHIBITORS
Abciximab REOPRO
Aspirin VARIOUS
Cangrelor KENGREAL
Cilostazol GENERIC ONLY
Clopidogrel PLAVIX
Dipyridamole PERSANTINE
Eptifibatide INTEGRILIN
Prasugrel EFFIENT
Ticagrelor BRILINTA
Ticlopidine GENERIC ONLY
Tirofiban AGGRASTAT
ANTICOAGULANTS
Apixaban ELIQUIS
Argatroban GENERIC ONLY
Betrixaban BEVYXXA
Bivalirudin ANGIOMAX
Dabigatran PRADAXA
Dalteparin FRAGMIN
Desirudin IPRIVASK
Edoxaban SAVAYSA
Enoxaparin LOVENOX
Fondaparinux ARIXTRA
Heparin VARIOUS
Rivaroxaban XARELTO
Warfarin COUMADIN, JANTOVEN
THROMBOLYTIC AGENTS
Alteplase (tPA) ACTIVASE
Tenecteplase TNKASE
TREATMENT OF BLEEDING
Aminocaproic acid AMICAR
Idarucizumab PRAXBIND
Protamine sulfate GENERIC ONLY
Tranexamic acid CYKLOKAPRON, LYSTEDA
Vitamin K, (phytonadione) MEPHYTON

الأسبرين (Aspirin):

إن تنبيه الصفيحات بالترومبين والكولاجين و ADP ينتج عنه تفعيل فوسفوليباز الغشاء الصفيحي والذي يحرر حمض الأراشيدونيك من الغشاء الفوسفوليبيدي، يتحول حمض الأراشيدونيك بتوسط السيكلوأوكسجيناز COX-1 أولا الى البروستاغلاندين H2 (PGH2) الذي يستقلب الى الترومبوكسان A2 (TXA2) يتحرر في البلازما. يعزز الترومبوكسان عملية التكتل الضرورية لتشكيل السدادة الارقائية.



آلية عمل الاسبرين: يثبط الأسبيرين السيكلوأوكسجيناز بشكل غير عكوس وبالتالي يثبط تصنيع الترومبوكسان TXA2 (وهذا يزيح توازن الوسائط الكيميائية لصالح البروستاسكلين المضاد للتخثر). وبما أن الصفيحات الدموية لا تستطيع تصنيع الأنزيم الطازج (لأنها لا تمتلك نوى)، فيتم تثبيط تشكل TXA2 بجرعات منخفضة جداً وحتى يتم تتشكل صفيحات دموية جديدة حوالي ٧ الى ١٠ ايام. وبالتالي فإن تأثير الأسبرين في إطالة النزف يستمر لمدة ٥-٧ أيام.

الاستعمالات العلاجية: الوقاية من نقص التروية الدماغي العابر والوقاية من الاحتشاء القلبي

التأثيرات الجانبية:

مع زيادة جرعة الاسبرين يتثبط اصطناع البروستاسيكلين أيضا وبالتالي لن يكون له تأثير مضاد للتكدس

يزيد الاسبرين من زمن النزف وزيادة الصدمات النزفية والنزوف الهضمية وخاصة بالجرعات العالية وقد يحدث نوبات ربوية حتى مع الجرعات الصغيرة

التداخلات الدوائية

الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيروئيدية NSAIDs مثل الايبوبروفين تثبط جميعها COX بشكل عكوس لذلك تعيق عمل الاسبرين إذا أخذت قبله فهي تمنع وصول الأسبيرين الى ثمالات السيرين، لذا يجب أن يؤخذ الاسبرين قبل الايبوبروفين ب ٣٠ دقيقة أو بعده ب٨ ساعات.

الحركية الدوائية: يتراكم تأثير الجرعات اليومية، ولقد ثبت حالياً أن الجرعات المنخفضة ٤٠ ملغ /يوميا تمتلك تأثير على تكدس الصفيحات الدموية. يحدث التثبيط الأقصى لوظائف الصفيحات الدموية بجرعة من الأسبرين ~ ١٦٠ ملغ/ يومياً.

ومن الممكن في الجرعات المنخفضة (٧٥-١٥٠ ملغ/يوم)، يتم تثبيط تشكيل TXA2 بالصفيحات الدموية بشكل انتقائي، بينما الجرعات الأعلى (< ٩٠٠ ملغ/يوم) تقوم بإنقاص إنتاج كل من TXA2 و PGI2. يثبط الأسبرين تحرر ADP من الصفيحات الدموية والتصاقها بعضها ببعض. ومع ذلك، ليس له أي تأثير بقيا الصفيحات الدموية ووقت التصاقها بجدران الوعاء.

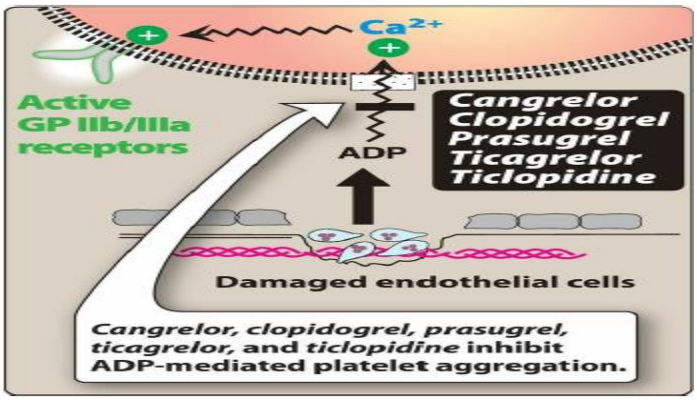
مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية الأخرى: المسكنات الأخرى هي مثبطات عكوسة لأنزيم السيكلو اوكسجيناز COX، وتثبيط قصير الأمد لوظيفة الصفيحات الدموية – وهي ليست مفيدة سريرياً ولكنها يمكن أن تطيل وقت النزف لفترات مختلفة.

ثانيا: مثبطات مستقبلات الADP (تكلوبيدين وكلوبيدوغريل)

تمنع الأدينوزين ثنائي الفوسفات ADP من الارتباط بمستقبله على الصفيحات P2Y١٢ وبالتالي لن يتحرر الكالسيوم ولم يتفعل مستقبلات الغليكوبروتين GPIIb/IIIa الضرورية لارتباط الصفيحات مع الفيبرينوجين ومع بعضها يرتبط Ticagrelorوcangrelor بشكل عكوس اما في الباقي الارتباط يكون غير عكوس. يبدأ تأثيرها الاعظمي خلال دقيقتين بعد الاعطاء الوريدي مع cangrelor و١-٣ ساعات مع ticagrelor و٢-٤ ساعات معprasugrel و٣-٤ ايام مع ticlopidine و٣-٥ ايام معclopidogrel

تكلوبيدين (Ticlopidine): هو الثينوبيريدين الأول الذي يغير المستقبلات السطحية P2Y١٢ على الصفيحات الدموية ويثبط ارتباط ADP وبالتالي يتطاول زمن النزف، ويزداد بقيا الصفيحات في الدوران الجسدي

لا يوجد أي تأثير على TXA2 الصفيحات الدموية، وبسبب اختلاف آليات التأثير، فهي تظهر تأثير تآزري مع الأسبيرين على الصفيحات الدموية. ويعتبر الجمع بينهما مثبط قوي للصفيحات.



الاستعمال العلاجي: في الوقاية من السكتة الدماغية، والعرج المتقطع، والذبحة الصدرية غير المستقرة، والتطعيم العابر **للشريان** التاجي، والوقاية الثانوية من الاحتشاء القلبي، وبالاتحاد مع الأسبرين تحدث انخفاضاً في عودة التضيق restenosis بعد قسطرة اللمعة الإكليلية عبر الجلد (PTCA) وتركيب دعامات تجلط الدم.

الآثار الجانبية: الإسهال، والإقياء، ألم في البطن، وصداع، وطنين، والطفح الجلدي. أما آثار السلبية الخطيرة هي النزف، قلة العَدلات، وقلة الصفيحات والبرقان، بسبب ذلك تم الحد من استخدام التكلوبيدين ولا يوصف الا للمرضى الذين لا يتحملون العلاجات الاخرى.

الحركية الدوائية: يؤثر الطعام على استقلاب التيكلوبيدين ولكنه لا يؤثر على استقلاب الكلوبيدوغريل، ويرتبط كلا الدوائين ببروتينات البلازما بشدة بعد الاعطاء الفموي. ويستقلبان كبديا. يحدث التأثير الاعظمي بعد ٣-٥ ايام وبعد ايقاف المعالجة تحتاج جملة الصفيحات الى بعض الوقت لتعود لطبيعتها، يطرح الدوائين ومستقلباتهما بالطريق البولي البرازي. كلا الدوائين يطيل النزف ولا يوجد درياق لذلك. ويجب مراقبة الدم بشكل متكرر مع التكلوبيدين نتيجة تأثيره على كريات الدم وذلك لمدة ٣ أشهر الاولى من المعالجة.

يثبط كل من التكلوبيدين والكلوبيدوغريل انزيم السيتوكروم وبالتالي فهما يتداخلان مع استقلاب كل من الفينوتئين وتولوبوتاميد والوارفارين وفلوفاستاتين وتاموكسيفين ان تم تناولهم بنفس الوقت

كلوبيدوغريل (Clopidogrel): وهي المجانسات الأحدث للتكلوبيدين ويمتلك نفس آلية العمل.

الاستعمالات العلاجية: الوقاية من التصلب العصيدي التالي لاحتشاء قلبي حديث والسكتة والداء **الشرياني** المحيطي وللوقاية من الحوادث الخثرية في المتلازمة الاكليلية الحادة وهو مفضل عن التكلوبيدين في حالات نقص التروية القلبية

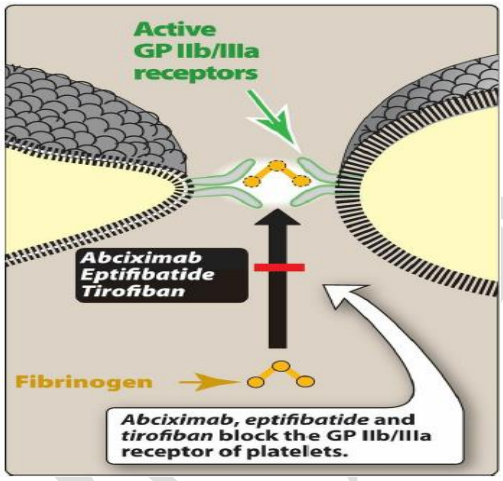
الاثار الجانبية: أكثر أماناً وأفضل تحملاً. أما الآثار الجانبية فهي الإسهال، ألم شرسوفي، والطفح الجلدي. على هذا النحو، حلت إلى حد كبير مكان تكلوبيدين.

الحرائك الدوائية: يعتبر الكلوبيدوغريل طليعة دواء وتعتمد فعاليته على مستقلبه الفعال الذي ينتج عن الاستقلاب الكبدي بواسطة السيتوكروم CYP2C19، لذلك يجب تجنب اعطاء الأدوية المثبطة للسيتوكروم مثل omeprazole, Esomeprazoleللمرضى المتناولين للكلوبيدوغريل (فقط Pantoprazole من مجموعة مثبطات مضخة البروتون يمكن اعطاءه) ويفضل بأوقات متباعدة عن الكلوبيدوغريل

ثالثا: مثبطات مستقبل الغليكوبروتين الصفيحيGPIIb/IIIa

الية التأثير: مناهضات GP IIb/IIIa وبالتالي حجب التكدس المحرض بكافة منبهات الصفيحات.

-ترتبط الصفيحات مع البطانة المتأذية ومع بعضها البعض عبر عامل آخر غير الفيبرينوجين هو عامل فون ويليبراند Von Willebrand Factor وهذا الارتباط يشكل خثرة ثابتة على جدار الوعاء الدموي وذلك لسد مكان الأذية وذلك عبر ارتباطها بالمستقبل **GPIIb/IIIa**. (والتي عبرها المضاهئات مثل الكولاجين، والثرومبين، TXA2، ADP، وغيرها تحث على تجميع الصفيحات الدموية). وهذا المستقبل ضروري جدا لتكدس الصفيحات، حيث أن جزيئات الفيبرينوجين ترتبط بهذه المستقبلات وتشكل جسورا بين الصفيحات المتجاورة مما يسمح بتكدسها



افراد العائلة:

Abciximab: هو ضد وحيد النسيلة يرتبط مع المستقبل ويحصر ارتباط الفيبرينوجين وعامل فون ويليبراند مع المستقبل وبالتالي لا يحدث تكدس صفيحي.

يحصر Abciximab المستقبل بشكل كامل عكس كل من Eptifibatide, Tirofiban يكون حصارهما للمستقبل جزئي

الحركية الدوائية: تعطى هذه الأدوية بشكل **حقن وريدي** مع الهيبارين أو الأسبيرين كمساعد أثناء التداخل الاكليلي عبر الجلد للوقاية من المضاعفات القلبية الاقفارية. ويدوم التأثير المضاد للصفيحات بعد ٢٤-٤٨ ساعة من ايقاف التسريب

يمكن استعمال هذه الأدوية بالمشاركة مع الهيبارين والوارفارين كعلاج مساعد للوقاية من الحوادث الاقفارية الحادة

الاثار الجانبية: احتمال النزف وخاصة ان تمت مشاركته مع المميعات أو كان لدى المريض حالة نزفية سريرية.

:Eptifibatide, Tirofiban

إيبتيفيباتيد Eptifibatide (ببتيد حلقي) وتيروفيبان Tirofiban (غير ببتيدي) يحصر نفس موقع Eptifibatide وهما اثنين من مناهضات مستقبلات GPIIb/IIIa التي استخدمت مؤخراً كبدائل لـ abciximab للتسريب

الوريدي قبل وبعد قسطرة الأوعية التاجية وفي متلازمة **الشريان** التاجي الحادة وإنقاص المضاعفات الخثارية في المتلازمة الاكليلية الحادة.

الحركية الدوائية: تتم تصفيتهما من البلازما بسرعة ويدوم تأثيرهما ٤ ساعات واطراحهما عبر الكلية ويطرح Tirofiban دون تبدل والاثر الجانبي المهم هو النزف.

رابعا: مثبطات الفوسفو دي استراز:

Dipyridamole

هو موسع وعائي تاجي يقدم وقائيا في الذبحة الصدرية. يعمل على تثبيط خميرة فوسفو دي استراز النكليوتيد الحلقي وبالتالي زيادة تركيز cAMP الخلوية، وهكذا فهو ينقص اصطناع الترومبوكسانA2

يعطى فمويا ويستخدم للوقاية من السكتات وعادة ما يعطى بالمشاركة **مع الاسبرين أو الوارفارين** حيث يبدي بالمشاركة معه فعالية في الوقاية من انطلاق الصمات من الصمامات القلبية البديلة. وهو غير فعال بمفرده

Cilostazol سيلوستازول هو أيضا موسع وعائي يثبط تخريبcAMP، يعطى فمويا، وتم ترخيص استعماله لتخفيف أعراض العرج المتقطع

أشيع الآثار الجانبية: صداع، وأعراض هضمية، ويعتبر مضاد استطباب عند مرضى القصور القلبي

الأدوية المضادة لتخثر الدم

مضادات التخثر

دائما ما يتم استهداف عوامل السبيل المشترك بمضادات التخثر لأنها تغني عن التخثر سواء من السبيل الخارجي او السبيل الداخلي (وبالتالي التركيز يتم بتثبيط العامل ١٠ او ٢ او ١)

لا يتم تصميم دواء يتجه للعامل ١ لأنه اخر السلسلة وبالتالي ممكن حدوث نزف شديد كمثال عنه بعض الثعابين السامة يحتوي السم عامل تثبط العامل ١ ويحدث نزف داخلي شديد وموت بالتالي لذلك يتم التركيز على العاملين اما ١٠ او ٢

ملاحظة:

-ان الأدوية المضاد للتخثر تثبط اما عمل عوامل التخثر (مثل الهيبارين) أو اصطناع هذه العوامل (مثل الوارفارين)

-لا تستطيع هذه الأدوية اذابة الجلطات المتشكلة سابقا (أي أنها غير علاجية) ولكنها قد تقي أو تبطئ من امتداد الجلطة الموجودة.

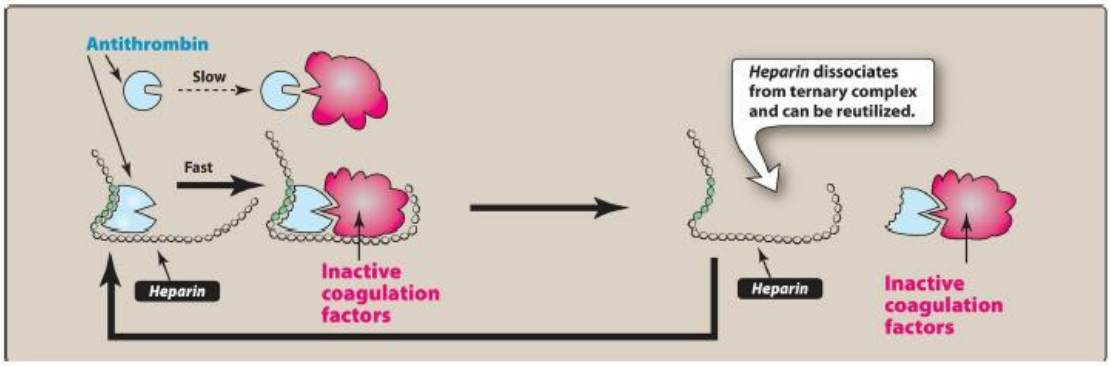
الهيبارين والهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض Heparin and low molecule weight heparins

الهيبارين غير المجزأ

الهيبارين هو حمض عضوي موجود في الجسم يحمل شحنات كهربائية سلبية قوية وزنه الجزيئي يتراوح من ٣٠٠٠-٣٠٠٠٠ دالتون (وهو يتصنع في الخلايا البدينة ويتم إنتاجه تجارياً من رئة الثور ومخاطية أمعاء الخنزير.

آلية العمل: يرتبط الهيبارين بمضاد الترومبين (antithrombin III) III والذي هو مضاد تخثر طبيعي موجود في الجسم يقوم بتعطيل الترومبين (العامل الثاني) والعامل العاشر فيعزز الهيبارين عمل مضاد الترومبين.

بدون الهيبارين سيكون ارتباط مضاد الترومبين مع عوامل التخثر من أجل تعطيلها عملية بطيئة ولكن ارتباط الهيبارين يؤدي الى تسريع عمل مضاد الترومبين



الآثار الضائرة

١. النزف بسبب الجرعة الزائدة من أخطر مضاعفات العلاج بالهيبارين ويتم علاجه بتسريب البروتامين سلفات (ذو الشحنة الموجبة) الذي يرتبط شارديا مع الهيبارين (ذو الشحنة السالبة) مشكلا معقدا عاطلا وثابتا. يعزز كل من الأسبرين وغيرها من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ومضادات الصفيحات نزف المريض بالهيبارين. وينبغي استخدامها بحذر شديد في المرضى الذين يتناولون الهيبارين.

٢. قلة الصفيحات هي مشكلة شائعة أخرى. وتحدث لسببين الاول هو نقص بسيط في عدد الصفيحات نتيجة لسبب غير مناعي اما النمط الثاني فهو متواسط بالغلوبولين المناعي مسببا تكدس الصفيحات وإطلاق محتوياتها. (بسبب تحريض الهيبارين الجسم لتكوين اضداد للصفيحات تلتصق في جدار الاوعية الدموية وتلتصق الصفيحات بهذه الاضداد على البطانة الوعائية)

٣. هشاشة العظام وتساقط الشعر غير مرتفعة التواتر. (لان الهيبارين يثبط البروتينات التي تحرض بانيات العظم)

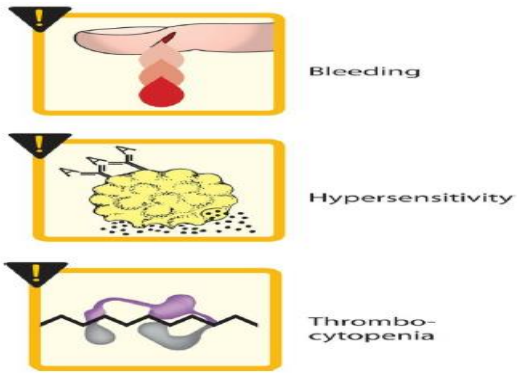
٤. تفاعلات فرط الحساسية لأنه يتم الحصول عليه من الخنازير ولذلك فقد تكون مكونة للمستضد ويطور شرى وحكة أو صدمة تأقيه

٥. الخثار يودي الاعطاء المزمن لإنقاص فعالية مضاد الترومبين وبالتالي يزيد من اختطار حدوث خثار

٦. اضطراب وظائف الكبد

موانع الاستعمال: من لديه حساسية للهيبارين وعند المصابين باضطرابات نزفية وعند الكحوليين ومن اجري له عملية حديثة في الدماغ او النخاع الشوكي

كبريتات الهيبارات **Heparan sulfate**: وهي مادة تشبه الهيبارين الموجودة في مطرس خلايا العديد من الأنسجة. على الرغم من أنه أقل قوة، يمكن استخدامه كبديل للهيبارين.



الحركية الدوائية: هو مضاد تخثر حقني(IV,SC) (لا يعطى عضليا بسبب حالة النزف المديد الذي يحدثه راس الابرة)، سريع التأثير ونصف عمره الحيوي قصير لذلك يتم حقنه عدة مرات يوميا

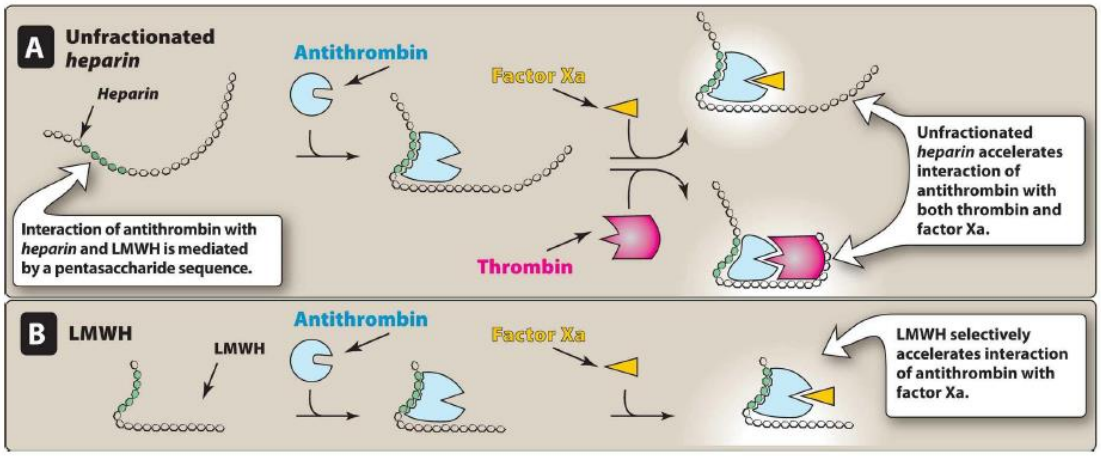
ملاحظة:

–ان الهيبارين ذو وزن جزيئي مرتفع لذلك يمكن أن يستعمل من قبل المرأة الحامل فهو لا يعبر المشيمة ولا يؤثر على الجنين، ولكن استعماله لفترة طويلة خلال الحمل يسبب هشاشة عظام.

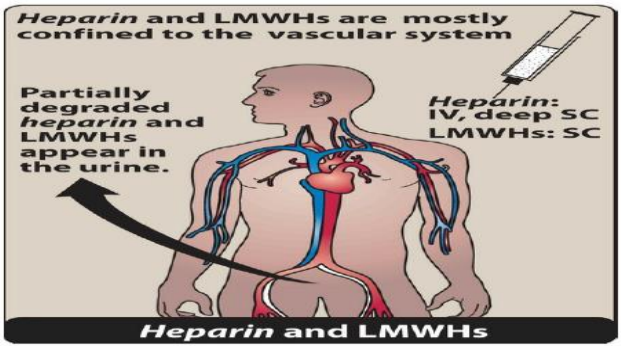
–ان اختلاف الوزن الجزيئي للهيبارين يسبب اختلافات منها تكوين اضداد للصفيحات واستهدافه عوامل تخثر مختلفة ولان المهم هو العامل ١٠ او ٢ فقد تم تحديد الهيبارين الذي يثبط العامل Xa ١٠ وكان ذو الوزن الجزيئي المنخفض وتم فصلها عن باقي جزيئات الهيبارين (اينوكسابارين و دالتيبارين)

الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض LMWH مثل Enoxabarin, Daltebarin

هي عبارة عن قليلات سكاريد مستخلصة من الهيبارين حيث **يتجزأ الهيبارين** إلى أشكال منخفضة الوزن الجزيئي (MW 3,000 – 7,000) باستخدام تقنيات مختلفة. ويمتلك LMW heparins ملف متنوع كمضاد للتخثر؛ ويثبط بشكل انتقائي العامل Xa مع تأثير ضئيل على العامل IIa.



نتيجة لذلك يمتلك LMW heparins أثر أصغر على aPTT (زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المقعل) وزمن تجلط كامل الدم من الهيبارين غير المجزأ (UFH) مع فعالية مضادات العامل Xa. أيضا، يبدو أنها قد تمتلك تأثيراً أقل على عمل الصفيحات – وبالتالي تداخل أقل مع تخثر الدم. مما يزيد من أهمية الهيبارين LMW الحركية الدوائية.



• أفضل توافر حيوي تحت الجلد؛ وهذا أفضل من الحقن الوريدي للهيبارين مع تغير أقل في الاستجابة –نصف عمرها أطول من الهيبارين وبالتالي جرعاتها أقل، فهي **تعطى مرة أو مرتين باليوم فقط**، أما الهيبارين يجب حقنه كل ٦ ساعات مما قد يكون مزعج للمريض

–أقل احداثا لهشاشة العظام عند الاستعمال الطويل **للمرأة الحامل** لذلك هو المفضل في هذه الحالة

• بما أنه لا يطول مرات aPTT/تخثر الدم، فلا نحتاج للمراقبة المخبرية.

خصائص الدواء	هيبارين	LMWHs
العمر النصفي الوريدي	ساعتان	4 ساعات
الاستجابة المضادة للتخثر	متغايرة	يمكن التنبؤ بها
التوافر الحيوي	%20	%90
التأثير الضائر الرئيسي	نزف متكرر	نزف أقل تواتراً
مكان العلاج	المشفى	المشفى أو عيادة خارجية

الاستعمالات العلاجية: يستخدم الهيبارين غير المجزأ والمجزأ للحد من انتشار الخثرات، وتستعمل عند مرضى الخثار الوريدي العميق **DVT** وللوقاية من الخثرات الوريدية بعد الجراحة وللحفاظ على سالكيه القنيات والنقل في مرضى الغسيل الكلوي ودورانها خارج الجسم، وأيضا عند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد والذبحة الصدرية غير المستقرة أو السكتة الدماغية، وهي الأدوية المفضلة عند الحامل

الحركية الدوائية: يعطى الهيبارين حقن تحت الجلد أو حقن وريدي (يعطى عادة كدفعة وريدية أولية للوصول الى تأثير سريع ويتبع بتسريب بطيء) أما LMWH فتعطى حقن تحت الجلد

يطرح كلاهما عن طريق الكلية، لذلك فأمراض المشاكل الكلوية سيحدث عندهم بطء بالاطراح ويجب عندها إنقاص الجرعة

عند العلاج بالهيبارين يجب معايرة زمن الترمبوبلاستين الجزيئي aPTT أما LMWH فلا داعي لذلك

ثانيا: مضادات التخثر الاخرى:

١- مثبطات العامل العاشر

Fondaparinux مضاد تخثر يعطى بشكل حقن تحت الجلد

مثبط انتقائي للعامل العاشر المفعلXa ، بالارتباط النوعي بمضاد الترومبينATIII

صرح باستعماله لعلاج **DVT** والصمة الرئوية pulmonary embolism PE وللوقاية من الخثار الوريدي عند الجراحة العظمية أو البطنية

مضاد استطباب عند مرضى الفشل الكلوي

التأثيرات الجانبية: النزيف هو أهم تأثير جانبي له ولكنه أكثر امانا من الهيبارين واحداثه لنقص الصفيحات HIT أقل احتمالا من الهيبارين

ملاحظة: -لكونه حقنا تم البحث عن مضاد تخثر مشابه للهيبارين ولكنه فموي وكان **rivaroxaban**

oral factor Xa inhibitors Direct

Apixaban, Betrixaban, endoxaban, rivaroxaban

جميعها مثبطات فموية للعامل العاشر المفعلXa

جميعها ما عدا betrixaban تستعمل للحماية من السكتة عند مرضى الرجفان الأذيني بدون مشاكل بالصمامات، ولعلاج الصمة الرئويةPE **DVT,** (الخثار الوريدي العميق)

يستعمل betrixaban للوقاية **من** **DVT**, PE عند المرضى المعالجين في المشفى وهم بخطر الإصابة

جميعها ركائز لل P-gp وبالتالي يجب إنقاص الجرعة مع مثبطات P-gp مثل كلاريترومیسین، فيراباميل، واميوداورون

النزف هو التأثير الجانبي الاشيع، ولا يوجد ترياق نوعي حتى الآن ولكن يتم تطوير منتجات للعامل العاشر المفعل المؤشبrecombinant Xa factor

-ومن ثم تم البحث عن معاكس للعامل ٢ (بدائل للهيبارين لا تحدث نقص تعداد صفيحات كما هو حال الهيبارين)

٢- مثبطات العامل الثاني

Argatroban مضاد تخثر حقني، مثبط مباشر للترومبين

الاستعمال: يستعمل للوقاية من الانصمامات الخثارية الوريدية venous thromboembolism عند مرضى نقص الصفيحاتHIT

الحركية: تأثيره سريع ونصف عمره الحيوي ٣٩- ٥٠ دقيقة، يستقلب كبديا لذا يجب تعديل جرعته عند مرضى القصور الكبدي

التأثير الجانبي الرئيسي هو النزف (مثل جميع مضادات التخثر لذلك يجب مراقبة aPTT والخضاب أثناء العلاج

ليبيرودين lepirudin: معاكس مباشر للترومبين ويتم انتاجه بتقنية الدنا المؤشب وتأثيره ضعيف على تكدس الصفيحات

يقي من المضاعفات الخثارية الصمة الاضافية وبإعطائه الوريدي يكون فعال قي معالجة نقص الصفيحات المحرضة بالهيبارين والاضطرابات الخثارية الصمية الاخرى.

عمره النصفي حوالي الساعة واطراحه بولي

اثاره الجانبية: النزف

Bivalirudin, Desirudin مضادات تخثر حقنية، تعتبر مثبطات انتقائية عكوسة لكل من الترومبين الحر والمرتبط بالجلطة

يمكن أن يستعمل كبديل عن الهيبارين عند مرضى PCI ((percutaneous coronary intervention والذين بخطر HIT ، كما يستعمل للوقاية من الخثار الوريدي العميق **DVT** عند مرضى replacement surgery

نصف عمره الحيوي ٢٥ دقيقة في الكلية السليمة ويجب ضبط الجرعة في حالة القصور الكلوي والنزف هو التأثير الجانبي الرئيسي

ومن ثم تم البحث عن مضاد للعامل ٢ ولكنه فموي فتم تصنيع dabigatran _ بزيادة جرعته يعطى اضداد (idarucizumab)

المستحضرات الفموية المستهدفة للعامل الثاني:

Dabigatran

مثبط فموي مباشر للترومبين **الحر والمرتبط بالجلطة**

يستعمل للحماية من السكتة والصمة الجهازية لمرضى الرجفان الأذيني بدون مشاكل بالصمامات القلبية

وفي علاج الصمة الرئوية DVT, PE (الخثار **الوريدي** العميق) عند المرضى المتناولين لمضادات التخثر الحقنية لإنقاص عودة الخثار

يعتبر مضاد استطباب عند مرضى الصمامات القلبية البديلة

ملاحظة: تتميز **مضادات التخثر الفموية المباشرة** عن الوارفارين بعدم ضرورة المراقبة المستمرة (معايرة INR) أي لا تحتاج لتعديل مستمر للجرعة، ولكن يجب الانتباه لضبط الجرعة حسب عمر المريض ووظيفته الكلوية.

توقف قبل العمل الجراحي ب ٣٦-٤٨

ثالثا: معاكسات الفيتامين K

مشتقة من الكومارين، مثال عنها الوارفارينWarfarin والديكوماروول وتقوم بمعاكسة تميم الفيتامين ك وقد تناقص استخدام الوارفارين مع استخدام الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي ومثبطات التكدس الصفيحي.

الوارفارين Warfarin

<u>آلية تأثير</u>: تحتاج العديد من عوامل التخثر (٢ ٧ ٩ ١٠) فيتامين K كتميم لتصنيعها في الكبد ويعاد استحداث فيتامينK من الايبوكسيد بتوسط انزيم vitamin K epoxide reductase(الانزيم الذي يتم تثبيطه من قبل الوارفارين) وبالتالي يثبط الوارفارين تصنيع بعض عوامل التخثر في الكبد (العوامل ٢ ٧ ٩ ١٠) بتثبيطه الانزيم المعتمد على فيتامينK والاهم تثبيط العاملين ٢ و ١٠

يؤدي الوارفارين الى انتاج عوامل تخثر من الكبد ولكن بفعالية منخفضة ١٠-٤٠٪

<u>الحركية الدوائية</u>: ان بدء تأثير الوارفارين ليس سريعا كالهيبارين وانما يحتاج فترة كي يظهر تأثيره ٨-١٢ ساعة (وذروة التأثير ٧٢-٩٦) وذلك يعود لعدة أسباب أهمها:

-ان الدواء يعطى فمويا وبالتالي يتطلب وصوله للكبد اجتياز عدة مراحل

-يحتاج الوارفارين الى زمن حتى يزول تأثير عوامل التخثر المصنعة مسبقا حيث أن تأثيره على مستوى الكبد فقط بينما يكون هناك عوامل تخثر مصنعة مسبقا وجوالة في الدوران العام لا يستطيع التحكم بها ، وبالتالي يستمر التخثر لساعات قبل أن نستطيع السيطرة عليه

لذلك عندما يكون لدينا حالة تخثر دم اسعافية لا نستخدم الوارفارين وانما نستخدم الهيبارين

<u>الاستعمالات العلاجية</u>: يستعمل في الوقاية من تطور او نكس الخثار الوريدي العميق الحاد او الانصمام الرئوي بعد المعالجة الابتدائية بالهيبارين. والوقاية من السكتة عند مرضى الرجفان الأذيني وعند مرضى الصمامات القلبية وأيضا للحماية من الخثار الوريدي التالي للجراحة العظمية والنسائية

<u>الحرائك الدوائية</u>: يعطى فمويا، ويمتص بسرعة، ويرتبط بشكل كبير ببروتينات الالبومين في البلازما ٩٩٪ الامر الذي يمنع انتشاره الى السائل الدماغي الشوكي والبول وحليب الرضع. كما يجب الحذر من تناوله مع الادوية ذات الالفة الاكبر على الارتباط بالالبومين مثل السلفوناميدات والميترونيدازول وخاصة أن الوارفارين مشعره العلاجي ضيق

لضبط فعالية الوارفارين يجب مراقبة INR international normalized ratio باستمرار وتعديل الجرعة بحسب قيمةINR

لا يوقف فجأة لان الكبد سيقوم بتصنيع الانزيم بكميات كبيرة وبالتالي تكوين عوامل التخثر الأربعة التي تم تثبيط تصنيعها من خلال تثبيط الانزيم ويتم تصنيعها بكمية كبيرة تسبب تجلطات

التأثيرات الجانبية:

-النزف هو التأثير الجانبي الرئيسي

-النزف البسيط يمكن السيطرة عليه بإيقاف الدواء وإعطاء المريض فيتامين K فمويا، أما النزيف الحاد فيحتاج الى جرعات أكبر من فيتامين K تعطى وريديا وحتى هذه الجرعات غير كافية لإنقاذ المريض لأنه يحتاج حوالي٦ ساعات ليحدث تأثيره (حتى يتم تصنيع عوامل جديدة) لذلك نعطي المريض بروتينات تخثر جاهزة أو ننقل له بلازما مجمدة أو دم كامل

-ممكن ملاحظة متلازمة الاصبع البنفسجية وتتضمن الما وازرقاق في إصبع القدم نتيجة صمات عائدة للعصائد الكوليسترولية (يعطل تصنيع البروتين C في الجلد وبالتالي نزف في الجلد وتموت خلوي)

التداخلات الدوائية: مع كافة الادوية التي تزيد او تنقص من التأثير المضاد للتخثر

مضادات الاستطباب: للوارفارين تأثير مشوه للأجنة وخاصة في الثلث الأول من الحمل في حالة تكون الجنين (اختفاء عظم الانف)

مضادات التخثر للحامل:

الوارفارين لا يعطى خلال اول ٣ شهور من الحمل للتشوهات الجنينية

الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي ولكن ممكن ان يسبب هشاشة عظمية مع ان فرصة الاثر الجانبي اقل من الهيبارين

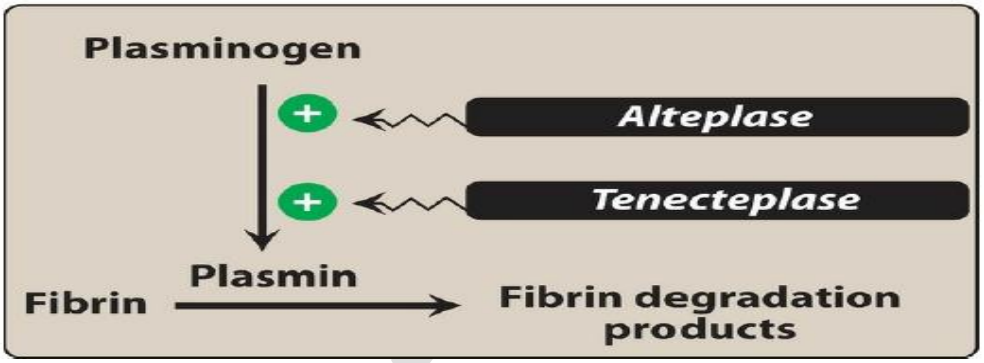
لذلك يعطى الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي خلال الاشهر الثلاثة الاولى للحمل١٣ اسبوع لأنه امن للجنين ثم يتم النقل للوارفارين حتى الاسبوع٣٤ لان اجهزة الجنين تكون قد تكونت فلا خوف من استخدام الوارفارين ثم النقل للهيبارين منخفض الوزن الجزيئي خوفا من هشاشة العظام بالإضافة للخوف من تأثير الوارفارين على الجهاز العصبي المركزي للجنين وبعد الولادة يتم النقل للأدوية الفموية

حالات الخثرة: مولد البلازمين يبحث عن أي خثرة تتكون حديثا ويرتبط مع خيوط الفيبرين ويطلب الدعم من خلايا البطانة الوعائية التي تفرز انزيمات (انزيم سيرين بروتياز وهي انزيمات مفعلات البلازمين) ويتفعل مولد البلازمين الى بلازمين ويقطع خيوط الفيبرين الى مكونات الفيبرين

وبالتالي من الممكن معالجة الامراض الخثارية بإعطاء عوامل تفعل تحول مولد البلازمين الى بلازمين يحلمه الفايبرين وبالتالي يحل الخثرة. فيحدث ذوبان للخثرة وعودة للإرواء عندما تبدأ المعالجة باكرا بعد تشكل الخثرة.

الاستعمالات العلاجية: معالجة الخثار الوريدي العميق والانصمام الرئوي الخطير. وقدرتها على احداث النزف قلل من استخدامها في الاحتشاء القلبي الحاد والخثار الشرياني المحيطي وتستعمل ايضا لحل الحثرة المسببة للسكتة.

الحرائك الدوائية: جميع هذه الادوية هي بروتينات او انزيمات فلا يمكن اعطائها فمويا لتخربها بالحمض المعدي وبعد دخول المريض للإسعاف يتم اجراء PCI(percutaneous coronary intervention) ليتم التشخيص وتسريع العلاج في الاحتشاء تعطى الادوية في **الاوردة التاجية** ولا يمكن استخدام القسطرة ومن الممكن اعطائها وريديا لأنه طريق سريع وغير مكلف.

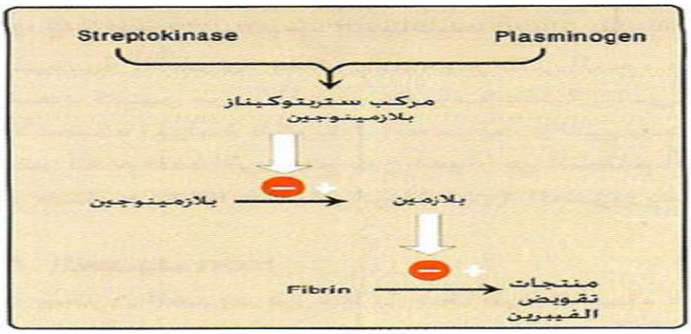


الاثار الجانبية: لا يميز الدواء الحال للخثرة بين الفايبرين المسبب للجلطة وبين الفايبرين المفيد والمتشكل خلال العملية الطبيعية للإرقاء ولذلك يعد النزف اثرا جانبيا رئيسيا فقد تلاحظ حالات نزف ومنها قرحة نازفة. اكثر مع **الستربتوكيناز*Streptokinase*** ، **اليوريكيناز *Urokinase*** واقل مع ادوية الهندسة الوراثية (**الألتيباز (rt-PA) *Alteplase*، والريتيبلاس*Reteplace* ، وتينيكتيبلاز*Tenecteplase***)

مضادات الاستطباب: حالات الجروح الحديثة والحمل وسرطان انتقالي وحادث دماغي وعائي او نزف شبكية والتأكد من عدم كون الصدمة نزفية او تاريخ لنزوف خلال ٣ أشهر الماضية

الامثلة عن حالات الخثرة: **مثل الستربتوكيناز Streptokinase ، اليوريكيناز Urokinase، الألتيباز (rt-PA) Alteplase، والريتيبلاس Reteplace ، والتينيكتيبلاز Tenecteplase ، وتعطى حقناً وريدياً ويكون النزف الدموي أهم الاختلاطات.**

الستربتوكيناز (Streptokinase): يتم الحصول عليها من انحلال العقديّات β المجموعة C وهو غير نشط على هذا النحو (أي طليعة دواء): يتم جمعه مع البلازمينوجين الدوراني لتشكيل معقد فعال يسبب تحلل بروتيني محدود proteolysis ويحلمه سدادات الفايبرين كما يحفز هذا المعقد تقويض الفايبرينوجين وعوامل التخثر V وVII. يقدر نصف العمر بـ ٣٠ – ٨٠ دقيقة.



الاستعمالات العلاجية: في الانصمام الرئوي الحاد والخثار الوريدي العميق واحتشاء العضلة القلبية الحاد والخثار الشرياني والتحويلات ذات المداخل المسدودة.

الحرائك: تطبق المعالجة خلال أربع ساعات من احتشاء العضلة القلبية ويسرب لمدة ساعة واحدة وعمره النصفي اقل من ساعة وممنوع استخدامها بعد ١٢ ساعة لتيبس الخثرة وعدم الفائدة من استخدامها

الاثار الجانبية: يعتبر الستربتوكيناز مولد للضد: يمكن أن يسبب تفاعلات فرط حساسية والحساسية المفرطة.

–تكون الحمى شائعة (الحساسية والحمى كونه من مصدر جرثومي)؛ يتم تسجيل حالات من انخفاض ضغط الدم واضطراب النظم القلبي. بسبب هذه العيوب، حد من استخدامها لمدى كبير.

–اضطرابات نزفية، يؤدي تفعيل مولد البلازمين الدوراني الى تفعيل البلازمين وهذا يؤدي للنزف بإذابته السدادة الارقائية. (حيث تتحول كامل جزيئات البلازمينوجين الأخرى إلى بلازمين في كل انحاء الجسم وبالتالي نزف معمم)

اليوروكيناز (Urokinase): أنزيم معزول من البول البشري؛ يعد حالياً من خلايا الكلى البشرية المزروعة (لان اوعية الكلية نحيفة جدا واي خثرة تسدها لذلك يتواجد هناك انزيم اليوركيناز كحارس ضد أي خثرة تتشكل). فهي تفعل البلازمينوجين مباشرة **في كل الجسم** ويكون نصف عمرها البلازمي من ١٠ – ١٥ دقيقة. وهو غير مولد ضد. تحدث الحمى أثناء فترة العلاج، ولكن انخفاض ضغط الدم والحساسية ظاهرة نادرة.

والهدف تذويب الخثرة في مكان الخثرة منعا من الاثار الجانبية ولكن الستربتوكيناز واليوركيناز تفعل كامل **بلازمينوجين الجسم** وبالتالي أي جرح قديم او قرحة معدية فيتفعل البلازمينوجين في هذه الاماكن وبالتالي نزف عالي لذلك تم التوجه للهندسة الوراثية عالية التكلفة وبالتالي تتجه هذه المواد فقط للخثرة وتفعل البلازمينوجين في الخثرة فتقلل بذلك من الاثار الجانبية التي تعتري الستربتوكيناز واليوركيناز

الألتيباز (Alteplase) (مكون نسيجي منشط للبلازمينوجين (r t–PA): يتم إنتاجها بتكنولوجية الحمض النووي DNA من مزارع الأنسجة البشرية، وهو غير مولد للضد وهو يفعل على وجه التحديد البلازمينوجين في مرحلة

الجل المرتبط بالفعل إلى الفيبرين، كما يمتلك تأثيراً ضئيلاً على البلازمينوجين الدوراني. لذلك يوصف بانه انتقائي للفايبرين.

الاستعمالات العلاجية: احتشاء العضلة القلبية والانصمام الرئوي الضخم والسكتة الدماغية ويتفوق على الستربتوكيناز في اذابته للجلطات الدموية القديمة

الحركية: يعطى خلال فترة اقصاها ٣ ساعات من تشكل الخثرة ويتم تصفيتها سريعاً بالكبد ويكون نصف العمر البلازمي قصير جدا من ٤ – ٨ دقائق ويعطى ١٠٪ منه حقن وريدي ثم يتم تسريب باقي الجرعة خلال ساعة.

الاثار الجانبية: قد يحدث مضاعفات نزفية هضمية ودماغية كما قد يسبب الغثيان وانخفاض ضغط الدم الخفيف وحمى.

ريتيبلاس وتينيكتيبلاس (Tenecte**plase**،Rete**plase**) وهذه هي أشكال تعديل/الطفرات من rt–PA مع مدة أطول من العمل سامحاً بالتدفق الوريدي، وعلى عكس الالتيبلاس alte**plase** الذي يتطلب ضخ وريدي بطيء.

لماذا لا تحدث هذه الآلية في الشريان الاكليلي المسدود بصورة طبيعية؟؟؟

لأن جزيئات ال LDL المؤكسدة التي ساهمت بتشكل العصيدة الشريانية ذات بنية مشابهة لبنية البلاسمين حيث أنها تتنافس معه على الارتباط على مستقبلاته (على الفيبرين) الأمر الي يؤدي الى الحد من تأثير البلاسمين في حل الخثرة

في هذه الحالة نفعل البلاسمينوجين من خارج الجسم لزيادة كمية البلاسمين وبالتالي التغلب علىLDL المؤكسد حتى يكون التنافس لصالح البلاسمين

الادوية المستعملة لمعالجة النزف☹ لإيقاف تأثير او سمية الادوية المضادة للخثار او لمنع تحول البلازمينوجين الى بلازمين في الانسجة الغنية بالبلازمينوجين مثل الرئة والرحم والبروستات لذلك يستخدم بعد نزف الولادة

AMINOCAPROIC ACID و TRANEXAMIC ACID: يثبط هذان الدواءان تفعيل مولد البلازمين (من خلال تغليفه) وهما فعالان فمويا ويطرحان بوليا والخثار داخل الوعائي هو تأثير جانبي محتمل

مناهضات الهيبارين:

Protamine sulfate: كبريتات البروتامين مناهض الهيبارين شديد الفعالية الأساسية، وهو بروتين منخفض الوزن الجزيئي التي تم الحصول عليها من الحيوانات المنوية لبعض الأسماك.

الية التأثير: يتداخل البروتامين المشحون إيجابيا مع الهيبارين المشحون سلبيا مشكلا معقدا ثابتا بدون فعالية مضادة للتخثر.

يعطى وريدياً ويعدل الهيبارين بنسبة وزن لوزن، فمثلاً تتم الحاجة لـ ١ ملغ لكل ١٠٠وحدة من الهيبارين. يتم استخدامه عند الحاجة لإنهاء عمل الهيبارين سريعاً، على سبيل المثال بعد عملية جراحية في القلب أو الأوعية الدموية والنزيف الناجم عن الهيبارين.

التأثيرات الجانبية: فرط الحساسية والزلة والتبيغ (زيادة تدفق الدم إلى الأنسجة المختلفة في الجسم) وبطء القلب وهبوط الضغط عند الحقن السريع.

الفيتامين K: يوقف النزف الناتج عن مضادات التخثر الفموية وذلك لان هذه المواد تؤثر على هذا الفيتامين والاستجابة له بطيئة وتستغرق ٢٤ ساعة.

Aprotinin: مثبط بروتياز السيرين ويوقف النزف بحصاره للبلازمين ويمكن ان يثبط الستربتوكيناز ويستعمل للوقاية من فقد الدم خلال العمل الجراحي ولإنقاص الحاجة لنقل الدم لدى الخاضعين للجراحة القلبية الرئوية.

قد يضعف وظيفة الكلية وقد يسبب تفاعلات فرط تحسس ويجب ان لا يعطى للمرضى الذين تناوله خلال السنة الماضية خوفا من حدوث تفاعلات تآقية.

د. هناء الأحمد

خافضات الشحوم

التصلب العصيدي:Atherosclerosis

يعتبر اضطراب شحوم الدم Dyslipidimia العامل الأهم في حدوث التصلب العصيدي والعامل الأكثر خطورة في الأمراض القلبية الوعائية، حيث أن تضيق لمعة الوعاء الدموي يؤدي إلى نقص تروية العضلة القلبية والذي يتطور فيما بعد إلى الذبحة وقد يتطور إلى احتشاء العضلة القلبية.

الكولسترول: له بنية ستيرولية او ستيرويدية تشابه فيتامين د) يحتاج الجسم بشكل مستمر الى أنواع مختلفة من الدسم مثل الكوليسترول اللازم لتصنيع خلايا جديدة وترميم الخلايا المتأذية بالإضافة لدوره في تصنيع الهرمونات الستيروئيدية (كورتيزول، تستوستيرون، استروجين، بروجيستيرون...) والحموض الصفراوية وفيتامين د، يحصل عليه الجسم من الغذاء ويقوم الكبد أيضا بتصنيعه. يستخدم للتصنيع وليس للحصول على الطاقة

الغليسريدات الثلاثية: تستخدم الغليسريدات الثلاثية (الشحوم أو الدسم الثلاثية) كمصدر للطاقة في حال الصيام مثلا (يتفكك ثلاثي الغليسريد ليعطي ATP وطاقة)، ويخزن الفائض لتأمين احتياجات الطاقة في المستقبل ولا يستخدم للتصنيع... يحصل عليها الجسم من الغذاء وتصنع داخل الجسم أيضا أما الدسم الفوسفورية فتدخل في تركيب الأغشية السيتوبلاسمية وتخزن كي تستعمل لتصنيع مركبات البروستاغلاندين

البروتينات الدسمةLipoprotiens

تتصف الدسم بأنها كارهة للماء لذلك يتم انتقالها في الوسط المائي للبلازما ضمن جزيئات تدعى البروتينات الدسمة lipoproteins وهي عبارة عن جزيئات كبيرة تحمل الشحوم الثلاثية والكوليسترول

تتميز جميع البروتينات الدسمة أنها كروية الشكل وتتألف من:

-من المحيط صميم البروتين Apolipoprotein أو يسمى Apoprotein تتواجد على السطح وتحيط بالجزيئات الدسمة

-طبقة خارجية من الدسم (كوليسترول غير مؤستر ودسم فوسفورية)

-نواة كارهة للماء (استرات الكوليسترول وشحوم ثلاثية)

تصنف البروتينات الدسمة lipoproteins حسب كثافتها وحجمها ومحتواها من البروتين والنواة الدسمة الى:

جميعها تحتوي ثلاثي الغليسريد ونسبة من الكولسترول والفرق بينها اولا في الحجم فالدقائق الكيلوسية هي الحجم الاكبر الذي يتناقص مع التصنيف التالي ليكون الحجم الاصغر مع **HDL** (high-density lipoprotein) كما تختلف عن بعضها بالكثافة التي تعاكس الحجم فالدقائق الكيلوسية هي الأكبر حجما ولكن الأقل كثافة و**HDL** هي الأصغر حجما ولكن الأكثر كثافة

ولكن اهم الاختلافات هي نسبة الكولسترول وثلاثي الغليسريد

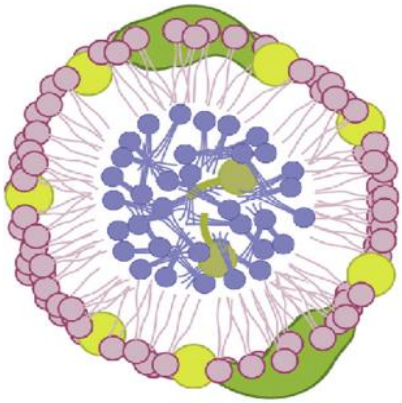
١-الدقائق الكيلوسية(**chylomicrone**) **CM:** المكون الأساسي لها هو ثلاثيات الغليسريد (٩٠٪) و١٠٪ كولسترول (قطرها ١٦٠ نانوميتر)

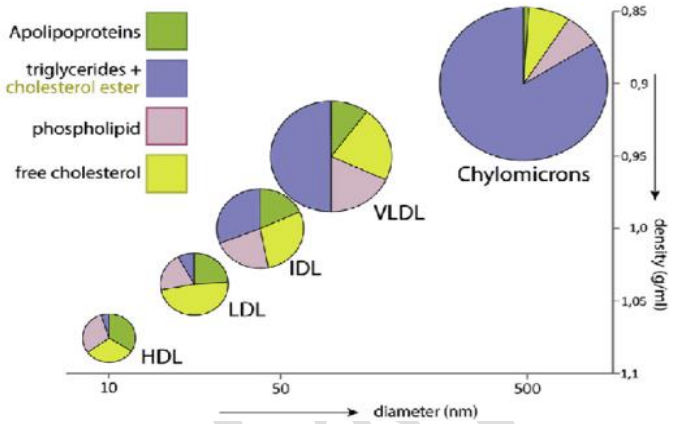
٢- البروتين الشحمي منخفض الكثافة بشكل كبير(**very low-density lipoprotein**) **VLDL** والمكون الأساسي لها هو ثلاثيات الغليسريد (٧٥٪) (قطرها ٨٠ نانوميتر)

٣-البروتين الشحمي معتدل الكثافة(**intermediate density lipoprotein**) **IDL** (٥٠٪ **ثلاثي غليسريد و٥٠٪ كولسترول**) (قطرها ٤٠ نانوميتر)

4-البروتين الشحمي منخفض الكثافة:**LDL (low density lipoprotein)** والمكون الأساسي لها هو الكوليسترول (٧٥٪) (قطرها ٢٠ نانوميتر)

5-البروتين الشحمي عالي الكثافة **HDL (high density lipoprotein)** (٧٥٪ كولسترول والفرق مع **LDL هو** (قطرها ١٠ نانوميتر)





●ان كلا من IDL, LDL, VLDL هي بروتينات دسمة ضارة (كوليسترولات ضارة)

أما HDL فهو بروتين دسم مفيد (كوليسترول حميد) يقوم بنقل الكوليسترول من الشرايين الى الكبد

عند معايرة كوليسترول الدم فإننا نعاير الكولسترول المتواجد ضمن كافة الانماط(اقل من ٢٤٠ملغ/دل) ، وثلاثيات الغليسريد لا تزيد عن ١٥٠ملغ في دل وممكن التسامح معه لحد ٢٠٠لان الجسم يستطيع التخلص منها بسهولة اما الكولسترول لا يتم التهاون بقيمه لأنه لا يتكسر بسهولة أما عندما نعاير HDL أو LDL فإننا نعاير جزء فقط يتم التمييز مخبريا بين كل الأنواع حسب البروتين الغلاف الذي يختلف من نوع لأخر

يمكن أن ترتفع مستويات الكوليسترول بسبب

1-عوامل تتعلق بأسلوب الحياة (البدانة، السكري، النمط الغذائي، التدخين، قلة النشاط الرياضي) والعلاج هو معالجة السبب

2-خلل وراثي في استقلاب الليبوبروتينات (عامل اساسي يدعى وراثي او عائلي) وهنا مباشرة يوصف الدواء والاسباب الجينية هي ٥ حالات:

أ-نموذج اول: ارتفاع الدقائق الكيلوسية (وبالتالي المرتفع هو ثلاثي الغليسريد لان حمولة الدقائق الكيلوسية هي غليسريدات ثلاثية)

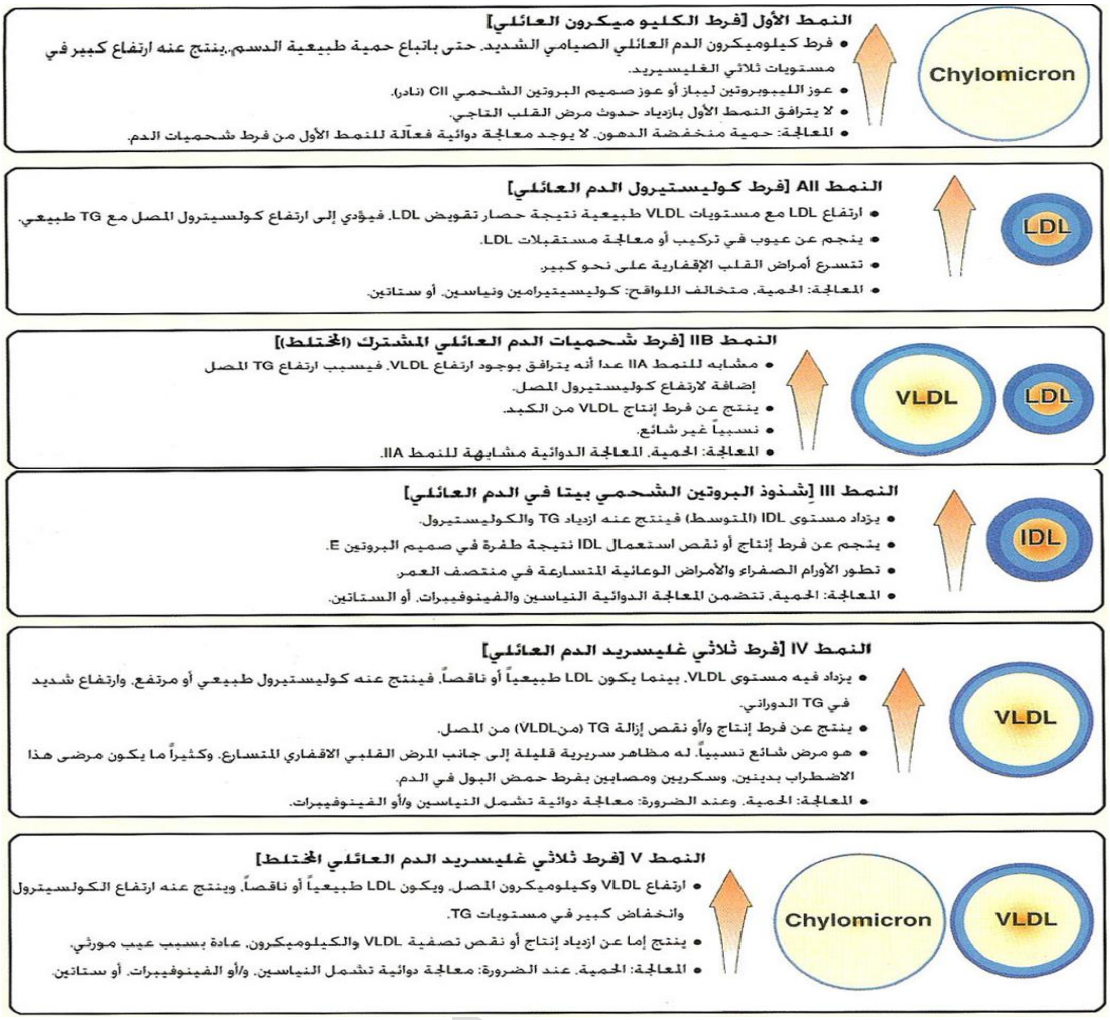
ب- نموذج ٢: ارتفاع LDL (اغلب حمولتها كولسترول) ويقسم الى أ (LDL مرتفع) كولستريميا عائلية وب (LDL+VLDL) و VLDL حمولتها ثلاثيات الغليسريد لذلك تدعى ارتفاع شحوم عائلي مركب

ت- نموذج٣: نادر والمرتفع IDL (كميات مرتفعة من ثلاثيات الغليسريد والكولسترول ولكن ليست حرجة)

ج- نموذج ٤: ارتفاع VLDL وبالتالي ارتفاع ثلاثيات الغليسريد وتدعى ارتفاع ثلاثيات غليسريد عائلي

د-نموذج٥: ارتفاع VLDL والدقائق الكيلوسية واغلب حمولتها ثلاثي غليسريد وتدعى ارتفاع ثلاثيات غليسريد عائلي مركب

3-اشتراك العاملين معا (وهو الأكثر شيوعا)



استقلاب الشحوم

١-عند تناول الطعام الذي يحوي شحوم (ثلاثي غليسريد) يتم امتصاصها بتأثير انزيم يفرز من الكبد يدعى بنكرياتك ليباز ولا يتم امتصاص الحموض الدسمة الحرة والكولسترول الا بمساعدة الحموض الصفراوية التي يفرزها الكبد وتحيط بالشحوم ليتم امتصاصها

حيث يتم تجميع هذه الجزيئات (الحموض الدسمة والكولسترول) بواسطة الخلايا المبطنة للأمعاء وتغلفها بالبروتين ليتم قذفها الى مجرى الدم بصورة الكيلوميكرون (معظم حمولته ثلاثيات الغليسريد والقليل من الكولسترول)

ملاحظة:

- (لا يستخدم بنكرياتك ليباز كدواء لأننا نمنع امتصاص ثلاثيات الغليسريد فقط الذي ليس هو مشكلة ومشكلتنا الكولسترول الذي لا يؤثر عليه هذا الانزيم فهي ليست حلا دوائيا)
- (أحد الزمر الدوائية يربط الحموض الصفراوية لكي لا يتم امتصاص الشحوم بجزئيها ثلاثيات الغليسريد والكولسترول)

٢- ينتقل الكيلوميكرون الممتص من الامعاء الى الدوران حيث تفرز جدران الاوعية انزيم يدعى أنزيم ليبوبروتين ليباز lipoprotein lipase يقوم هذا الأنزيم بتحويل TG (وليس الكولسترول) الى حموض دسمة حرة FFA

تلتقطها الانسجة وتدخل في محرقة بيتا أوكسيداز لتعطي كل من ATP والطاقة وبالتالي ومع تقدم الكيلوميكرون ضمن الدم تقل حمولتها من ثلاثيات الشحوم نتيجة تحويلها بالأنزيم الى حموض دسمة حرة وبالتالي عند وصولها للكبد تكون خسرت معظم حمولة ثلاثيات الغليسريد ليصل الكولسترول فقط وتدعى بقايا الكيلوميكرون

٣- الكبد يصله كولسترول ولكن هو نفسه يقوم بصنع الكولسترول من المصدر الداخلي بنفسه بتحويل مركبات الى كولسترول بتأثير انزيم HMG co A reductase وبالتالي بتثبيط هذا الانزيم لم يصنع الكبد الكولسترول

-والنسج الشحمية تخزن ثلاثيات الغليسريد وممكن ان يتحلل الى حموض دسمة حرة تصل للكبد عن طريق الدم (ادوية تثبط تحلل النسج الشحمية) (٣ مصادر من الشحوم تصل للكبد أولها الأمعاء وثانيها الكبد نفسه وثالثها النسج الشحمية)

-والكبد يجمع كامل الكولسترول وثلاثيات الغليسريد ويغلفها بغلاف من البروتين وترمي الى الدم بشكل VLDL (الكبد يفرز VLDL الى الدم) وبوجود انزيم ليبوبروتين ليباز ومعظم حمولةVLDL ثلاثيات الغليسريد التي تتحول بتأثير هذا الانزيم الى حموض دسمة حرة وبذلك تتحول الى IDL وهكذا تم التخلص من كمية كبيرة من TGوبقي لدينا الهيكل العام للكيلوميكرون و IDL

-ترتبط بقايا الكيلوميكرونات مع مستقبلات خاصة بها في الكبد أي يتم إدخالها الى الخلية الكبدية بينما بقايا IDLتتحول مع المرور ضمن الاوعية وتعرضها للأنزيم وتخسر ثلاثيات الغليسريد ليتحول الى LDL الحاملة بنسبتها الكبرى كولسترول بتأثير الليبوبروتين ليباز(لا يعمل على الكولسترول) وتعود LDL من مجرى الدم الى الكبد ليتم تصنيع حموض صفراوية او هرمونات بشرط وجود مستقبلات للLDL وبالعيب الوراثي وعدم وجود مستقبلات (نموذج ٢ أ) ولا يتم تحويلها في الكبد لترتفع مستوياتها الدموية ويترسب الكولسترول على جدران الشرايين (ادوية تنشط مستقبلات LDL)

LDLالذي له نمطين من المستقبلات:

-نمط على الخلايا الكبدية يدخلها الى الكبد: نستفيد منها بإعادة تشكيل ال VLDL مع بقايا الكيلوميكرونات + الكوليسترول الذي تم تصنيعه + الحموض الدسمة

-نمط خارج الخلايا الكبدية يتواجد بشكل أساسي في العضلات: نستفيد منه بتوليد الطاقة

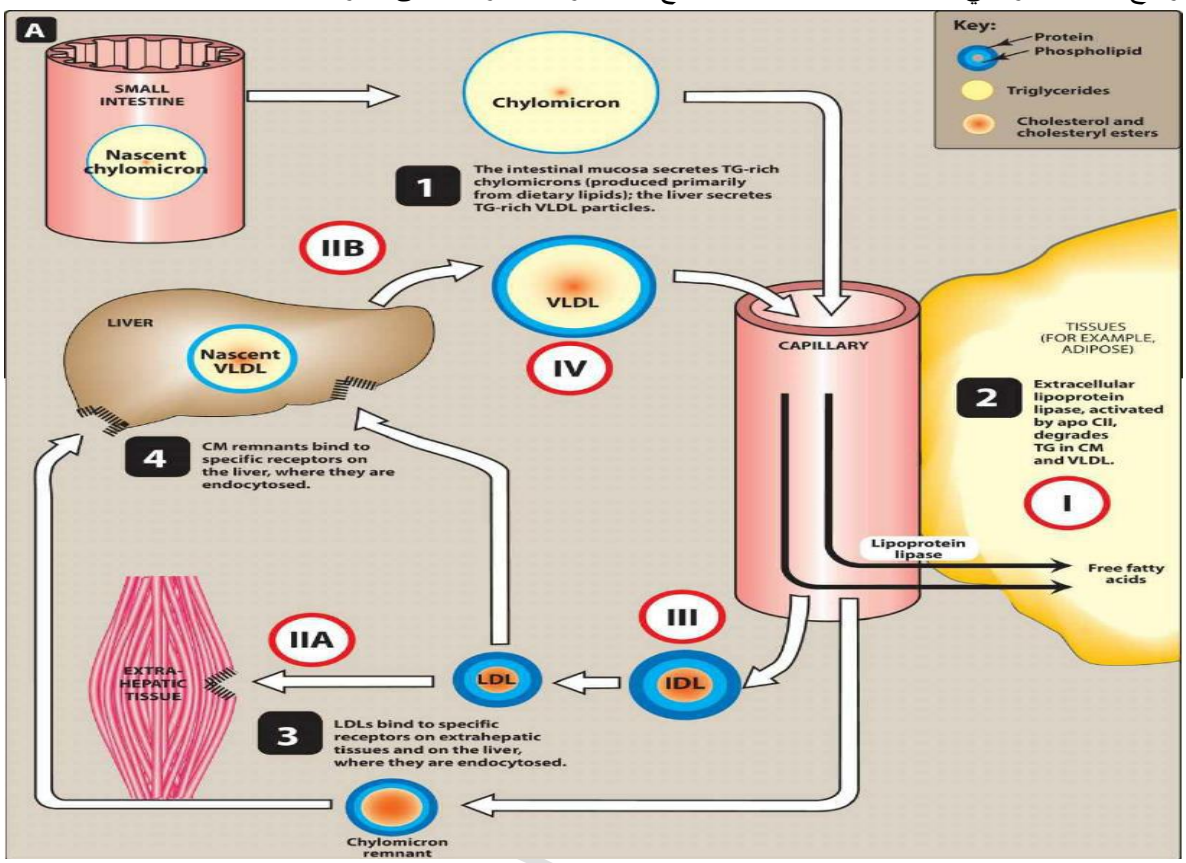
إن ارتفاع LDL يلعب دور أساسي في حدوث التصلب العصيدي لأنه الوحيد من بين جميع البروتينات الشحمية قابل للأكسدة والترسب على جدران الأوعية.

بعد حدوث أذية في الطبقة الداخلية للأوعية الدموية بسبب **الضغط مثلاً** يدخل LDL إلى الطبقة تحت البطانة الوعائية المتأذية والتي تقوم بإفراز الجذور الحرة التي تؤكسد LDL وتحوله إلى شكل مؤكسد غير قابل للارتباط مع مستقبلات LDL الموجودة على سطح الخلايا كما يصبح عرضة لهجوم البالعات الكبيرة التي تقوم بابتلاعه متحولة إلى خلايا رغوية foam cells تلتصق بمكان الأذية الوعائية وتتكلس بوجود شوارد Ca+2 والفيبرين مما يؤدي إلى تشكل لويحات دهنية تدعى **بالعصيدة الشريانية** والتي تؤدي إلى تصلب جدار الشريان الإكليلي وتضيق لمعته وبالتالي يصبح غير قادر على التوسع بشكل كافي عند زيادة حاجة العضلة القلبية إلى الأوكسجين نتيجة

الجهد مسبباً حدوث نوبات الذبحة الصدرية المستقرة.

ولكن وفي حالات يتم استرداد الكولسترول المترسب على جدران الشرايين ولكن بصورة HDL ليتجه الى الكبد الذي يكون قادر على استقبال الكولسترول بشكل HDL

ارتفاع LDL منذر سيء اما HDL فهو يحاول تجميع الكولسترول المترسب على جدران الاوعية ونقله للكبد



الادوية الخافضة لشحوم الدم:

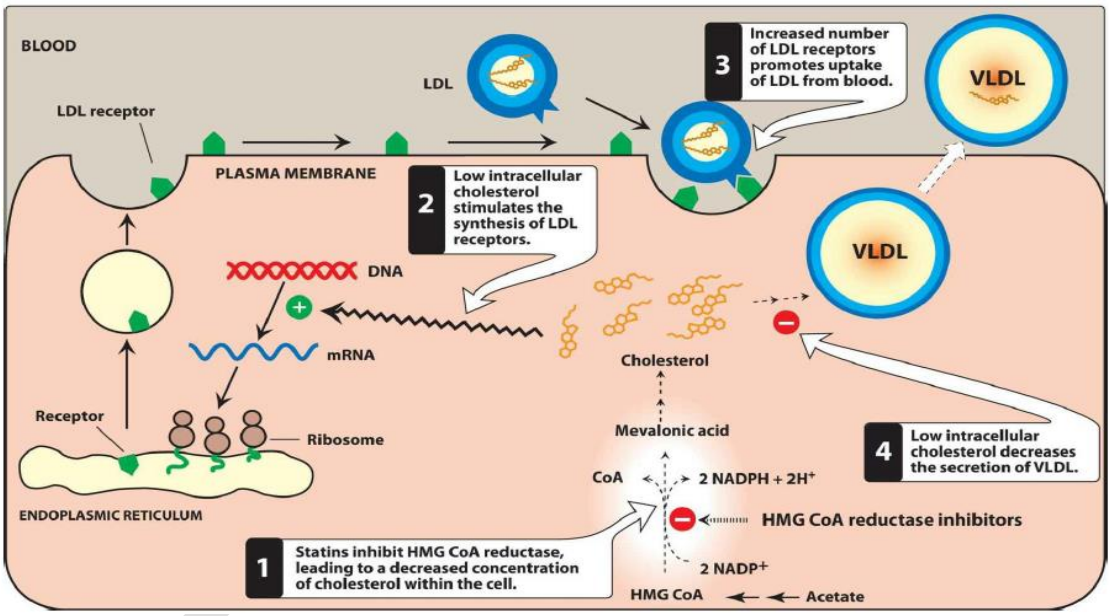
HMG CoA REDUCTASE INHIBITORS (STATINS)
Atorvastatin LIPITOR
Fluvastatin LESCOL
Lovastatin ALTOPREV
Pitavastatin LIVALO
Pravastatin PRAVACHOL
Rosuvastatin CRESTOR
Simvastatin ZOCOR
NIACIN
Niacin NIASPAN, SLO-NIACIN
FIBRATES
Gemfibrozil LOPID
Fenofibrate TRICOR, TRIGLIDE
BILE ACID SEQUESTRANTS
Colesevelam WELCHOL
Colestipol COLESTID
Cholestyramine PREVALITE, QUESTRAN
CHOLESTEROL ABSORPTION INHIBITOR
Ezetimibe ZETIA
OMEGA-3 FATTY ACIDS
Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids LOVAZA, VARIOUS OTC PREPARATIONS
Icosapent ethyl VASCEPA
PCSK9 INHIBITORS
Alirocumab PRALUENT
Evolocumab REPATHA

أولا: مثبطات الأنزيم المرجع لل (HMG CoA ا) CoA Reductase Inhibitors (statins)–HMG

آلية التأثير:

١–تثبيط تنافسي لأنزيمHMG–CoA Reductase : يتواسط انزيم (٣ هيدروكسي ميتيل غلوتاريل) صنع الكوليسترول في الخلية الكبدية بدءا من Acetyl–CoA لذلك فان الأدوية المثبطة لهذا الأنزيم توقف سلسلة التفاعل ويتوقف انتاج الكوليسترول الجديد مما يؤدي الى انخفاض في تركيز الكوليسترول في خلايا الكبد ولكن الكبد يحتاج الكوليسترول من أجل تصنيع الهرمونات والحموض الصفراوية، وأيضا يدخل في تصنيع VLDL وبالتالي فان التركيز المنخفض للكوليسترول **سينقص من تصنيع VLDL**

٢–ازدياد مستقبلات LDL: بسبب حاجة الكبد هذه للكوليسترول تقوم الخلايا الكبدية بعملية معاوضة لرفع كوليسترول الدم من خلال أخذ ال LDL من البلازما عن طريق زيادة التعبير الجيبي عن مستقبلات الLDL فيزداد عدد المستقبلات على الخلية الكبدية لتقوم بقبط كمية أكبر من LDL البلازما أي **ستنخفض كمية LDL** في الدوران وبالتالي، يتم تقليل الكوليسترول في البلازما، عن طريق انخفاض تخليق الكوليسترول وزيادة هدم LDL–C.



الاستعمالات العلاجية: فعالة في خفض مستويات كوليسترول البلازما (نموذج ٢أ، ب) في جميع انماط فرط شحميات الدم. تنقص الستاتينات الكوليسترول الكلي حوالي ٣٠–٥٠٪ وLDL حوالي٦٠٪ وخاصة Rosuvastatin والستاتينات هي العامل الأساسي لخفض كوليسترول الدم العائلي (الوراثي)

وتتضمن المنافع العلاجية:

تثبيت اللويحة العصبية

تحسين الوظيفة البطينية التاجية

تثبيط تشكل الخثرة الصفيحية

إضافة لفعالية مضادة للالتهاب

وتعتبر الستاتينات مفيدة لدى مرضى:

المصابين بمرض قلبي تاجي مع او بدون فرط شحوم الدم

الرجال المصابون بفرط شحوم الدم بدون قصور قلبي تاجي

الرجال والنساء الذين لديهم كوليسترول اجمالي وكوليسترول LDL معتدل بدون مرض قلبي تاجي

الحرائك الدوائية: يمتص البرافاستاتين والفلوفاستاتين بشكل كامل تقريبا بعد اعطائه الفموي وهما فعالان. بينما اللوفاستاتين والسيمفاستاتين فهي لاكتونات تمتص بنسبة ٣٠-٥٠٪ ويجب حلمتهما للوصول للشكل الفعال. تؤخذ الستاتينات مساء (لان اعتمادنا هو تثبيط تصنيع الكولسترول في الكبد الذي يتم ليلا)

يتم استقلاب جميع الستاتينات بواسطة إيزوزيمات السيتوكروم (CYP450) في الكبد، باستثناء البرافاستاتين. يحدث الإفراز بشكل أساسي من خلال الصفراء والبراز، ولكن يحدث أيضا بعض التخلص من البول.

التأثيرات الجانبية: (HMG COA R)

1- H(Hepatic disfunction) تزيد مستويات الأنزيمات الكبدية: يجب تقييم الوظيفة الكبدية قبل البدء بالعلاج بالستاتينات. ويتم مراقبة انزيمات الترانس اميناز وعند ارتفاعها عن ١٢٠ يتم ايقاف الدواء مباشرة كما أن عدم الكفاءة الكبدية يمكن أن تسبب تراكم الدواء وبالتالي تسبب السمية

2-M (Myopathy -myositis-rhobdomyolysis) اعتلال العضلات أو انحلال الربيدات العضلية (مكونات الألياف العضلية في العضلات المخططة) سواء كانت العضلات مخططة او العضلة القلبية فيرتفع انزيم CPK (creatin phosphkinase) يشير لأذية القلب ويتم إيقاف الدواء مباشرة والتحويل لخافض شحوم اخر

٣- G (GIT upset) اضطرابات هضمية وشائعة جدا

٤-COA(CATRACT) عتامة في عدسة العين وخاصة في منتصف العمر (٤٠ سنة)

٥- R (Renal desfunction) يمكن أن يؤدي الى فشل كلوي نتيجة زيادة كمية الميوغلوبين التي تطرح في الكلية وخاصة اللوفاستاتين لذلك لم يعد يستخدم

افضلها السيمفاستاتين والاتورفاستاتين واقلهم احداثا للأثار الجانبية

-التداخلات الدوائية: يمكن أن تؤدي الى زيادة تأثير الوارفارين، وهو أمر هام جدا لأن حالة التصلب العصيدي قد تترافق مع جلطات فنعطي خافضات للشحوم مع مميع وبالتالي يجب الانتباه للجرعة بما يتناسب مع التداخلات الدوائية التي ستحصل

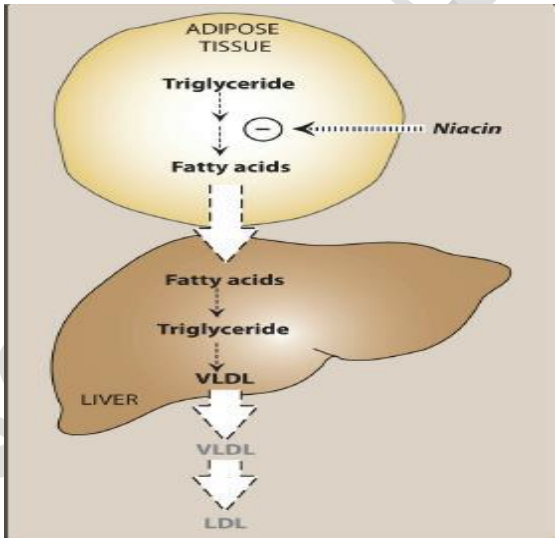
لا يشارك مع مثبطات الانزيم CYP450 المسؤول عن استقلاب الستاتينات لان تركيزها سوف يرتفع بالدم وبالتالي الفرصة أكبر لأذية قلبية

موانع الاستعمال: يمنع استخدام الستاتينات أثناء الحمل لأنه مشوه للأجنة (يستخدم الكولسترامين) والمرضعات ويجب عدم استعمالها عند الاطفال والمراهقين.

ثانيا: النياسين(Niacin) أو nicotinic acidأو فيتامين B3

ألية التأثير: في الحالة الطبيعية فان أنزيم ليبوبروتين ليباز LPL intracellular يحلل الشحوم الموجودة في **النسيج الدهني** الى حموض دسمة حرة FFA والتي تنتقل عبر الدم الى الكبد ليصنع منها VLDL

يثبط النياسين عمل انزيم LPL intracellular **في الانسجة الشحمية** فيحد من حلمهة الغليسيريدات الثلاثية الى حموض دسمة حرة وبالتالي يقل الواصل منها للكبد وبالتالي يقل تصنيع **VLDL** الذي يقلل بدوره مستويات **LDL** المصلية



ملاحظة: انزيم LPL له نوعان:

LPL intracellular -داخل الخلوي موجود في خلايا النسيج الشحمي، وهو يحلل ال TGالمختزن الىFFA

LPL extracellular -خارج الخلوي موجود في الدوران، وهو يحطم (يستقلب) ال VLDL الى IDL وLDL

-ينقص النياسين من مستويات **LDL والكوليسترول** بنسبة ١٠-٢٩٪ ويزيد من مستوى **HDL** وفعاليته ضعيفة لذلك لا يستخدم لوحده ويمكن استخدامه مشاركة مع الستاتينات (يوجد محضر من النياسين مع اللوفاستاتين مديد التأثير)

-كما يثبط تصنيع الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن تصنيع VLDL الذي هو طليعة لل IDL, LDL وبالتالي إنقاص **انتاج LDL** في البلازما مما ينقص **الكوليسترول** في البلازما

وبدعم افرازه مفعل مولد البلازمين النسيجي وخفض مستوى الفيبرينوجين البلازمي يمكن للنياسين معالجة الخلل الوظيفي في الخلية البطانية الذي يساهم في الخثار المرافق لفرط كوليسترول الدم والتصلب العصيدي.

الاستعمالات العلاجية: اقوى خافض لشحوم الدم يزيد من HDL بشكل جيد وهذا الاستطباب الاهم له.
خفض المستويات البلازمية لكل من **الكوليسترول** و**الغليسريدات الثلاثية** لذلك يفيد في خفض فرط الشحوم العائلي. ولارتفاع شحوم الدم الشديد بالمشاركة مع خافضات الشحوم الاخرى.
الحرائك الدوائية: يعطى النياسين فمويا ويتحول في الجسم الى نيكوتين اميد يطرح النياسين ومشتقاته في البول
التأثيرات الجانبية:

1-توهج جلدي وحكة: والشعور بدفء غير محتمل (لأنه يزيد تصنيع البروستاغلاندينات وتحرر الهيستامين) يمكن أن يعطى الاسبرين قبله بنصف ساعة للتخفيف من هذه الأعراض)

2-فرط حمض البول في الدم: لأنه يتنافس مع حمض البول على الافراز النبيبي فيؤهب للنقرس

3-سمية كبدية: فيجب عدم تناوله عند مرضى المشاكل الكبدية

٤- غثيان والم بطني نتيجة تخريش لذلك يتم تناوله بعد الاكل

٥- خلل في تحمل الغلوكوز

ثالثا: مشابهات حمض الفيبريك (الفيبراتfenofibrate gemfibrozil) كلوفيبرات و فينوفيبرات وبيزافيبرات والافضل جيمفيبروزيل (معناها الجوهرة لأنه الافضل)

هي مشتقات حمض الفيبريك التي **تخفض الشحوم الثلاثية** وتزيد من **HDL** لهما نفس الآلية والتأثيرات الجانبية ولكنFenofibrate أكثر فعالية في خفض مستويات **LDL** والشحوم الثلاثية في البلازما وبالتالي استخدامه أكثر.

آلية التأثير:

1-هي محرضات لمستقبلات (المستقبلات المفعلة التكاثرية البيروكسومية) PPARs والتي هي مستقبلات نووية تنظم استقلاب الدهون من خلال زيادة التعبير من الليبوبروتين ليباز عندما تتفعل تزيد من عمل انزيم الليبوبروتين ليباز أي زيادة استقلاب الشحوم فتتحول TG في الدم الى(FFA فيتم استهلاكها من خلال النسيج الشحمي فيقل تركيزها في الدم(وبالتالي نستخدمه في حالات ارتفاع **ثلاثيات الغليسريد** وهي النموذج ٢ ب والنموذج ٣ والنموذج ٤ والنموذج ٥ (التي حمولتها العظمى TG)**وليس الكولسترول** لان انزيم الليباز لا يفكك الكولسترول)

2-من ناحية أخرى تقوم بزيادة التعبير الجيني عن البروتين (Apo AI, Apo AII) الداخل في بنية HDL وبالتالي تزيد تراكيز HDL

أي أن تأثيرها الأساسي **هو خفض TG وزيادةHDL** ، ويعتبر تأثيرها على LDL شبه معدوم

٣- يزيد من استجابة الكلية للهرمون المضاد للإدرار (ADH) وبالتالي يساعد مرضى السكري في علاج البوال

٤- يخلص الجسم من حمض البول

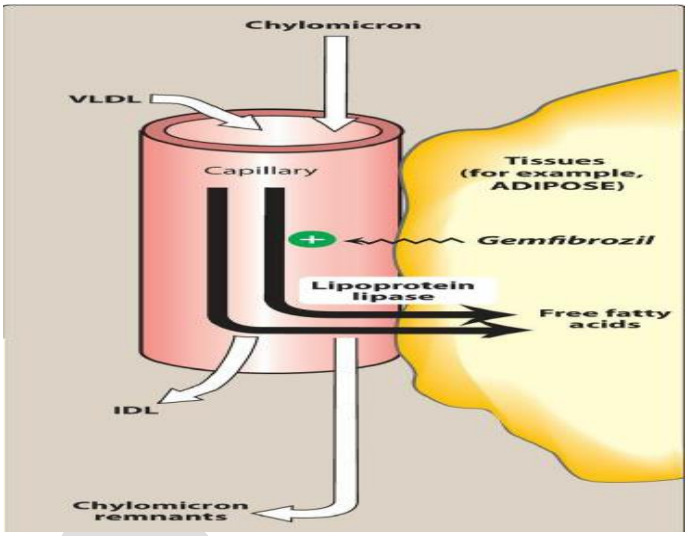
الاستعمالات العلاجية: تستعمل في معالجة فرط ثلاثيات غليسيريد الدم حيث تنقص مستوياته البلازمية ويفيد كل من الفينوفيبرات والغيمفيبروزيل في معالجة النمط III ٣ من فرط شحوم الدم الذي تتراكم فيه الجزيئات الشحمية متوسطة الكثافة. كما تفيد لدى المصابين بفرط ثلاثي غليسيريل الدمVLDL الذين لا يستجيبون للحمية.

الحرائك الدوائية: الفينوفيبرات هو **طليعة دواء** تتحول الى حمض الفيبريك الشكل الفعال يمتص كل من الفينوفيبرات والغيمفيبروزيل على نحو تام بعد الجرعة الفموية يطرحان في البول بعد الاقتران بالغليكورونيد.

التأثيرات الجانبية: الاضطرابات الهضمية أكثرها شيوعا (كما جميع الأدوية الخافضة للشحوم) وتخف بترقي المعالجة.

تشكل حصيات في المرارة نتيجة زيادة طرح الكوليسترول الصفراوي

العضلات: من الممكن حدوث التهاب عضلات وحدوث اعتلال عضلات وانحلال عضلات مخططة. وهي نفس الاثار الجانبية للستاتينات لذلك **يفضل** عدم مشاركة هاتين العائلتين سويا نتيجة للتارز بهذا الاثر الجانبي وهما مضادات استطباب: سوء وظيفة كبدية



التداخلات الدوائية: ينافسان مضادات التخثر الكومارينية على الارتباط ببروتينات البلازما مما يزيد من النشاط **المضاد للتخثر للوارفارين** لذلك يجب ضبط INR كما ترفع مستويات السلفونيل يوريا بشكل مشابه.

موانع الاستعمال: لم يتأكد امانها عند الحوامل والمرضعات ويجب عدم استعمالها لدى مرضى الكبد أو الكلية أو اصابات المرارة.

رابعا: الراتنجات الرابطة للحموض الصفراوية: (Cholestyramine و **Colesevelam**)

تمتلك تأثيرا خافضا لل LDL الا ان فوائدها اقل من الستاتينات

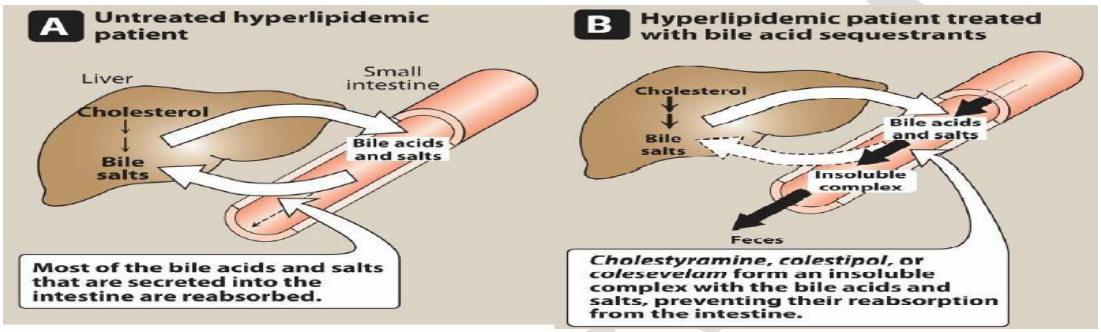
ألية التأثير:Cholestyramine رابط للحموض الصفراوية (مثبطا للحموض الصفراوية وبالتالي منع امتصاص الشحوم من الامعاء) ومفيد لمرضى الركودة الصفراوية وتراكم الأملاح الصفراوية

في الحالة الطبيعية يفرز الكبد الحموض الصفراوية التي يصنعها من الكوليسترول الى الأمعاء، حيث تساعد في الهضم، ثم يعاد امتصاصها من جديد وتعاد الى الكبد

هذه الأدوية عبارة عن راتنجات مشحونة إيجابيا تربط الحموض والأملاح الصفراوية المشحونة سلبا في الأمعاء الدقيقة مما يمنع عود امتصاصها من الأمعاء الى الكبد وطرحها مع البراز

عند طرحها يصبح هناك نقص فيقوم الكبد باستهلاك المخزون من الكوليسترول لاصطناعها من جديد، ومع الوقت يتم نفاذ هذا المخزون الكبدي فيسحب الكبد الكوليسترول من LDL الدم (حمولتها كولسترول) وبتوالي هذه الحلقة سوف **ينقص اجمالي الكولسترول** في الجسم ولذلك اسميناه الكولسترامين أي خافض الكولسترول)

مشكلة هذه المركبات قلة فائدتها إذا استخدمت كعلاج وحيد لأن الكوليسترول يتم اصطناعه بشكل دوري في الجسم وبالتالي لا تؤثر بشكل كبير، ولكنها تكون مفيدة بالمشاركة مع الستاتينات التي تثبط اصطناع الكوليسترول الجديد



الاستعمالات العلاجية:

في معالجة فرط شحوم الدم من النمط IIa و IIb (بالمشاركة مع الحمية او النياسين)

الاستخدام: **ارتفاع الكولسترول** (فرط شحوم الدم من النمط IIa و IIb) (ولكن من المنطقي ان نكتب لمعالجة كافة حالات ارتفاع الشحوم فلماذا تم الاختصاص لارتفاع الكولسترول) ومن هنا اخذ اسمه كولسترامين

-الاسهال الناتج عن زيادة الحموض الصفراوية

-الحكة الناتجة عن تراكم الحموض الصفراوية لدى المصابين بانسداد صفراوي. لان الحموض الصفراوية التي تصنع في المرارة لا تصل للأمعاء وانما ترتد للدوران مسببا زيادة الحموض الصفراوية (الكولسترامين يزيد طرح الحموض الصفراية)

يعتبر **Colesevelam** مفيد لمرضى السكري النمط الثاني (له تأثيرات خافضة للسكر)

الحرائك الدوائية: رابطات الحموض الصفراوية غير منحلة بالماء ووزن جزيئي كبير وتعطى فمويا ولا تمتص ولا تستقلب في الامعاء وإنما تطرح كليا في البراز.

التأثيرات الجانبية: أكثرها شيوعا الاضطرابات الهضمية (الغثيان (طعمها مثير للإقياء) والامساك وزيادة نسبة الدهون في البراز)

حصيات مرارة (نظريا فقط ولم يتم مشاهدتها عينيا)

التداخلات الدوائية: من الممكن أن تعيق امتصاص الفيتامينات المنحلة بالدسم(K,E,D,A) التي تحتاج حموض صفراوية ليتم امتصاصها أو حتى بعض الأدوية مثل الديجوكسين والوارفارين والتتراسكلين والفينوباربيتال

والفلوفاستاتين والأسبيرين والمدرات التيازيدية نتيجة تشكيل معقدات غير قابلة للامتصاص (تعطى هذه الأدوية قبلها بساعتين-٤ساعات)

قد تزيد مستويات TG في الدم وتعتبر مضاد استطباب في حال ارتفاع تركيزها عن ٤٠٠ ملغ/دسل

خامسا: مثبطات امتصاص الكوليسترول:

Ezetimibe(الاخ الشقيق للكولسترامين بتأثيره فقط على الكولسترول) هو مثبط انتقائي لنواقل الكوليسترول الغذائي والصفراوي في الأمعاء الدقيقة، أي أنه ينقص امتصاص الكوليسترول ونقص انتقاله للكبد وبالتالي نقص مخازن الكوليسترول الكبدية وازدياد تصفيته من الدم.

يخفض مستويات LDL (لان معظم حمولتها كولسترول) حوالي ١٨ % و ٦TG٪ وHDL بنسبة ١.٣٪

يمكن مشاركته مع الستاتينات فيمكن عندها إنقاص الكوليسترول الى ٣٠ % ولا تفيد مشاركته مع الفيبرات

الاثار الجانبية: سوء وظيفة كبدية **عكوس لذلك نراقب وظائف الكبد** كما يسبب تعب واضطرابات هضمية

الحركية الدوائية: يستقلب في الامعاء والكبد حيث يقترن مع الغلوكورونيد ويطرح عن طريق الصفراء والبول عمره النصفي ٢٢ ساعة.

سادسا: مثبطات(pcsk 9 (Proprotein Convertase Subtilisin Kexin type 9 (Alirocumab EVOLUCOMAB)

Pcsk9هو عبارة عن انزيم ينتج بشكل رئيسي في الكبد ويرتبط مع مستقبلات LDL على سطح الخلايا الكبدية مسببا تحطمها

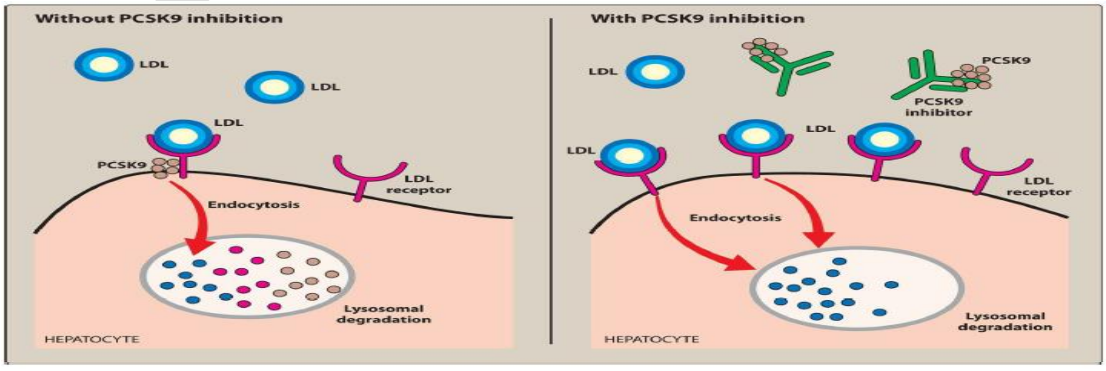
تعمل هذه الأدوية على تثبيط هذا الانزيم من خلال تصنيع اضداد وحيدة النسيلة ترتبط بالأنزيم وتثبطه وبالتالي تمنع تدرك مستقبلات LDL وتزيد توافرها وعددها على سطح الخلية الكبدية وبالتالي تعزز تصفية LDL من المصل (وهذا يشير لاستخدام الدواء في حالات الكولستريميا وليس ارتفاع ثلاثيات الغليسريد)

تستعمل بالمشاركة مع الستاتينات (تنقص الكوليسترول في حال المشاركة بنسبة ٥٠-٧٠٪)

هي أضداد وحيدة النسيلة، تعطى حقن تحت الجلد كل أسبوعين الى ٤ أسابيع

لا تطرح عن طريق الكلية لذا فهي مفيدة لمرضى الديال

ممكن أن تسبب تفاعلات مناعية أو تحسسية



سابعا: مركبات Omega 3:

هي حموض دسمة متعددة عدم الاشباع، تقوم بتثبيط اصطناع **TG, VLDL** في الكبد وبالتالي تخفض مستوياتهما.

تخفض TG 20-25%مع ارتفاع بسيط في LDL,HDL

التأثيرات الجانبية الأشيع لها هي التأثيرات الهضمية وطعم السمك

يمكن أن تزيد من تأثيرات مضادات التخثر ومضادات تكدس الصفيحات

يمكن أن تستعمل لدى مرضى ارتفاع الشحوم (أكثر من ٥٠٠ ملغ/دل)

TYPE OF DRUG	EFFECT ON LDL	EFFECT ON HDL	EFFECT ON TRIGLYCERIDES
HMG CoA reductase inhibitors (statins)	↓↓↓↓	↑↑	↓↓
Fibrates	↓	↑↑↑	↓↓↓↓
Niacin	↓↓	↑↑↑↑	↓↓↓
Bile acid sequestrants	↓↓↓	↑	↑
Cholesterol absorption inhibitor	↓	↑	↓
PCSK9 inhibitors	↓↓↓↓↓	↑↑	↓

المعالجة الدوائية المشتركة:

في النمط الاول من فرط شحميات الدم: تتم مشاركة النياسين مع دواء رابط للحمض الصفراوي (كوليسترامين)

لخفض مستويات LDL مثبطات HMG-COA مع رابط للحمض الصفراوي

أو جرعة منخفضة من الستاتين مع الايزيتيميب

أدوية السكري

البنكرياس هو غدة صماوية تنتج الهرمونات الببتيدية (الأنسولين والغلوكاغون والسوماتوستاتين)، وفي نفس الوقت هي غدة خارجية الافراز تفرز انزيمات هاضمة (التربسين والكيموتربسين). يتم افراز الهرمونات الببتيدية من الخلايا المتوضعة في جزر لانغرهانس (خلايا β المنتجة للأنسولين والاميلين وتشكل٧٠٪ وخلايا α المنتجة للغلوكاغون وتشكل ٢٠٪ وهو مسؤول عن رفع سكر الدم وخلايا δ المنتجة للسوماتوستاتين وتشكل اقل من ١٠٪

ملاحظة: أميلين هو هرمون يفرز من خلايا بيتا مع الأنسولين بعد تناول الطعام وقد يستعمل البراملينتايد (مشابه للأميلين) كعلاج إضافي مع الانسولين

السكري: وهو اضطراب استقلابي (للكربوهيدرات والشحوم والبروتين) ولا يعتبر السكري مرضا وحيدا بل هو مجموعة من متلازمات مختلفة يتم تشخيصه بفرط غلوكوز الدم، بيلة سكرية، فرط شحوم الدم، توازن آزوت سلبي وفي بعض الأحيان وجود الكيتون بالدم.

الاعراض:

-شائعة ونموذجية (بوال، عطاش، اكل كثير مع فقدان وزن)

-سماكة الغشاء القاعدي للأوعية (صعوبة التئام الجروح لان الاوعية غير قادرة على الالتئام من تأثير منتجات الغلوكوز النهائية) زيادة في مطرس جدران الأوعية، وتكاثر خلوي ينتج عنه تداخلات وعائية مثل تضيق اللمعة، وتصلب عصيدي، وعدم كفاية وعائي محيطي.

-وتصلب الشعيرات الكبيبية اعتلال كلوي (تؤذي هذه المنتجات النفرونات الكلوية)

- واعتلال الشبكية (منتجات الغلوكوز النهائية تترسب على الشبكية وتدمرها)

-اعتلال عصبي (اختلال بالإحساس) ويمكن ان يحدث اعتلال عصبي تلقائيautominic (ومنها اضطراب قلبية وانتصاب).

والنمطين الرئيسين للسكري هما (النموذج ١ نقص في الانسولين اما النموذج ٢ فهو مقاومة للأنسولين):

النموذج (١): السكري المعتمد على الأنسولين (IDDM)/ السكري اليفعي:

يقسم الى قسمين:

(النموذج ١ أ) يوجد تخرب في خلايا بيتا في جزر البنكرياس ناتج عن مناعة ذاتية وتم اكتشاف الأضداد التي تسبب تحطيم خلايا بيتا في الدم التي قد تتحرض بغزو فيروسي أو بفعل الذيفانات الكيميائية.

(نموذج ١ ب): مجهول السبب وهنا لا نميز وجود أضداد لخلايا بيتا.

معالم النموذج١: تكون مستويات الأنسولين الدورانية منخفضة أو شديدة الانخفاض نتيجة خلل في خلايا بيتا التي تصنع الانسولين (وتركيزه اقل من ١٥ ميكروبونت في المل في حالة الصيام)، ويكون المرضى معرضون أكثر لفرط كيتون الجسم. أما الاعراض فهي (سهاف وعطاش وتعدد بيلات ونقص وزن).

العلاج: يتم حقن انسولين خارجي بهدف الحفاظ على مستويات الغلوكوز ضمن المستوى الطبيعي ويمكن اعطاءه بالتسريب المستمر مضخة تحت الجلد للتخلص من الحقن اليومي أو عبر الجلد أو الشدقي أو بخاخ انفي

٢- النموذج (٢): وهو مرض السكري غير المعتمد على الأنسولين (NIDDM)/ مرض السكري عند الراشدين:

١- يلاحظ فقدان أو نقصان في كتلة الخلايا بيتا

٢-تكون مستويات الأنسولين في البلازما منخفضة، أو طبيعية أو حتى مرتفعة

٣- ولم يتم العثور على أي أضداد لخلايا بيتا

يتأثر بالوراثة والشيخوخة والبدانة، ويحدث متأخراً غالباً بعد منتصف العمر و٩٠٪ من الحالات تكون من النموذج الثاني من الداء السكري.

أما الأسباب فهي:

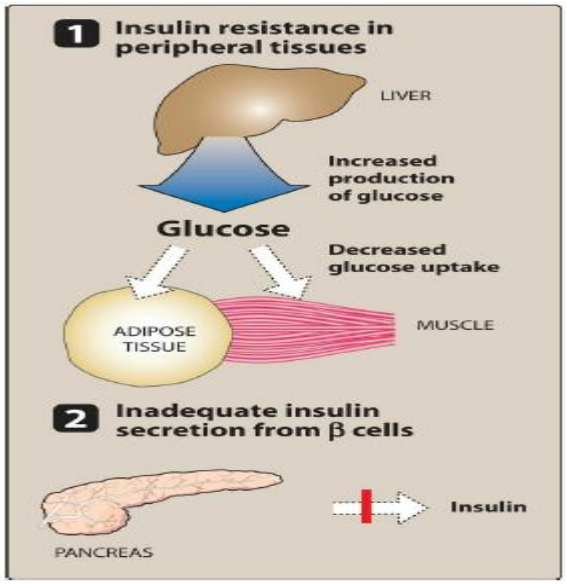
١- تشوه في مستقبلات الغلوكوز في خلايا بيتا.

٢- **نقصان** الحساسية في النسج المحيطية للأنسولين، وبالتالي تحتاج كميات عالية من الأنسولين لكي تتحسس وتثبيط تنظيم مستقبلات الأنسولين.

٣- تزايد إفراز الهرمونات المفرزة للغلوكوز (الغلوكاغون)

٤- السمنة (تحرض خلايا الجسم على عدم الاستجابة للأنسولين.

المعالجة: إنقاص الوزن والتمرين والحمية بالإضافة الى خافضات السكر الفموية وتتراجع وظائف خلايا بيتا مع ترقي المرض لذلك تصبح المعالجة بالأنسولين ضرورية.



٣- السكر الحملي: (counter regulatory hormon) ترتفع الهرمونات اثناء الحمل وارتفاع سكر الدم ونقصان الحساسية للأنسولين في فترة الحمل حيث يحدث عدم تحمل للكاربوهيدرات يتم كشفه خلال الحمل ويجب السيطرة عليه لأنه في حال عدم السيطرة يؤدي الى جنين عرطل وعسر ولادة ونقص سكر لدى الرضيع، وتفيد التمارين والحمية وتناول الانسولين في الشفاء وقد يكون الغليبيورين glyburine بديلا امنا للمعالجة بالأنسولين.

٤- سكري ثانوي: ناتج عن تناول ادوية او اذية للبنكرياس

	Type 1	Type 2
Age at onset	Usually during childhood or puberty	Commonly over age 35
Nutritional status at time of onset	Commonly undernourished	Obesity usually present
Prevalence among diagnosed diabetics	5%–10%	90%–95%
Genetic predisposition	Moderate	Very strong
Defect or deficiency	β Cells are destroyed, eliminating the production of insulin	Inability of β cells to produce appropriate quantities of insulin; insulin resistance; other defects

INSULIN
Inhaled insulin AFREZZA
Insulin aspart NOVOLOG
Insulin degludec TRESIBA
Insulin detemir LEVEMIR
Insulin glargine BASAGLAR, LANTUS, TOUJEO
Insulin glulisine APIDRA
Insulin lispro HUMALOG
NPH insulin suspension HUMULIN N, NOVOLIN N
Regular insulin HUMULIN R, NOVOLIN R
AMYLIN ANALOG
Pramlintide SYMLIN
ORAL AGENTS
Acarbose PRECOSE
Alogliptin NESINA
Bromocriptine CYCLOSET
Canagliflozin INVOKANA
Colesevelam WELCHOL
Dapagliflozin FARXIGA
Empagliflozin JARDIANCE
Ertugliflozin STEGLATRO
Glimepiride AMARYL
Glipizide GLUCOTROL
Glyburide DIABETA, GLYNASE PRESTAB
Linagliptin TRADJENTA
Metformin FORTAMET, GLUCOPHAGE
Miglitol GLYSET
Nateglinide STARLIX
Pioglitazone ACTOS
Repaglinide PRANDIN
Rosiglitazone AVANDIA
Saxagliptin ONGLYZA
Sitagliptin JANUVIA
Tolbutamide GENERIC ONLY
GLP-1 RECEPTOR AGONISTS
Albiglutide TANZEUM
Dulaglutide TRULICITY
Exenatide BYETTA, BYDUREON
Liraglutide VICTOZA
Lixisenatide ADLYXIN
Semaglutide OZEMPIC

الأنسولين (سلسلتين ب ٥٢ حمض اميني يرتبطان بروابط ثنائية السلفيد)

يتم تصنيع الأنسولين في خلايا بيتا في جزر لانغرهانس في البنكرياس وفي الحالات الأساسية يتم إفراز وحدة واحدة من الأنسولين في كل ساعة. وكميات أكبر من ذلك يتم إفرازها بعد كل وجبة. ويتم تنظيم الافراز :

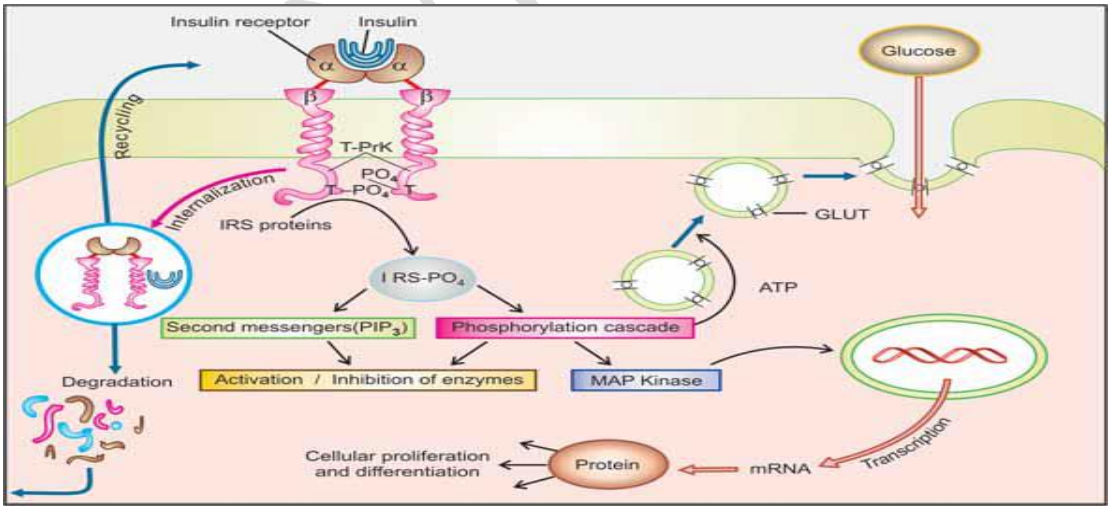
-بآليات كيميائية (في البداية الغلوكوز، وكذلك الحموض الأمينية، الحموض الدسمة، الأجسام الخلونية)،

-الهرمونية (هرمون النمو، القشرانيات السكرية، التيروكسين، الغلوكاغون، السوماتوستاتين) والعصبية (الأدرينيرجية، الكولينرجية).

-يتم تحريض الافراز غالبا من المستويات العالية من الغلوكوز الذي يتم إدخاله الى خلايا بيتا بواسطة ناقل الغلوكوز حيث تتم فسفرته بالغلوكوكيناز، تدخل منتجات الغلوكوز الى السلسلة التنفسية للميتوكوندريا وتولد الأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP ويسبب ارتفاع ATP حصارا لقنوات **البوتاسيوم** (المرتبطة بـATP) مما يسبب نزع الاستقطاب الداخلي ودخول الكالسيوم عبر قنواته وانفجار الحويصلات وتحرر الانسولين (مع C peptid وطليعة الانسولين) ويعمل كل من السلقونيل يوريا والميغليتينيد بهذه الالية.

ملاحظة: الفيرابراميل حاصر قنوات كالسيوم يقلل من افراز الانسولين

آلية التأثير: يؤثر الأنسولين على مستقبلات خاصة متوضعة على الغشاء الخلوي على كافة الخلايا وخاصة معظم الخلايا الكبدية والشحمية التي تكون غنية بهذه المستقبلات. وتتكون مستقبلات الأنسولين من سلسلتين α خارج خلوية وسلسلتين β عابرتين للغشاء. تحمل الوحدات α مواقع ارتباط الأنسولين، بينما تمتلك الوحدات β مواقع فعالية تيروزين البروتين كيناز.



يرتبط الأنسولين إلى وحدات α مسببا تحرك وتغير شكل وحدات بيتا ونتيجة هذا التغير في الشكل يتفعل البروتين كيناز لوحدة β ونتيجة لذلك يفعل او يفسفر سلسلة من البروتينات وعبر شلال الفسفرة السابق يفعل الأنسولين الناقل GLUT4 (القلب والكبد والنسج الشحمية والعضلات) ويحرض نقله إلى غشاء الخلية ليعمل بدوره على ادخال الغلوكوز لداخل الخلايا ويحرق بحلقة كريبس.

ملاحظة: السكري نموذج ٢ يكون خلله في خلايا الجسم (والمشكلة اما في المستقبل او في البروتين كيناز او في أي بروتين من السلسلة التي تمت فسفرتها او الناقل) ويكون تركيزه الصيامي أكثر من ١٥ ميكروويونت في المل

الحركية الدوائية: بعد تصنيعه يدور مباشرة في الدوران العام من الوريد البابي الى الكبد الى الدوران العام ويتوزع فقط خارج خلوياً ومدتها لا تتجاوز ١٠ دقائق. ويحطم الكبد ٥٠٪ وهذا يعتبر استقلاب كبدي اولي وبعد انتهاء تأثيره يتم ابتلاعه داخل الخلايا (endocytosis)

اما الانسولين الخارجي يعطى حقنا تحت الجلد لأنه ببتيد ويتدرك في السبيل الهضمي إن تم إعطاءه فموياً ويستقلب في الكبد، وفي الكلية والعضلات. ويتخرب بتأثير انزيم **انسولين بروتياز** ويكون النصف العمر الحيوي ٥-٩ دقائق.

الاعراض الجانبية للأنسولين:

١-هبوط سكر الدم هو الأكثر تواتراً وفعاليةً، ويحدث عند حقن **جرعة عالية من الأنسولين**، **وبدون تناول وجبة طعام** أو بأداء تمارين رياضية.

-وتبدي اعراض ناتجة عن تحريض الودي (التعرق، القلق، الخفقان القلبي، الرعاش) التي عادةً ما تظهر قبل الاعتلال العصبي بنقص السكر.

- أما الاعتلال العصبي بنقص السكر تعود إلى حرمان الدماغ من مغذياته (الغلوكوز) (وتشمل الدوخة، الصداع، تغيرات سلوكية، اضطرابات بصرية، جوع، تعب، ضعف، عدم تناسق حركي، وفي بعض الأحيان هبوط في ضغط الدم.)

أخيراً وعند هبوط غلوكوز الدم أكثر من ذلك (حتى وصوله إلى ٤٠ ملغ/ د.ل) قد يحدث اضطراب عقلي، نوبات فقدان وعي وحتى سبات.

المعالجة: يجب إعطاء الغلوكوز فموياً أو حقن وريدي i.v (في الحالات الشديدة) - لعكس الأعراض مباشرةً.

٢- الاثار الجانبية الموضعية: الانتفاخ، حمامي، ولسعة قد تحدث في مكان الحقن، وخاصة في البداية او انتانات نتيجة استخدام متكرر للمحقن. يحدث الحثل الشحمي الموضعي تحت الجلد الشحمي عند الاستخدام الطويل والحقن بنفس الموضع لذلك ينصح بتغيير مكان الحقن.

٣- حساسية معممة او جهازية الأرجية (فرط التحسس للمستضد) وهي غير متكررة أو شائعة وتعود إلى البروتينات الملوثة او استخدام انسولين حيواني، وتكون نادرة الحدوث في حالات الأنسولين البشري وعالي النقاوة. الشرى، والوذمة الوعائية والتآق هي التظاهرات. ولعلاج هذه الحالة تستخدم كريمات (ستيرويدية او مضادات هيستامين)

٤--**نقص بوتاسيوم الدم** (نتيجة نقله من الدم للأنسجة بتأثير الانسولين)

٥-**مقاومة الانسولين:** هي عدم استجابة الجسم للأنسولين وللتأكد نعاير الانسولين فنجده مرتفعا

سبب المقاومة:

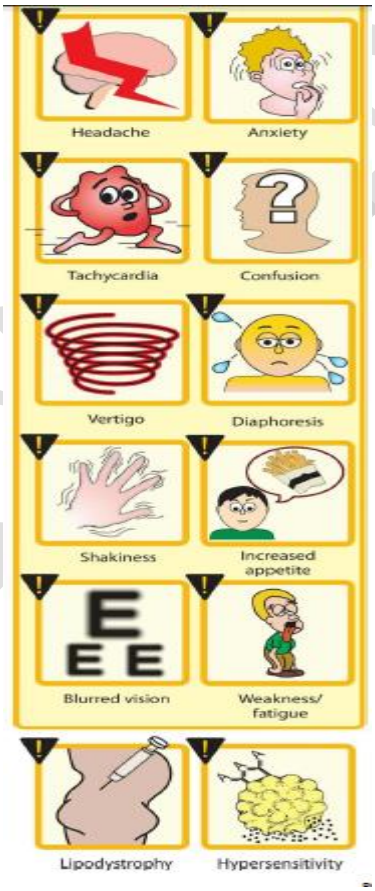
قبل المستقبل: تكوين الجسم اضداد للأنسولين وخاصة ان كان من مصدر حيواني (يحوي بروتينات غريبة) فنغير نوع الانسولين البشري

مستقبل: تغير عدد او شكل المستقبل او حساسية المستقبل وتظهر لدى البدينين الذي يتشوه شكل المستقبل ولا تستجيب للأنسولين او الإصابة بالإنتان تغير من ارتباط الانسولين بالمستقبل او في حالات الحمل تغير الهرمونات من تنظيم المستقبل او نتيجة الإصابة بالمتلازمة الاستقلابية حيث لا يعمل المستقبل بكفاءة وقد يكون السبب جيني مسببا سوء تشكل المستقبل

بعد المستقبل: تشوهات تتعلق باي بروتين من السلسلة التي تلي تفعيل المستقبل او تعطل الناقل GLUT4

موضعي: تعود لموقع الحقن الذي قد يحتوي انزيمات تخرب الانسولين

العلاج: الحمية والرياضة التي تزيد حساسية المستقبل ومعالجة الأسباب التي تسبب نقص حساسية المستقبل والعلاج بالميتفورمين لزيادة حساسية المستقبل او insulin senstizer مثل البيوغليتازون وروزي غليتازون (عائلة التيازليدون)



التداخلات الدوائية:

١- تطيل حاجبات بيتا من فترة هبوط سكر الدم بتثبيطه الآلية المعاوضة التي تعمل عبر مستقبلات β_2 (أما المنبهات الانتقائية لـ β_1 فهي أقل فعالية). ويتم حجب عوامل التحذير من هبوط سكر الدم كالخفقان، الرعاش والقلق.

٢- يزيد كل من التيازيد، والفورسيميد، والقشرانيات السكرية، ومانعات الحمل الفموية، والسالبوتامول مستويات سكر الدم **وتنقص من فعالية الأنسولين**.

٣- يساهم تناول الكحول بكميات كبيرة في هبوط سكر الدم تثبيط تصنيع الغلوكوز الكبدي ونفاذ الغليكوجين.
٤- ممكن أن يزيد كل من الليثيوم، والتيوفيللين، والأسبرين مرتفع الجرعة من هبوط سكر الدم بتعزيز إنتاجه للأنسولين واستخدام الغلوكوز المحيطي.

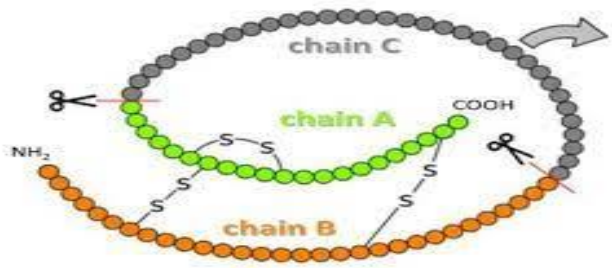
استخدام الأنسولين في الداء السكري:

تتم الحاجة إلى الأنسولين في العديد من الحالات وهي:
١- الحالات التي لا يمكن التحكم بها من خلال الحمية والتمارين الرياضية.
٢- **نمط ثاني** وفشل العلاج الفموي لخافضات السكر الفموية.
٣- المرضى منخفضي الوزن.
٤- **نمط ثاني ولكن يتحول للأنسولين** وقتياً للعبور فوق الحالات الشديدة مثل الإنتانات، والرضوض، والجراحة، والحمل. وفي الفترة ما قبل العمليات الجراحية وخلال فترة الاستشفاء، ويفضل في هذه الحالات إعطاء الأنسولين حقناً وريدياً. وبعد انتهاء المحنة نعود لخافضات سكر الدم الفموية
٥- في حال حدوث أي تداخلات للداء السكري، مثل الحماض الكيتوني، أو الغيبوبة غير الناتجة عن فرط الأسمولية الكيتونية، وغنغرينية الأطراف.
٦-وحالات ارتفاع بوتاسيوم الدم (ارتفاعه يوقف القلب) لان الانسولين يدخل بوتاسيوم الانسجة من الدم

جرعة الانسولين: ٠.٤ وحدة لكل كغ من وزن الجسم ثم يتم التقييم وزيادة الجرعة حسب نتائج التقييم
طريقة الاعطاء: حقن تحت الجلد

مستحضرات الأنسولين:

الانسولين: وهو ببتيد متعدد ثنائي السلسة يتم تصنيعه كطليعة انسولين يخضع لأنزيم يقطع جزء منه في المنتصف يدعى C peptid (connecting peptid) ويبقى الانسولين الذي يتألف من جزئين هما الجزء الاولي يدعى A chain يحتوي ٢١ حمض اميني والجزء الأخير يدعى B chain تحتوي ٣٠ حمض اميني ويتم ربط هذين الجزئين بروابط ثنائية السلفات
يتم الحصول على مستحضرات الأنسولين الصنعية الاعتيادية من بنكرياس الخنزير أو البقر. ومشكلتها حصول مقاومة لأنها ليس انسولين بشري ويسبب حساسية والآن قد تم استبدالها بشكل كبير بأنسولين مستخرج من الخنزير وعالي النقاوة (مكون وحيد)
ويتم إنتاج الأنسولين البشري بتقنية تأشيب الدنا باستعمال ذرار خاصة من الاشريكية القولونية أو الخميرة المعدلة وراثيا أو بآلية التعديل الأنزيمي لأنسولين الخنزير، يمتلك نفس تركيب الحموض الأمينية كالتي يتم انتاجها من البنكرياس البشري. ينتج الأنسولين البشري أو أنسولين الخنزير عالي النقاوة تفاعلات تحسسية أقل، أو حتل شحمي أقل في مواقع الحقن.



مستحضرات الانسولين ذات البدء السريع وقصيرة المفعول: وتتضمن lispro, aspart, glulisine الانسولين النظامين أي الطبيعي بدون أي تعديل هو انسولين بلوري مع الزنك **وقصير المفعول** وذواب ويعطى تحت الجلد.

وجميع المستحضرات سريعة التأثير بعد ٣٠ دقيقة (السبب ارتباطها مع الزنك وتحتاج ٣٠ دقيقة لتفك ارتباطها مع الزنك) ويستمر ٤-٦ ساعات، مناسبة للإعطاء الوريدي في الحالات الاسعافية. يبدأ تأثيره بعد ٥ دقائق في الوريد كما يمكن ان تستعمل في مضخة انسولين خارجية.

لكن حاول العلماء استبدال الزنك الذي يطيل من مدة بدء تأثير الانسولين وقام العلماء بفحص السلسلة β فوجد الحمضين في الموقع ٢٨ (برولين) و٢٩ (ليزين) وهما مسؤولان عن الارتباط بجزيء الزنك وتشكيل جزيء انسولين متغاير يحتاج ٣٠ دقيقة لينفك عن بعضه ويدخل الوعاء الدموي وقام العلماء بتبديل موقع الحمضين الامينين ووضعت الليسين اولا والبرولين ثانيا ففقد قدرته على الارتباط ببعضه ومنحل ويمتص للأوعية الدموية مباشرة فأصبح اسمه ليسبرو (ليس من ليسين وبرو من برولين) فتم تسريع بدء تأثيره خلال ١٠ دقائق ويستمر تأثيره ٣ ساعات يصل ليسبرو الى قمة مستوياته البلازمية بعد ٣٠-٩٠ دقيقة من الحقن تحت الجلد مقارنة مع ٥٠-١٢٠ مع الانسولين النظامي. وعادة ما يعطى الليسبرو قبل الوجبة ب ١٥ دقيقة او مباشرة بعدها

وشركة أخرى اقترحت استبدال البرولين المرتبط بالزنك بحمض الاسبارتات الذي لا يرتبط بالزنك وتمت تسميته اسبارت يحقن مباشرة قبل الوجبة

اما الغلوسين تم استبدال الليسين بحمض الغلوتاميك (غلوتامك مكان الليسين) فسمي غلوسين ويحقن قبل الوجبة ب ١٥ دقيقة او بعدها ب ٢٠ دقيقة

يعد الانسولين النظامي وليسبرو واسبارت من التصنيف B لدى الحامل أما الغلوسين فلم يدرس بعد.

مستحضرات الانسولين متوسطة المفعول: الهدف إطالة مدة التأثير لتجنب حقن المريض عدة مرات يوميا مثل neutral protamine hagedron(nph) (isophan) وهو معلق بلوري من انسولين الزنك (٦ جزيئات انسولين مع زنك) فتم استبدال الزنك بعديد ببتيد موجب الشحنة هو البروتامين (بروتين مستخرج من السمك) وذلك في وسط معتدل وبالتالي يحتاج الانسولين لفترة أطول لينفك عن البروتامين ويكون وحدة مستقلة وبالتالي زادت مدة فعاليته ل ١٢ ساعة بالحقن يتم مرتين يوميا. مدة فعله متوسطة بسبب تأخر امتصاص الانسولين لأنه يكون مقترنا مع البروتامين فيشكل معقد قليل الذوبان. يجب ان يعطى حقنا تحت الجلد ولا يمكن اعطاءه وريديا لا يفيد في حماض الدم الكيتوني وفرط سكر الدم الاسعافي ويشارك عادة مع الانسولين سريع التأثير خلال الوجبة

ويستعمل فقط بالمشاركة مع انسولين ليسبرو. تم تحضير مركب مشابه يدعى انسولين ليسيبرو متعادل البروتامين neutral protamine lispro(npl)

مستحضرات الانسولين مطولة المفعول: في حالة قصير المفعول استبدلنا حموض امينية أما طويل المفعول اضفنا حمضين امينين (أرجنين) على السلسلة بيتا

١- انسولين غلارغين glargine (argine يشير الى أرجنين الحمض الاميني المضاف) يترسب عادة في مقر المحقن لذلك يكون مطول التأثير وهو أبطأ في بدء فعله من (nph) ويمتلك تأثيرا خافضا للسكر مسطحا (بدون قمة) وطويلا من ١٦-٢٤ ساعة ويعطى تحت الجلد

٢- انسولين ديتيمير detemir يمتلك سلسلة إضافية جانبية من الحموض الدسمة من شأنها أن تحسن الارتباط بالألبومين ويؤدي الانفكاك عن الالبومين الى خصائص طويلة التأثير مشابهة لتلك التي لأنسولين غلارغين.

٣- انسولين زنك suspention الزنك هو المسؤول عن إطالة مدة التأثير لذلك تم تصنيع انسولين يحوي كمية كبيرة من الزنك

٤- Insulin degludec في هذا المماثل للأنسولين، تمت إزالة ثريونين threonine في الموضع 30 من السلسة β ويتم تقسيم الليسين في الموضع β29 إلى حمض الهكساديكانويك (حمض النخيل) عبر فاصل من الغاما غلوتاميل. في المحلول وفي وجود الفينول والزنك، يكون الأنسولين في شكل dihexamers، ولكن عند حقنه تحت الجلد، فإنه يتحد في سلاسل كبيرة متعددة الأبعاد تتكون من الآلاف من dihexamers. تذوب السلاسل ببطء في الأنسجة تحت الجلد، ويتم إطلاق المونومرات من الأنسولين بشكل ثابت في الدورة الدموية الجهازية. نصف عمر الأنسولين هو ٢٥ ساعة. بداية العمل في ٣٠-٩٠ دقيقة، ومدة العمل أكثر من ٤٢ ساعة. يوصى بحقن الأنسولين مرة أو مرتين في اليوم لتحقيق تغطية قاعدية مستقرة.

Mixtard-5 مختلط: ٣٠٪ نظامي و٧٠٪ NPH ليبدأ تأثيره بعد ٣٠ دقيقة (ميزة النظامي) ويستمر ل ١٦ ساعة (ميزة NPH) وشركات أخرى تخلط السريع ٣٠٪ مع NPH ٧٠٪

ان لم يوجد MIXTARD يتم اخذ ثلث من النظامي الرائق مع ثلثين من NPH العكر لوجود البروتامين

المعالجة المعيارية مقابل المعالجة المركزة:

عادة ما تكون المعالجة المعيارية مرتين يوميا اما المركزة فهي ترمي لجعل مستويات الغلوكوز طبيعية من خلال حقن الانسولين ٣ مرات يوميا.

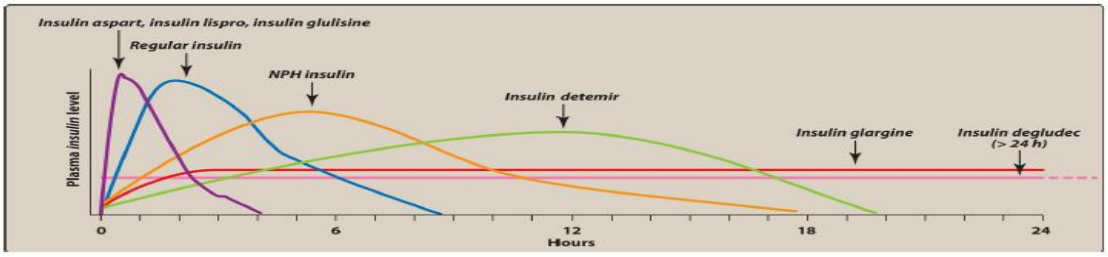


Table 14.1: Types of insulin preparations and insulin analogues

Type	*Onset (hr)*	*Peak (hr)*	*Duration (hr)*	*Can be mixed with*
Rapid acting				
Insulin lispro	0.2–0.4	1–2	3–5	Regular, NPH
Insulin aspart	0.2–0.4	1–1.5	3–5	Regular, NPH
Insulin glulisine	0.3–0.5	1–2	2–4	Regular, NPH
Short acting				
Regular (soluble) insulin	0.5–1	2–4	6–8	All preparations
Intermediate acting				
Insulin zinc suspension or Lente*	1–2	8–10	20–24	Regular
Neutral protamine hagedorn (NPH) or isophane insulin	1–2	8–10	20–24	Regular
Long acting				
Protamine zinc insulin (PZI)	4–6	14–20	24–36	Regular
Insulin glargine	2–4	5–12	24	None

ثانيا: الادوية الحديثة المساعدة للأنسولين: بعضها فموي وبعضها حقن اما القديمة فجميعها فموي

١-المعالجة بمضاهئات الأميلين التركيبي:

- (تفرز خلايا بيتا الانسولين والاميلين الذي يساعد الأنسولين في خفضه سكر الدم ويزيد حساسية مستقبلات الانسولين وبالتالي لا تحدث مقاومة للأنسولين **كما انه يعطي عند حقنه لوحده شعور بالتخمة ويبطئ الافراغ المعدي) وينقص افراز الغلوكاغون بعد الوجبة** ولكن الأميلين يسبب الداء النشواني amilodosis لذلك كان البحث عن مشابه له

البراملينتايد praimlintide :

-هو مضاهئ تركيبي للأميلين يستخدم كعلاج اثناء الوجبة عند مرضى النمط الأول والثاني من السكري.

-يؤخر افراغ المعدة وينقص افراز الغلوكاغون بعد الوجبة ويعزز الشعور بالتخمة.

-ويعطى تحت الجلد مباشرة قبل الوجبة وعندها يجب إنقاص جرعة الانسولين سريع المفعول قبل الوجبة بنسبة ٥٠٪ لتجنب حدوث انخفاض سكر دم شديد وحديثا يعطى مع الأنسولين لمحاكاة الحالة الطبيعية وهي افراز الانسولين مع الأميلين سويا

التأثيرات الجانبية: غثيان وقمه وإقياء ويجب ان لا يعطى لمرضى الخزل المعدي السكري (على الرغم من أن خزل المعدة لا يسبب داء السكري، إلا أن التغيرات المتكررة التي تحدث في معدل وكمية الطعام الذي يمر إلى الأمعاء الدقيقة قد ينتج عنها تغيرات غير منتظمة في مستويات السكر في الدم. وهذه التغيرات في معدلات سكر الدم تؤدي إلى تدهور داء السكري) او من لديه سوابق فقدان الوعي بسبب نقص السكر.

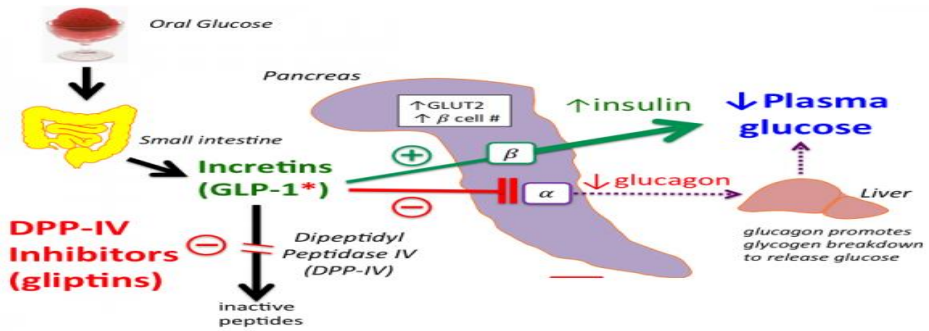
٢-**مقلدات الانكريتين:** ينبه الطعام خلايا المعدة والامعاء على افراز ببتيدات تدعى الانكريتين (ينبه خلايا بيتا لإفراز الانسولين **ويثبط الغلوكاغون ويقلل الشهية وتبطئ الافراغ المعدي** لكيلا يتم دخول كميات كبيرة من السكر دفعة واحدة للدم وترفع سكر الدم وبالتبطيء يتم دخول السكر تدريجيا ولا يرتفع سكر الدم بشكل كبير)

Exenatide وهو مقلد للانكريتين GLIP-1 (Glucagon Like peptide 1)) ويحسن افراز الانسولين المعتمد على الغلوكوز وكذلك يبطئ الافراغ المعدي وينقص المدخول الطعامي وينقص افراز الغلوكاغون (الذي يرفع السكر) بعد الوجبة ويعزز تكاثر الخلايا بيتا. وتقلل الشهية

الاعطاء تحت الجلد اسبوعيا (لأنه ببتيد مشابه للأنسولين فيتخرب بحموضة المعدة) فلا يعطى مع انسولين لأنه ينبه افراز الانسولين من البنكرياس فيحدث للمريض هبوط سكر شديد

Liraglutide مدة تأثيره أطول ويقلل الشهية بشكل خاص لذلك يستخدم لتخفيف الوزن

التأثير الجانبي: اذية بنكرياس نتيجة التنبيه المزمن للبنكرياس لذلك تم التوجه لعائلة DPP-4



٣-مثبطات الدي ببتيل ببتيداز (DPP-4) السيتاغليبتين والفيلداغليبتين

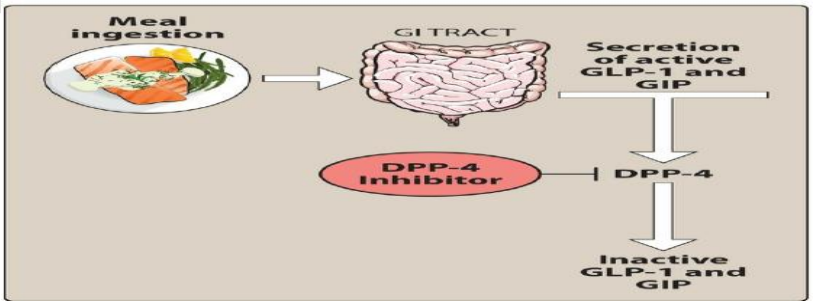
بدل من إعطاء انكريتين خارجي كما في العائلة السابقة نعطي مركبات تثبط الانزيم الذي يخرب الانكريتين وبذلك نزيد تركيز الانكريتين الداخلي **تكون تأثيراتها الجانبية اقل**

تم حديثاً استخدام كل من السيتاغليبتين والفيلداغليبتين كأدوية مثبطة لأنزيم DPP-4 المسؤول عن تعطيل هرمونات الانكريتين كالببتيد الشبيه بالغلوكاغون GLP-1 الداخلي.

تأثيرات الاستخدام: تؤدي إطالة مدة فعالية هذه الهرمونات الى زيادة تحرر الانسولين كاستجابة للوجبات وإنقاص الافراز غير الملائم للغلوكاغون. كما وجد أنها تحد من ارتفاع مستويات سكر الدم التالية لتناول الوجبات الطعامية كما تخفض مستويات سكر الدم الفموية عند مرضى السكري من النموذج ٢ دون إحداثها لهبوط في مستويات سكر الدم. وبسبب قدرة تحملها الجيدة تمت اضافتها سريعاً كأدوية شائعة لخفض مستويات سكر الدم غير قادرة على التحكم بمستويات السكر البلازمية كمركبات السلفونيل يوريا مع أو بدون البيغوانيدات.

الحرائك: امتصاص السيتاغلبتين جيد بعد الاعطاء الفموي (ليست ببتيدات مثل الانكريتين) ولا يتأثر بوجود الطعام ويطرح معظم الدواء في البول لذلك ينصح بتعديل الجرعة لدى مرضى القصور الكلوي.

الاثار الجانبية: التهاب بلعوم انفي وصداع وهبوط سكر الدم والتهاب بنكرياس.



ثالثا: الأدوية خافضة السكر الفموية

١- مركبات السلفونيل يوريا:

أ- الجيل الأول: تولبوتاميد، كلوربروباميد. (لا يستخدم حاليا له مدة تأثير طويلة فتخفض السكر ل ٣ أيام مسببة اختلاطات هبوط سكر) والكفاءة منخفضة وتأثيراته الجانبية عالية فلا يمكن وصفه لمرضى القصور الكلوي خصوصا ان الداء السكري يسبب اذية كلوية)

ب – الجيل الثاني: غليبنكلاميد، غليبوريد، غليبيزيد، غليكلازيد. (مدة تأثيره من ٦-١٢ ساعة والفعالية ٢٠٠ ضعف الجيل الأول ويمكن وصفه حتى في حالات الفشل الكلوي لأنه لا يتم تخزينها بالجسم والاطراح كبدي او كلوي فيخفف الضغط على الكلية لدى مرضى السكري)

ج-جيل ثالث: غليميبيريد(مختلف في الية التأثير أي طبيعة الارتباط). اقوى من الجميع

٢- مضاهئات ميغليتينيد/ فنيل آلانين: ريباغلينيد، ناتيغلينيد.

٣- بيغوانيد: ميتفورمين.

٤- التيازوليدين إديونز: روزيغليتازون، بيوغليتازون.

٥-مثبطات α غليكوزيداز Starsh blockers): أكاربوز، ميغليتول.

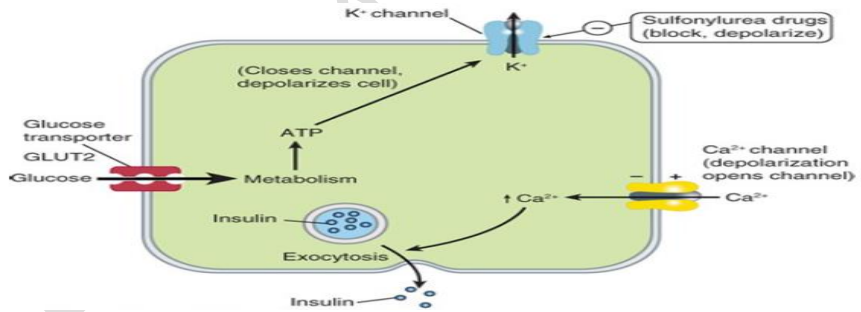
٦-مثبطات الناقل المشترك٢ للصوديوم والجلوكوز: Canagliflozin،dapagliflozin ، empagliflozin

مركبات السلفونيل يوريا: الاستخدام: السكري النمط الثاني

تخفض مستويات سكر الدم لدى الأشخاص الطبيعيين، ولدى مرضى السكري النموذج ٢.

الية التأثير:

١-يحرض السلفونيل يوريا تحرر الأنسولين من البنكرياس، وتعمل هذه المركبات على ما يسمى بمستقبلات السلفونيل يوريا (SUR1)، على غشاء خلايا بيتا البنكرياسية – مسببة زوال الاستقطاب بإنقاصها لتوصيل قنوات البوتاسيوم الحساسة للفولتاج، يعزز هذا الفعل من تدفق الكالسيوم، ثم انفجار الحبيبات وتحرر الأنسولين.



٢-تقلل تحرر الغلوكاغون في البنكرياس

٣-تنقص انتاج الغلوكوز من الكبد (من مصادر غير سكرية)

٤-وازدياد الحساسية المحيطية للأنسولين: حيث تزيد مركبات السلفونيل يوريا من حساسية العضو الهدف (وخاصة الكبد) للأنسولين. وهذا يعود إلى زيادة عدد مستقبلات الأنسولين و/أو مستقبلات الفعل اللاحقة التي تحسن من ترجمة تفعيل المستقبل.

ملاحظة: ١-يختلف افراد المجموعة باختلاف الارتباط بقنوات البوتاسيوم واقفالها)

٢-لمعاكستها نفتح قنوات البوتاسيوم مثل المينوكسيديل والديازوكسيد ومدرات التيازيد) أو نغلق قنوات الكالسيوم والأدوية هي فيرابراميل

٣-لا تستخدم لنموذج ١ لان خلايا بيتا أصلا لا تفرز الانسولين فلا تسبب هبوط سكر الدم لدى النموذج ١

٤-وجود ٣٠٪ من خلايا بيتا سليمة ضرورية لعمل مركبات السلفونيل يوريا لتعزز تأثيرها المباشر عبر البنكرياس.

٥-يسبب مركب الجيل الاول كلوربروباميد خلل مستقبلات V2 (مستقبلات ADH) في الكلى فهو يزيد من حساسية هذه المستقبلات للهرمون المضاد للإدرار (nephrogenic DI)

الحرائك الدوائية: تمتص كافة مركبات السلفونيل يوريا فموياً. تستقلب في الكبد وتطرح من الكبد والكلية. يمتلك التالبوتاميد مدة تأثير ١٢ ساعة قصيرة أما مركبات الجيل الثاني فتدوم حوالي ٢٤ ساعة

Table 14.2: Important features of oral hypoglycaemics

Drug	Plasma t½ (hr)	Duration of action (hr)	Clearance route*	Daily dose	Remarks
SULFONYLUREAS					
1. Tolbutamide	6–8	6–8	L	0.5–3g	Weaker, shorter acting, flexible dosage, safer in those prone to hypoglycaemia
2. Chlorpropamide	30–36	36–48	K,L	0.1–0.5g	Longest acting, can cause prolonged hypoglycaemia, potentiates ADH action, more cholestatic jaundice, alcohol flush
3. Glibenclamide (Glyburide)	4–6	18–24	L	5–15mg	Potent but slow acting, marked initial insulinaemic action, may work when others fail, higher incidence of hypoglycaemia, single daily dose possible despite short t½
4. Glipizide	3–5	12–18	L	5–20mg	Fast acting, insulinaemic action persists even after prolonged use, can be given once daily despite short t½, hypoglycaemia and weight gain less likely
5. Gliclazide	8–20	12–24	L	40–240mg	Has antiplatelet action, reduces free radicals, may delay diabetic retinopathy, less weight gain
6. Glimepiride	5–7	24	L	1–6mg	Stronger extrapancreatic action; less hyper-insulinaemia. Divide in two if daily dose ≥ 4 mg
BIGUANIDES					
1. Metformin	1.5–3	6–8	K	0.5–2g	Not metabolized at all, lactic acidosis less common
MEGLITINIDE / PHENYLALANINE ANALOGUES					
1. Repaglinide	≤ 1	3-5	L	1.5–8mg	Given ½ hr before each meal for limiting p.p. hyperglycaemia
2. Nateglinide	1.5	2–3	L	180–480 mg	Stimulates 1st phase insulin secretion, less likely to cause delayed hypoglycaemia
THIAZOLIDINEDIONES					
1. Rosiglitazone	4	12–24	L	4–8mg	Reverses insulin resistance. No hypoglycaemia, C/I in liver and heart disease
2. Pioglitazone	3–5	24	L	15–45mg	-do-; May improve lipid profile

التداخلات الدوائية:

١- المركبات المعززة لفعل مركبات السلفونيل يوريا والمساهمة في خفض سكر الدم وهي:

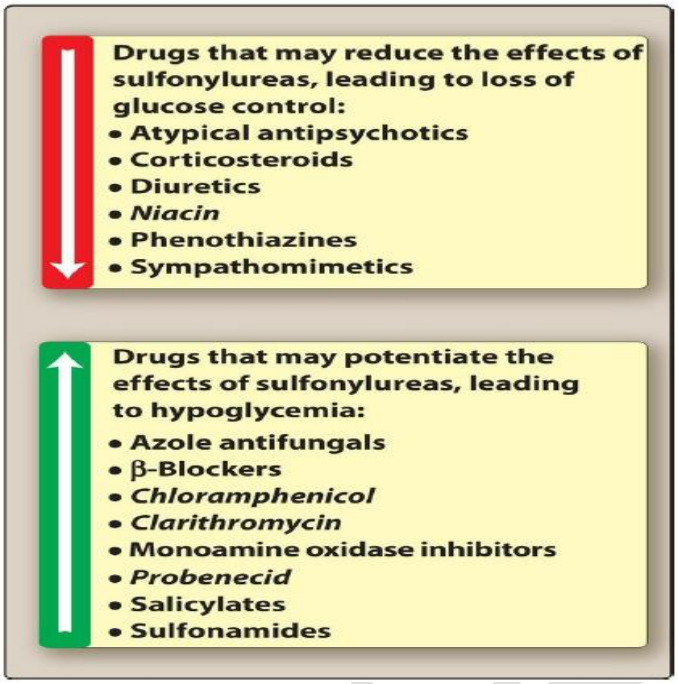
أ: مثبطات الاستقلاب/ الإطراح: السيميتيدين، السلفوناميد، الكيتوكونازول، الوارفارين، الكلورامفينكول، تناول الكحول الحاد (وأيضاً تآزري بإحداثه هبوط في سكر الدم).

ب – تآزري بزيادته الفعالية الديناميكية الدوائية: البروبرانولول (لان مستقبلا بيتا ٢ مسؤولة عن تحلل الغليكوجين في الكبد ففي حالات انخفاض سكر الدم يحلل الكبد الغليكوجين ليعطي الغلوكوز ولكن نتيجة حجب مستقبلات بيتا ٢ البروبرانولول لن يتحلل الغليكوجين وممكن ان يحدث للمريض غيبوبة هبوط سكر)، خافضات الضغط حالات الودي، الليثيوم، التيوفيللين، جرعات الأسبرين المرتفعة (نتيجة نزع السلفونيل يوريا من بروتينات البلازما فيزداد تركيزه الحر وبالتالي تزداد فعالية مركبات السلفونيل يوريا).

٢-المركبات المثبطة لعمل السلفونيل يوريا وهي:

أ- محرضات الاستقلاب: فينوباربيتون، فينوتئين، ريفامبيسين، الكحولية المزمنة.

ب –التأثير المعاكس/ تثبيط تحرر الأنسولين: القشرانيات السكرية، التيازيدات (يعاكسان عمل الانسولين) (فتح قنوات البوتاسيوم مثل المينوكسيديل والديازوكسيد)، الفورسيميد، مانعات الحمل الفموية (كامل الهرمونات ترفع السكر وتعاكس مركبات السلفونيل يوريا)



التأثيرات الجانبية:

١- هبوط سكر الدم: وهي المشكلة الشائعة، وقد تكون شديدة ولكنها نادراً ما تكون قاتلة. أما المعالجة فتكون بإعطاء الغلوكوز ولعدة أيام. (وتكون أكثر مع الجيل الأول الذي يمتلك فترة تأثير طويلة ومع المتقدمين بالعمر وفي حالات الضعف الكلوي)

٢- زيادة وزن وفرط انسولين الدم. (مريض السكري النموذج الثاني أصلا لديه وزن زائد)

٣- تأثيرات جانبية غير نوعية: غثيان، وإقياء، وإسهال أو إمساك، وصداع،

٤- فرط الحساسية (نتيجة وجود السلفات في التركيب مثل مركبات السلفونواميدات المضادات الحيوية): شرى، وحساسية ضوئية، وقلة كريات بيض عابر.

٥- يجب توخي الحذر لدى المصابين بقصور كلوي او كبدي (مركب السلفات يسبب تفاعلات مناعية في الكبد) Glipizide or glimepiride تعطى بأمان لأمراض الكلى وللمسنين

٦- تعبر السلفونيل يوريا المشيمة وتسبب نفاذ الانسولين من بنكرياس الجنين يعبر الغليبيورايد glyburide بشكل ضئيل للمشيمة لذلك يمكن استخدامه عند الحامل كبديل للأنسولين.

٧- فشل دوائي أي فشل تأثير الادوية المتناول بنسبة ١٥٪ (بعد ٧ سنين من تناوله بنسبة ٩٠٪) حيث يتناقص التأثير المحفز للأنسولين التابع لمركبات السلفونيل يوريا ويعود ذلك إلى فقدان تنظيم مستقبلات السلفونيل يوريا المتواجدة على سطح خلايا بيتا البنكرياسية، ولكن تتم المحافظة على التحمل الجيد للغلوكوز.

مضاهئات الميغليتينيد/ فنيل آلانين وهي حديثاً تطور مقاومة أنسولينية سريعة وقصيرة.

الريباغلينيد: على الرغم من أنها من غير السلفونيل يوريا، وهي تعمل بطريقة مماثلة بارتباطها إلى مستقبلات السلفونيل يوريا، كما تقوم بالارتباط بمستقبلات أخرى والتي تكون قريبة إلى قنوات البوتاسيوم المرتبطة بالفولتاج وبالتالي نزع الاستقطاب وتحرر الأنسولين.

يحرض الريباغلينيد تحرر أنسولين سريع وقصير مدة التأثير. ويتم إعطاءه قبل كل وجبة طعامية مباشرة للتحكم بارتفاع سكر الدم بعد الطعام. وبسبب تأثيرها قصير المدى فهي تقلل من خطر هبوط سكر الدم.

ويوصف الريباغلينيد فقط في مرض السكري النموذج ٢ كبديل للسلفونيل يوريا وخاصة للذين لديهم حساسية لمركبات السلفونيل يوريا، أو لدعم تأثير الميتفورمين، أو لإطالة تأثير الأنسولين.

التأثير الجانبي الأبرز: هبوط سكر الدم

ملاحظة: (وبذلك تختلف عن مركبات السلفونيل يوريا بمكان الارتباط كما انها لا تحوي سلفات فهي مختلفة بالبنية والفرق الثالث هي سرعة وقصر مدة تأثيرها لذلك يتناول الدواء مباشرة قبل الطعام)

النيتاغلينيد: ويملك تأثيراً سريعاً وقصير الأمد في خفض سكر الدم من الريباغلينيد. وتأثيره ضعيف على مستويات سكر الدم الصيامي. وتكون نوبات هبوط سكر الدم أقل تواتراً من السلفونيل يوريا. وهي تستخدم فقط في التحكم في ارتفاع سكر الدم التالي لتناول الوجبات الغذائية لدى مرضى السكري النموذج ٢.

الحركية الدوائية: يمتص كلا الدوائين بسرعة بعد **الاعطاء الفموي** بدقيقة الى ثلاثين دقيقة قبل الوجبات ويستقلبان لمنتجات غير فعالة بواسطة السيتوكروم وتطرح عن طريق الصفراء. لذلك يتداخلان دوائيا مع الادوية التي تثبط هذا الانزيم (الكيتوكونازول، الايتراكونازول، الفلوكونازول، الاريترومايسين والكلاريترومايسين) والمنشطة للأنزيم (الباربيتوريات والكاربامازبين والريفامبين)

التأثيرات الجانبية: هبوط سكر (لأنها تعمل بنفس الية مركبات السلفونيل يوريا) وصداع خفيف، عسر الهضم، ألم مفصلي، وزيادة في وزن الجسم.

محسسات الانسولين:

١-البيغوانيدين

البيغوانبد الوحيد المستخدم حالياً هو الميتفورمين، والذي يختلف كلياً عن مركبات السلفونيل يوريا فهي تسبب انخفاض بسيط في سكر الدم أو أنها لا تسبب أي انخفاض الأشخاص الغير المصابين بالداء السكري

آلية تأثير الميتفورمين: وهي لم تفهم كاملاً. فهي لا تسبب تحرر الأنسولين، ولكن وجود بعض الأنسولين ضروري لتأثيرها، أما التوضيحات التي قدمت في تفسير آلية تأثيرها:

١- تثبط انتاج السكر من الكبد، وهو الفعل الرئيسي. (الإنتاج المفرط للغلوكوز الكبدي هو النمط الرئيسي لارتفاع سكر الدم في النمط الثاني من الداء السكري والمسبب لارتفاع السكر الصباحي)

٢- يعزز من قدرة الأنسولين على تمرير الغلوكوز إلى العضلات والشحوم ويعزز من حساسية مستقبلات الانسولين.

٣- يؤخر من الامتصاص المعوي للغلوكوز، وسكاكر الهيكسوز(غلوكوز وفركتوز وغرها)، الحموض الأمينية وفيتامين B_{12}.

٤- يحرض الاستخدام المحيطي للغلوكوز وذلك بتعزيز تحلل السكر اللاهوائي (الاحتراق الهوائي هو الطبيعي ويحتاج اوكسجين وانسولين ولكن مريض السكري يعاني من ضعف الانسولين فيكون حرق السكر ضعيف فيتراكم الغلوكوز في الدم لذلك يقوم الميتفورمين بحرق الغلوكوز أي إنقاص تركيزه من الدم بطريقة لا هوائية لا تعتمد

على الانسولين ولكن السيئة ان الاستقلاب اللاهوائي ينتج عنه حموض كيتونية)، وهذا الفعل على سلسلة التنفس الميتوكوندرية يكون ضعيف جداً في حالة الميتفورمين.

٥-يرفع HDL وينقص LDLو vLDL بعد ٤-٦ أسابيع من الاستخدام

التأثيرات الجانبية:

1-GIT- (ألم بطن، وقهم (فقد الشهية) ، والغثيان، وطعم معدني، وإسهال خفيف) بسبب عدم امتصاص الغلوكوز فيتخمر وينتج غازات، والتعب هي الآثار الجانبية الأكثر تواتراً. ولا يحدث الميتفورمين انخفاض في سكر الدم إلا في حالات فرط الجرعة (وذلك لأنه لا يزيد من تصنيع الانسولين وبالتالي أي دواء يحرض تصنيع الانسولين يخفض سكر الدم).

٢-حماض لاكتوني: وهو التداخل الأكثر أهميةً، وهو نادر مع الميتفورمين، ولكنه يزداد في أمراض الكبد والكلى (لأنها لا يتم طرحها في حالة الاذية الكبدية والكلوية ويتراكم في الجسم ويسبب حماض) وفي حالات تقدم العمر وفي الكحولية.

٣-نقصان فيتامين B_{12}تعود إلى التداخل مع امتصاصه والذي يحدث بالجرعات المرتفعة من الميتفورمين.

الحركية الدوائية: يمتص الميتفورمين على نحو جيد فمويا ولا يرتبط ببروتينات المصل ولا يستقلب ويطرح كما هو في البول.

استعمالات اخرى: تستخدم لعلاج السكري النمط الثاني ولكن فعاليتها لا تقارن مع العائلتين السابقتين

كما تستخدم لعلاج المبيض متعدد الكيسات وقدرته على خفض المقاومة للأنسولين لدى تلك السيدات يحرض على الاباضة

ولعلاج البدانة (وخاصة ان اجتمع مريض سكري نمط ثاني مع بدانة) لأنه يسبب فقدان الشهية

٢-التيازوليدينات او الغليتازون (محسسات الانسولين)

ويتوافر سريرياً عنصران هما الروزيغليتازون والبيوغليتازون

الية التأثير:

وهذه الزمرة الجديدة من الأدوية الخافضة لسكر الدم هي منبهات انتقائية للمستقبل المفعل لتكاثر Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) وخاصة **النوع غاما** وهو مستقبل هرموني نووي داخل النواة والذي يعزز من ترجمة العديد من المورثات المسؤولة عن الأنسولين:

حيث تعمل على استقلاب الغلوكوز مما يزيد من حساسية الانسولين

وإنقاص المقاومة للأنسولين بتعزيزها التعبير وترجمة الناقل (GLUT4) وبالتالي تحسن عبور الغلوكوز إلى العضلات والشحوم.

كما يتم أيضاً تثبيط تصنيع الغلوكوز الكبدي.

(PPAR **النوع الفا** (الفالبروات في الشحوم) تنظم انتاج وافراز الحموض الدهنية من قبل الخلية الشحمية وتعمل على إعادة توزع الدهون في الجسم بشكل مرغوب من النسج الحشوية الى النسج تحت الجلد ولكون النظري مختلف عن العملي فهي بطيئة لتحدث تأثير لكونها تعمل على مستقبلات داخل نووية تحتاج وقت طويل للتعبير عن المورثات)

يزيد كلا الدوائين مستويات HDL

ويكون استخدامه لوحده أقل فعاليةً من استخدام السلفونيل يوريا مع البيغوانيدين، ولكن عند إضافتها إلى أحد هذين المركبين يلاحظ تحسن نتائج التحكم بمستويات سكر الدم وذلك عند انخفاض مستويات الأنسولين الدوراني عند مرضى السكري النموذج٢. توصف التيازوليدينات في حالة مرض السكري النموذج DM٢، وليس في النموذج الأولDM 1 من داء السكري. وهي تستخدم مبدئياً لدعم المعالجة بالسلفونيل يوريا/ الميتفورمين وفي حالة المقاومة للأنسولين.

الاثار الجانبية: كلا الدوائين جيد التحمل، أما آثارهما الجانبية سمية كبدية وازدياد حجم البلازما، وذمة (احتباس سوائل)، وزيادة في الوزن، وصداع، وألم عضلي، وفقر دم خفيف، وتلاحظ زيادة في الحوادث القلبية الوعائية والفشل القلبي والتي تكون مرتبطة مع طول فترة المعالجة.

كما تزداد خطورة الكسور لدى كبار السن المتناولين للروزيغليتازون.

والدراسات الحديثة إشارات لإحداث البيوغليتازون سرطان مثانة

المعالجة المفردة بالغليتازون لا تترافق مع نوبات انخفاض سكر الدم.

وقد نلاحظ فشل في استخدام مانعات الحمل الفموية خلال فترة المعالجة بالبيوغليتازون.

الحرائك الدوائية: يمتص فمويا ويرتبط بشدة ببروتينات البلازما ويخضعان للاستقلاب بأنزيمات السيتوكروم ويطرح عبر الصفراء

استعمالات أخرى: تحريض الاباضة عند النساء المصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات

مثبطات الألفا غليكوزيداز

الأكاربوز والميغليتول: وهو معقد قليل السكاريد، يثبط بشكل عكسي الألفا غليكوزيداز، الأنزيم النهائي لهضم الكاربوهيدرات في الحافة الفرشاتية لمخاطية المعي الدقيق. وهي تبطئ وتنقص من هضم وامتصاص عديدات السكاريد والسكاروز، كما يتناقص مستوى السكر بعد الوجبة الطعامية دون زيادة مستويات الأنسولين.

ويعتبر الأكاربوز خافض ضعيف لفرط غلوكوز الدم ولكنه لا يسبب هبوط في سكر الدم ويمكن استخدامه كمساعد في حالة الحمية (مع أو بدون السلفونيل يوريا) في مرضى السكري زائدي الوزن (البدينين).

الحرائك الدوائية: يمتص الاكاربوز بشكل سيء ويستقلب بواسطة الجراثيم المعوية وتمتص بعض مستقلباته وتطرح في البول. اما الميغليتول فهو جيد الامتصاص ولا يمتلك تأثيرات جهازية ويطرح كما هو في الكلية.

الاثار الجانبية: تطبل بطن واسهال ومغص نتيجة عدم هضم النشا تخضع للتخمر ويطلق غازات ويجب عدم استعمالها لدى المصابين بالداء المعوي الالتهابي او تقرح الكولون او انسداد الأمعاء. (والتخمر ينشط البكتريا التي تزيد من التهاب او تقرح الأمعاء سوء)

G–مثبطات الناقل المشترك٢ للصوديوم والجلوكوز: dapa**gliflozin** ،Cana**gliflozin** ،empa**gliflozin**، ertu**gliflozin**هي عوامل فعالة عن طريق الفم لعلاج مرض السكري من النوع ٢. يشار أيضا إلى Empagliflozin: للحد من خطر وفاة القلب والأوعية الدموية في المرضى الذين يعانون من مرض السكري من النوع ٢ وأمراض القلب والأوعية الدموية.

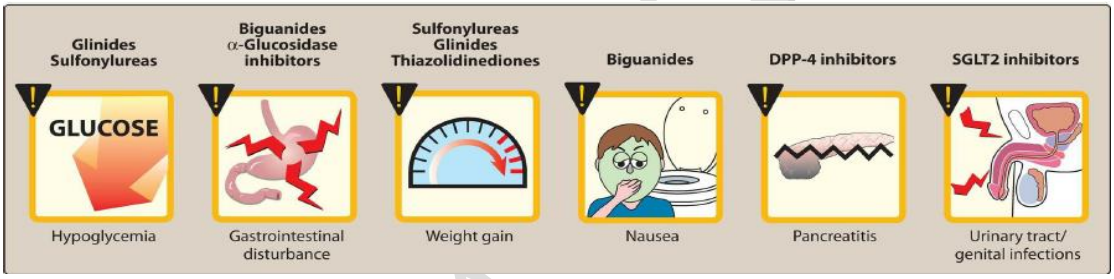
آلية العمل: الناقل المشترك بين الصوديوم والغلوكوز ٢ (SGLT2 sodium glucose cotransporter 2) مسؤول عن إعادة امتصاص الغلوكوز المصفى في لمعة الأنبوب الداني للكلية. عن طريق تثبيطSGLT2، تقلل هذه العوامل من إعادة امتصاص الغلوكوز، وتزيد من إفراز الغلوكوز البولي، وتخفض نسبة الغلوكوز في الدم. تثبيط SGLT2 يقلل أيضا من إعادة امتصاص الصوديوم ويسبب إدرار البول الاسموزي.

لذلك، قد تقلل مثبطات SGLT2 من ضغط الدم الانقباضي. ومع ذلك، لا يشار إليها لعلاج ارتفاع ضغط الدم.

2.الحرائك الدوائية: يتم إعطاء هذه العوامل مرة واحدة يوميا في الصباح. يجب أن تؤخذ Canagliflozin قبل الوجبة الأولى من اليوم. يتم استقلاب جميع الأدوية بشكل رئيسي عن طريق الغلوكورونيد إلى مستقلبات غير نشطة. يجب تجنب هذه العوامل في المرضى الذين يعانون من اختلال وظيفي كلوي.

3.الآثار الضارة: الآثار الضارة الأكثر شيوعا مع مثبطات SGLT2 هي الالتهابات الفطرية التناسلية للإناث (على سبيل المثال ، داء المبيضات الفرجي المهبلي) ، والتهابات المسالك البولية، وتواتر البول. كما حدث انخفاض ضغط الدم، خاصة في كبار السن أو المرضى الذين يتناولون مدرات البول.

وبالتالي، يجب تقييم حالة الحجم قبل بدء استخدام هذه العوامل. تم الإبلاغ عن الحماض الكيتوني باستخدام مثبطات SGLT2، ويجب استخدام هذه العوامل بحذر في المرضى الذين يعانون من عوامل الخطر التي تؤهب للحماض الكيتوني (على سبيل المثال، تعاطي الكحول وتقييد السعرات الحرارية المتعلقة بالجراحة أو المرض)



خافضات السكر الفموية في داء السكري

توصف خافضات السكر الفموية فقط في حالة الداء السكري النموذج ٢ وذلك عند عدم القدرة على التحكم بالمرض من خلال التمارين الرياضية والحمية.

وهي الأفضل استخداماً لدى مرضى السكري بالحالات التالية:

١- فوق عمر الأربعين وعند الإصابة فقط بالداء السكري.

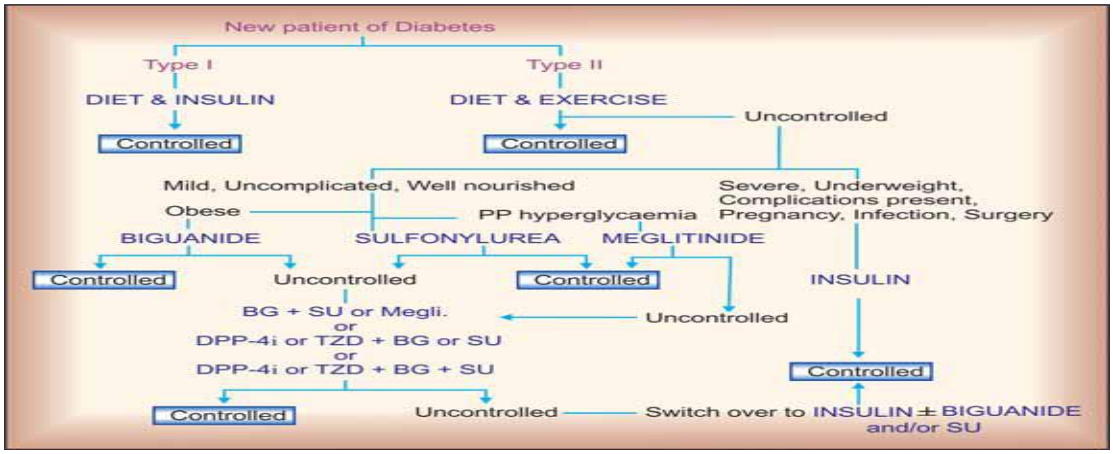
٢- البدانة في وقت التوصيف.

٣- عندما تكون مدة المرض أقل من ٥ سنوات عند بدء المعالجة.

٤- عند كون سكر الدم الصيامي أقل من ٢٠٠ ملغ/يوم.

٥- الحاجة اليومية للأنسولين أقل من ٤٠ وحدة/ يوم.

٦- لا وجود لأجسام خلونية أو قصة مرضية لذلك أو أي تداخلات أخرى.



الغلوكاغون

إن الهرمون الرافع لسكر الدم (الغلوكاغون) هو ببتيد ويتم إفرازه من خلايا α في جزر لانغرهانس في البنكرياس. وتملك مستويات سكر الدم تأثيرات عكسية على تحرر الأنسولين والغلوكاغون، حيث تثبط مستويات السكر المرتفعة إفراز الغلوكاغون.

الغلوكاغون رافع لمستويات سكر الدم ومعظم تأثيراته معاكسة لتأثيرات الأنسولين. فهو يسبب ارتفاع سكر الدم بدئياً بتعزيزه لتحلل الغليكوجين وتصنيع السكر في الكبد. ويساهم في تثبيط استخدام السكر في العضلات بشكل متواضع.

يزيد الغلوكاغون من قوة ومعدل التقلصات القلبية وهذا لا يمكن حجبه بتأثير حاجبات بيتا.

آلية التأثير: الغلوكاغون ومن خلال مستقبلاته واتحاده مع البروتين Gs فإنه يعمل على تفعيل الأدنيل سيكلاز وزيادة الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي cAMP في الكبد والخلايا الدهنية والنسج الأخرى ويتم تواسط معظم تأثيراتها عبر هذه الحلقة النيكليوتيدية.

الاستخدام: يستخدم الغلوكاغون للتحكم بهبوط سكر الدم الناتج عن تناول الأنسولين وبالنتيجة تنبيه القلب في حالة الصدمة القلبية.

Approaches to drug therapy in type 2 DM

Improve insulin availability	*Overcome insulin resistance*
Exogenous insulin Sulfonylureas Meglitinide/phenylalanine analogues	Biguanides Thiazolidinediones α glucosidase inhibitors
Major limitations	*Major limitations*
Hypoglycaemic episodes Weight gain Concern about premature atherosclerosis due to hyperinsulinaemia	Inability to achieve normoglycaemia by themselves in many patients, especially moderate-to-severe cases

هرمونات النخامة

يخضع الجهاز الصماوي للضبط من قبل النخامى والوطاء وهو ينسق وظائف الجسم من خلال نقل الرسائل بين الخلايا والانسجة حيث يحرر الهرمونات الى الدم

الهرمونات: وهي مواد ذات فعالية فيزيولوجية شديدة ويتم انتاجها من خلايا محددة في الجسم ويتم نقلها عبر الدوران لتعمل على الخلايا الهدف.

وظائفها: تنظم الهرمونات أعمال الجسم لتعطي نموذج مبرمج لأحداث الحياة والمحافظة على الاستتباب في وجه التغيرات البيئية الخارجية والداخلية.

هرمونات الغدة النخاميةPituitary Hormones (ببتيدات أو بروتينات سكرية)

تفرز الهرمونات من الغدد الصماوية وهي:

١- **النخامية:**

أ- الأمامية (النخامى الغدية) – هرمون النمو (GH)، البرولاكتين (Prl)، الهرمون الموجه لقشر الكظر (ACTH)، الهرمون المحرض للدرق (TSH)، موجهة الغدد التناسلية- الهرمون المنبه للجريب (FSH)، هرمون ملوتن (LH).

ب – الخلفية (النخامى العصبية)- الأوكسيتوسين، الهرمون المضاد للإدرار (الفازوبريسين،ADH)

٢- **الدرق:** التيروكسين(T4)، ثلاثي يود تيرونين (T3)، الكالسيتونين.

٣- **الدريقة:** باراثرمون (هرمون الدريقات).

٤- **البنكرياس** (جزر لانغرهانس) الإنسولين، الغلوكاغون.

٥- **الكظر:**

أ- قشر الكظر: القشرانيات السكرية (هيدروكورتيزون)، القشرانيات المعدنية (الألدسترون)، الستيروئيدات الجنسية (ديهيدرو إيبي آندروستيرون).

ب – اللب: الأدرينالين، النورأدرينالين.

٦- **الغدد التناسلية:** الأندروجينات (التستوستيرون)، الإستروجين (الإستراديول)، البروجستين (البروجستيرون).

كما وتفرز المشيمة العديد من الهرمونات ومنها: موجهة الغدد التناسلية المشيمائية، والبرولاكتين، والإستروجين، والبروجسترون، ومحفز الإلبان المشيمائية.

HYPOTHALAMIC AND ANTERIOR PITUITARY HORMONES
Corticotropin H.P. ACTHAR
Cosyntropin CORTROSYN
Follitropin alfa GONAL-F
Follitropin beta FOLLISTIM AQ
Goserelin ZOLADEX
Histrelin SUPPRELIN LA, VANTAS
Lanreotide SOMATULINE DEPOT
Leuprolide LUPRON
Menotropins MENOPUR
Nafarelin SYNAREL
Octreotide SANDOSTATIN
Somatropin HUMATROPE, GENOTROPIN
Urofollitropin BRAVELLE
POSTERIOR PITUITARY HORMONES
Desmopressin DDAVP
Oxytocin PITOCIN
Vasopressin (ADH) VASOSTRICT

الهرمونات التي يتم تنظيم تحررها من خلال ببتيدات عصبية تنتج من الوطاء

يتم انتاج هذه الهرمونات في اجسام الخلايا الوطائية وتصل الى الخلايا النخامية عبر الجملة البابية النخامية. حيث يؤدي تفاعل الهرمونات المتحررة مع المستقبلات إلى تنشيط الجينات التي تعزز تخليق سلائف البروتين. ثم تخضع سلائف البروتين لتعديل ما بعد الترجمة لإنتاج الهرمونات، التي يتم إطلاقها في الدورة الدموية. كما تعمل على التغذية الراجعة بتثبيط الهرمونات في الغدد الهدف.

يتحكم كل هرمون تنظيمي تحت المهاد في إطلاق هرمون معين من الغدة النخامية الأمامية ومن هذه الهرمونات:

1-الهرمون المحرر لهرمون النمو growth hormone releasing hormone (somatorelin)(GHRH) يعزز تحرر هرمون النمو

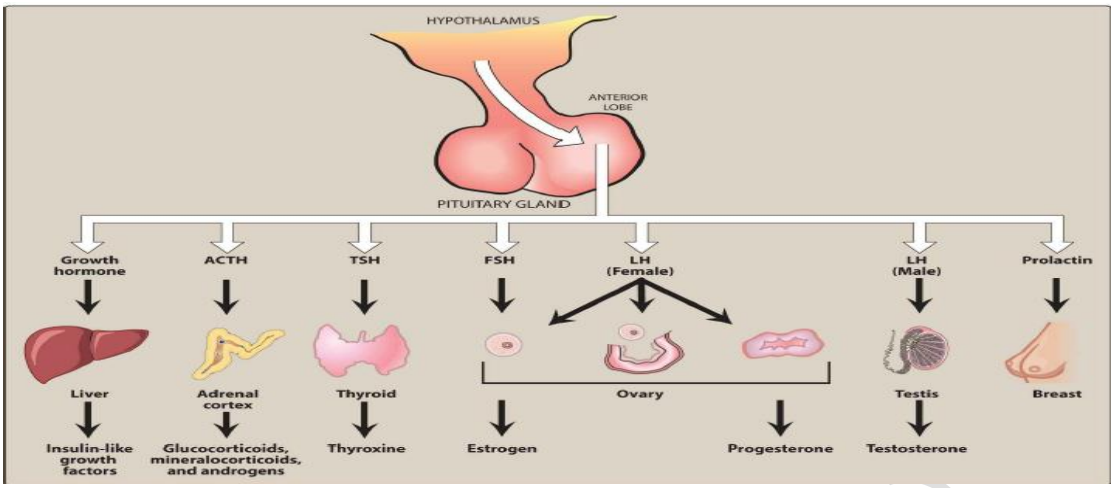
2-الهرمون المثبط لإفراز هرمون النمو growth hormone inhibitory (somatostatin) (GHIH) hormoneيثبط تحرر هرمون النمو

3-العامل المثبط للبرولاكتين prolactin inhibitory factor (PIF) وهو الدوبامين الذي يثبط تحرر البرولاكتين

4-الهرمون المحرر لموجهة قشر الكظر corticotropin releasing hormone (CRH) يحفز تحرر ACTH

5-الهرمون المحرر للهرمون المنبه للدريقة thyrotropin releasing hormone (TRH) يحفز تحرر TSH

6-الهرمون المحرر لموجهة القندgonadotropin releasing hormone (GnRH) يحفز تحرر هرمونات FSH, LH



الهرمونات النخامية الأمامية

١- الهرمون الموجه لقشر الكظر (الموجهة القشرية،ACTH) adrenocorticotropic hormone(corticotropin)

ان الهرمون المحرر للكوتريكوتروبين CRH المنتج من الوطاء مسؤول عن انتاج وتحرر الببتيد المسمى برو اوبيو ميلانو كورتين proopiomelanocortin من النخامى، ويتشكل الكورتيكوتروبين ACTH اعتبارا من هذا الببتيد ويستعمل تشخيصيا للتمييز بين داء كوشينغ (ورم نخامي حميد) وبين الخلايا المنتبذة المنتجة لل ACTH.

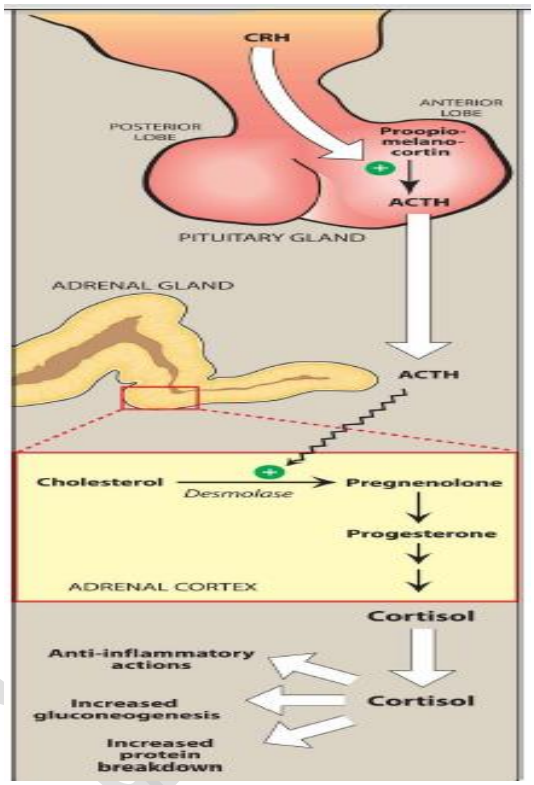
تنظيم الإفراز: ينظم الوطاء تحرر ACTH من النخامة عبر الهرمون المحرر لموجهة الكظر (CRH)، ويمتلك إفراز ACTH نظماً يومامياً، وقمة المستويات البلازمية تكون في الصباح الباكر، وتتناقص خلال النهار وتصبح بأدنى مستوى في منتصف الليل. تبدي القشرانيات السكرية (الكورتيزول) تأثير تغذية راجع مثبط على إنتاج ACTH ويزيد الكرب من افرازه.

آلية عمل:ACTH

يحرض الهرمون الموجه لقشر الكظر ACTH توليد الستيروئيد في قشر الكظر بتحريضه لتشكل الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقيcAMP في الخلايا القشرية (عبر ارتباط بروتين ج سطحي خاص على سطح الخلايا) وبالتالي زيادة سريعة في توافر الستيروئيد القشري الكظري (الكولسترول لتحوله إلى بريغنينولون) وينتهي هذا السبيل لاصطناع الستيروئيدات القشرية الكظرية وبعض الاندروجينات الكظرية.

يكون تخزين الستيروئيدات الكظرية محدوداً جداً ويتحكم مستوى التصنيع بشكل أساسي بمستوى التحرر.

ملاحظة: يبدي الهرمون الموجه لقشر الكظر ACTH تأثيراً اغتذائياً على قشر الكظر، حيث تسبب الجرعات المرتفعة ضخامة وفرط تنسج. ويسبب غياب الهرمون الموجه لقشر الكظر ضمور كظري. ولكن تتأثر المنطقة الكبيبية بشكل قليل لأن الأنجيوتنسين II يبدي تأثيراً اغتذائياً على هذه الطبقة وتحافظ على إفراز الألدسترون.



الاكتئاف المرضي: إن الانتاج الزائد من ACTH من الخلايا الورمية النخامية القاعدية يكون مسؤولاً لدرجة ما عن متلازمة كوشينغ. أما نقص القشرانيات السكرية تحدث في حال عجز النخامة التي تعود إلى نقص إنتاج ACTH. ملاحظة: التثبيط العلاجي المنشأ لل ACTH ومحور الكظر – النخامة هي الشكل الأكثر شيوعاً وتعود لاستخدام جرعات دوائية للقشرانيات السكرية في المرض غير الصماوي.

الاستعمالات العلاجية: ان توافر الكورتيكوستيروئيدات الصنعية حد من استعمال الكورتيكوتروبين لأغراض علاجية، وهو يستعمل كأداة تشخيصية للتمييز بين القصور الكظري الأولي (مثل داء اديسون Addison disease المترافق مع ضمور **بالكظر**) والقصور الكظري الثانوي (الناجم عن عدم الافراز الكافي ل ACTH **من النخامى**) والمستحضرات هي اما خلاصات من النخامة الامامية للحيوانات او على شكل ACTH بشري صنعي يدعى cosyntropin وهو مفضل في تشخيص قصور الكظر.

الآثار الجانبية: ان استعمال ACTH لفترة قصيرة جيد التحمل عادة، أما الاستعمال الطويل فله آثار جانبية مشابهة للقشرانيات السكرية glucocorticoids مثل ارتفاع الضغط، وذمة محيطية، نقص بوتاسيوم، اضطرابات عاطفية وزيادة خطر الأخماج وقد تتشكل اضداد ضد ACTH من المصدر الحيواني.

٢- هرمون النمو (GH) growth hormone – somatotropin(GH)

هو عديد ببتيد ضخم ينتج من النخامة الأمامية كاستجابة لهرمون GHRH من الوطاء، كما يتثبط انتاجه بواسطة هرمون somatostatin المنتج أيضا من الوطاء

يطلق هرمون النمو على شكل دفعات ويكون انتاجه أعظمي خلال ساعات النوم وخاصة عند الأطفال والمراهقين، ويقل الإنتاج مع التقدم بالعمر، يتم انتاجه بتقنية DNA المؤشب

ان تأثيرات هرمون النمو تحفز بمعظمها بتواسط هرمونات تسمى سوماتوميدينات**Somatomidines**

الفعل الفيزيولوجي:

يحرض هرمون النمو نمو كامل الأعضاء بتحريضها فرط التنسج، وانقسام الخلايا، وبشكل عام يوجد زيادة مناسبة في القياس والكتلة لكافة الأعضاء، ولكن بغياب موجه الغدد التناسلية، فلا يحدث النضج الجنسي. ويكون نمو كل من الدماغ والعين مستقلاً عن هرمون النمو.

– تحفيز عملية اصطناع البروتين في الخلايا، حيث تحرض تثبيت الآزوت، وينتج توازن النتروجين الإيجابي من زيادة التقاط الحموض الأمينية من النسج وتصنيعها إلى بروتينات.

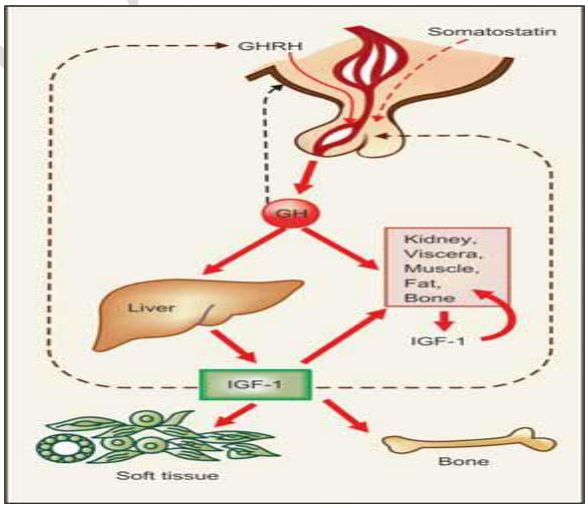
–يحرض هرمون النمو استخدام الشحوم وزيادة تحريك الحموض الشحمية من النسج الشحمية واستعمالها كمصدر للطاقة حيث تتدرك الشحوم. أي أن له دور مهم في زيادة الكتلة العضلية للجسم وإنقاص البدانة

–الكاربوهيدرات، ويتناقص التقاط الغلوكوز من العضلات بينما يتعزز انتاجها من الكبد مسببةً فرط سكر الدم.

–يعزز النمو العظمي وتصنيع الغضروف بزيادة تشكيل الهيدروكسي برولين من البرولين

الية التأثير: يحرض تثبيت الآزوت وغيرها من الأفعال الاستقلابية **بشكل غير مباشر** عبر تصنيع الببتيدات المسماة السوماتوميدين، وهي عوامل نمو المشابه للأنسولين I و II (IGF–I, IGF–II)، والذي يعتبر وسيطاً خارجياً لاستجابة هرمون النمو.

كما يعمل هرمون النمو GH **بشكل مباشر** دون وسيط لتحريض تحلل الشحوم في النسج الشحمية، تحلل الغليكوجين في الكبد ونقص استخدام الغلوكوز في العضلات، وهذه التأثيرات معاكسة لهرمون النمو المشابه للأنسولين IGF–1والأنسولين. يشدد هرمون النمو GH من إعادة الترتيب الاستقلابي في الداء السكري.



اكتناف المرضيات: يكون الانتاج المتزايد لهرمون النمو مسؤولاً عن العملقة في مرحلة الطفولة والعرطلة (ضخامة النهايات) عند الكبار، (في ضخامة النهايات تكون مستويات *IGF–1 مرتفعة تعكس ارتفاع هرمون النمو).*

ونقص الإفراز عند الأطفال يؤدي إلى قزامة نخامية.

الاستخدام: إن دواعي الاستعمال الأولية لهرمون النمو هو القزامة النخامية.

١-يستعمل في حالات عوز هرمون النمو عند الأطفال، لأسباب جينية أو مكتسبة ناتجة عن أذية النخامى أو الوطاء لسبب ورمي أو خمجي أو جراحي أو معالجة شعاعية

2-يستعمل في حالات قصر القامة عند الأطفال الناجمة عن أسباب أخرى غير عوز هرمون النمو، مثل فشل النمو الناجم عن قصور كلوي مزمن، الفتيات المصابات بمتلازمة ترنر) اضطراب جيني مزمن، ونادر، وعشوائي، يؤثر في الإناث، ويسبب مجموعة من المشكلات الطبية. العلامات الأكثر شيوعًا له هي :قصر القامة، وقصور المبايض .يحدث عندما يكون كروموسوم X (كروموسوم الجنس) واحد مفقودًا كليًا، أو غير مكتمل، لكن سبب حدوث ذلك غير معروف)

3-يمكن اعطاءه في الحالات المترافقة مع حالة هدم شديدة في الجسم مثل مرضى الايدز وهناك مؤشرات ممكنة أخرى هي الحالة التقويضية مثل الحروق الشديدة، مرضى طريحي الفراش، فشل كلوي مزمن، هشاشة عظمية،

4-يستعمله بعض الرياضيين لزيادة الكتلة العضلية (منع استعماله في هذه الحالات مع ترافق تقارير بالإصابة بالسكري)

5-يسميه البعض بالهرمون المضاد للشيخوخة antiaging hormone وذلك بسبب تأثيراته (زيادة الكتلة العضلية انقاص النسيج الشحمي، زيادة كثافة العظم، وثخانة الجلد) وممكن أن تنقص من تواتر الإمراضيات والوفاة دون تأثير على القامة.

<u>الحركية الدوائية:</u> يحضر حاليا شكل بشري من الهرمون بتقنية الدنا المؤشب **(somaterm,somatropin)** وهو يعطى 7مرات أسبوعيا – معظم الحالات بشكل حقن تحت الجلد– ويمكن أن يعطى حقن عضلي مساء ٦ عمره النصفي قصير (حوالي ٢٥ دقيقة) ولكنه يحفز انتاج IGF-1 من الكبد المسؤول عن التأثيرات التالية المشابهة لتأثيرات الهرمون.

<u>الآثار الجانبية:</u> عادة ما يكون جيد التحمل من قبل الأطفال، ولكن من الممكن حدوث: ألم في منطقة الحقن، وذمة، ألم مفصلي، ألم عضلي، إقياء، زيادة خطر الإصابة بالسكري

لا يجوز استخدامه عند الأطفال بعد انغلاق المشاشات العظمية، وعند مرضى الأذيات الشبكية السكرية

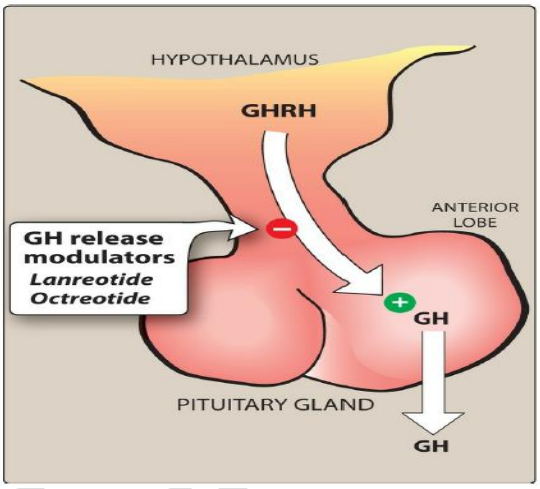
بعض الأطفال قد يحدث عوز في النمو عندهم بسبب عوز في السوماتوميدينات IGF-1 وهنا لن يستجيبوا لإعطاء هرمون النمو وتم تصنيع دواء Mecasermin وهو شكل مؤشب لل IGF-1 يفيد في مثل هذه الحالات.

ملاحظة: pegvisomant مشابه لهرمون النمو ومناهض له على مستقبلاته فيستخدم لعلاج ضخامة النهايات المعندة على التداخلات الجراحية والدوائية وينتج عنه تعديل طبيعي لمستويات IGF-I

٣- الهرمون المثبط لهرمون النمو Somatostatin السوماتوستاتين:

وهو ببتيد يتم إنتاجه من الوطاء، والامعاء والجزر البنكرياسية. يثبط إفراز هرمون النمو، والبرولاكتين، وهرمون الدرق، والإنسولين، والغلوكاغون، والغاسترين(***الغاسترين*** هو هرمون ببتيدي يحفز إفراز العصارة الهضمية (حمض الهيدروكلوريك) في خلايا المعدة الجدارية ويساعد في حركية المعدة) ومعظم العصارة المعدية وتكون مفيدة في نواسير الأمعاء والصفراوية، والبنكرياسية(***ناسور الأمعاء*** هو حالة صحية تحدث نتيجة تواصل وارتباط غير طبيعي بين جزء من ***الأمعاء*** مع الجلد أو أعضاء أخرى من الجسم). حيث تضيق الأوعية الدموية الكلوية والكبدية والحشوية. ولذلك فهي تستخدم للتحكم بالنزوف (دوالي المري والقرحة المعدية).

Oct**reotide**, Lan**reotide** الأوكتريوئيد: وهو من جنس السوماتوستاتين ثماني الببتيد وتأثيره أطول بـ ٤٠ مرة وأكثر فعالية ما عدا قدرته على تثبيط إفراز الأنسولين. وهو يفضل عن السوماتوستاتين في العرطلة (ضخامة النهايات)، وفي حالات الإسهال المترافقة مع سرطان، ومع الإيدز أو المعالجة الكيميائية أو نزف دوالي المري. كما يمكن استعمال octreotide في الأورام المفرزة للغلوكاكون وأورام الغاسترين



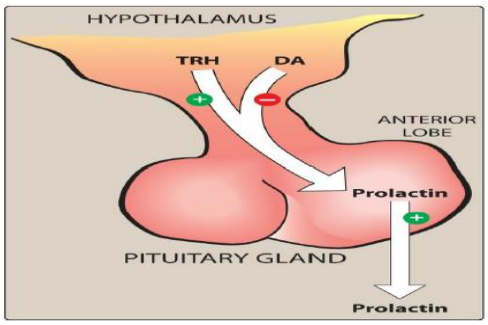
الاثار الجانبية للاكتريوئيد: تطبل بطن وغثيان واسهال دهني وتأخير افراغ المرارة فيسبب بالاستعمال المديد حصيات مرارية

٤- **البرولاكتين:** هرمون يفرز من النخامى الأمامية، مشابه كيميائياً لهرمون النمو، ويوصف حسب المنشأ بأنه الهرمون المسبب لإفراز الحليب من الغدد الحويصلية للصدر ودوره الرئيسي تحفيز تكاثر نسيج الثدي وتمايزه خلال الحمل، وتحفيز الارضاع والمحافظة عليه.

العمل الفيزيولوجي: يعتبر البرولاكتين المحرض الأولي والذي يعمل باتحاده مع الإستروجين، والبروجسترون، والعديد من الهرمونات الأخرى على تحريض النمو وتطور الثدي خلال الحمل. وهو يحرض تكاثر القنيات كما هو الحال في الخلايا العنيبية في الثدي وتحرض تصنيع بروتينات الحليب واللاكتوز. بعد المخاض يحرض البرولاكتين إفراز الحليب لأن التأثير المثبط للجرعات المرتفعة من الإستروجين والبروجسترون يكون منعزلاً.

يملك البرولاكتين تأثيراً مثبطاً على محور الوطاء– النخامة– الغدد التناسلية. فالجرعات المرتفعة المتتابعة للبرولاكتين خلال عملية الإرضاع يثبط تحرر هرمونات FSH, LH وبالتالي يكون مسؤولاً عن انقطاع الحيض الإلباني، تثبيط الإباضة والعقم للعديد من الأشهر بعد الوضع (بعد الولادة).

يكون البرولاكتين تحت التأثير المثبط للوطاء عبر الدوبامين التي تعمل على مستقبلات النخامة المفرزة للبرولاكتين D_2. تنقص المنبهات الدوبامينية D_2 (الدوبامينDA ، البروموكريبتين، الكابرغولين(بيرغولين)، أبومورفين، امانيتيدين) مستويات البرولاكتين البلازمية لذلك فهي تعالج حالات فرط البرولاكتين المترافق مع ثر الحليب، بينما تسبب المثبطات الدوبامينية (الكلوربرومازين، الهالوبيريدول، الميتوكلوبراميد) ومستهلكات الدوبامين (الريزربين) فرط الإلبان.



اكتناف الفيزيولوجية الطبيعية والمرضية: يكون فرط الإلبان مسؤولاً عن متلازمة ثر اللبن– ضهى (انقطاع الطمث) – العقم عند النساء. أما عند الذكور فهي تسبب فقدان الشبق وتثبيط الخصوبة.

الاستخدام: لا يوجد أي استخدامات سريرية للبرولاكتين.

البروموكريبتين: هو منبه دوباميني قوي. ويملك تأثيراً على مستقبلات D_2. بينما في مواقع مستقبلات خاصة في الدماغ، فهو يعمل كمنبه جزئي أو كمثبط لمستقبلات D_1، وهو مثبط للمستقبلات الأدرينيرجية $\alpha 1$ ولكن ليس محرض للولادة.

التأثيرات:

١– إنقاص تحرر البرولاكتين من النخامة بتفعيل المستقبلات الدوبامينية على الخلايا مفرزة البرولاكتين.

٢– ينقص من تحرر هرمون النمو في ورم النخامة والتي تسبب العرطلة (ضخامة الأطراف) مع انه يسبب زيادة تحرر هرمون النمو في الأشخاص الطبيعيين.

٣– يملك تأثيرات مشابهة لليفودوبا في الجملة العصبية المركزية– مضادات لداء باركينسون وتأثيرات سلوكية.

٤– تنتج الغثيان والإقياء بتحريضها المستقبلات الدوبامينية في CTZ.

٥– انخفاض الضغط ويعزى ذلك إلى التثبيط المركزي لمنعكسات الضغط وحجب ضعيف لمستقبلات $\alpha 1$ الأدرينيرجية المحيطية.

٦– إنقاص الحركية المعوية.

الاستخدامات: يوصف البروموكريبتين في حالات فرط البرولاكتين (وبالتالي مسببةً زيادة في ثر اللبن، الضهى (انقطاع الطمث)، والعقم عند النساء، عنانة، والعقم عند الرجال). وهو دواء بديل لعلاج العرطلة (ضخامة النهايات)، وكدواء مساعد في داء باركينسون.

الكابرغولين: وهو مجانس جديد للبروموكريبتين مع تأثير أطول (نصف عمره الحيوي أكثر من ٦٠ يوم)، أكثر فعالية وأكثر انتقائية للمستقبلات الدوبامينية D_2. ويثبط بشكل كبير البروموكريبتين في معالجة فرط البرولاكتين والعرطلة (ضخامة نهايات الأطراف).

٥- الهرمون المحرر لموجهة الأقتاد GnRH الغونادوتروبين (غونادو=جنسي وتروبين=منبه)

يتحرر من الوطاء على شكل نبضات، وتفرز النخامة الأمامية نوعين من الغونادوتروبين وهما FSH,LH()

الأفعال الفيزيولوجية: تعمل كل من FSH,LH بالتوافق للتحكم بتشكل الأعراس وإفراز الهرمونات التناسلية.

FSH(Follicle-stimulating hormone): له اول أسبوعين من الدورة الشهرية ومستوياته اعلى من LH فيحرض عند النساء نمو وتطور الجريبات(من بدائي الى جيب اولي ثم ثانوي وثالثي)، وتطور البيضة ويتم إفراز الإستروجينات ليزيد زيادة سماكة جدار الرحم ليكون جاهز للتعشيش

ويدعم تشكل النطاف عند الذكور، كما يملك تأثيراً إغتذائياً على النبيبات الناقلة للمني. ويحدث ضمور المبيض والخصى في حال غياب FSH.

LH(*Luteinizing hormone*): يفرز في الاسبوعين الأخيرين من الدورة الشهرية ويبدا افرازه بشكل قمة لينفجر الجريب وتتحرر البويضة (حيث يحرض الانتباج السابق للإباضة لجريب دوغراف الناضج كما أنه يستهدف الإباضة عند النساء) ويتابع LH بمستوى اعلى من FSH لأنه المسيطر. وبعدها يتجه للطور اللوتيني للجريب المتمزق، ثم المحافظة على الجسم الأصفر حتى دورة الحيض التالية.

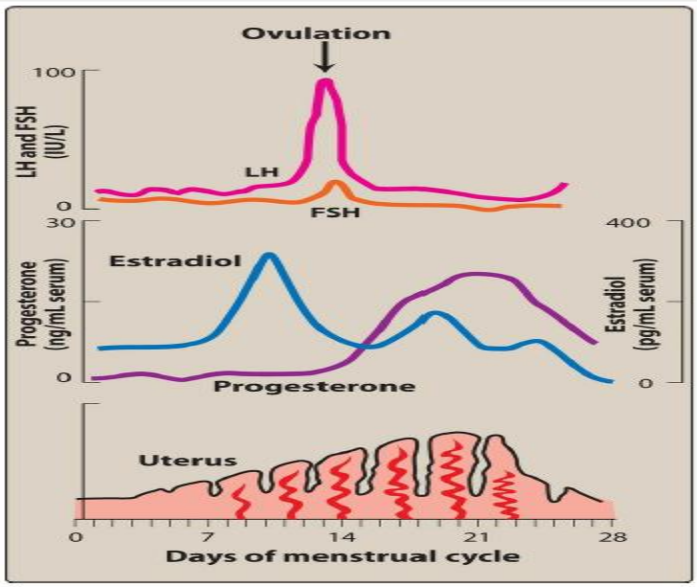
يحدث إفراز البروجسترون تحت تأثير LH. ويرتفع مستواه ليحافظ على بطانة الرحم بثخانتها التي بناها الاستروجين ثم ينخفض تدريجيا في حال عدم الالقاح وتتمزق بطانة الرحم ونزف

وان حدث القاح يستمر افراز البروجسترون من الجسم الأصفر لثلاثة اشهر

ويحرض عند الذكور LH إفراز التستوستيرون من الخلايا الخلالية.

ويتم تنظيم هذه الهرمونات ذاتيا فزيادة الاستروجين سوف تثبط افراز FSH من النخامى الامامية وتثبط افراز الغونادوتروبين من الوطاء وكذلك زيادة البروجسترون تثبط افراز **LH** من النخامى الامامية وتثبط افراز الغونادوتروبين من الوطاء

ملاحظة: قبل سن البلوغ تتحرر الهرمونات من الوطاء كنيار ثابت وعند البلوغ تتحرر هرمونات الغونادوتروبين كنبضات أي كل ساعة ونصف تدفع كمية من الهرمونات للنخامة



الاكتناف المرضي: إن توزع إفراز الغونادوتروبين من النخامة يكون مسؤولاً عن تأخير البلوغ أو البلوغ المبكر عند كلا الجنسين الذكور والإناث.

وينتج عن إفراز الغونادوتروبين غير الكافي الضهى (انقطاع الطمث) والعقم عند النساء، وقلة النطاف، والعنانة والعقم عند الذكور. يسبب الإفراز الكبير للغونادوتروبين عند النساء المتقدمات بالعمر مبيض متعدد الكيسات.

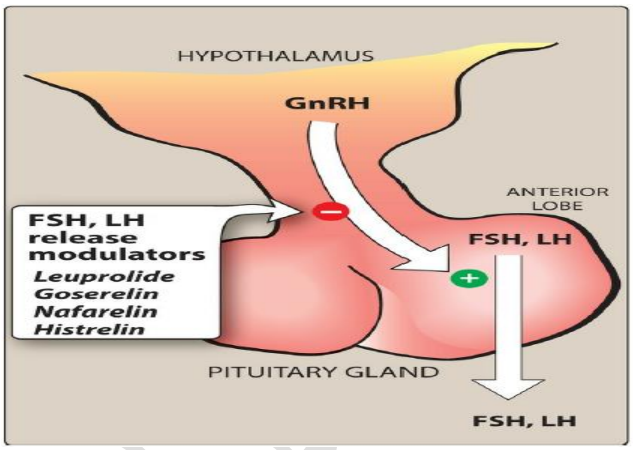
الاستخدام: يتم الحصول على الغونادوتروبين من بول النساء في السن التالي للإياس (المينوتروبين وهي مادة هرمونية تتواجد في بول المرأة بعد الإياس للـ FSH، LH أو تكون هذه المادة نقية للـ FSH)، أو بول المرأة الحامل (الهرمون المشيمائي البشري HCG***Human chorionic gonadotropin***، والذي يكون مكافئاً للـ LH). كما تم إنتاج كل من FSH البشري المأشوب (الفوليتروبين)،LH البشري المأشوب (اللوتروبين)، وHCG البشري المأشوب (الكوريونيك غونادوتروبين). **تحقن عضليا** ويمكن استخدامها في:

١- الضهى والعقم عند المرأة العائد إلى نقص إنتاج الغونادوتروبين Gns من النخامة.

٢- نقص الغونادوتروبين وقصور في الغدد التناسلية عند الذكور والتي تتظاهر بتأخر البلوغ أو العقم عند الذكور.

٣- اختفاء الخصية

٤- للمساعدة في عملية الإلقاح الصناعية.



المنبهات المحدثة لفرط الفعالية/ طول الفعالية لمحررات هرمونات الغونادوتروبين:

تم تطوير العديد من مجانسات محررات هرمونات الغونادوتروبين،

مثل: البوسيريلين buserelin، اللوبروريلين leuprolide، هيستيريلين histrelin التريبتوريلين، النافاريلين nafareline، gosereline تملك فعالية مشابهة للGnRH لتكون فاعلة بنسبة ١٥٠-١٥ مرة من محررات الغونادوتروبين الطبيعية وأطول في فترة التأثير وذلك بسبب الفتها العالية لمستقبلات الغونادوتروبين ومقاومتها للهرمونات المحللة.

الأفعال: تزيد من إفراز الغونادوتروبين، فاذا أعطيت بشكل جرعات متقطعة تشبه الدورة الفيزيولوجية فإنها تنبه تحرر حاثات الأقناد ولكن اعطاءها المتواصل بعد أسبوع إلى أسبوعين فهي تسبب إزالة التحسس وتثبيط تنظيم مستقبلات الغونادوتروبين، وبالتالي تثبيط إفراز كل من FSH,LH وتثبيط عمل الغدد التناسلية. وتوقف كل من الإنطاف أو الإباضة وهبوط في مستويات التستوستيرون أو الإستراديول إلى حد الخصاء، والشفاء يحدث خلال شهرين من توقف المعالجة.

الاستخدام: وبالتالي، فإن هذه العوامل فعالة في علاج سرطان البروستات، بطانة الرحم، وحالات البلوغ المبكرة. واستئصال بطانة الرحم، وسرطان الثدي ما قبل سن الإياس، وورم الرحم العضلي الأملس، والمبيض متعدد الكيسات، والمساعدة المحرضة للإباضة (يستخدم leuprolide أيضًا لقمع LH طفرة ومنع الإباضة المبكرة في النساء اللائي يخضعن لبروتوكولات تحفيز المبيض للتحكم في علاج العقم). وهي تمتلك الفعالية لتستخدم كموانع للحمل لكل من الذكور والإناث.

وتستخدم منبهات موجهة الغدد التناسلية كبخاخ أنفي أو حقناً تحت الجلد

الاثار الجانبية: يسبب الاعطاء المتواصل لمشابهات GnRH ظهور أعراض مشابهة لسن اليأس وهي الهبات الساخنة، تعرق، فقدان الرغبة الجنسية، اكتئاب ولا تعطى في الحمل أو الارضاع

Gani**relix**, cetro**relix** معاكسات لل GnRH تستعمل للوقاية من الزيادة المفاجئة والمبكرة لهرمون LH خلال تحريض الاباضة المنضبط

٦- الهرمون المحرض للدرق (الموجهة الدرقية، TSH)

وهو عبارة عن ٢١٠ حمض أميني وسلسلتين من البروتين السكري ووزنه الجزيئي ٣٠٠٠٠.

العمل الفيزيولوجي: يحرض TSHاليود لتصنيع وإفراز التيروكسين (T_4) وثلاثي يودو ثيرونين (T_3).

١- يحرض فرط التنسج وتضخم جريبات الدرقية وزيادة التدفق الدموي إلى الغدد.

٢- تحرض ضم اليود إلى هرمون الدرق.

٣- يحرض تنظيم ضم اليود إلى T_3,T_4، بزيادة فعالية البيروكسيداز.

٤- تعزز من الالتقاط الالتقامي الغرواني الدرقي من الخلايا الجريبية وتحلل بروتين الغلوبولين الدرقي لتحرر مزيد منT_3,T_4 . وهذا التأثير يبدأ خلال دقائق من تطبيق TSH.

اكتناف الآلية الإمراضية: تعزى فقط بعض الحالات من فرط أو هبوط التدرق إلى إفراز TSH غير الملائم. في الحالات الرئيسية من وذمة المخاطية وقيم واضحة من TSHبسبب نقص التغذية الراجعة المثبطة.

يعود مرض غراف إلى الإيمينوغلوبولين IgG والذي يحرض خلايا الدرق بنفس طريقة TSH. وبالنتيجة تنخفض مستويات TSH.

الاستخدام: لا يملك التيروتروبين أي تأثير علاجي.

هرمونات الفص الخلفي للنخامى:

تختزن هرمونات فازوبريسين وأوكسيتوسين (التي تصطنع في الوطاء) في الفص الخلفي للنخامى لتتحرر منه كاستجابة لإشارات فيزيولوجية محددة مثل زيادة الضغط الحلولي، نقص حجم الدم أو المخاض وهي لا تخضع للتنظيم من قبل أي هرمونات. ويمكن ان تنشطر بالأنزيمات الحالة للبروتين لذلك يتم اعطائها حقنا خلاليا. ونصف عمرها قصير جدا.

اوكسيتوسين Oxytocin

هو ببتيد تساعي يفرز من الفص الخلفي للغدة النخامية وهي تنقل إلى أسفل المحور وتخزن في نهايات الأعصاب داخل النخامة العصبية. ويتم تحريرها بالتحريض المناسب من الأوكسيتوسين، مثل الجماع، والولادة، والإرضاع

-يستخلص من النخامات الخلفية للحيوان وحاليا يتم اصطناعها كيميائيا.

-تزداد حساسية الرحم له مع تقدم الحمل حيث يزداد التعبير عن مستقبلاته في الرحم خلال النصف الثاني من الحمل ويحفز تقبض الرحم ليحفز المخاض ويعطى وريديا، كما يمكن أن يستعمل لضبط النزف بعد الولادة

- وأيضا يساهم في قذف الحليب حيث أنه يسبب تقلص الخلايا العضلية الظهارية حول الاسناخ الثديية (استجابة لمنعكس المص) ويعطى إرذاذ انفيا

الاثار الجانبية: على الرغم من أنه بالجرعات النظامية لا يسبب تأثيرات جانبية الا أنه قد يحدث ارتفاع في ضغط الدم، تمزق الرحم، احتباس للماء، موت الأجنة

الفاوزبريسين الهرمون المضاد للإدرار vasopressin– antidiuretic hormone ADH

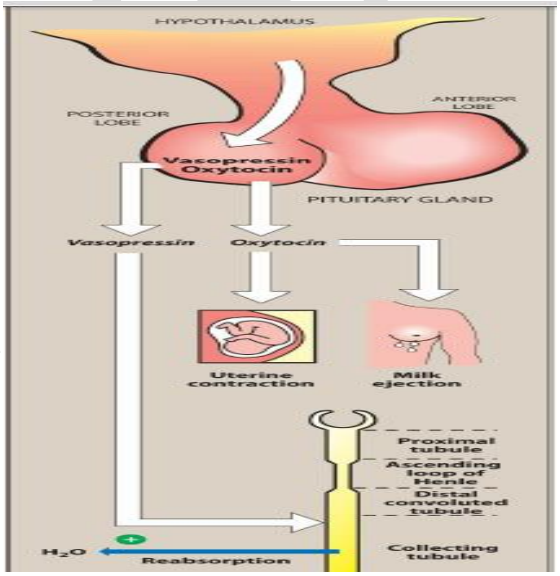
بنيته مشابهة للاوكسيتوسين ويتم افرازه في حال التسريب الملحي عالي التوتر، والحرمان من الماء، والنزف، إلخ.

له تأثير مضاد للإدرار، ومقبض وعائي

الية التاثير: يرتبط في الكلى بالمستقبل V2 فيزيد من عود امتصاص الماء على مستوى القناة الجامعة والنبيب الكلوي البعيد، كما يرتبط بالمستقبلات V1 في الأوعية الدموية ويسبب تقبض وعائي ويوجد له مستقبلات خارج الكلى والأوعية الدموية مثل الكبد والعضلات الملساء الوعائية

يعتبر استعماله الأساسي في علاج السكري الكاذب النخامي (البيلة التفهة النخاميةdiabetes insipidus)

التأثيرات الجانبية: الانسمام المائي ونقص صوديوم الدم ويمكن ان يحدث صداع وتقبض قصبي ورجفة ويجب توخي الحذر عند استعماله عند المصابين بداء اكليلي وصرع وربو.



Desmopressin مشابه لل ADH ولكنه أقل فعالية على مستقبلات V1 الوعائية وفترة تأثيره أطول، لذلك يفضل في حالة السكري الكاذب النخامي

يعطى على شكل بخاخ أنفي ولكنه قد يسبب تخريش، كما يمكن أن يعطى حقن (عضلي أو وريدي أو تحت الجلد) أو حتى فمويا

هرمون الدرق ومثبطات هرمون الدرق

هرمون الدرق

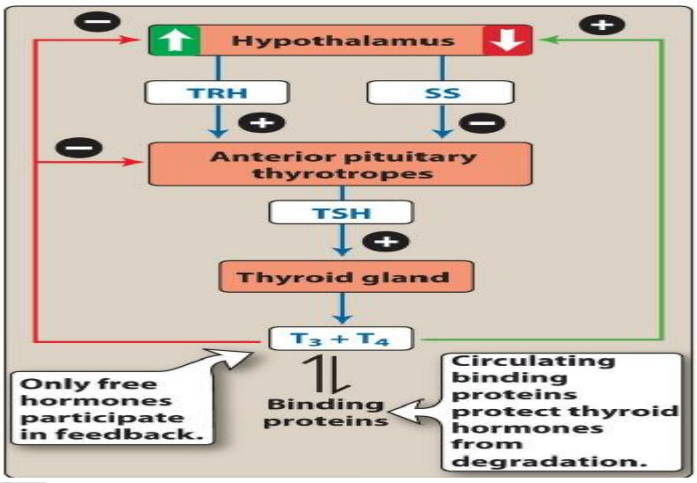
تقع الغدة الدرقية في الرقبة أمام القصبة الهوائية، وهي تشبه شكل الفراشة التي تفرد جناحاها. وتعتبر الغدة الدرقية غدة صماء لأنها تدخل افرازاتها مباشرة الى مجرى الدوران بدون وجود أقنية خاصة

تتألف الغدة الدرقية من ملايين الجريبات المؤلفة من طبقة واحدة من الخلايا الظهارية المحيطة بلمعة مملوءة بسائل هلامي مكون من بروتين سكري هو التيروغلوبولين

تفرز الغدة الدرقية ثلاث هرمونات: التيروكسين (T4)، وثلاثي يودو ثيرونين (T3)، والكالسيتونين.

يتم إنتاج ثلاثي يود التيرونين من جريبات الغدة الدرقية، ويطلق عليه 'هرمون الغدة الدرقية'. ويتم إنتاج الكالسيتونين من الجريبات الداخلية،C والمختلفة تماماً كيميائياً وبيولوجياً: فهي تنظم استقلاب الكالسيوم.

يقع انتاج وافراز هرمون التيروكسين تحت سيطرة محور الوطاء – النخامى حيث أن الوطاء يفرز الهرمون المحرر للتيروتروبين TRH والذي بدوره ينبه النخامى الأمامية لتنتج TSH الذي يحفز الغدة الدرقية على انتاج هرمونات التيروكسين (بتواسط cAMP) وكلما نقص تركيز التيروكسين في الدم ازدادت هذه الهرمونات وبالعكس إذا ازدادت كميته في الدم نقصت الهرمونات (آلية التلقيم الراجع السلبيnegative feedback mechanism)



البنية الكيميائية والتصنيع: تصطنع هرمونات الغدة الدرقية (T4 و T3) وتخزن في الجريبات الدرقية كجزء من جزيئات تيروغلوبولينthyroglobulin – وهو بروتين سكري. وتشمل العمليات التالية:

١–التقاط اليود (I^- الشاردة) من قبل الغدة الدرقية بالنقل النشط من خلال الصوديوم: يوديد سيمبورتير Iodide symporter(NIS) (بوجود ناقل) والتي تتفعل بتأثير TSH. (ادوية تثبط عمل الناقل في فرط الدرق)

٢–أكسدة اليود الملتقط بإنزيم peroxidase بيروكسيداز الغدة الدرقية (يجب تحويل اليود الشاردي الى جزيء يحوي شاردتين يود) I2

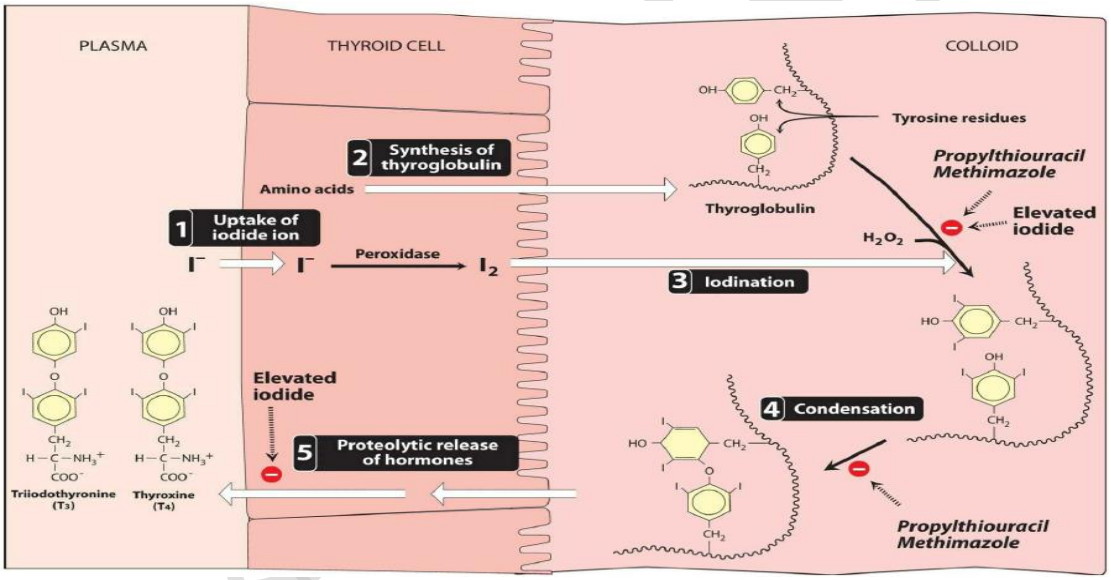
٣– بعد تكوين جزيء اليود يتم ربطه مع التيروزين **بمساعدة التيروبيروكسيداز** ليتشكل التيروزين وحيد اليود (MIT) أو التيروزين ثنائي اليود (DIT).

٣- اقتران كل من MITو DIT حيث اما تقترن جزيئتين من (DIT) **بمساعدة التيروبيروكسيداز** لتشكيل T4 أو جزيء من MIT مع جزيء من DIT لتشكل T3. (ادوية تثبط هذه ٣ خطوات)

٤- تربط الغدة الدرقية كل من T3، وT4 مع بروتين **الثيرون غلوبولين (الغلوبين اليودي)** لتكون هرمونات درقية غروية في الجريبات الداخلية حتى يتم التقاطها مرة أخرى لداخل الخلايا بآلية الالتقام وفصلها عن (الغلوبين اليودي) بأنزيم البروتياز الموجود في الجسيمات الحالة فيتحرر كل من T4 وT3 ويفرز في الدورة الدموية

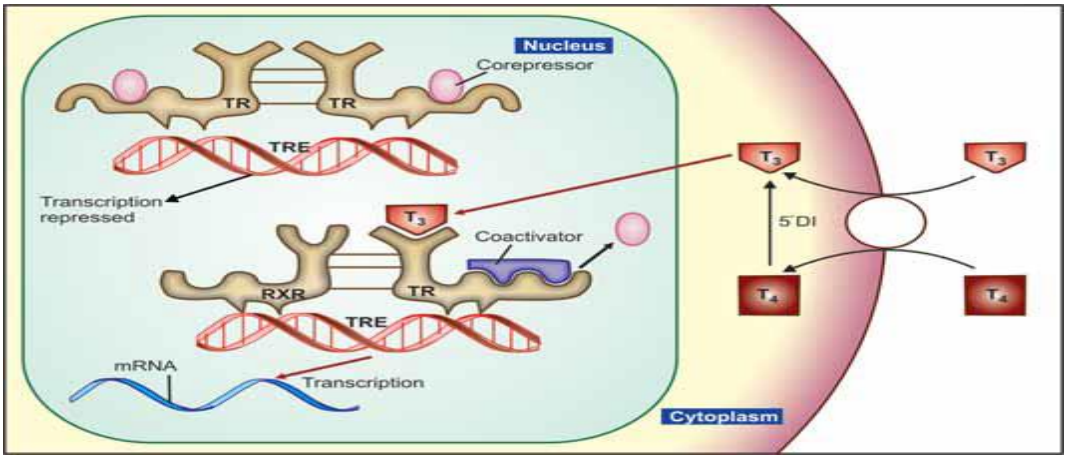
٥-(**يتم تصنيع T4 بنسبة أكبر من T3**) ولكن **التحول المحيطي** لجزء من T4 إلى T3 يتم بنزع اليود في العديد من الأنسجة، وخاصة الكبد والكلى. (توجد ادوية تمنع تحول T4 إلى T3 وهي تعالج فرط الدرق لان T3 أكثر فعالية وتأثير على المستقبلات حتى ابداء اثار جانبية أكثر من T4)

ترتبط هرمونات الغدة الدرقية بقوة إلى بروتينات البلازما — فقط ٠.٠٣ – ٠.٠٨٪ T4 و٠.٢-٠.٥٪ T3 بشكل حر.

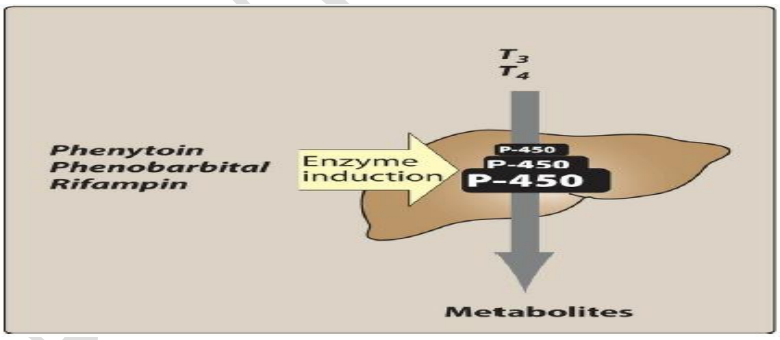


آلية التأثير:

يخترق كل من T3 و (T4) الخلايا (كل الخلايا تحمل مستقبلات لهرمونات الدرق) بالنقل الفعال بواسطة ناقل يحمل T3 و (T4) للسيتوبلازما **وفي السيتوبلازما** يتم نزع اليود من (T4) ليتحول الى T3 (بواسطة انزيم دي ايوديناز deiodinas) ويتحد مع **مستقبلات نووية** لهرمون الغدة الدرقية (TR) سواء في دنا الخلية او دنا المتقدرات، وتم التعرف على تسلسل محدد من الحمض النووي يسمى 'عنصر استجابة هرمون الغدة الدرقية' والتي يرتبط إليها معقد مستقبل- T3 وبالتالي تشكيلRNA ومن ثم ترجمة الجينات أو في بعض الحالات يحدث تفعيل مباشر لترجمة المورثات المسؤولة عن تأثيرات T4منتجاً بذلك **تنوعاً في الاستقلاب** وفي التأثيرات التشريحية.



الحركية الدوائية: يمتص كل من T4 و T3 بعد **الاعطاء الفموي** ويمكن للطعام ومضادات الحموضة الحاوية على الالمنيوم ومستحضرات الكالسيوم **ان تنقص من امتصاص T4** ولكنها لا تؤثر على T3 وفقط الهرمون الحر هو المتوفر للتأثير العلاجي والذي يخضع للاستقلاب والاطراح. ويحدث التثبيط الاستقلابي لكل من T4 و T3 بنزع اليود، واقتران الغلوكورونيد /كبريتات للهرمونات، وكذلك منتجاتها منزوعة اليود. ويعتبر الكبد هو الموقع الأساسي لكافة هذه العمليات. وتفرز مركبات الاقتران في الصفراء. ويحدث جزءاً كبيراً من نزع الاقتران في الأمعاء ويعاد امتصاصها (الدوران داخل الكبدي) لتفرز أخيراً في البول. نصف العمر البلازمي T4 من 6 7 – أيام، في حين أن T3 من ١–٢ أيام. كافة الادوية المنشطة لأنزيمات السيتوكروم ٤٥٠ تزيد من استقلاب هرمونات الدرق ومنها الريفامبين والفينوتئين والفينوباربيتال.



الاستخدامات:

١–**علاج قصور الدرق:** هو كعلاج بديل في الفدامة (قصور درقي خلقي)

في معظم الحالات فان قصور الغدة الدرقية ينتج عن تخرب مناعي ذاتي للغدة، **ويشخص بارتفاع مستويات TSH)** وانخفاض مستويات الهرمونين T3, T4

ملاحظة:**TSH** (وهو الاهم في القياس **لان في حالات قليلة يكون الهرمونين طبيعين T3, T4** وتدعى حالة تحت سريرية

الاعراض: اكتئاب وتعب ونقص فعالية حيوية وغير متحمل للبرد

١-**ميكسوديما**myxoedema (قصور درقي حاد لدى الكبار). (يكون جسمه زيادة في مكونات المطرس خارج خلوي ومنها عديدات السكاريد وحمض الهيالورونيك والكولاجين فتترسب تحت الجلد فيثخن الجلد وخاصة الوجه وتلاحظ في فرط الدرق أيضا)

تعتبر غيبوبة ميكسوديما حالة طارئة يتم معالجتها بهرمون الغدة الدرقية التيروكسين حقن وريدياً، يتبع بجرعات فموية.

العلاج: معالجة تعويضية يمكن إعطاء كلا الهرمونين T3, T4 فمويا، ويفضل وصفT4 لان جزء منه يتحول محيطيا الى T3 في الجسم وبالتالي كأننا قد تزودنا بكلا الهرمونين والعمر النصفي لT4 اطول ف حبة واحدة يوميا تغني

تتميز مستحضرات T4 levothyroxine **(التروكسين)** أكثر تحملا وذات عمر نصفي أطول يسمح **بإعطائها مرة واحدة يوميا** بجرعة ١٠٠-٢٠٠مكغ ونصل للتراكيز المطلوبة الثابتة خلال 6-8أسابيع

ويعتبر محضر الليفوثيروكسين (T4) الفموي الخيار الأفضل، والفوائد غالباً ما تكون جذابة.

ملاحظة: (يجب عدم اعطاء جرعة عالية تكفي لأسبوع لان في هذه الحالة يرتفع التركيز كثيرا اول الجرعة وينخفض في نهاية الاسبوع لذلك نقسم الجرعة الاسبوعية على ٧ ايام تعطى يوميا للحفاظ على مستوى جرعة ثابت واستجابة المريض متوازنة)

-كما انه لا يفضل وصفliothyronine T3لأنه أكثر فعالية وبالتالي أكثر سمية (ارتفاع مخاطر اضطراب نظم القلب والذبحة الصدرية، على الرغم من كونه يعمل بشكل أسرع.) وتعطى في الحالات التي تتطلب بدء التأثير بسرعة (دخوله في غيبوبة) وفي حالات استمرار ارتفاع TSH بعد العلاج بالالتروكسين لان T3 يعيد TSH لمستوياته الطبيعية ومن ثم يوصف كورتيزون لتصليح الضغط وضربات القلب

وممكن اعطاء سوائل مع حذر شديد

تستقلب هذه الأدوية بواسطة انزيمات الكبدP450

الاثار الجانبية: مظاهر الانسمام الدرقي

فرط نشاط الدرق والسببين الرئيسيين هما داء غرافز وتضخم الغدة الدرقية العقيدية السامة.

مرضGraves : هو اضطراب مناعة ذاتية: يرتبط صف من **مستضدات IgG** مع مستقبلات TSH ليحرض خلايا الغدة الدرقية لينتج هرمونات الدرق من T3, T4، وينتج تأثيرات أخرى مشابهة TSH. وهو الاكثر شيوعا في فرط الدرق وتتضخم بشكل متناسق

وبسبب تثبيط التغذية الراجعة، تكون مستويات **الهرمون TSH منخفضة** وارتفاع T3, T4. **(ونعاير في هذا النوع الاضداد للتأكد انه** مرضGraves **)**

العلاج: دوائي

دراق العقيدي السامة: والتي تنتج هرمون التيروئيد تكون مستقلة عن TSH، وغالباً ما تتبع بتضخم درقي غير متناسق وغير سام وقد تمتد الغدة نتيجة التضخم لأسفل الرقبة.

السبب: هو نقص اليود في المنطقة الجغرافية وبالتالي لا تستطيع الغدة الدرقية تصنيع هرمونات الدرق وبالتالي يزداد افراز TSH في محاولة لإنقاذ الموقف فيزداد تعداد جريبات الغدة الدرقية وتتضخم مما يؤدي مع الزمن لتغير في شكل مستقبلات TSH وبالتالي زيادة تركيز TSH وزيادة حجم الجريبات وزيادة تصنيع T3, T4 في بداية الحالة ممكن الانقاذ دوائيا بتعويض اليود خارجيا ولكن مع تقدم الحالة والتضخم يكون العلاج الجراحي هو الفصل

النوع الثالث: نتيجة اصابة فيروسية يتم انتاج زائد ووقتي لهرمونات الدرق وهي نادرة

اعراض فرط نشاط الدرق: ولأن T3 يرتبط بإلفة أكبر للمستقبلات داخل الخلوية وأقوى بـ ٥ مرات وأسرع من T4. فهو يعتبر الهرمون الأكثر فعالية في معظم النسج، بينما T4 هو الناقل الأساسي لنموذج طليعة الهرمون.

اعراض ناتجة عن زيادة T3, T4: نقصان وزن نتيجة زيادة الاستقلاب وتعرق وتوهج وعدم انتظام دورة شهرية

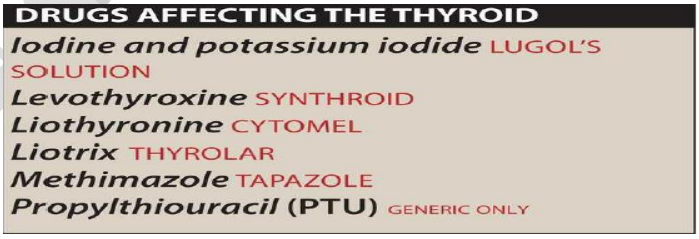
اعراض ناتجة عن زيادة حساسية المستقبلات الأدرينيرجية: ويتم تواسط العديد من المظاهر، مثل **التسرع القلبي**، ولا نظميات قلبية، وارتفاع في ضغط الدم، وفرط سكر الدم جزئياً على الأقل، بزيادة حساسية المستقبلات الأدرينيرجية إلى الكاتيكولأمينات. جحوظ عيني مع ظهور كامل القزحية **وخاصة بنوع داء غريفز**

علاج فرط نشاط الدرق:

داء غريفز graves desease هو أكثر أنماط فرط الدرق شيوعا، نلاحظ فيه انخفاض في مستويات TSH (بالتلقيم الراجع السلبي)

العلاج يكون بإنقاص انتاج أو تحرر الهرمونات الدرقية

بيركلوريد: تثبط الناقل الذي يدخل اليود لداخل الغدة ولكونها تحدث اورام تم الغائها



1-إزالة الغدة الدرقية أو قسم منها (جراحيا، أو تشعيع باليود المشع)

النظائر المستقرة لليود هو I_{127}. أما النظائر المشعة فهي I_{131} فهي تمتلك نصف عمر فيزيائي لمدة ٨ أيام – وهو الأكثر استخداماً في الطب. جرعة واحدة بعد فشل التيوبوراسيل

يتمتع **اليود المشع ١٣١ I** بألفة كبيرة جدا للنسيج الدرقي، لذلك فان إعطاء جرعة كبيرة منه تتلف النسيج الدرقي بدون أن تؤذي الأنسجة الأخرى

حيث يتركز I_{131} بالغدة الدرقية، ويتم تضمينها في الجريبات الغروية — ينبعث الإشعاع من الداخل. حيث يبعث I_{131} الأشعة السينية وكذلك جسيمات بيتا. وتكون الأولى مفيدة في دراسات الأثر، في حين تستخدم هذه الأخيرة جسيمات بيتا لتأثيرها المدمر على خلايا الغدة الدرقية خلال ٦ اسابيع. تخترق جسيمات بيتا فقط ٠.٥ – ٢ مم من الأنسجة. وتتأثر خلايا الغدة الدرقية الجريبية من الداخل، وتخضع لسماكة ونخر يليها التليف عند تطبيق جرعة كبيرة بشكل كاف، دون الإضرار بالأنسجة المجاورة. وقد تصل للاستئصال الجزئي للغدة مع جرعة مختارة بعناية.

ولا يحدث أي ضرر لخلايا الغدة الدرقية عند هذه الجرعة. وتكون الاستجابة بطيئة- وتبدأ بالظهور بعد أسبوعين وتزداد تدريجياً، لتصل إلى ذروتها في غضون ثلاثة أشهر أو نحو ذلك.

الجرعة: متوسط الجرعة العلاجية يبلغ ٣-٦ ميلي كوري- وتحسب هذه الجرعة على أساس دراسات الأثر السابق وحجم الغدة الدرقية وحجم الجسم والعمر. ويتم استخدامه كملح لل I_{131} المذابة في الماء ويؤخذ فموياً. ومن ثم يتم العد أو المسح الضوئي على فترات.

وأكبر عيب للعلاج I_{131} هو تطور قصور الدرق مدى الحياة في العديد من المستلمين. وعادة ما يتحول المرضى المعالجون الى حالة قصور درق ويعالجون بالليفوتيروكسين وتعتبر الفترة الكامنة والطويلة لظهور الاستجابة عيب آخر.

الحالات الممنوعة:

لا يجب أن يستعمل اليود المشع عند النساء الحوامل لان الاشعة مشوهة للأجنة أو المرضعات

الاطفال تحت ١٦ سنة نتيجة ضرر الغدد الجنسية

Graves disease تزداد مشاكل العمى المميزة لمرض غرافز لان الاشعة تزيد حالة العين سوءا

2-تثبيط اصطناع الهرمونات

مركبات التيوأميد Propylthiouracil PTU, methimazole

كاربيمازول (نيومركازول)

ميثمازول من مستقلبات الكاربيمازول

البروبيل تيويوراسيل Propylthiouracil PTU)

تتركز التيواميدات(البروبيل تيويوراسيل والميثمازول) و **كاربيمازول** في الدرق حيث تثبط عملية الأكسدة ليودنة ثمالات التيروزين بتثبيطه للتيوبيروكسيداز، كما يثبط تكاثف MIT, DIT لتشكيلT3,T4 كما يضاف لمزايا **PTU** أن بروبيل تيويوراسيل يمنع تحول T4 محيطيا الىT3

هذه الأدوية ليس لها تأثير على التيروغلوبولين المخزن في الجريبات لذا تتأخر تأثيراته (بالظهور حتى تستنفذ المخازن حوالي ٣- 4أسابيع) لذلك يعطى الدواء ٣٠ ملغ يوميا لأربع اسابيع مرحلة utheroid وبعد هذه

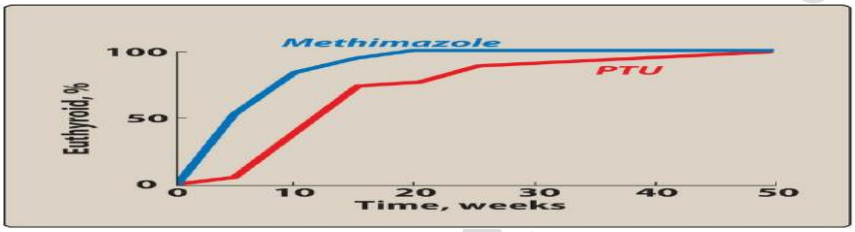
المرحلة يعطى ١٥ ملغ في اليوم من ١٢-١٨ شهر (منعا للنكس) وممكن ان نصل لإصلاح كامل للغدة وسحب تدريجي للدواء

اما **PTU** فجرعته ٥٠ ملغ لان **فعاليته اقل** من الميتيمازول و**الكاربيمازول**

الحركية الدوائية: **تمتص التيواميدات جيدا في السبيل الهضمي** ولكن تختلف بالعمر النصفي فيكون عمر النصفي لل **PTU** في البلازما ساعة ونصف (ولكن نصف عمره الحيوي في انسجة الغدة الدرقية طويل حيث يتراكم ووصوله **السريع للغدة الدرقية يعطيه ميزة الوصف بالحالات** الحرجة لذلك يعطى ٣ مرات يوميا)

ويتميز الميتيمازول و**الكاربيمازول** بعمره النصفي الأطول فيعطى مرة واحدة يوميا ولا يعطى خلال الحمل بسبب تأثيراته المشوهة للأجنة

يمكن أن يعطى التيويوراسيل خلال الحمل عند الضرورة لكون ارتباطه ببروتينات البلازما شديد فهو لا يعبر المشيمة ولا يفرز في حليب الارضاع



الاثار الجانبية:

-ندرة المحببات مميتة (١ من ٢٥٠) لذلك نعاير CBC (complete blood count) بشكل دوري والاعراض حمى والم بلعوم فيتناول المريض صادات لا تعطي نتيجة وبالتالي إيقاف الادوية ونقل دم وحقن ديكساميتازون الذي يخفف من سمية الادوية لنقي العظم وحقنة تحرض اصطناع نقي العظم

-زيادة حجم الغدة: نتيجة تثبيط الهرمونات يزداد افراز TSH الذي ينبه الجريبات فيزيد حجم الغدة وقد يصل للجنين في حالة الحمل لذلك يفضل للحامل PTU

-قد يسبب PTU **سمية كبدية** وندرة محببات وطفح لذلك أصبح خيار ثاني بعد **كاربيمازول** والميثمازول

- تفاعلات تحسسية

الاحتياطات:

- تدريج الجرعة وسحبها تدريجيا
- تحليل CBC
- الحامل تعطى PTU

	كاربيمازول والميثمازول	البروبيل تيويوراسيلPTU
العمر النصفي	٦ ساعات	ساعة ونصف
بداية التأثير	بطيء	سريع
	الارتباط ببروتينات البلازما ضعيف فيصل للمشيمة وحليب الارضاع	الارتباط ببروتينات البلازما قوي فلا يصل للمشيمة ولا لحليب الارضاع

الية التأثير تتركز التيواميدات و **كاربيمازول** البروبيل تيويوراسيل والميثمازول في الدرق حيث تثبط عملية الأكسدة ليودنة ثمالات التيروزين بتثبيطه للتيوبيروكسيداز، كما يثبط تكاثف MIT, DIT لتشكيل T3,T4		يتميز عن الباقي بمنع تحول T4 محيطيا الى T3

حاصرات مستقبلات بيتا:

ظهر البروبرانولول "وغيره من حاصرات بيتا الأدرينيرجية " كشكل علاجي مهم للتخفيف السريع من مظاهر الانسمام الدرقي الذي يعزى إلى زيادة الفعالية الودية: خفقان، ورعاش، وعصبية، وألم عضلي شديد، وتعرق.

لمعالجة القلق وقلة النوم الناتج عن فرط تنبيه بيتا ٢ الناتج عن زيادة هرمونات الدرق

يمنع البروبرانولول تحويل T4 الى T3

إلا أن لديها تأثير ضئيل على وظيفة الغدة الدرقية وفرط الاستقلاب؛ وتستخدم لتخفيف الأعراض فقط. وان وجد مضاد استطباب كمريض ربو نستخدم حاصرات قنوات الكالسيوم **ومنها الديلتيازيم**

أملاح اليود:Iodide

تثبط أملاح اليود بجرعة عالية يودنة التيروزين، وأيضا تثبط تحرر الهرمون الدرقي بتثبيط الانزيم المسؤول عن تحرر هرمونات الدرق من معقداتها في الغدة الدرقية، وتنقص حجم وتروية الغدة الدرقية مفرطة التنسج كما انها تقلل TSH فيقل تصنيع هرمونات الدرق

بما أنها تثبط تصنيع وتحرر الهرمونات لذا يكون بدء تأثيرها سريع خلال ٢-٧ ايام ولكن هذه التأثيرات عابرة حيث تنجو الغدة الدرقية من حصر اليود بعد عدة أسابيع من العلاج لذلك لا يستخدم في المعالجة طويلة الامد

لا يستعمل كعلاج وحيد، ولا يعطى للحوامل أو المرضعات

نادرا ما يستعمل اليوديد كعلاج ولكن يستعمل في تدبير العاصفة الدرقية (الانسمام الدرقي) وفي تحضير المرضى للعمل الجراحي لأنه ينقص توعية الغدة الدرقية

يعطى فمويا وتأثيراته الضائرة قليلة وتتضمن قرحات في الفم والحنجرة وطفح وتقرحات في الاغشية المخاطية وطعم معدني في الفم.

اليود مذيب للبلغم وتطرح من السبيل التنفسي العلوي فتطرح من الدمع وتسبب تخريش للعين وتطرح من الانف واللعاب فيكون طعم معدني وبلع لعاب مؤلم

تحمل بعد ١٠ ايام لا يعطي أي مفعول

تركزه في الغدد فلا يسمح لاي دواء بالوصول للغدة

تدبير العاصفة الدرقيةthyroid storm

تتميز العاصفة الدرقية بحدوث نوبات مفاجئة وشديدة من فرط النشاط الدرقي

اسبابها: انتان يصيب مريض فرط الدرق

الجس المتكرر للغدة يحرض افراز كميات كبيرة من الهرمونات وخاصة السيدات (نتيجة مراقبة الغدة وزيادة الضغط)

التحضير للجراحة بدون تحضير بأدوية تثبط تصنيع الهرمونات فعند الجراحة ينطلق كميات كبيرة من الهرمونات في الدم

علاجها سوائل نتيجة فقد السوائل وخاصة الدكستروز

خافض حرارة عدا الأسبيرين (لأنه ينزع هرمونات الدرق من البروتين الناقل فيزداد تركيزها بالبلازما وتزداد الحالة سوء) بالإضافة لان الأسبيرين يدخل الميتوكوندريا ويزيد الاستقلاب ويرفع حرارة المريض

تفيد حاصرات بيتا التي لا تمتلك تأثير محرض ودي مثل بروبرانولول وريديا في السيطرة على تسرع القلب والاضطرابات القلبية الأخرى اما من لديهم قصور قلبي شديد او ربو قصبي فمن الممكن وصف حاصرات قنوات الكالسيوم مثل الديلتيازيم. كنا يفيد ازميولول في الحالات الحرجة من اسمه (ازمة)

ثم البروبيل تيويوراسيل بجرعة ٢٥٠ملغ ٣ مرات لمنع تكوين هرمونات الدرق ومنع تحول T4 الى T3 (لان تأثيره سريع) وبعد ساعة ونصف يستعمل محاليل يود البوتاسيوم المشع (لأنه ان اعطينا الدواء بعده لم يصل للغدة فيجب اعطاء الدواء قبله) لأنه يحجب تحرر هرمونات الدوق

ثم هيدروكورتيزون (في بداية الحالة يحدث للمريض ارتفاع ضغط ولكن بعدها ينخفض الضغط فممكن استعمال الكورتيزون كما ان فقدان المريض للسوائل يسبب انخفاض ضغط كما ان استخدام حاجبات بيتا سوف تخفض الضغط وبزيادة الاستقلاب نتيجة زيادة الهرمونات الدرقية يتم تخريب الكورتيزون الداخلي فمن المنطقي وصف الكورتيزون الخارجي لتعويض نقص الداخلي كما ان الكورتيزون يمنع تحول T4 الى T3)

ان فشلت كامل المعالجة يخضع المريض لفصل بلازما لفصل هرمونات الدرق عن البلازما وطرحها

الهرمونات الكظريةAdrenal Hormones

تتموضع غدة الكظر فوق الكلية وتتألف من القشر واللب (اللب ينتج الادرينالين والنورأدرينالين)

أما قشر الكظر فهو يصنع ويحرر نوعين من الهرمونات وهي الستيروئيدات القشرية (السكرية والمعدنية، والأندروجينات الكظرية) ويحرر قشر الكظر العديد من الهرمونات الى مجرى الدوران وجميعها تصنع ابتداء من الكوليسترول الذي يتحول الى بريغنينولون ليصنع الالدسترون في القشرة الخارجية وكورتيزول في المنطقة الوسطى (ممكن ان يستقلب الى كورتيزون في قشر الكظر) وفي الداخلية يتحول الى أندروجينات أي تسترون ممكن ان يحول الى استراديول (هرمون انثوي) بواسطة انزيم اروماتاز ولكن ليس في قشر الكظر وانما في انسجة اخرى كالكبد والنسج الشحمية)

ملاحظة: تشترك كل الستيروئيدات بنفس النواة والفروق في السلاسل الجانبية وتسمى جميعها كورتيكو (من قشرة كورتيكو) وستيروئيد لان بنيتها ستيروئيد (كورتيكوستيروئيد)

CORTICOSTEROIDS
Betamethasone CELESTONE, DIPROLENE
Cortisone GENERIC ONLY
Dexamethasone DECADRON
Fludrocortisone GENERIC ONLY
Hydrocortisone CORTEF
Methylprednisolone MEDROL
Prednisolone ORAPRED, PEDIAPRED
Prednisone DELTASONE
Triamcinolone KENALOG, NASACORT, ARISTOSPAN
INHIBITORS OF ADRENOCORTICOID BIOSYNTHESIS OR FUNCTION
Eplerenone INSPRA
Ketoconazole NIZORAL
Spironolactone ALDACTONE

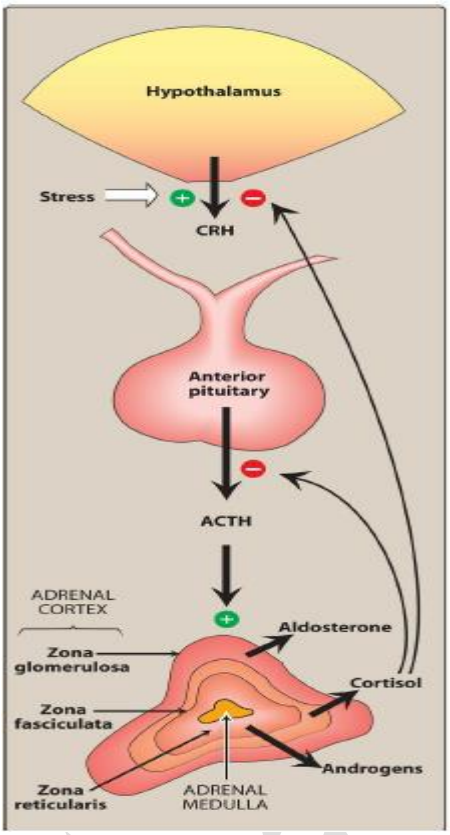
يقسم قشر الكظر الى ٣ مناطق (ACT)

1-المنطقة الخارجية: تنتج القشرانيات المعدنية mineralcorticoids وخاصة **الالدوستيرون**A وتكون مسؤولة عن استقلاب الماء والملح ويتم انتاج الالدسترون بشكل رئيسي من قبل نظام رينين انجيوتنسين

2-المنطقة الوسطى: تنتج القشرانيات السكريةglucocorticoids وخاصة **الكورتيزول** C (المنتج الطبيعي) ومسؤولة عن الاستقلاب الطبيعي ومقاومة الكرب

3-المنطقة الداخلية: تنتج الاندروجينات الكظريةadrenal androgens **(هرمون الذكورة التسترون**T)

يتم تنظيم المنطقتين الداخليتين والى حد ما الخارجية من قبل الموجهة القشرية ACTH الذي يتحرر استجابة للهرمون المطلق للموجهة القشرية الوطائية(CRH(**C**ORTICOTROPIN **R**EALISING **H**ORMONE **حيث** تحرض بعض العوامل مثل الشدة افراز CRH من الوطاء، والذي بدوره يحرض على افراز ACTH(adrenocorticotropic hormone) من النخامى، وهو بدوره يحرض على افراز هذه الهرمونات من قشر الكظر **كما** تقوم القشرانيات السكرية بدور التثبيط الراجع العكسي لإفراز كل منCRH, ACTH

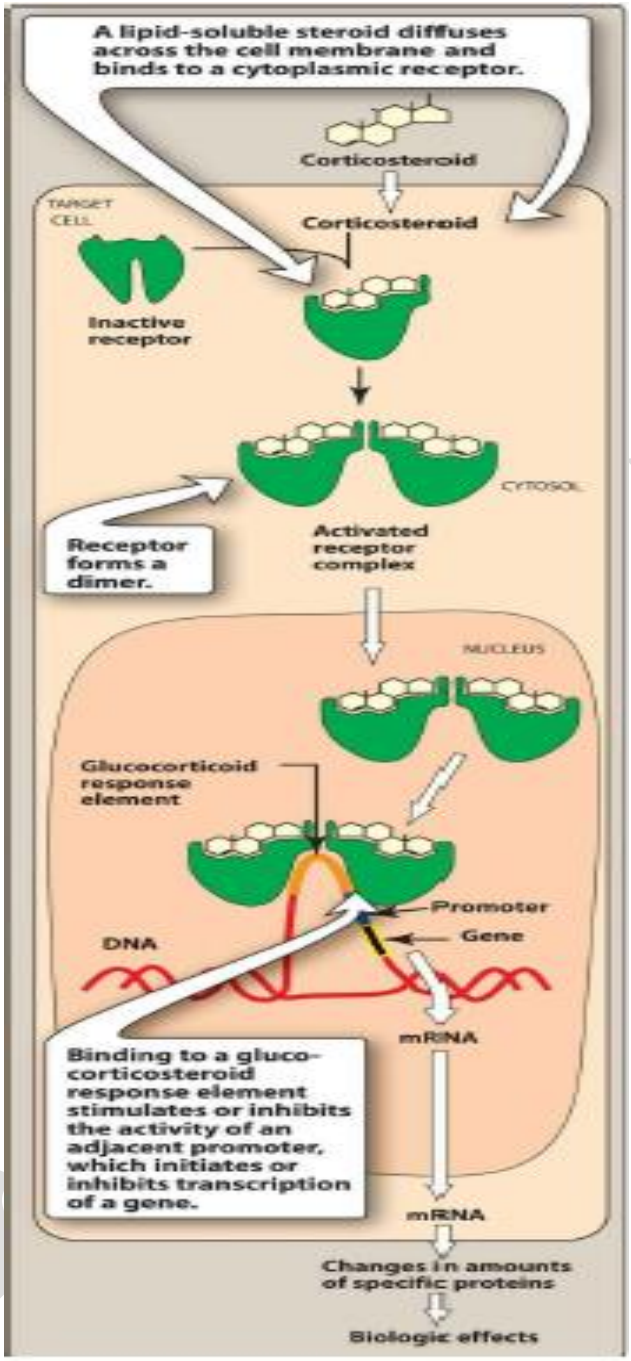


الستيروئيدات القشريةcorticosteroids : تضم كلا من القشرانيات السكرية glucocorticoids والقشرانيات المعدنية mineralcorticoids

آلية التأثير على المستوى الخلوي

تخترق **الستيروئيدات القشرية** الخلايا وترتبط إلى مستقبلات بروتينية سيتوبلازمية عالية الإلفة وبالتالي تحدث تغيرات شكلية في معقد مستقبل ستيروئيد (قد يكون له تأثيرات غير جينية متواجدة في البلازما لذلك تظهر التأثير أحيانا خلال ساعة مع ان تأثير يأخذ ١٢ ساعة ع الأقل لأنه يدخل النواة ويترجم بروتينات هي التي تؤثر) يؤدي إلى قدرته على الهجرة إلى داخل النواة والارتباط إلى عناصر الاستجابة القشرانية السكرية (GRE) المتواجدة على الكروماتين gene promoter elements وبالتالي تعمل كعامل نسخ ليعمل على تفعيل او تثبيط اعتمادا على النسج المتواجد بها

وتتوزع مستقبلات القشرانيات السكرية (GR) بشكل كبير (وفي كافة الخلايا)، أما مستقبلات القشرانيات المعدنية فتتركز في أعضاء الاطراح (الكلية بشكل رئيسي وأيضا في الكولون والغدد اللعابية والعرقية) كما يتواجد كلا النوعين من المستقبلات في الدماغ



القشرانيات المعدنية:

تساعد القشرانيات المعدنية على التحكم بحجم ماء الجسم وتركيز الكهارل وخصوصا الصوديوم والبوتاسيوم.

يعتبر الألدوستيرون هو الهرمون القشري المعدني الرئيسي الذي ينتجه الجسم، وهو يحفز على عود امتصاص الصوديوم والماء وطرح البوتاسيوم على مستوى الكلية (القناة الجامعة والأنبوب الكلوي القاصي)

كما أن تحفيز عود امتصاص الصوديوم يحدث أيضا على مستوى مخاطية الجهاز الهضمي والغدد العرقية واللعابية

أي أنه يساهم في تنظيم ضغط الدم والحفاظ على توازن الشوارد

ينظم افرازه كل من تراكيز شوارد البوتاسيوم في الدم، وتفعيل جملة رينين–انجيوتنسين– ألدوستيرون، بالإضافة لدور (ACTH تأثير معتدل)

تسبب زيادة مستويات الألدوستيرون في الجسم: قلاء، نقص بوتاسيوم الدم، احتباس شوارد الصوديوم والماء، زيادة حجم الدم وارتفاع الضغط

كما يؤدي نقصان القشرانيات المعدنية (الالدسترون) إلى زيادة في فقدان الصوديوم، نقصان خفيف في صوديوم الدم، وتميه خليوي، ونقصان حجم الدم.

ويلاحظ ترافق فرط بوتاسيوم الدم مع الحماض. ويساهم هذا الاختلال بالتوازن الشاردي في الهبوط الدوراني والذي يحدث في حالة القصور الكظري إن لم يتم هضم كميات زائدة من الملح. وهذا ما يجعل قشر الكظر ضرورياً للبقاء على قيد الحياة.

الية الترجمة: ويتم التعبير عن عمل الالدسترون بارتباطه بمستقبل بروتيني محدد فيتشكل معقد ستيروئيد–مستقبل بهاجر للنواة ويحرض تصنيع الرنا الرسول في خلايا النبيبات الكلوية والتي تصنع البروتينات بشكل مباشر (يحرض الالدسترون بروتينات مثل Aldesterone–induced protiens AIP). مثل قنوات الصوديوم ومضخة صوديوم بوتاسيوم Na+K+ ATPaseالغشائية مسؤولة عن خلق التدرج لحركة الشوارد في هذه الخلايا. كما يحرض الألدسترون أيضاً تليف قلبي في مرض فشل القلب CHF وبالتالي فهي تزيد من حالة المريض سوءاً.

القشرانيات السكرية:

يعتبر الكورتيزول (هيدروكورتيزون) الستيروئيد السكري الرئيسي في الجسم، تكون قمة افرازه في ساعات الصباح الأولى (حوالي ٦ صباحا) لينخفض تدريجيا خلال النهار وتظهر قمة جديدة صغيرة خلال فترة بعد الظهر، ويكون في أدنى مستوياته في منتصف الليل

يتم افراز الكورتيزول من قشر الكظر كاستجابة للشدة (رضح، خمج، خوف، نزف...) التي يتعرض لها الجسم لتزويده بالطاقة اللازمة لمواجهة الشدة

أهم تأثيرات الستيروئيدات السكرية في الجسم:

١– **على استقلاب السكريات:** ترفع مستويات السكر في الدم عن طريق تحفيز عملية تحلل الغليكوجين Glycogenolysis واستحداث السكر glucogenesis من خلال زيادة قبط الحمض الاميني من الكبد والكلية وزيادة فعالية انزيمات استحداث السكر. كما انها تنبه تقويض البروتين (عدا الكبد) وتحلل الدسم فتقدم بدلك كتل البناء والطاقة الازمة لتركيب الغلوكوز.

ملاحظة: ينجم عن الهبوط القشري الكظري هبوط سكر الدم كما في حالات الكرب والصيام.

٢– **على استقلاب البروتينات:** تنقص اصطناع البروتينات وتزيد من تقويض بروتين العضلات (ضعف عضلات)

٣-**على استقلاب الدسم:** تعزز تحلل الدسم في النسيج الشحمي وتزيد من أكسدة الحموض الدسمة الحرة المتحررة لاستخدامها كمصدر للطاقة ويحدث انحلال الدسم نتيجة مؤازرة الستيروئيد القشري السكري لهرمون النمو في تأثيره على الخلايا الشحمية مسببا ازدياد فعالية الهرمون الحساس لليباز.

كما تسبب ترسب الشحوم في مناطق معينة من الجسم مثل الوجه (الوجه البدري) والكتفين والظهر (سنام بوفالو) مع نقص في توضع الدسم في الأطراف (يعيد توزيع الدسم ينقص من مناطق ويزيده في مناطق اخرى) وهذه اعراض متلازمة كوشينغ

على العظم: – فقدان الكثافة العظمية عن طريق إنقاص امتصاص شوارد الكالسيوم من الأمعاء وزيادة طرحها في البول، كما يحلل البروتينات ومنها الكولاجين الباني للعظام وأيضا عن طريق تفعيل ناقضات العظم osteoclasts وتثبيط بانيات العظمosteoblasts

٤- **تزيد مقاومة الكرب:** تقوم الستيروئيدات القشرية بزيادة مستويات غلوكوز البلازما فتزود الجسم بالطاقة المطلوبة لمقاومة الكرب الناجم عن الرضح والخوف والعدوى والنزف. كما يمكن ان تسبب الستروئيدات القشرية ارتفاعا معتدلا في ضغط الدم من خلال تعزيز الفعل المقبض الوعائي للمنبهات الأدرينيرجية في الاوعية الصغيرة. لان شوارد الصوديوم تزيد حساسية الاوعية للكاتيكولامينات

٥ -**تغيير الصيغة الدموية:** تسبب نقصانا في اللمفاويات، والوحيدات، والأسسات، والحمضات وذلك بإعادتهم الى النسيج اللمفي وتسبب زيادة في العدلات كما تثبط هجرة الكريات البيض **(نقص مقاومة الأخماج ولكن مفيدة في ابيضاض الدم)**

وعلى العكس من ذلك فهي تزيد من المستويات الدموية للهيموغلوبولين **والكريات الحمر والصفيحات والكريات البيض عديدة النوى (العدلات والخلايا البدينة mast cell).**

٦ -**تأثير مضاد للالتهاب ومثبط للمناعة:** تعتبر تأثيراتها المضادة للالتهاب والمثبطة للمناعة من أهم تأثيرات الستيروئيدات السكرية في الجسم، فهي تنقص من اللمفاويات الجوالة في الدم وتثبط قدرة الكريات البيض وخاصة اللمفاويات على الاستجابة للمستضدات (أي تثبط انتاج الاضداد)

كما تنقص انتاج الستوكينات من التائية (وهي منتجات للدفاع ضد الاجسام الغريبة) تنقص من انتاج وتحرر السيتوكينات الالتهابية مثل TNFα والانترلوكينات الالتهابية IL 1,2,3,4,5,6,8,13 وغيرها

ونثبط انتاج البالعات لانزيمات الليزوزيم وتثبيت غشاء البالعات والخلايا البدينة والأسسات وبالتالي تنقص من تحرر الهيستامين في الحالات التحسسية. أي ايقاف كامل خلايا الجهاز المناعي

كما يلعب التثبيط غير المباشر لإنزيم الفوسفو ليباز PLA2 وبالتالي تمنع اصطناع كل من البروستاغلاندينات والترومبوكسان والليكوتريين وتنقص من فعالية انزيمات السيكلواوكسجيناز COX-2 في الخلايا الالتهابية.

(هنا نستفاد منه بأمراض المناعة الذاتية)

٧- **تؤثر على المكونات الأخرى للجهاز الصماوي:** ان التثبيط الراجع لإنتاج الموجهة القشرية والناجم عن ارتفاع الستيروئيدات القشرية السكرية يسبب تثبيطا إضافيا لتركيب الستيروئيد القشري السكري بالإضافة لتثبيط انتاج هرمون الدرق ويحلل البروتين فلا ينمو الطفل ويقلل تحرر هرمون النمو

-الاستعمال المزمن يسبب تثبيط اصطناع كل منTSH, GH, LH

٨- **الجهاز العصبي:** تعديل مزاج وتحسين التحمل ولكن تتبع باكتئاب

٩-**ارتفاع ضغط الدم:** نتيجة الاحتباس الصودي المائي (كما يعزز عمل التقلصي للأوعية للأدرينالين النورأدرينالين نتيجة زيادة شوارد الصوديوم التي تزيد من حساسية الاوعية للأدرينالين النورأدرينالين)

يحبس صوديوم وماء ويطرح بوتاسيوم وبالتالي نقصان بوتاسيوم الدم

-ضرورية للترشيح الكبيبي الطبيعي

في حالات الصدمة التي هي انخفاض ضغط شديد (وخاصة الهيدروكورتيزون الذي يرفع الضغط ويحتبس صود ماء وقد تكون الصدمة انتانية (سببها عوامل النخر الورمي) او صدمة من الهيستامين (ينقص تركيزه الكورتيزون فيعالجها الكورتيزون)

- **العين: يزيد ضغط العين ويقلل الخلط المائي**

-تسبب الجرعات العالية منها زيادة افراز الحمض المعدي والببسين وإنقاص تكون المخاط وبالتالي تفاقم القرحات

--تسبب زيادة التعبير عن مستقبلات بيتا ٢

الاستعمالات العلاجية للستيروئيدات القشرية:

١- المعالجة المعيضة في القصور القشري الكظري الاولي (داء اديسون): ينجم هذا المرض عن خلل وظيفي في قشر الكظر وقد يسبب الموت ويعطى لعلاجه الهيدروكورتيزون وهو شبيه الهيدروكورتيزول **الطبيعي** (التعويض يكون بالطبيعي) ويعطى ثلثا الجرعة اليومية في الصباح والثلث بعد الظهر وذلك في محاولة للوصول للمستويات الطبيعية اليومية من الكورتيزول. ملاحظة: داء اديسون : addison's disease هو مرض يسمى بالقصور الكظري، تنتج فيه قشر الكظر كمية غير كافية من الستيروئيدات المعدنية والسكرية، وهو مرض نادر

٢- المعالجة المعيضة في القصور القشري الكظري الثانوي او الثالثي: وينجم هذا العوز عن نقص في **CRH(الوطاء)** أو **ACTH** (النخامى) ويستعمل الهيدروكورتيزون كذلك.

٣- المعالجة المعيضة لفرط تصنيع الكظر الخلقي: وهي مجموعة من الامراض ناجمة عن عيب انزيمي في تصنيع واحد أو أكثر من الهرمونات الستيروئيدية الكظرية. وقد تؤدي هذه الحالة الى الشعرانية عند الاناث بسبب فرط انتاج الاندروجينات الكظرية. وتتطلب معالجة هذه الحالة تناول ستيروئيدات قشرية كافية لاستعادة المستويات الهرمونية الطبيعية عند المريض بتثبيط CRH و ACRH وهذا ينقص الاندروجينات الكظرية.

٤- تشخيص متلازمة كوشينغ: cushing's syndrome اضطراب هرموني ناتج عن زيادة الكورتيزول في الدم، يحدث لعدة أسباب منها أورام الغدة النخامية(مرض) أو الأورام الكظرية (متلازمة). يستعمل اختبار تثبيط الديكساميتازون لتشخيص السبب حيث يثبط هذا القشراني السكري الصنعي إطلاق الكورتيزول عند المصابين بداء كوشينغ المعتمدة **على النخامى(ACTH)** ولكنه لا يثبط اطلاق القشرانيات السكرية من الأورام الكظرية.

٥- -تفريج الاعراض الالتهابية: تنقص القشرانيات السكرية وبشكل مثير الاعراض الالتهابية والتي تتضمن الاحمرار والتورم والحرارة ويكون تأثيرها نتيجة العديد من الافعال من بينها إعادة توزيع الكريات البيضاء الى قطاعات الجسم الأخرى فينقص بذلك من تركيزها الدموي. وتتضمن التأثيرات الاخرى زيادة العدلات وتناقص تركيز اللمفاويات والأساسات والايوزينات والوحيدات وتثبط قدرة البيض والبالعات في الاستجابة للانقسام الفتيلي. كما تنقص الهيستامين المطلق من الخلايا الاسسية والبدينة فتثبط تفعيل جملة الكينين ومنها التهاب الكولون التقرحي

٦- الأمراض الانتانية: فقط في الحالات الحرجة والأمراض الانتانية المهددة للحياة والتي تدعم بتغطية مضادة جرثومية ومنها التهاب السحايا جرثومي/ الحديبي، السل الدخني، تفاعلات الجذام الشديدة.

٧- معالجة التحسس: مثل الربو والتهاب الانف التحسسي والتفاعلات الارجية الدوائية والمصلية والناتجة عن نقل الدم وتطبق استنشاقا (بيكلوميتازون وتريامسينولون) مما ينقص التأثيرات الجهازية. (لان الكورتيزون يقلل من الهيستامين ومن كل الوسائط الالتهابية)

أمراض المناعة الذاتية والكولاجين، والذئبة الحمامية الجهازية، والتهاب الشرايين العقد، والمتلازمة الكلائية، والتهاب كبيبات الكلى، والتهاب المفصل الرثياني، والحمى الرثيانية، والتهاب المفصل النقرسي الحاد، وفقر الدم الخبيث، وقلة الصفيحات، وهن عضلي وبيل.

١٠-**زرع الكلى** وغيرها من أعضاء الجسم، وتطعيم الجلد. (كورتيزونات ذات تأثير على الالتهاب مثل بردينزولون)

١١-أمراض العين: التهاب الملتحمة التحسسي، والتهاب القزحية والجسم الهدبي، والتهاب القرنية، والتهاب العنبية، والتهاب العصب البصري.

١٢-**الخباثات**: الابيضاض اللمفاوي الحاد، وداء هودجكن، واللمفوما (الورم اللمفي). (ديكساميتازون لان كافة ادوية السرطان سمية والكورتيزون يقلل من هذه السمية كما تحدث هذه الادوية غثيان وإقياء يعاكسها الكورتيزون)

١٣-تعجيل نضج الرئة: تعد متلازمة الضائقة التنفسية مشكلة عند الخدج الرضع حيث ينظم الكورتيزول الجنيني نضج الرئة عند الجنين لذلك يعطى بيكلوميتازون (بيتاميتازون لأنه النوع الوحيد الذي لا يرتبط ببروتينات البلازما وانما يعبر المشيمة ويحسم نضج الرئتين) حقنا عضليا للام قبل ٤٨ ساعة من الولادة ويتبع بجرعة أخرى ٢٤ ساعة قبل الولادة.

١٤-أمراض الجلد: معظم التطبيق الموضعي يكون جلدي، وتتم الحاجة إلى الاستخدام الجهازي في حالة الفقاع الشائع، والتهاب الجلد التقشري، ومتلازمة ستيفن-جونسون(كانه حرق بماء مغلي يسببه اللاموتريجين) وغيره من الاضطرابات الشديدة.

١٥-الحالات العصبية: مثل الوذمة النخامية العائدة إلى السحايا الحدبي. والشلل الجرسي، والتهاب العصبونات. وذمات دماغية (على الرغم من ان غالبية الكورتيزون تسبب احتباس فهي تزيد الوذمة ولكن في الوذمة الدماغية يستخدم فقط ديكساميتازون وليس له أي تأثير احتباس صودي مائي وانما هو مضاد التهاب قوي ثانيا سبب الوذمة بحادث نتيجة اذية نسيجية التهابية ومن المنطقي استخدام بالديكساميتازون حصرا

الحركية الدوائية:

<u>الامتصاص</u>: يتم امتصاص كافة الستيروئيدات الطبيعية والصنعية عبر الطريق الفموي.

تحضر بأشكال فموية جاهزة للامتصاص الفموي، وبعضها يمكن ان يعطى حقن وريدي، حقن عضلي حقن ضمن المفصل وتحضر أيضا للتطبيق الموضعي الجلدي أو الانشاقي أو على شكل بخاخات أنفية

جميع الأشكال الموضعية (الجلدية والانشاقية) يمكن ان يحدث لها بعض الامتصاص الجهازي

<u>الاستقلاب</u>: ويخضع الهيدروكورتيزون لمرور استقلابي كبدي أولي قاسي وبالتالي يمتلك معدل فعالية فموي منخفض. بينما يكون التوافر الحيوي الفموي للستيروئيدات الصنعية عالٍ.

يرتبط ٩٠٪ من الهيدروكورتيزون إلى بروتينات البلازما وخاصة إلى غلوبولين (CBG; transcortin)

(corticoroid Binding Globoline) عالي الإلفة إلى الكورتيزون بنسبة ٨٥٪ ، كما يرتبط بشكل عالي إلى الألبومين بنسبة ١٠٪ وبالباقي اما حر او يرتبط ببروتينات بلازمية اخرى. والهدف من الشرح انا الكورتيزون عند ارتباطه بالغلوبولين وباقي ادوية الجسم ترتبط بالألبومين وهذا يفيد بانه لا يحدث منافسة على بروتينات البلازما مع الكورتيزون لان ناقله مختلف

يتم استقلاب الستيروئيدات بواسطة الأنزيمات الصغروية الكبدية ويتم طرح نواتج الاستقلاب في البول.

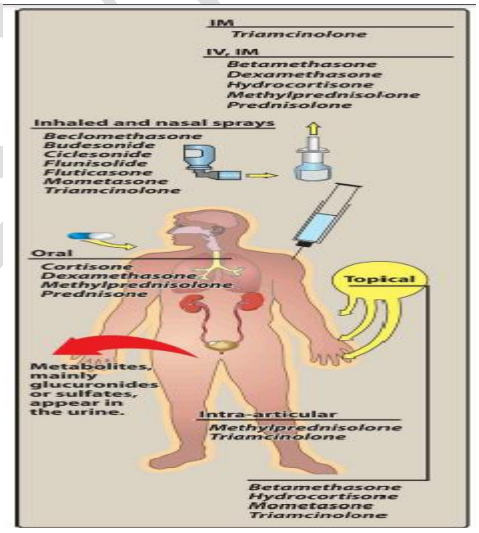
إن نصف العمر الحيوي للهيدروكورتيزون في البلازما هو ساعة ونصف. لكن يكون نصف عمر التأثيرات البيولوجية أطول بسبب العمل عبر المستقبلات **داخل الخلوية** وتنظيم تصنيع البروتينات وتستمر هذه التأثيرات بشكل كبير حتى بعد زوال الستيروئيد من البلازما.

وتكون الستيروئيدات الصنعية أكثر مقاومةً للاستقلاب وذات عمر تأثير أطول.

يحرض كل من الفينوباربيتون والفينوتئين استقلاب الهيدروكورتيزون، والبريدنيزولون، والديكساميتازون وذلك لإنقاص تأثيرها العلاجي.

-الأكثر امانا للحامل: البريدنيزون هو طليعة دواء يتحول في الكبد الى شكله الفعال بريدنيزولون وبما أن هذا التحول لا يحدث في كبد الجنين يعتبر البريدنيزون هو الكورتيزون الأكثر أمانا للحامل. وحتى أن أنزيمات المشيمة قادرة على إعادة تحويل البريدنيزولون الى بريدنيزون

-يسبب وقفها المفاجئ (الاعطاء لمدة أسبوعين تقريبا) تثبيط المحور الوطائي النخامي الكظري وبالتالي نقص تحرر الهرمونات الكظرية فجأة بعد ايقافها ، ومن أعراض سحبها الألم العضلي والمفصلي، حمى، غثيان وإقياء، صداع، هبوط ضغط لذلك من الضروري ايقافها بالتدريج



الأفراد المميزة:

١-الهيدروكورتيزون (الكورتيزول): يمتلك بالإضافة إلى فعاليته القشرانية السكرية فعالية قشرانية معدنية مميزة مع تأثيرات سريعة وقصيرة المدى.

٢- البريدنيزون: أقوى من الهيدروكورتيزون بأربع مرات وأكثر انتقائية في القشرانيات السكرية ولكن الاحتباس البولي يحدث ضمن الجرعات المرتفعة، كما يمتلك فترة تأثير متوسطة وبالتالي فهو يحدث تثبيط أقل لمحور

نخامة –كظر عند إعطاءه بجرعة صباحية مفردة، ويستخدم في معالجة الحساسية، والالتهاب، وأمراض المناعة الذاتية وفي الأمراض الخبيثة.

٣- الميتيل بريدنيزولون: أكثر فعالية وانتقائية من البريدنيزولون، بالإضافة لذلك فقد تم تجريب الجرعات المرتفعة من الميتيل بريدنيزولون والبالغة (١غ تسريب وريدي كل ٦-٨ أسابيع) لمعالجة التهاب المفاصل الروماتويدي المعند، وفي حالة زرع الكلى، والفقاع.

٤- الترياميسينولون: أكثر فعالية من البريدنيزولون ولكنه يعتبر من القشرانيات السكرية عالية الانتقائية.

٥- الديكساميتازون: قشراني سكري عالي الفعالية والانتقائية. طويل التأثير ويسبب تثبيط واضح لمحور النخامة-الكظر، ولكنه لا يسبب مشكلة واضحة في الاحتباس البولي وارتفاع ضغط الدم.

يستخدم في حالات الالتهاب والحساسية، الصدمة، والوذمة الدماغية.

٦- البيتاميتازون: مشابه للديكساميتازون وكلاهما يفضل لمعالجة الوذمة الدماغية وفي الحالات الأخرى التي يجب تجنب احتباس السوائل فيها.

٧- الديفلازاكورت: هو قشراني سكري عالي الانتقائية، وأقل فعالية بقليل من البريدنيزولون، وبالتالي يحدث تأثيرات جانبية أقل.

	مدة التأثير	التأثير المضاد للالتهاب	التأثير الحابس للبول والماء
هيدروكورتيزون(كورتيزول) طبيعي	قصير ١٢ ساعة	١	١
كورتيزون (مستقلب من الكورتيزول) طبيعي	قصير ١٢ ساعة	٠.٨	٠.٨
نتيجة الحاجة للتأثيرات المضادة للالتهاب وعدم الحاجة للتأثيرات الحابسة للملح والماء لذلك تم البحث عن الصناعي (التي تكون تأثيرها المضاد للالتهاب اعلا من الحابس للسوائل			
بريدنيزولون (بريدنيزون)	قصير ١٢ ساعة	٤	٠.٣
ميثيل بريدنيزولون	قصير ١٢ ساعة	٥	٠.١
ترياميسنولون (ولكن للأسف سميته عالية لذلك تم التوجه للباراميتازون)	متوسط ٢٤ ساعة	٥	٠
باراميتازون	متوسط ٢٤ ساعة	١٠	٠
ديسكاميتازون	طويل ٤٨ ساعة	٣٠	٠
بيتاميتازون	طويل ٤٨ ساعة	٣٠	٠

بينما

الالدسترون		١٠	٥٠٠

فلوديكورتيزون		١٠	٢٥٠

Table 14.3: Relative activity of systemic corticosteroids

		Compound	*Gluco*	*Mineralo*	*Equiv. dose (antiinflammatory)*
GLUCOCORTICOIDS	Short acting, (Biological t½ < 12 hr)	1. Hydrocortisone (cortisol)	1	1	20 mg
	Intermediate acting, (Biological t½ 12–36 hr)	2. Prednisolone	4	0.8	5 mg
		3. Methyl-prednisolone	5	0.5	4 mg
		4. Triamcinolone	5	0	4 mg
	Long acting, (Biological t½ > 36 hr)	5. Dexamethasone	25	0	0.75 mg
		6. Betamethasone	25	0	0.75 mg
		7. Deflazacort	~4	0	6 mg
MINERALO-CORTICOIDS					*Equiv. salt retaining dose*
		8. Desoxycortico-sterone acetate (DOCA)	0	100	2.5 mg (sublingual)
		9. Fludrocortisone	10	150	0.2 mg
		10. Aldosterone	0.3	3,000	not used clinically

حالات سريرية:

مريض تم قبوله في الإسعاف ويعاني من صدمة:

الصدمة هبوط ضغط شديد نعطي كورتيزون يحدث احتباس صودي مائي عالي لمعاكسة الصدمة وقصير مدة الفعالية وهذا يعني سريع بدء التأثير (استخدمنا بالأدوية ١ نورأدرينالين وميتارامينول ودوبامين لعلاج الصدمة)

طفل يعني من التهاب مفاصل رثياني أي التهاب عالي وبالتالي اما باراميتازون او ديكساميتازون او بيتا ميتازون

التأثيرات الجانبية: وهي امتداد لتأثيرها العلاجي والذي يصبح سائداً أو مسيطراً مع فترة المعالجة الطويلة ومحدد لاستخدام الستيروئيدات في الأمراض المزمنة.

أ- القشرانيات المعدنية: احتباس صودي مائي، وذمة، قلاء بنقص بوتاسيوم الدم، وارتفاع ضغط الدم.

ب- القشرانيات السكرية:

١- متلازمة كوشينغ: والمشخصة بوجه دائري، وفم نحيف، وحدبة فوق الترقوة، وبدانة فوق الجذع مع أطراف نحيفة. في حالة استخدام كورتيزون لمدة تتجاوز اسبوعين

٢- جلد هش: خطوط أرجوانية- تكدمات سهلة، وكثرة الشعر، والضمور الجلدي يحدث فقط في حالات الاستخدام الموضعي. (لأنه يهدم الكولاجين تحت الجلد والذي هو بروتين يحطمه الكورتيزون)

٣- فرط سكر الدم، وهو مضاد استطباب لمرضى السكري.

٤- ضعف عضلي، واعتلال عضلي يحدثان أحياناً.

٥- التعرض للإنتانات، انتانات انتهازية مع عضويات قليلة الفعالية.

٦- تأخر التئام الجروح.

-زيادة الشهية

٧- قرحة معدية. نتيجة تثبيط البروستاغلاندينات المفيدة

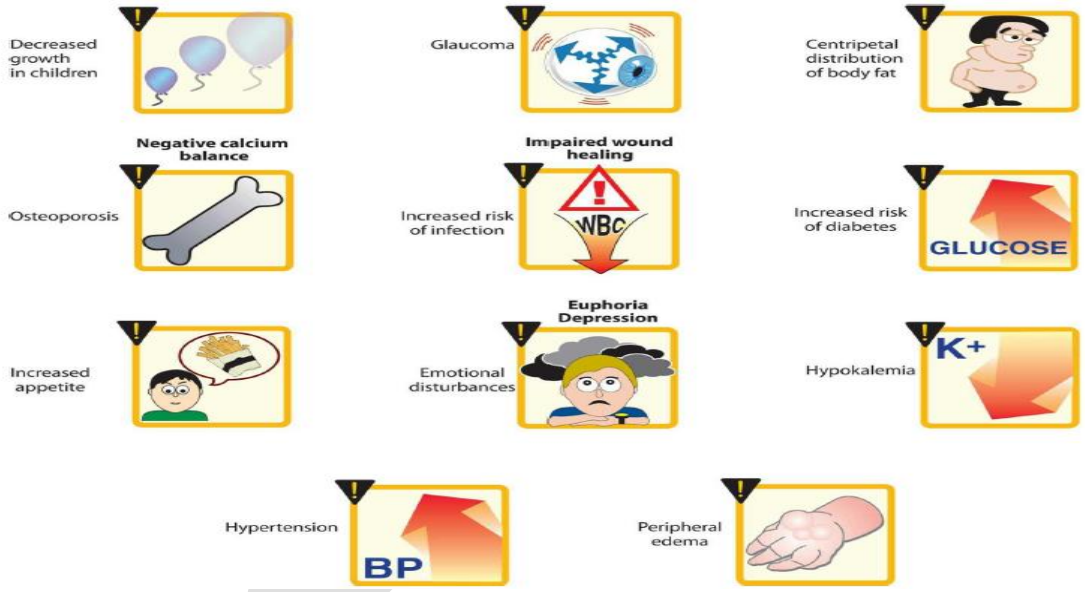
٨-هشاشة عظمية: وخاصة الفقرات الرقبية وغيرها من العظام الاسفنجية. وذلك بسبب قدرة القشرانيات السكرية على تثبيط امتصاص الكالسيوم من الأمعاء وتثبيط التشكل العظمي وتثبيط تركيب الهرمون الجنسي. لذلك ينصح المرضى بتناول الكالسيوم وفيتامين د.

٩- تأخر النمو عند الأطفال وذلك حتى بالجرعات المنخفضة إن تم إعطائها لفترات طويلة.

١٠- تشوهات جنينية، فممكن مشاهدة فلح حنكي، وتشوهات أخرى لدى الحيوانات، ولكن لم يتم مقابلتها في النساء الحوامل. وذلك في شهور الحمل الأولى ولمدة طويلة

١١- اضطرابات نفسية.

١٢- تثبيط محور الوطاء- النخامة- الكظر (HPA) والذي يعتمد على كل من الجرعة وطول فترة المعالجة. ومع الزمن يساهم كل من ضمور قشر الكظر وسد الستيروئيدات الخارجية في إحداث متلازمة السحب وإعادة تفعيل المرض، والتعرض للشدة فإن هؤلاء المرضى ممكن أن يخضعوا لقصور كظري حاد.



ويجب أن يخضع أي مريض ممكن أن يتلقى > ٢٠-٢٥ ملغ/يوم من الهيدروكورتيزون أو كميات مماثلة لمدة أطول من ٢-٣ أسابيع (٢١ يوم يعتبر طويل للكورتيزول) لبرنامج سحب تدريجي للجرعة. وقد يحتاج هؤلاء المرضى للحماية بالستيروئيدات إن تم تطور حالة الشدة لسنة بعد السحب.

وإن تم تطور المريض لحالة انتانية فيجب إيقاف الستيروئيدات على الرغم من إمكانية إضعافها لمناعة المريض. وأكثر من ذلك فمن الممكن زيادة الجرعة لتثبيط الحالة الانتانية.

الاجراءات التي تقلل من تثبيط محور وطاء- نخامة- كظر HPA هي:

١- استخدام الستيروئيدات قليلة فترة التأثير (الهيدروكورتيزون، البريدنيزولون) وذلك ضمن أدنى جرعة.

٢- استخدام الستيروئيدات لأقصر مدة زمنية ممكنة.

٣- إعطاء الجرعة بنفس الوقت يومياً في الصباح. ليتلاءم مع الدورة الطبيعية للجسم

٤- التحويل لعلاج بديل إن أمكن ذلك.

٥- إن كان من المناسب فيمكن استخدام مستحضرات موضعية (على الأدمة، استنشاق، عينية، شدقية، شرجية، داخل الزليلي).

موانع الاستعمال: تتفاقم الأمراض التالية بتأثير الكورتيكوستيروئيدات. ولكن عند استخدام الستيروئيدات كمنقذ للحياة فكافة هذه الأمراض تعتبر موانع استعمال نسبية وهي:

١- القرحة المعدية.

٢- داء السكري.

٣- ارتفاع الضغط.

٤- الانتانات الفيروسية والفطرية (لان الاستجابة المناعية تتواسط خلايا بيتا والكورتيزون يقلل من هذه الخلايا)

٥- السل والانتانات الأخرى.

٦- هشاشية عظام.

٧- التهاب قرنية هربس بسيط.

٨- ذهان.

٩- الصرع.

١٠- قصور قلب احتقاني.

١١- فشل كلوي.

مثبطات اصطناع الستيروئيدات الكظرية:

Ketoconazole, Metyrapone, aminoglutethemide

جميعها يمكن أن تستعمل في متلازمة كوشينغ

Metyrapone: يستعمل في اختبارات وظيفة الكظر ويمكن استعماله لعلاج النساء الحوامل المصابات بداء كوشينغ. يؤثر الميتيرابون في اصطناع الستيروئيدات القشرية فهو يحصر الخطة النهائية من تركيب القشرانيات السكرية.

Aminoglutethimide: يثبط تحول بريغنينولون الى الكورتيزول وبذلك ينقص انتاج الستيروئيدات ذات الفعالية الهرمونية ويستخدم لعلاج سرطان الثدي حيث ينقص او يتخلص من انتاج الاندروجين والاستروجين. يستعمل مشاركة مع الديكساميتازون

قد يفيد في خباثات قشر الكظر لإنقاص افراز الستيروئيدات كما انه يثبط الاروماتاز.

Ketoconazole يعتبر الكيتوكونازول مضاد فطري ويثبط تركيب الهرمونات الستيروئيدية التناسلية والكظرية ويستعمل لعلاج المرضى المصابين بداء كوشينغ.

تريلوستانtrilostane: يثبط انزيم ٣ هيدروكسي ستيروئيد ديهيدروجيناز وبالتالي تثبط تركيب الالدسترون والكورتيزول والهرمونات التناسلية.

حاصرات مستقبلات الستيروئيدات الكظرية:

Spironolactoneحاصر الدوستيرون وينافس على المستقبل الستيرويدي القشري المعدني فيثبط عود امتصاص الصوديوم في الكلية ولكن من الممكن ان يعاكس تركيب الالدسترون والتستوستيرون ويعد فعالا ضد الألدوستيرونية ويفيد في معالجة الشعرانية لدى النساء ربما بسبب تداخله مع المستقبلات الأندروجينية داخل الاشعار

Mifepristoneبجرعته العالية حاصر مستقبلات الستيروئيدات السكرية وأيضا حاصر لمستقبلات البروجستيرون. وتفككه السريع عن المستقبل يسبب تبادل مواقع خاطئ في النواة واستعماله حاليا محصور في معالجة المصابين بمتلازمة ACTH الغير قابلة للجراحة.

Epleronone: يرتبط مع المستقبل القشراني المعدني ويعاكس الالدسترون وبالتالي يمنع التثدي وهو الأثر الجانبي للسبيرانولاكتون وتمت الموافقة على استخدامه كخافض لضغط الدم.

الهرمونات الجنسية، مانعات الحمل، والأدوية المؤثرة على الرحم

يتم انتاج الهرمونات الجنسية من الغدد التناسلية.

هرمونات المبيض: يعتبر المبيض المصدر الرئيسي للهرمونات الجنسية عند النساء خلال سن النشاط الجنسي.. هناك تنظيم ملائم بين FSH, LH من النخامى و GNRH من الوطاء... فتتألف كل دورة طمثية من تتابع أحداث:

يفرز الجريب الناضج في المبيض كميات متزايدة من الاستروجين ويحرر بيضة، ويتحول هذا الجريب تحت تأثير افراز البروجسترون الى الجسم الأصفر، إذا لم يتم تلقيح البيضة والتعشيش سيتم تقويض الجسم الأصفر وتتساقط بطانة الرحم) التي تكون متكاثرة تحت التأثير التنبيهي للأستروجين والبروجسترون (كجزء من الدورة الشهرية.. وتكرر هذه الدورة.

يتم تصنيع البروجسترون من طبقة خلايا الجريب الخارجية التي تصنع ايضا الاندروجين الذي ينتشر لداخل الخلايا الداخلية للبويضة وتحت تأثير انزيم الأروماتاز ليتحول لاستروجين.

الإستروجينات: من المبيض وقشر الكظر والانسجة الشحمية وبعد سن الياس يفرز من قشر الكظر والشحمية

الاستراديول Estradiol ويعتبر الاستراديول، الأستروجين الرئيسي الذي يفرزه المبيض في سن النشاط التناسلي. يتم تصنيعه بدءاً من الكولسترول في جريب دوغراف والجسيم الأصفر والمشيمة الذي يصنع التستسترون وبتاثير انزيم الاروماتاز يعطي الاستراديول.

الاسترون estrone: يتأكسد الاستراديول في الكبد إلى استرون وله ثلث فعالية الاستروجين وهو الاستروجين الدوراني الرئيسي بعد سن اليأس.

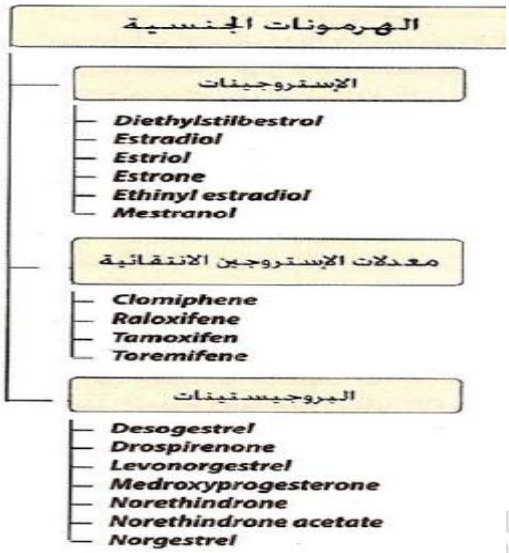
استريول estriol: يخضع الاسترون للهدركسلة ليشكل استريول. وهو مستقلب اخر للاستراديول واقل فعالية كبيرة منه ويتواجد بكميات كبيرة خلال الحمل لأنه الاستروجين الرئيسي الذي تنتجه المشيمة.

وتتواجد هذه المركبات الثلاثة في الدم، ولكن الاستراديول هو الأقوى.

تكون الاستروجينات الطبيعية غير فعالة فموياً، وقصيرة مدة التأثير بسبب سرعة الاستقلاب في الكبد. أما الاستروجينات الاصطناعية فهي:

الستيرويدات (الايتينيل استراديول Ethinylestradiol ، ميسترانول Mestranol ، تيبولان Tibolone).

اللاستيرويدات: الدي ايتيل ستلبيسترول Diethylstilbestrol (ستيلبسترول stilbestrol): هيكسي سترول Hexestrol ، دينيسترول Dienestrol .

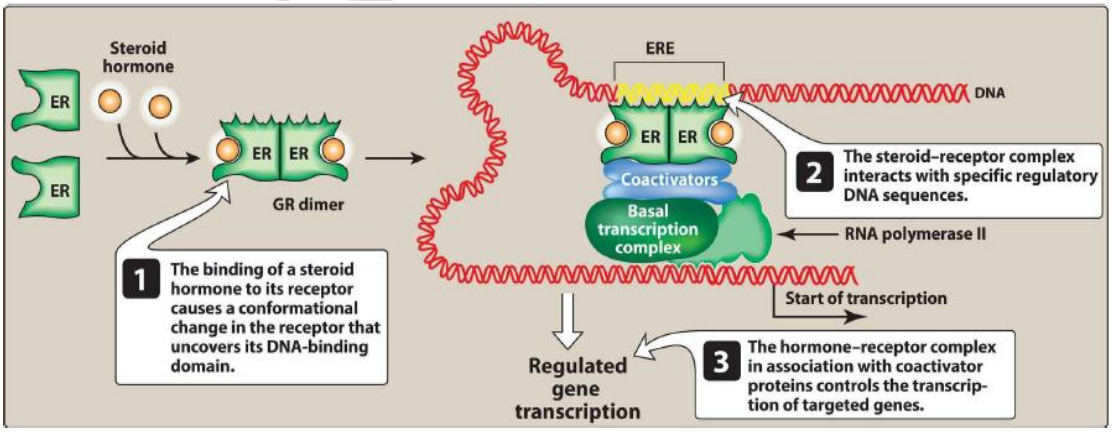


آلية العمل: بعد انفكاكها من مقرات الارتباط على الغلوبولين او الالبومين الرابط للهرمون الجنسي في البلازما. تنتشر الهرمونات الجنسية عبر غشاء الخلية وترتبط بألفة عالية مع بروتينات المستقبل الأستروجيني النووية خاصة (ERs) في الخلايا الهدف وتنظيم تصنيع البروتينات. وتصمم مستقبلات الاستروجين نموذجين للمستقبل (ERs) نموذج المستقبل الفا ERα و نموذج المستقبل بيتا ERβ.

مستقبل الفا هو مستقبل الاستروجين الكلاسيكي ويحتوي نهاية تعزز الانتساخ وبيتا شبيه بالفا ولكنه يحتوي منطقة كابحة للنسخ وبذلك يختلف الفا وبتا بخصائص الانتساخ وبألفة الاستروجين لكلا المستقبلين

يتفاعل مركب ستيروئيد –مستقبل المفعل مع الكروماتين النووي ليبدأ بتركيب RNA نوعي للهرمون وبالتالي تركيب بروتينات نوعية تتواسط العديد من الوظائف الفيزيولوجية.

وممكن ان يفعل مستقبل على الغشاء او داخل البلازما فتعطي تاثيرات سريعة ولكنها غير أساسية او غير مهمة.



وظائف الاستروجينات:

*١ –**الأعضاء الجنسية:** يبدي الاستروجين تغيرات البلوغ الجنسية لدى الأنثى فهي مسؤولة عن تكاثر بطانة الرحم في الطور السابق للإباضة، ونمو غدد هذه البطانة التي تستعمل لتغذية البيضة المنغرسة في البطانة،*

وتعزز زيادة عدد الخلايا الظهارية المهدبة المبطنة للبوقين وتعزز فعاليتها لتساعد في دفع البيضة نحو الرحم وهو يتناغم فقط مع الاستروجينات التي ينتجها البروجسترون لإحداث التغيرات الإفرازية.

يزيد هرمون الاستروجين تواتر تقلصات البوق والرحم، والحث على إفراز مائي- قلوي من عنق الرحم تكون مناسبة لمرور النطاف.

كما أنها تزيد حساسية الرحم إلى الأوكسيتوسين. ويكون نقص الاستروجين مسؤولاً عن تغيرات الضمور التناسلي لدى الأنثى والتي تحدث بعد انقطاع الطمث (سن اليأس).

*٢-**المظاهر الأنثوية الثانوية(أي متواجدة لدى الجنسين):** تعزز نمو الأثداء ونمو جملة قنوية فيها وتوضع الدهون فيها، ولكن اكمال عملية تحويل الأثداء الى أعضاء منتجة للحليب يعتمد على البروجستيرون والبرولاكتين*

*٣-**التأثيرات الاستقلابية:** الاستروجين هرمون ابتنائي، مشابه ولكنه أضعف من التستوستيرون. ويعمل على:*

- الحفاظ على كتلة العظام ويتم ذلك أولاً عن طريق تأخير الارتشاف العظمي (من خلال تحريض استماتة ناقضات العظمosteoclasts)، وتعزيز توازن الكالسيوم الإيجابي.

*- الجرعات **الكبيرة فقط** من الاستروجين والبروجستيرون تضعف تحمل الغلوكوز.*

-تزيد انتاج الكبد لبعض البروتينات مثل الغلوبولينات الرابطة للكورتيكوستيروئيدات CBG ، والرابطة لهرمون الدرق TBG ، والرابطة للهرمونات الجنسية

-يخفض الاستروجين من مستويات LDL الكولسترول المنخفض الكثافة، بينما يرفع تركيز كل من HDL الكولسترول مرتفع الكثافة، والغليسيريدات الثلاثية. وارتفاع نسبة LDL/ HDL مسؤولة عن ندرة الإصابة بالتصلب الشرياني في النساء قبل انقطاع الطمث (سن اليأس).

-وتزيد من مستويات بعض عوامل التخثر وتقلل مستويات الانتي ترومبين(تعزز التخثر) وهي تزيد تكون الحصى في الصفراء.

-ترفع ضغط الدم فهي تعزز احتباس الصوديوم والماء (وذمة) وتزيد مستويات الانجيوتنسينوجين

الاستعمالات السريرية:

1-قصور الأقناد الأولي: تحاكي المعالجة بالأستروجين نمط الاغراز الدوري الطبيعي وتشارك عادة مع البروجسترون لتستعمل كبديل لتنبيه تطور الصفات الجنسية الثانوية عند الاناث المصابات بقصور غدد تناسلية

2-المعاوضة الهرمونية بعد الاياسpostmenopausal hormone replacement therapy

للتخفيف من أعراض سن اليأس، كالاضطرابات الوعائية الحركية (الهبات الساخنة سببها نقص الاستروجين) والضمور المهبلي والخفقان، والتغيرات في المزاج (سببها نقص الاستروجين) والأعراض الأخرى. تحسن المعالجة بـ HRT من القدرة العامة البدنية والعقلية والجنسية. ويتم توقيف التغييرات التناسلية الطفيفة. كما تتم الراحة وبشكل فعال من الأعراض الفرجية والبولية.

وتعمل المعالجة HRT باستعادة توازن الكالسيوم، وكذلك منع فقدان العظام أو هشاشيتها.

يمكن استعمال الأستروجينات لوحدها أو بالمشاركة مع البروجستيرون ... يفضل أن تعطى النساء اللاتي استئصل الرحم لديهن أسترجينات لوحدها (لان البروجسترون يعاكس الاستروجين في تأثيره على الشحوم)، أما

اللاتي لديهن رحم فيجب مشاركة البروجسترونات مع الأستروجينات للوقاية من تكاثر البطانة الرحمية وسرطان البطانة الرحمية

أما الجرعة المستخدمة من الاستروجين في (HRT) هي أقل بكثير من تلك المستخدمة في حالة منع الحمل وبالتالي تأثيرات جانبية أقل. ويكون الاستروجين فعالاً جداً في تثبيط متلازمة انقطاع الطمث.

غير أنه يجب مقارنة فوائد HRT مع مخاطرها (الاستعداد لبطانة الرحم/ سرطان الثدي، وحصى في المرارة، والجلطات الوريدية، تدهور الصداع النصفي، إلخ) لدى النساء. أما الآثار الأخرى للأستروجين هي شيخوخة المهبل، وسوء وظيفة الرحم النزفية (كمساعد للبروجستين)، سرطان البروستات المتقدم، وكعلاج بديل لتأخر سن البلوغ في الفتيات.

3-منع الحمل:contraception تعطى بالمشاركة مع البروجستينات لمنع حدوث الاباضة، تعطى فمويا، تحت الجلد، أو حتى بالطريق المهبلي

4-الوقاية من تخلخل العظم: تنقص من ارتشاف العظم بدون التأثير على بانيات العظم، وتنقص من تواتر كسر الورك...ولكن تبقى أدوية البيسفوسفونات ALENDRONATE هي المفضلة للوقاية.

الحرائك الدوائية: يمتص الاستروجين بشكل جيد فموياً وتحت الجلد، ولكن الاستروجين الطبيعي يكون غير فعال فموياً بسبب استقلابه السريع في الكبد. لذلك يعطى تحت الجلد (Estradiol–TTS)، او بشكل لصاقات على الجلد ويبقى فعالاً لمدة ٣–٤ أيام. *يتم حقن أسترات الاستراديول عضلياً ويمتص ببطء ويبدي تأثيراً طويلاً.*

يتم استقلاب الإيتينيل استراديول Ethinylestradiol ببطء شديد. وهو أكثر فعالية وتأثيراً عند إعطاءه فموياً.

مضاهئات الاستروجين التركيبية: تمتص هذه المركبات مثل الايتيل استراديول والميسترانول على نحو جيد فمويا او عبر الجلد او عبر الاغشية المخاطية وتختزن في النسيج الشحمي لأنها ذوابة بالدسم وتتحرر ببطء منه وبالتالي تمتلك الأستروجينات التركيبية فعلا اطول وفاعلية اعلا مقارنة مع الأستروجينات الطبيعية.

الاستقلاب: تنتقل الاستروجينات في الدم مرتبطة مع ألبومين المصل او الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية وتوافرها الحيوي منخفض نتيجة الاستقلاب الكبدي الاولي لذلك تعطى على شكل لصاقات او حقنا او مهبليا

يتم تحويل استراديول إلى إيسترن والعكس بالعكس في الكبد. يشتق استريول من إيسترن. وتترافق هذه المركبات الثلاثة مع حمض الغلوكورونيك والسلفات، وهي تطرح في البول والصفراء. ويحدث دوران داخل كبدي ذو قيمة

بسبب نزع اقترانها في الأمعاء بتأثير الفلورا المعوية وإعادة امتصاصها ويطول من مدة تأثيرها وهكذا ليكون مدة تأثيرها ٢٠ ساعة لذلك لا تشارك مع الصادات الحيوية الذي يقتل الفلورا المعوية، ويحدث التصريف الأقصى لها في البول.

الآثار السلبية:

١- ممكن أن يزيد الاستروجين في النساء بعد سن إلياس، من خطر سرطان بطانة الرحم. (ويحجب البروجستين خطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم إن تم إعطائها باستمرار).

٢- زيادة تواتر الإصابة بسرطان الثدي يشكل خطراً مع الجرعات العالية.

٣- تضاعف المعالجة الطويلة الأجل بالأستروجين من تواتر الإصابة بحصى في المرارة.

٤- نزف رحمي بعد الضهي

٥- يزيد الاستروجين معدل الإصابة بمُتَلازِمَةٌ انْصِمامِيَّةٌ خُثارِيَّة.

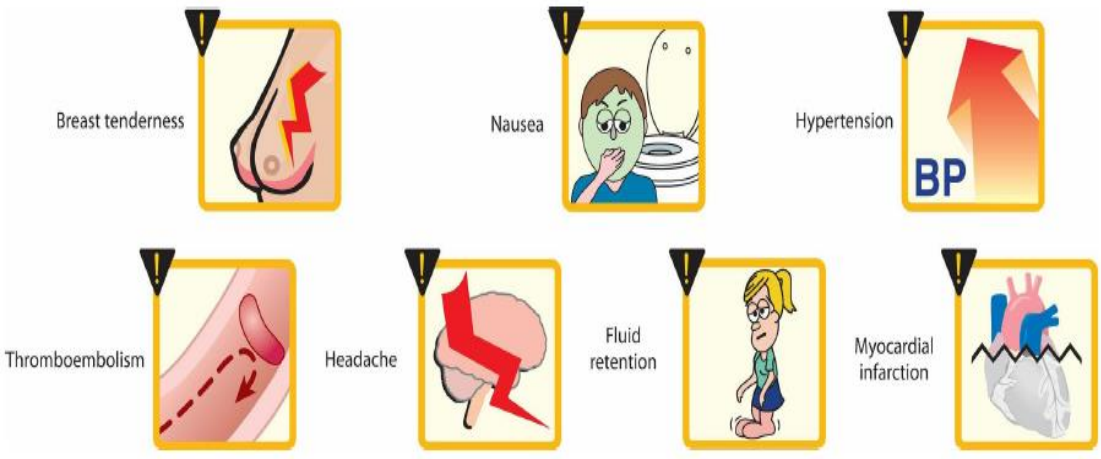
٦- احتشاء عضلة القلب

٧- يزداد كل من الصداع النصفي والتهاب بطانة الرحم سوءً بالأستروجين.

٨- **الغثيان والقيء شائع جدا**

٩- قمع الرغبة الجنسية، وتثدي، وتأنيث عندما تعطى للذكور.

١٠- انصهار المشاشة العظمية وتوقيف النمو عندما يعطي للأطفال.



اولا: معدلات مستقبلات الاستروجين الانتقائية: Selective estrogen receptor modulators (SERMs)

وهي مركبات تتداخل مع مستقبلات الاستروجين وتعطي تأثيرات مختلفة على نسج مختلفة(المهم العظم إيجابي والثدي سلبي والرحم إيجابي بتراكيز قليلة)

١-سيترات التاموكسيفين (Tamoxifen citrate): الدواء الأول من **SERMs**

الية التأثير: كمناهض أستروجيني قوي في خلايا الثدي السرطانية، وفي الأوعية الدموية، وفي بعض المواقع المحيطية.

الاستعمال: لذا يمكن استعماله في علاج سرطان الثدي المعتمد على الاستروجين، وأيضا للوقاية لمن لديهن خطورة عالية للإصابة بالسرطان،

ولكنه يعمل كمنبه جزئي لمستقبلات الاستروجين في الرحم، والعظام (محسن للكتلة العظمية)، والكبد، والغدة النخامية. ولذا فقد يحرض حدوث سرطان في بطانة الرحم (لذا لا يعطى لأكثر من ٥ سنوات لمن يستطعن تحمله)

وبشكل مشابه للاستروجين فهي تزيد من خطر الصمة الوريدية العميقة بمعدل ٢-٣ مرات.

الاستخدام: تاموكسيفين هو الخيار العلاجي الهرموني الأول لسرطان الثدي لدى النساء قبل وبعد سن إلياس. والوقاية الأولية من الإصابة لدى المرأة المعرضة لخطر الإصابة.

ومن التأثيرات الايجابية الأخرى للتاموكسيفين هو التأثير المحسن للكتلة العظمية والذي يعزى لتثبيطه الارتشاف العظمي، وفي مجال الليبيدات (حيث أنه يخفض مخاطر مرض الشرايين الإكليلية).

آثارها الجانبية: الهبات الساخنة، توهج، إقياء، ونزف مهبلي، وعدم انتظام الحيض، صمات خثارية(منبه لمستقبلات الاستروجين في الدم). ولكن من الممكن زيادة ثخن البطانة الرحمية وخطر سرطان بطانة الرحم يزداد بمعدل ٢-٣ مرات.

بينما تبدي ناهضات الاستروجين الضعيفة تأثيراً محفزاً لتكاثر بطانة الرحم، وخفض مستويات Gn والبرولاكتين في النساء بعد سن إلياس.

٢-الرالوكسيفين (Raloxifene): الجيل الثاني من SERMs

الية التأثير: منبه أستروجيني جزئي في الجهاز القلبي الوعائي وفي العظم (لذا فهو يسبب زيادة في كثافة الكتلة العظمية وإنقاص ارتشاف العظم)

الاستعمال: ويعتبر الرالوكسيفين بديلاً فعالاً للHRT في الوقاية ومعالجة هشاشة العظام لدى النساء بعد سن اليأس. **وهو مناهض** في بطانة الرحم (لا يحرض تكاثر بطانة الرحم، وبالتالي لا زيادة في خطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم.) ومناهض في الثدي (تنقص أيضاً من خطر سرطان الثدي).

ينقص مستويات كل من الكوليسترول الكلي وLDL ولا يؤثر على HDL أو الشحوم الثلاثية

الاثار الجانبية: التوهجات الساخنة (نتيجة نقص الاستروجين في الوطاء)، وعرج في القدم هي آثار جانبية متوسطة. أما الاعتبار الأكثر أهمية فهي تضاعف خطر الصمة الوريدية العميقة والانسداد الرئوي بمقدار ٣ أضعاف. ويجب تجنب استخدامه لدى الحوامل

ينقص من زمن الترومبين لذا يجب مراقبة زمن البروترومبين

الحرائك الدوائية: يمتص عن طريق الفم ويقترن بالغلكورونيد بسرعة عبر الاستقلاب بالمرور الاولي ويرتبط أكثر من ٩٥٪ منه ببروتينات البلازما والاطراح عبر الصفراء.

٣-توريميفين: مركب SERMs مشابه للتاموكسيفين ويستخدم لعلاج سرطان الثدي الانتقالي عند النساء بعد سن اليأس

ثانيا حاصرات مستقبلات الاستروجين:

١-كلوميفين السترات clomiphene:

الية التأثير: وهي تعمل **كمقلد جزئي أستروجيني** نقي في جميع الأنسجة البشرية (سواء رحم او ثدي او اوعية الخ).

ولكنه يحجب المستقبلات الاستروجينية في الوطاء والنخامى وبالتالي لا تتحسس لوجود الاستروجين الذي لن يحرض نغذية راجع سلبي وذلك يزيد من تحريض إفراز Gn لدى النساء (عن طريق حجب مستقبلات الاستروجين في الوطاء، وبالتالي يلغي التلقيم الراجع السلبي للأستروجينات على الوطاء بتثبيط التغذية الراجعة للغدة النخامية.)

وكاستجابة لذلك يزيد تحرر GnRH من الوطاء وموجهات القند من النخامى وهذا يحرض الاباضة.

الاستعمال: معالجة العقم الناتج عن فشل الإباضة. في حالات انقطاع الحيض أو الدورات اللا إباضية. تكيس المبايض، الحمل المتعدد، ولا يفيد لدى النساء اللاتي لديهن قصور نحامى او قصور مبيض

– وفي حال قلة الحيوانات المنوية: يزيد الكلوميفين Clomiphene من إفراز Gn في الرجال كما يعزز تكوين النطاف، وإفراز التستوستيرون. يمكن استخدامه في حالات العقم عند الذكور.

الأثار الجانبية: تضخم المبيض، حمول متعددة الأجنة، هبات ساخنة نتيجة حجب الاستروجين في الوطاء، اضطرابات في الرؤية ومن الممكن تعديل بطانة الرحم ومخاطية عنق الرحم.

٢-الفولفيسترانت (Fulvestrant): وهو دواء جديد يدعى (مناهض الاستروجين النقي في جميع انسجة الجسم) أو مثبط انتقائي لمستقبلات الإستروجين (SERD)، تستخدم للمعالجة الملطفة أو المسكنة لسرطان الثدي النقيلي الإيجابي ER لدى النساء بعد سن إلياس او كخيار ثاني (نتيجة اثار جانبية للتاموكسيفين والرالوكسيفين الذين يسببان جلطات كاثر جانبي.

ثالثا-مثبطات الأروماتاز: الأروماتاز (وهي تقديم لرابطة مضاعفة) من حلقة 'A' للتستوستيرون لإنتاج الاستراديول. ويؤدي بالتالي تثبيط أنزيم الأروماتاز لإيقاف إنتاج الاستروجين في الجسم ومنها

الليتروزول Letrozole ، الأناستروزول Anastrozole (مركبين لا ستيروئيديين)

الحرائك: وكافة هذه المركبات فعالة فموياً. تستقلب كبديا وتطرح المستقلبات مع الدواء الاصلي في البول

الاستعمال: علاج سرطان الثدي لأنها تسبب نفاذ الاستروجين من خلايا الثدي السرطانية موقفة بذلك تكاثرها. وفي الهند تم إثبات فعالية الليتروزول لمعالجة العقم عند النساء بتحريضها للإباضة.

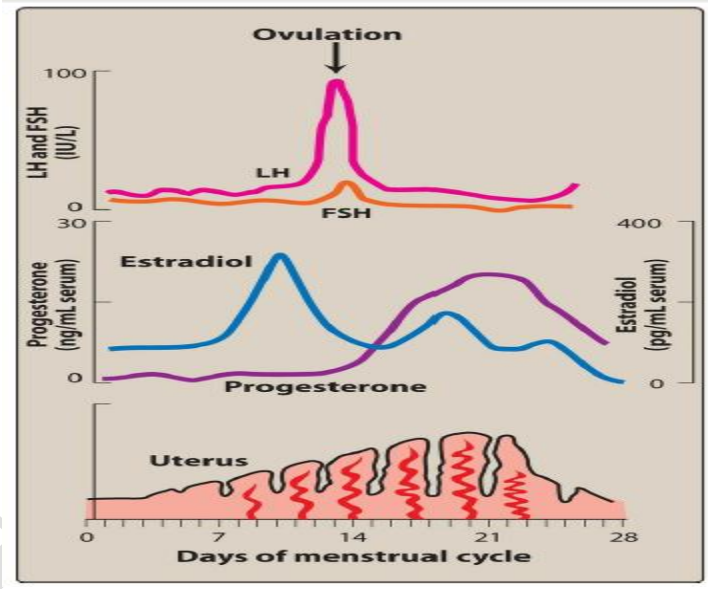
الاكسيميستان Exemestane (مركب ستيروئيدي). مثبط غير عكوس لانزيم الاروماتاز وفعالة فموياً

الاثار الجانبية: التوهج، والدوخة، وسوء الهضم dyspepsia، وتسرع الضياع العظمي، وألم المفاصل هي الآثار الجانبية المهمة.

البروجستين (PROGESTINS):

تعريف: البروجسترون وهو ستيروئيد يتألف من ٢١ كربون، وهو بروجستين طبيعي. ويتم إفرازه من الجسيم اللوتئيني في النصف الأخير من الدورة الشهرية تحت تأثير LH، ومن الخصيتين عند الذكور ومن قشر الكظر لدى الجنسين.

الوظيفة: عند الاناث يعزز تطور البطانة الافرازية لتتهيأ لتعشيش جنين جديد والمستويات العالية من البروجسترون خلال النصف الثاني من الدورة الطمثية (الطور اللوتئيني) يثبط انتاج موجهة الغدد وبالتالي تثبيط الاباضة. وان حدث حمل يستمر افراز البروجسترون محافظا على بطانة رحمية بحالة ملائمة لاستمرار الحمل وإنقاص التقلصات الرحمية. *فيتناقص تركيزه خلال أيام قليلة قبل جريان الحيض. إن تم تلقيح البويضة وبالتالي الانغراس، تبدأ الكيسة مباشرة إنتاج هرمونات موجهة الغدد التناسلية المشيمية، وتحافظ على الجسيم الأصفر في بداية الحمل. وتبدأ المشيمة إفراز الكثير من الأستروجينات والبروجسترون بدءً من الثلث الثاني وحتى نهاية الدورة وهذا التركيز العالي يثبط الاباضة ويستمر افراز البروجسترون في الحمل محافظا بالتالي على بطانة رحمية بحالة ملائمة لاستمرار الحمل ومنقصا من التقلصات الرحمية.* أما ان لم يحدث حمل يتوقف إطلاق البروجسترون من الجسم الاصفر على نحو مفاجئ فينبه بدء الطمث.



تمارس الأستروجينات الية فعلها بشكل مشابه للهرمونات الستيروئيدية:

ازدياد الغليكوجين الكبدي عبر الية يتواسطها الانسولين

إنقاص عود امتصاص الصوديوم بسبب تنافسها مع الالدسترون على مستقبله القشراني المعدني

زيادة حرارة الجسم عبر الية مجهولة

نقص بعض الحموض الامينية البلازمية

ازدياد اطراح الازوت البولي

تأثيرات البروجسترون:

التأثير الرئيسي للبروجستيرون هو تحضير الرحم للتعشيش والمحافظة على الحمل(لذلك حاجباتها تمنع الحمل). ويعود الفعل الأخير إلى منع سقوط بطانة الرحم والحفاظ عليها، وتناقص حركية الرحم وتثبيط الرفض المناعي للجنين، يثبط البروجستيرون عمل الخلايا التائية وعمل الخلايا المتواسطة للمناعة (CMI).

١- يسبب البروجستيرون تغيرات إفرازية في الاستروجين المعدل لبطانة الرحم بينما يتثبط تكاثر بطانة الرحم. وهي تفتقد لدعم البروجستيرون والذي يسبب سقوط مخاطية المشيمة خلال الحيض.

٢- يحول إفراز الماء في عنق الرحم والمحرض بالأستروجين إلى إفراز خلوي لزج (دبق)، وضئيل ويمنع بالتالي مرور النطاف.

٣- يحرض البروجستيرون الحمل فيعمل على تغيير مخاطية المهبل. يترافق الحمل مع زيادة تواتر التهاب اللثة العائد إلى التراكيز المرتفعة من البروجستيرون.

٤- يسبب البروجستيرون تكاثر العنيبات في الغدد الثديية، ويعمل بالتوافق مع الاستروجين، ويحضر الثدي لعملية الإرضاع. ويسبب سحب هذه الهرمونات بعد عملية الولادة تحرر البرولاكتين من الغدد ويبدأ إفراز الحليب.

٥- وهو يسبب زيادة طفيفة في درجة حرارة الجسم تقدر (0.5°C) وذلك بإعادة ضبط ترموستات الهيبوتالاموس / المهاد thermostat وزيادة درجة حرارة الجسم. ويكون ذلك مسؤولاً عن ارتفاع درجة الحرارة أثناء الطور اللوتئيني أي الجسم الأصفر.

٦- يضعف طول استخدام مانعات الحمل الفموية تحمل الغلوكوز لدى بعض النساء. ويعزى ذلك المكون البروجستروني. حيث يزيد الغليكوجين الكبدي عبر الية يتواسطها الانسولين-

٧- ويعمل البروجستين لرفع مستويات LDL وخفض مستويات HDL.

٨- البروجستيرون مثبط ضعيف لإفراز Gn من الغدد. ويثبط إعطاء البروجستيرون خلال طور الطور الجريبي فرط LH قبل الإباضة ويمنع بالتالي الإباضة، ويتآزر مع الاستروجين للحصول على هذا التأثير.

٩- وانقاص عود امتصاص الصوديوم في الكلية عبر تنافسه مع الالدسترون على مستقبله القشري المعدني،

١٠-نقص بعض الحموض الامينية البلازمية، ازدياد اطراح الازوت البولي

الاستخدام:

١- كمانع للحمل: وهو الاستخدام الأكثر شيوعاً.

٢- المعالجة الهرمونية البديلة (HRT): لمعاكسة الخطر المحدث لسرطان بطانة الرحم بتأثير الاستروجين عند إعطاءه لوحده.

٣- سرطان بطانة الرحم: يكون البروجستين ملطفاً.

٤- السيطرة على النزف الرحمي الناتج عن سوء الوظيفة الرحمية: يحرض البروجستين بالجرعات الكبيرة توقف النزف الرحمي ويحفظه معطل طالما تمت مواصلة إعطاءه (لان البروجسترون يحافظ على بطانة الرحم).

٥- اذية بطانة الرحم: ويعود لوجود حمل خارج بطانة الرحم، ويتظاهر بعسر الطمث، وانتفاخ حوضي مؤلم وعقم. ويسمح الإعطاء المستمر للبروجستين بتلطيف هذه الأعراض.

٦- في حال الإجهاض القسري/ أو المتكرر: يوصف البروجستين بشكل متكرر، ولكن الفائدة فقط تحدث في حال نقص البروجستين.

٧- قد تحسن المعالجة بالبروجستين تحسناً واضحاً في التقرحات القلاعية المرتبطة بسن اليأس لدى النساء.

الحركية الدوائية: يعتبر البروجسترون ماعدا بعض التشكيلات الخاصة غير فعال فموياً بسبب استقلابه الشديد نتيجة المرور الكبدي الأول. ويحقن عضلياً بعد حله بمحلول زيتي. وحتى بعد الحقن العضلي فإنه تتم تصفيته بسرعة من البلازما ويبلغ نصف عمره (٧-٥) دقائق. ويتدرك تقريباً بشكل كامل في الكبد. لذلك تستعمل البروجسترونات الصنعية فموياً (البروجستينات) ولا تدعى بروجسترون التي تعتبر ثابتة تجاه الاستقلاب الأول مما يسمح بإعطائها فموياً وبجرعات أقل، وهي تضم: **Medroxyprogesteron acetate** يعطى فموي أو حقن عضلي وإذا اعطي فموياً عمره النصفي حوالي ٣٦ ساعة فقط أما إذا أعطي حقنا عضلياً يكون عمره النصفي طويل ويؤمن منع للحمل حوالي ٣ أشهر تقريبا.

Dienogest, drospirenone, norgestrel, , norethindrone acetate, norgestimate

جميعها تعطى فموياً وتعطى جرعة وحيدة يومياً

تختلف هذه المستحضرات عن بعضها حسب فعاليتها البروجستينية(مشتقات البروجسترون (C 21)) **Medroxyprogesteron acetate** هي برجستين نقي على الأغلب. ويمتلك تأثيراً ضعيفاً مضاداً للإباضة وكعامل مساعد للاستروجين في المعالجة HRT، وتهديد الإجهاض، بطانة الرحم، إلخ.

وفعاليتها الاندروجينية(نورتيستوستيرون (C 18).) **norethindrone, levonorgestrel, Desogestrel,**

تمتلك فعالية إستروجينية واندروجينية إضافية ضعيفة، وتأثير ابتنائي وتأثير مضاد للإباضة قوي. ويستخدم مبدئيا بالمشاركة في حبوب منع الحمل.

Progesterone derivatives
Medroxyprogesterone acetate
Dydrogesterone
Hydroxyprogesterone caproate
Nomegestrol acetate
19-Nortestosterone derivatives
Norethindrone (Norethisterone)
Lynestrenol (Ethinylestrenol)
Allylestrenol
Levonorgestrel
Desogestrel
Norgestimate
Gestodene

التأثيرات الجانبية قريبة من اثار التستوسترون:

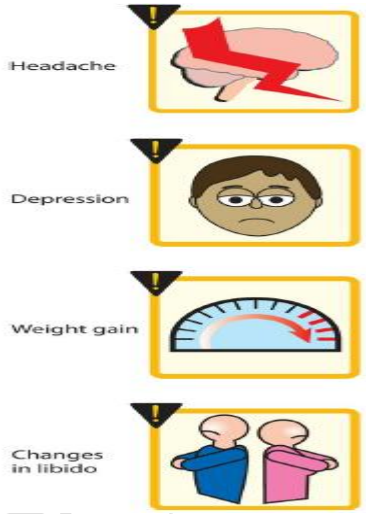
- تضخم الثدي، الاكتئاب، وصداع، وارتفاع درجة حرارة الجسم، ومنعكس مريئي، وقد يحدث تقلب مزاج مع الجرعات المرتفعة، زيادة وزن، تغيرات في الرغبة الجنسية

- نزف غير منتظم أو انقطاع الطمث إن تمت متابعة المعالجة بالبروجستين.
- ارتفاع سكر الدم وممكن توقع الداء السكري.
- إن الاستخدام الطويل للبروجستين لدى HRT يزيد من خطر سرطان الثدي.
- بسبب بنيتها المشابهة للتستوستيرون (نورتستوستيرون) يمكن لبعضها أن يسبب شعرانية hirsutism وظهور حب الشباب acne وتزيد نسبة LDLالى HDL

Norgestimate و **drospirenone** فعاليتها الأندروجينية أقل وبالتالي تفضل عند النساء اللاتي يعانين من حب الشباب أو الشعرانية

يسبب ميدروكسي استات بروجستيرون خطر نخلخل عظام لذا يجب تحديد مدة استخدامه

- **Drospirenone** قد يرفع بوتاسيوم الدم بسبب تأثيره المضاد للستيروئيدات المعدنية



مضادات البروجستيرون:

الميفيبريستون (Mifepristone): معروف باسم RU486 وهو مركب غير ستيروئيدي بتأثير مضاد بروجسترون بفعالية **مقلد جزئي** واضح وكذلك مضاد قشري سكري وله فعالية مضادة أندروجينية.

١- **التأثير**: يسبب خلال اعطائه اول الحمل الى الاجهاض بسبب تأثيره المضاد للبروجسترون الضروري لإتمام الحمل ولتراجعhCG وغالبا ما تتم مشاركته مع منبهات البروستاغلاندينات (الميزوبرستول) للاجهاض

-وإن إعطاءه خلال الطور الجريبي، يبدي تأثير مضاد بروجستين ينتج عنه إفراز كميات كبيرة من هرمون Gn في وسط الدورة. مسببة تباطؤ الطور الجريبي وحتى تأخر أو فشل الإباضة.

-ويمنع خلال الطور اللوتئيني، التغيرات الإفرازية الناتجة بشكل طبيعي عن البروجسترون. ولاحقاً في الدورة تعمل على حجب البروجسترون داعمة بذلك بطانة الرحم، ومحرراً البروستاغلاندينات من البطانة، مما يحرض التقلص الرحمي.

-يزيد الميفيبريستون من حساسية عضل الرحم للبروستاغلاندينات (الميزوبرستول وتقلص الرحم) ويحرض انقطاع الطمث. وإن حدث انغراس فهو يطرد ناتج الحمل الساقطي.

=ولا يظهر التأثير المضاد القشري السكري بسبب مناهضة التغذية الراجعة السلبية في مستوى الهيبوثالاموس-الغدد لتطلق تحرر ACTH وارتفاع مستوى كورتيزون البلازما والتغلب على التأثير المباشر المضاد للقشرانيات السكرية. أما الجرع الكبيرة فهي تحسن من متلازمة كوشينغ.

استخدامات الميفيبريستون:

٢- إنهاء الحمل ذو العمر الأقصى البالغ ٧ أسابيع.

٣- يحرض نضج عنق الرحم قبل محاولة الإجهاض/ الحث على العمل.

٤- كمانعات حمل ما بعد الجماع. ويقترح استخدامه كمانع حمل مرة واحدة يومياً.

٥- في داء كوشينغ لتأثيراته المضادة للقشرانيات السكرية.

مانعات الحمل:

هناك عدة طرق لمنع الحمل مثل الواقيات الذكرية واللوالب داخل الرحم intrauterine devices IUDs والاسفنجة المانعة للحمل، وقاتلات النطاف

١- الحبوب المختلطة: **أشكال فموية مختلطة** تحتوي جرعات ثابتة من الاستروجين والبروجستين تعطى لمدة ٢١ يوم.

اما الحبوب المختلطة ثلاثية الطور فهي تحاكي الدورة الطبيعية وتحوي جرعة ثابتة من الاستروجين مع جرعات متزايدة من البروجسترون وتعطى على ٣ فترات كل منها ٧ ايام.

في كلا النوعين يتم تناول الدواء لمدة ٢١ يوم اعتبارا من اليوم الخامس للحيض يليها دواء غفل حيث يحدث نزف بسبب السحب في الفترة الخالية من الهرمونات

وتتآزر الأستروجينات (ايتيل استراديول والميسترانول) والبروجستينات (تور ثيندرون ونور ثيندرون استات وتورجيستريل وليفونورجستريل وديزوجستريل ونورجستيمات) لمنع الإباضة

ممكن أن تكون هذه المشاركة وحيدة الطور أي تحوي على جرعة ثابتة من كليهما وهي وحيدة الطور أو أن تكون ثنائية أو ثلاثية الطور (الاسبوع الاول استروجين فقط والاسبوع الثاني مشاركة استروجين وبروجسترون والثالث بروجسترون فقط) حيث تحاول أن تحاكي الدورة النسائية الطبيعية، وتضم عادة جرعة ثابتة من الاستروجين مع جرعة متزايدة من البروجستين تعطى خلال ٢١ يوم، وعند الإيقاف يحدث النزف

أكثر الأستروجينات استعمالا ethinyl estradiol وأكثر البروجستينات المستعملة norethindrone, norgestrel

<u>طريقة الاستخدام:</u> يتم أخذ حبة واحدة يوميا لمدة ٢١ يوماً، اعتبارا من اليوم الخامس للحيض. وتبدء الدورة المقبلة بعد توقف العلاج (ثغرة) لمدة ٧ أيام من النزف. وهكذا يتم الاحتفاظ بدوره مدتها ٢٨ يوماً. تتوفر حبوب منع الحمل مرتبة للاستخدام خلال ٢٨ يوم. وهي الطريقة الأكثر فعالية في منع الحمل.

***أشكال فموية حاوية على بروجستين فقط:** أقل فعالية من المختلطة، وتسبب عدم انتظام في الدورة الطمثية وهي ذات تقبل محدود نتيجة خشية حدوث الحمل. تستعمل عند المرضعات حيث أن الاستروجين يؤثر على الحليب او للواتي لا يتحملن الاستروجين أو للمدخنات*

٢-**اللصاقات الجلدية:** وهي بديل لمانعات الحمل الفموية المشتركة وتضم ايتيل استراديول ونوريلجيسترومين وتعطى لصاقه كل أسبوع على البطن أو الجذع العلوي أو الأرداف لمدة ٣ أسابيع، ولا تعطى في الأسبوع الرابع

فيحدث نزف السحب وهي أكثر فعالية من الحبوب ولكن لاتوصف للسيدات فوق ٩٠كغ وله نفس الاثار الجانبية لمانعات الحمل

٣- **الحلقة المهبلية:** تحوي على استروجين (ايتنيل استراديول) وبروجستين(ايتونوجسترين) تدخل الحلقة الى المهبل وتترك ٣ أسابيع ثم تزال في الاسبوع الرابع فيحدث النزيف وله نفس الاثار الجانبية لمانعات الحمل ولكم يحذر من سقوطها من مكانها

٤- حبوب البروجستين فقط: وهي منتجات حاوية على البروجستين فقط مثل النورثيندرون او النورجسترين وتدعى الحبة الصغيرة وتؤخذ يوميا بجرعة منخفضة ولكنها اقل فعالية من الحبوب المشتركة والسبب عدم انتظام طمثي أكثر من الحبوب المشتركة وهي توصف للمرضعات (ليس لها تأثير على انتاج حليب الرضاعة كما الاستروجين) كمت نوصف للمدخنات او اللاتي لا يتحملن الاستروجين

5-غرسات البروجستين: تحوي *etonogestrel* تزرع تحت الجلد في أعلى الذراع، تؤمن حماية ل ٣ سنوات، ويمكن ازالتها جراحيا فيزول تأثيرها المانع للحمل والصداع والنزف تأثيرات جانبية لها.

٦- **اجهزة البروجستين داخل الرحم:** تحرر اليفونورجسترين وتمنع الحمل على المدى البعيد ٥ سنوات وهي مناسبة لمن لديهن طفل واحد وليس لديهن حمل هاجر او داء حوضي التابي

6-منع الحمل بعد الجماع: (تسمى بطوارئ منع الحمل)

تنقص من احتمالية الحمل بعد الجماع بدون أن يكون لها فعالية لاحقة مانعة للحمل يستعمل levonorgestrel أو ulipristal acetate وتعطى خلال ٧٢ ساعة بعد الجماع غي المحصن

١- وتتوفر حالياً ٣ أنظمة وهي:

(أ) جرعة مفردة وعالية من ليفونورجسترين Levonorgestrel (١.٥ ملغ جرعة واحدة). هو الأكثر شيوعاً.

(ب)جرعات عالية من الاستروجين(الإيتينل استراديول ethinylestradiol ١٠٠ مكغ) +الليفونورجسترين٠.٥ ملغ صباح الجماع وبعدها جرعتان بفاصل ١٢ ساعة. وهو أقل شيوعاً بسبب فعاليته المنخفضة وآثاره الجانبية المتعددة.

(ج) جرعة من منبهات وحاجبات البروجسترون *ulipristal*

(د)وتؤخذ جرعة من الميفيبريستون ٦٠٠ ملغ كجرعة مفردة خلال ٧٢ ساعة من الجماع غير المحصن.

٧-**الحقنية:** تم تطوير هذه النماذج لتفادي الحاجة إلى حبوب منع الحمل اليومية. يتم إعطاؤهم حقناً عضلياً او نحن الجلد كمحاليل زيتية؛ وهي ذات فعالية مرتفعة. واختبر نوعين من هذه المستحضرات:

أولاً: البروجستين فقط طويل مدة التأثير: الميدروكسي بروجستيرون اسيتات مديد التأثير Depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) ١٥٠ملغ مرة كل ٣ أشهر

ونوريثيندرون Norethindrone(النوريثيستيرون (Norethisterone) ايثانثات (NEE) ٢٠٠ ملغ كل شهرين

أهم أعراض التراجع هو قطع كامل لنموذج النزف الحيضي، وانقطاع كامل للطمث في العديد من الحالات.

بالإضافة إلى ذلك، قد تتأخر العودة إلى الخصوبة لعدة أشهر بعد التوقف. زيادة الوزن هو تأثير سلبي شائع. قد تساهم خلات MedroxyProgesterone في فقدان العظام وبالتالي هشاشة العظام و/أو الكسور. لذلك، لا ينبغي أن يستمر الدواء لأكثر من سنتين ما لم يتمكن المريض من تحمل خيارات وسائل منع الحمل الأخرى.

ثانياً: البروجستين طويل مدة التأثير+ الاستروجين طويل مدة التأثير– مرة واحدة في شهر. وأحد الأمثلة على هذه التراكيب: DMPA+ الاستراديول سيبيونات Estradiol cypionate. وقد تم اختبارها على نطاق محدود. والميزة الرئيسية أنها تسمح بنموذج النزيف الطمثي الاعتيادي في معظم الحالات. أما مساوئها الواضحة أنها تحتوي على الاستروجين مديد التأثير التي لديها القدرة على إلحاق الضرر.

آلية التأثير:

١- تثبيط تحرر Gn من الغدة النخامية. وتثبيط دفقة LH وبالتالي تثبيط الاباضة (يعتبر دور الأستروجينات هو الأساسي) وعند تناول حبوب منع الحمل المركبة، يتناقص تركيز كل من FSH (دور الاستروجين) وLH (دور البروجسترون) وبالتالي يفشل تطور الجريب، وتفشل انفجاره فلا تحدث الإباضة.

٢- تعمل البروجستينات على ابطاء حركة البوقين وتأخير انتقال النطاف، وتقلل سماكة البطانة الرحمية وتزيد سماكة مخاطية عنق الرحم وتتكاثف مفرزاته وبالتالي تمنع دخول النطاف

٣- كما يعزز البروجستيرون تحريض النزيف السريع في نهاية الدورة. ويمنع خطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم بسبب هرمون الاستروجين ولا تعمل هذه الآلية في حالة مانعات الحمل الفموية التالية للجماع.

٤- وحتى لو تمت الإباضة والإخصاب، فقد تفشل الكيسة بالانغراس لأن بطانة الرحم خارج طور الإخصاب– فهي غير مناسبة للتعشيش. وهذا التأثير هو الأكثر أهمية في حالة الحبوب الصغيرة وحبوب منع الحمل اللاحقة للجماع.

٥- قد يتم تعديل تقلصات الرحم والبوق لتضر بالإخصاب.

٦- قد تعمل حبوب منع الحمل اللاحقة للجماع على إزاحة انغراس الكيسة.

الآثار الضائرة:

الآثار الجانبية غير الهامة: وهي متكررة، لا سيما في الدورات الثلاث الأولى ١–٣ ومن ثم تختفي تدريجيا.

١–الغثيان والقيء.

٢–قد تزداد حالة الصداع؛ والشقيقة سوءً. اكتئاب واحتباس للسوائل (لأنه يسبب توسع وارتخاء متعاقب للأوعية الدماغية وبالتالي شقيقة)

٣–قد تحدث اختراقات نزفية أو بقع نزفية. وقد يحدث انقطاع الحيض في عدد قليل من المريضات.

٤–شعور انزعاج في الثدي وامتلاء الثدي.

الآثار الجانبية التي تظهر لاحقاً:

١- **اثار استقلابية:** زيادة الوزن وشذوذ اختبار تحمل الغلوكوز عدم تحمل الكربوهيدرات وتدهور مرضى السكري.

٢- الشحميات المصلية: تغير في البروتينات الشحمية يسبب الاستروجين زيادة في HDL وانخفاض LDL وهو مرغوب وعلى العكس يعمل البروجسترون لذلك يفضل زيادة الاستروجين

٣- حب الشباب وزيادة شعر الجسم.

٤- كلف: تصبغ الخدين.

٥- حكة المهبل.

٦- مزاج متأرجح، انتفاخ البطن.

مضاعفات خطيرة

التأثيرات القلبية الوعائية:

١. انصمامات وريدية في الساق والرئة: تزايد الخطر لدى النساء > ٣٥ سنة من العمر، ولدى مرضى السكري، ومرضى ارتفاع الضغط، ولدى المدخنون. (ركودة دموية من تأثير الاستروجين وبالتالي جلطة اطراف سفلية)

٢. جلطة الشرايين التاجية والدماغية مما يؤدي إلى احتشاء عضلة القلب أو السكتة الدماغية: زيادة الخطر الباكر لحدوث الاحتشاءات بمقدار ٢-٦ أضعاف

٣-ارتفاع ضغط الدم: لانها ستيروئيدات أقل تواترا وأصغر حجماً في حال تناول مانعات الحمل الفموية.

تأثيرات مولدة للسرطان:

٤- سرطان الأعضاء التناسلية: يزداد الخطر في الأفراد الذين يبدون ميلاً للإصابة. وسجلت البيانات الوبائية زيادة طفيفة في حدوث سرطان الثدي بين المستخدمينOC .

٥- حصى في المرارة: (هرمونات ستيروئيدية تتحول لكولسترول يترسب بالمرارة) تكون الإصابة بحصى المرارة أعلى قليلاً لدى النساء OCs.

موانع الاستعمال:

تعتبر مانعات الحمل الفموية مضاد استطباب في كل من الحالات التالية:

١- الانصمام الخثاري Thromboembolic وأمراض القلب والأوعية الدموية للمخ أو قصة مرضية قديمة لذلك.

٢- ارتفاع ضغط متوسط إلى مرتفع، وفرط شحوم الدم.

٣- أمراض الكبد الفعالة، اليرقانh/o أو أمراض أثناء الحمول السابقة.

٤- خبائث متوقعة/ أو صريحة للأعضاء التناسلية/الثدي.

عمليات جراحية كبرى وشيكة – لتجنب الجلطات بعد العملية الجراحية.

التداخلات الدوائية:

قد تحدث فشل في مانعات الحمل الفموية إن تم استخدام الأدوية التالية في نفس الوقت:

محفزات أنزيمية

(أ): كاربامازبين carbamazepine ، بريميدون primidone ، وريفامبين rifampin ، فينيتوين phenytoin ، الفينوباربيتون phenobarbitone . *bosentan*

(ب) قمع الفلورا المعوية: التتراسكلين tetracyclines، امبيسيلين ampicillin، إلخ. تنزع ارتباط الإستروجينات لكي لا يتم إفرازها في الصفراء ← وبالتالي قطع دورانها داخل الكبدي enterohepatic ← انخفاض المستويات الدموية.

سينتكرومان Centchroman (أورميلوكسيفين Ormeloxifene) هو مضاد الاستروجين غير ستيروئيدي أو SERM متطور في CDRI ، تم تقديمه كمانع حمل فموي في الهند، ومن خلال برنامج ويلفار العائلي

العالمي. وقد يستخدم كعامل مضاد للانغراس بتحريضها تواقت حمل الجنين بالرحم، وتسريع النقل البوقي، وتثبيط decidualization. فهو يمنع الحمل طالما تم تناوله، مع عودة الخصوبة عند الانسحاب. وقد سجل معدل الفشل في ١ – ٣٪ من الحالات.

الأدوية التي تزيد من حركية الرحم، لا سيما في الأجل.

١- *هرمون الفص الخلفي من الغدة النخامية: الاوكسيتوسين Oxytocin ، ديساميو-الاوكسيتوسين Desamino-oxytocin*

٢- *قلويدات الارغوت الارغومترين Ergometrine (ارجونوفيني Ergonovine)، ميثيل إرغوميترين Methylergometrin*

٣- *البروستاغلاندينات PGF2α ، PGE2، الميزوبروستول ، 15-ميثيل PGF2α*

٤- *Miscellaneous. مركبات متنوعة: اثاكريدين Ethacridine ، كينين Quinine .*

الأوكسيتوسين:

يزيد الأوكسيتوسين قوة وتواتر تقلصات الرحم.

الاستخدام: يتم استخدامه لحث الرحم على العمل بعد النضوج، أو لتضخيم ذلك الفعل في حال عطالة الرحم. ويمكن استخدامه أيضا للتحكم في حالات النزف التالي للولادة كبديل عن الارغومترين. ومن الممكن استخدام رذاذ أنفي من الأوكسيتوسين لتخفيف احتقان الثدي لدى المرأة التي تعاني من منعكس قذف حليب غير كافي. (يلعب الأوكسيتوسين دوراً أساسيا في 'منعكس قذف الحليب' بتقلص الظهارة العضلية من الحويصلات الثديية والتي تجبر الحليب للمرور في الجيوب الأكبر.

الحركية: ولأنه ببتيد، يكون الأوكسيتوسين غير فعال فموياً ويتم تطبيق بالطرق العضلية i.m أو الوريدية i.v. ويتدرك بسرعة في الكبد والكلى؛ ونصف عمره البلازمي ٦ دقائق.

الاثار الجانبية: يمكن أن يؤدي الاستخدام غير الحكيم للأوكسيتوسين أثناء المخاض لتقلصات رحمية قوية جداً، مما تسبب أذية الأنسجة اللينة لدى الأم والجنين، وتمزق الرحم واختناق الجنين والموت.

إن الجرعات التقليدية المستخدمة في التوليد ليس لها أي أثر على ضغط الدم BP، ولكن الجرعات الأعلى تسبب توسع وعائي← انخفاض بسيط في ضغط الدم BP، حدوث منعكس تسرع قلبي وتوهج. يفرز الأوكسيتوسين بالجرعات العالية التأثير المشابه ADH وينخفض إنتاج البول.

ديساميو--الأوكسيتوسين Desamino-oxytocin *وقد طورت هذه الصيغة من الأوكسيتوسين بهدف الاستخدام الشدقي — يتم امتصاصه من الغشاء المخاطي الفموي. وتأثيراته مشابهة لتأثير الأوكسيتوسين المحقون، ولكنه أقل ثباتاً .*

الارغومترين، والميتيل ارغومترين:

القلويد الاميني للارغوت (ارغونوفينergonovine) ومشتقه ميثيل إرغوميترين methylergometrine

التأثير: يزيد قوة، وتواتر ومدة تقلصات الرحم. يعتقد أن التواتر الرحمي ينتج من التأثير المنبه الجزئي على مستقبلات 5-HT2 ومستقبلات ألفا الأدرينيرجية.

ويكون الرحم الحامل هو الأكثر حساسية، وخاصة في الطور الآجل وفي النفاس المبكر. ويشمل عملها المنشط الجزء السفلي أيضا.

ويوجد العديد من المقبضات الوعائية الأضعف من إرغوت الحمض الأميني (قلويد الإرغوتامين).

ميثيل إرغوميترين Methylergometrine هو أكثر فعالية من الإرغوميترين بمرة ونصف على الرحم، ويحل محل الإرغوميترين في العديد من وحدات التوليد.

الحركية: يمتص الإرغوميترين و ميثيل إرغوميترين بسرعة وبشكل كامل تقريبا عند تطبيقها عن طريق الفم. وهي تستقلب جزئياً في الكبد وتفرز في البول. نصف عمرها البلازمي ١ – ٢ ساعة.

الاستخدام

١ . الاستخدام الأولي للارغومترين/ ميثيل إرغوميترين هو لمراقبة ومنع النزف التالي للولادة (PPH). لهذا الغرض، تفضل هذه الأدوية على الأوكسيتوسين لأنها تسبب تقلص توتري ثابت. أما اختراق شرايين الرحم يتم ضغطه من قبل شبكة ميوميتريال myometrial يتم إيقاف النزف.

٢- بعد الولادة القيصرية/الآلية – لمنع ونى (وهن) الرحم.

٣-لضمان الالتفاف العادي: لأن الرحم القوي والفعال يلتف سريعاً.

البروستاغلاندينات PGE2 و ١٥-ميثيل PGF2α ,PGF2α هي منشطات قوية للرحم، ولا سيما في الجزء الأخير من الحمل وتتسبب في إنضاج عنق الرحم.

إرخاء الرحم (حالات المخاض)

تنقص هذه الأدوية من حركية الرحم. فقد استخدمت لتأخير أو تطويل الحمل والحد من مخاطر الإجهاض. قد تتم الحاجة لتثبيط الوضع للسماح بنضج الجنين، لبدء العلاج بالغليكوزيدات القشرية لرئتي الجنين أو لنقل الأم في حالة الوضع إلى مركز مع التسهيلات الملائمة.

١- **المنبهات الأدرنرجية: الريتروذين** Ritodrine، منبه انتقائي لـ β2، ويمتلك تأثير مرخي للرحم مفضل لمنع الولادة السابقة لأوانها وتأخير الوضع في حالة الضرورة أو في حالة الضائقة الجنينية الحادة.

ويتم إعطائها للحصول على تأثير معتمد يتم بالتسريب الوريدي.

ومع ذلك، تحدث العديد من المضاعفات ومنها التأثيرات على القلب والأوعية الدموية (انخفاض ضغط الدم، واضطراب النظم القلبي، والتسرع القلبي، ووذمة الرئة) والاستقلابية (فرط سكر الدم، فرط الأنسولين، انخفاض بوتاسيوم الدم) مضاعفات تحدث بشكل متكرر.

السالبوتامول Salbutamol وتربيوتالين terbutaline هي بدائل. ويستخدم إيسوكسسوبرين oral/i.m Isoxsuprineالفموي/ حقن عضلي.، لوقف تهديدات الإجهاض، ولكن فعاليتها غير مؤكدة.

٢-*حاصرات قنوات الكالسيوم: نظراً لتدفق أيونات Ca2 فهي تلعب دوراً هاماً في تقلصات الرحم، تنقص حاصرات قنوات Ca2 توتر عضلة الرحم، ومعاكسة التقلصات. هذه الأدوية، لا سيما النيفديبين nifedipine، الذي يمتلك تأثير مسيطراً كمرخي للعضلات الملساء، والذي يمكنه تأجيل الولادة إذا استخدم في وقت مبكر بشكل كاف. وتسيطر حالة من تسرع العضلة القلبية وانخفاض ضغط الدم، في الجرعات التي تثبط تقلصات الرحم.*

٣. *سلفات المغنيزيوم: تعطى **تسريباً وريدياً**، وقد استخدمت للسيطرة على التشنجات ولإنقاص قيم ضغط الدم BP في حال التسمم الحملي.*

كما أنه يمنع انكماش الرحم فعلياً، ولكن يمكن أن يسبب اضطراب نظم القلب، وشلل عضلي، وتثبيط كل من الجهاز العصبي المركزي، والتنفس. يكون استخدامه كمثبط للمخاض محفوفاً بالمخاطر.

إيثيل الكحول، والنترات، والبروجسترون، والمخدرات العامة (لا سيما هالوثان)، والأتوسيبان atosiban (مناهض الاوكسيتوسين) ومثبطات تصنيع البروستاغلاندينات PG هي الأدوية الأخرى التي يمكن أن تخفض تقلصات الرحم.

الأندروجينات (الهرمونات الجنسية الذكرية)

وهي مواد تسبب تطور الصفات الجنسية الثانوية في خصاء الذكور.

يعتبر التستوستيرون هو الاندروجين الرئيسي عند البشر، وهو يصطنع من خلايا لايديجLeydig في الخصية، وبكميات أقل من المبيض، ومن الغدة الكظرية في كلا الجنسين ومن الخلايا الشحمية.

الطريق الاستقلابي الوظيفي للتسوسترون:

-**عند النساء** يتم تحويل جزء منه بتأثير انزيم الاروماتاز ليعطي الاستراديول

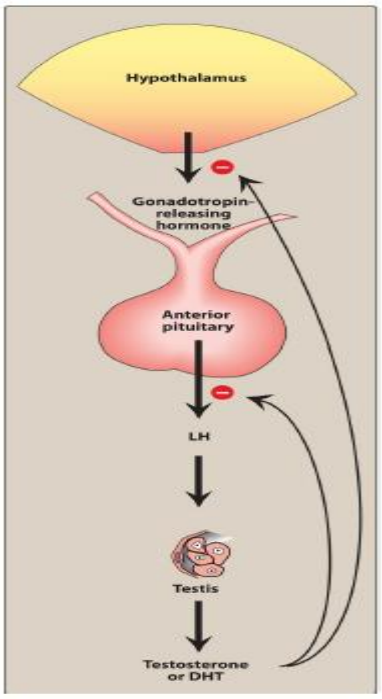
-**عند الذكور**

-ويتم تحويل جزء منه في أنسجة خارج غدية، بواسطة **أنزيم α٥ ريدوكتاز** ستيرويد إلى **المركب الفعال** ديهدروتستوستيرون dihydrotestosterone. بينما يكون ديهدروتستوستيرون في معظم الأنسجة المستهدفة، هو الاندروجين الفعال وهو اقوى من التستوسترون.

الاندروجينات الأخرى التي تفرزها الخصية هي ٥ الفا ديهيد وتستوستيرون DHT ، اندروستيريون، دي هيدرو ايبي اندروستيرون DHEA بكميات قليلة

يكون التستوستيرون فعالاً بحد ذاته في تصنيع النطاف (في الخصيتين)، والمنتجة لخلايا الكريات الحمر (في نقي العظام)، ينظم انتاج التستوستيرون عند البالغين في الخصية بواسطة هرمون GnRH المنتج من الوطاء والذي يحفز بدوره النخامة الأمامية لتنتج FSH, LH) LH ينبه تركيب الستيرويدات في خلايا لايغ بينما ه FSH ضروري لتكوين النطاف))

يعمل التستوستيرون ومستقلبه الفعال DHT على تثبيط انتاج هذا الهرمونات بالتلقيم الراجع العكسي ولتثبيط التغذية الراجعة للLH في مستوى الهيبوثالاموس (المهاد)/ الغدد.



الأندروجينات ضرورية في:

١- النمو الطبيعي عند الذكور

٢- انتاج النطاف

٣- ازدياد تركيب البروتينات العضلية والهيموغلوبين

٤- نقص الارتشاف العظمي

التأثيرات:

التأثيرات الجنسية:

١. *الأعضاء الجنسية والصفات الجنسية الثانوية: يكون التستوستيرون مسؤولاً عن جميع التغيرات التي تحدث لدى الصبيان في سن البلوغ: ومنها نمو الأعضاء التناسلية (القضيب، والصفن، الحويصلات، والبروستات). نمو شعر اللحية، والعانة، والإبطين، والشارب وتوزع شعر الجسم حسب النمط الذكوري. تسمك الجلد، وانتشار وتزايد نشاط الغدد الدهنية، لا سيما في الوجه، وظهور حب الشباب. ونمو الحنجرة، وعمق الصوت. بالإضافة لتزايد الآثار السلوكية من زيادة النشاط البدني، والعدوانية، وانتصاب القضيب. ويعتبر هرمون التستوستيرون هاماً لتطوير النمط الظاهري الذكوري داخل الرحم.*

٢. *الخصي: تتم الحاجة لتخليق الحيوانات المنوية الطبيعية ونضج الحيوانات المنوية (النطاف). ولكن يسبب تطبيق جرعات أكبر خارجياً ضموراً للخصية نتيجة تثبيط إفراز الهرمونات Gn من الغدد.*

التأثيرات الابتنائية:

٣. *الهيكل العظمي والعضلات الهيكلية (تأثير بناء): يكون التستوستيرون مسؤول عن طفرة البلوغ من نمو في البنين، والى حد أقل لدى الفتيات. وهناك نمو سريع للعظام. وبعد سن البلوغ، يتوقف فتيل مشاش العظم والنمو الطولي. كما يعزز التستوستيرون أيضا من بناء العضلات، خاصة إن تمت مرافقة التستوستيرون مع التمارين الرياضية. والنتروجين والمعادن (Na، K، كالسيوم، فوسفور، كبريت). يزيد وزن الجسم بشكل سريع، ويزيد بناء العديد من البنى الداخلية.*

٤. *تكون الكريات الحمر: يسرع التستوستيرون من تكون الكريات الحمر بزيادة إنتاج ارثروبويتين أو من خلال التأثير المباشر على تصنيع الهيم. وتفعيل بعض عوامل التخثر في الكبد*

التأثيرات السلوكية: زيادة العنف نتيجة تنبيه مناطق محددة من الدماغ

الية التأثير : ترتبط الأندروجينات (مثل الاستروجين والبروجستيرون) بمستقبلات خاصة في نواة الخلية الهدف في بعض الأعضاء مثل الكبد والعضلات يكون التستوستيرون هو المركب الفعال، وفي الدماغ والكبد والنسيج الشحمي يتحول التستوستيرون الى استراديول بتأثير انزيم ٤٥٠ اروماتاز

بينما في أعضاء أخرى يجب أن يستقلب الى مركبات أخرى مثل ديهدروتستوستيرونDHT حيث أنه بعد أن ينتشر التستوستيرون في خلايا البروستات، البربخ، الجلد، الحويصلات الشعري يتحول بفعل انزيم ٥ alpha– reductaseالى DHT وهو الذي يرتبط بالمستقبل ويعطي التأثير يرتبط معقد هرمون –مستقبل مع الدنا ويركب حموض رنا وبروتينات نوعية

الاستعمالات العلاجية:

1–قصور الأقناد الأولي (بسبب خلل في الخصية) أو الثانوي (بسبب خلل في الوطاء أو النخامى) فقدان الرغبة الجنسية والعجز الجنسي.

ملاحظة: لا يجب أن تعطى معالجة المعاوضة بالتستسرون الا للذكور المصابين بقصور في الاقناد بسبب حالة مرضية، وليس مجرد انخفاض في مستوى التستوستيرون ناتج عن التقدم بالعمر

ولا يستجيب العجز الجنسي الذي يعزى إلى عوامل نفسية وغيرها من العوامل المسببة للعجز، ولا يكون العجز ناتجاً من نقص التستوستيرون

2–الستيروئيدات الابتنائية: وهي اندروجينات اصطناعية يفترض تمتعها بخواص ابتنائية عالية، وفعالية اندروجينية منخفضة. وهذه الأدوية هي النائدرولون Nandrolone ، أوكسيميثولون Oxymetholone ، ستانوزولول,Stanozolol ، ميثانديننونMethandienone وغيرها.

الاستخدام: يمكن أن تستعمل لعلاج الهزال المزمن **المرتبط بالسرطان أو فيروس عوز المناعة** وفي ترقق العظام لدى المسنين الذكور، وفي الحالة التقويضية مثل الصدمة الشديدة، والعمليات الجراحية الكبرى، وأثناء فترة النقاهة، وفي فقر الدم المترافق مع تصبغ/خباثة. وقد تقلل من تحميل النيتروجين في حالة الفشل الكلوي. واستخدامه لتعزيز نمو الأطفال الذين يكونون دون المستوى الأمثل مثير للجدل، كما يساء استخدامها من قبل الرياضيين لتعزيز القدرة الفيزيائية بشكل غير شرعي.

3-زيادة الكتلة العضلية وقوة العضلات وزيادة كتلة التحمل لدى الرياضيين (استعمال غير مرخص)

4- DHEAهو طليعة لكل من التستوستيرون والاستروجين تم وصفه كمضاد للشيخوخة (على الرغم أنه لا يوجد أي اثبات أنه يبطئ التقدم بالعمر عند الاعطاء بالجرعات العادية)

5-تستعمل مستحضرات التستوستيرون أو أحد مشتقاته مثل ميتل تستوستيرون بالمشاركة مع الاستروجين للنساء في سن اليأس للتخفيف من الأعراض في حال عدم الاستجابة للأستروجين وحده

6- انتباذ بطانة الرحم Danazol هو اندروجين ضعيف له أيضا فعالية قشرانية سكرية ضعيفة وخواص مضادة للأستروجين يستعمل في علاج انتباذ بطانة الرحم والكيسات الليفية في الثدي حيث يسبب عن طريق آلية التلقيم الراجع الاقلال من تحرر FSH, LH ولكنه لا يؤثر على الاروماتاز

ويمكن منع هجمات وذمة الوعاء العصبي الوراثية، باستخدام الاندروجين α١٧-المؤلكلة (الميتيل تستوستيرون methyltestosterone، ستانوزولول stanozolol، والدانازول danazol) ولكن ليس بتأثير التستوستيرون. كما يعمل على زيادة تصنيع متممات مثبطات الاستراز (C1).

الحركية الدوائية:

التستوستيرون: يعتبر التستوستيرون غير فعال فمويا بسبب تخربه بالاستقلاب الكبدي الأول يمكن أن يعطى جلديا (جيل ولصاقات) أو مضغوطات في باطن الخد ويمكن لبعض استرات التستوستيرون أن تعطى كحقن عضلية حيث تكون المستحضرات المؤسترة أكثر انحلالا بالدسم وبالتالي ذات مدة تأثير أطول تصل الى عدة أسابيع

مشتقات التستوستيرون: يساهم وضع الالكيل في الموقع ١٧ للتستوستيرون باستقلاب كبدي أقل وبالتالي يمكن أن تعطى فمويا مثل **Methyltestosterone** و **Fluoxymesterone**

تم تطوير العديد من المركبات التي تملك خواص انتقائية على بعض النسج مثل الخواص البنائية للكتلة العضلية والكتلة العظمية وتحفيز انتاج الاريتروبويتين بشكل مفضل على الخواص الأخرى

مثل **oxymetholone** و (- **flouxymesterone** ذو فعالية بناءة أكبر من التستوستيرون ب ٣ الى 13 مرة)

أما منتجات استقلاب التستوستيرون الرئيسية هي الاندروستيرون androsterone واتيوكولانولون etiocholanolone التي تطرح في البول. كما تنتج أيضاً كميات صغيرة من الاستراديول من التستوستيرون بأرمتة الحلقة A في الأنسجة خارج الغدد. نصف عمره في البلازما من ١٠ – ٢٠ دقيقة.

التأثرات الجانبية:

١- **عند الاناث:** ترجيل (تذكير) واضطراب الحيض لدى النساء. نمو شعر الوجه، عد (حب شباب acne)، تغيرات في الصوت، صلع، لا تعطى للحوامل بسبب اعطائها لتأثيرات مذكرة للجنين الانثى

٢- حب الشباب: في الذكور والإناث.

٣- **عند الذكور** حالات انتصاب متكررة ومتواصلة ومؤلمة في كثير من الأحيان. عنانة impotence ، نقص اصطناع النطاف، تثدي، كما يحفز نمو البروستات ، قلة النطاف عند استخدام جرعات معتدلة لعدة أسابيع.

٤-عند الأطفال: نضج جنسي غير سوي، اضطرابات في النمو بسبب الانغلاق الباكر للمشاشات العظمية البلوغ قبل الأوان وقصر القامة.

٥-عند الرياضيين: اغلاق مشاشات العظام الطويلة، الجرعات العالية قد تسبب إنقاص حجم الخصية وزيادة في العدوانية واضطرابات في المزاج وشذوذات كبدية

٦-تأثيرات عامة: *برقان ركودي يحدث مع المشتقات البديلة ١٧-الألكيل ولكن ليس مع المشتقات الاسترية المحقونة من التستوستيرون. يزيد الاستخدام طويل الأمد لهذه المشتقات من تواتر سرطان الكبد. كما يسرع الاندروجين من نمو سرطان البروستات وسرطان الثدي لدى الرجال. زيادة LDL ونقصان HDL ، احتباس سوائل ووذمة محيطية، زيادة وزن، زيادة نمو الشعر، عد، زيادة احتمالية الأمراض، تغيرات في الصوت*

المضادات الأندروجينية /والأندروجينات الموهنة:

اما أن تؤثر على اصطناع الهرمونات أو تقوم بحصر المستقبل

اولا: مثبطات ٥ α ريدوكتاز:

Finasteride, dutasteride مثبطة لانزيم ٥ α-reductase وبالتالي انقاص تشكيل DHT ، *والمسؤول عن عمل الاندروجين في العديد من الأنسجة بما في ذلك في غدة البروستات وبصيلات الشعر. ولا تتغير مستويات LH البلازمية ومستويات تستوستيرون البلازمية خلال العلاج بالفيناسترايد، نظراً لأن التستوستيرون يحد ذاته يتواسط التغذية الراجعة المثبطة* LH ، وهي تستخدم لحد كبير في الحفاظ على الرغبة الجنسية وقوتها وهي مفيدة في علاج فرط تنسج البروستات الحميد، ويمكن أن تستعمل في علاج الصلع(لان DHT يسبب الصلع وتنسج بروستات)

فيناسترايد A (Finasteride): مثبط تنافسي لأنزيم ٥ α-ريدوكتاز الذي يحول التستوستيرون إلى المركب الأكثر فعالية ديهدروتستوستيرون

تنقص المعاملة بالفيناسترايد حجم البروستات، وزيادة معدل تدفق البول في ٥٠٪ من المرضى الذين يبدون أعراض من تضخم البروستات الحميد (BHP)، ومع ذلك، هو أقل تأثيراً ملحوظاً للجراحة بالمقارنة مع حاصرات α1 الأدرنرجية. تنتج المعالجة المتزامنة للفيناسترايد مع حاجبات α1 المزيد من التخفيف من الأعراض. ويعتبر الفيناسترايد فعالاً في نمط الصلع الذكوري.

الحركية الدوائية: تعطى فمويا وترتبط ببروتينات البلازما بشدة ونصف عمرها الحيوي ٦-١٦ ساعة

الاثار الجانبية: عجز جنسي

ثانيا: حاصرات مستقبلات الاندروجين☹ (Flutamide, bicalutamide, nilutamide, enzalutamide) هنا يتم حجب كامل الاندروجينات اما في مثبطات الاروماتاز تم تثبيط DHT الفعال فقط ولذلك فهي تستخدم فقط في علاج السرطانات

وهي حاصرات تنافسية لمستقبلات الاندروجين، فعالة فمويا في علاج سرطان البروستات

الفلوتاميد (Flutamide): وهو دواء لا ستيروئيدي ويمتلك خواص مضادة أندروجينية فقط، بدون فعالية هرمونية أخرى.

يحجب مستقبله الفعال ٢-هيدروكسي فلوتاميد **عمل الاندروجين** بشكل تنافسي في الأعضاء الجنسية، وكذلك في الغدة النخامية، ويزيد إفراز LH بحجب تثبيط التغذية الراجعة.

تزيد مستويات هرمون التستوستيرون البلازمية في الذكور جزئياً للتغلب على التأثير المضاد الأندروجيني المباشر للفلوتاميد. وقد يحدث التأثير المسكن في حالات سرطان البروستات المتقدم، ولكن يفضل استخدامه بالتزامن مع منبهات GnRH (لتثبيط إفراز موجهة الغدد التناسلية) أو بعد الخصي. وقد حدت الأذية الكبدية من استخدامه.

بيكالوتاميد (Bicalutamide): هو مجانس للفلوتاميد ولكنه أطول فترة تأثير وأقوى من الفلوتاميد، كما أنه أقل سمية كبدية وأفضل تحملاً من الفلوتاميد. وهو مفضل على فلوتاميد كعلاج مسكن لسرطان البروستات النقيلي.

الدوتاستريد (Dutasteride): مجانس استنائي للفيناستريد طويل التأثير (½t نصف عمره البلازمي ~ ٩ أسابيع) المتجانس فيناسترايد، وهو مفيد في BHP ونمط الصلع الذكوري.

Cyproterone acetate: حاصر مستقبلات الاندروجين وله خواص بروجستينية، يستعمل لعلاج الشعرانية عند النساء(يجب حجب المستقبل ولكن لا تعطى فلوتاميد بسبب قوة تاثيره واثاره الجانبية) وللسلوك العنفي لدى الرجال

Spironolactone: بالجرعات العالية يرتبط مع مستقبلات الاندروجين ويحصرها، كما يمكن أن يثبط انزيم ١٧ -الفا هيدروكسيلاز المشمول في اصطناع التستوستيرون ويستعمل لعلاج الشعرانية عند النساء.

ثالثا: **الأندروجينات الموهنة**

الدانازول مشتق اثيستيروني ethisterone يعطى فموياً، ويمتلك فعالية ضعيفة اندروجينية، وابتنائية وسابقة للحمل. على الرغم من أن وصفه على أنه اندروجين موهن ومعيق،

يثبط الأنزيمات المولدة للستيروييد أما التأثير الأكثر سيطرة هو تثبيط إفراز الهرمون Gn من الغدة النخامية لدى كل من الرجال والنساء ← تثبيط وظيفة الخصية/المبيض على الترتيب. كما يثبط عمل الغدد التناسلية مباشرة. ويحدث ضمور بطانة الرحم إن استخدم لعدة أسابيع، وقد يحدث انقطاع الحيض.

الاستخدام: يستخدم الدانازول في بطانة الرحم حيث أنه يخفف من عسر الطمث، وعسر الجماع، والنزيف المفرط. وهو يقلل من فقدان الدم الناتج عن غزارة الطمث، ويقدم راحة الأعراض في أمراض كيسة الثدي الليفية، والوذمة الوعائية العصبية الوراثية.