

الجامعة السورية الخاصة
كلية الطب البشري
السنة الثالثة

الأدوية المستعملة في قصور القلب (٢) Drugs used to treat heart failure

المحاضرة الثانية
د. مأمون سويدان

Inotropic drugs الأدوية المقوية للقلب

- تحسن الأدوية ذات التأثير inotrope الإيجابي قلوصلية العضلة القلبية وبالتالي تزيد إنتاج القلب cardiac output

- تشمل هذه الأدوية:

- الديجيتالينات Digitalis (cardiac glycosides)

- منبهات مستقبلات β الأدرنرجية β -Adrenergic agonists

- Phosphodiesterase inhibitors (Amrinone, Milirinone)

- Calcium sensitizers مثل Levosimendan

- Glucagon

- تؤثر الأدوية السابقة بآليات مختلفة لكن التأثير inotrope الإيجابي ينجم عن زيادة تركيز الكالسيوم داخل الخلايا الأمر الذي يؤدي إلى زيادة قلوصلية العضلة القلبية

Cardiac Glycosides



cardiac glycosides الغليكوزيدات القلبية

الجليكوزيدات القلبية cardiac glycosides

- تدعى غالباً الديجيتالينات Digitalis لأن معظم الأدوية تأتي من نبات **digitalis (foxglove)**، وهي تعتبر **الخط الأول لمقويات القلب**
- تملك تأثيراً مباشراً على العضلة القلبية والنقل القلبي
- تملك تأثيراً غير مباشر على الجهاز القلبي الوعائي المنظم بالجملة العصبية الذاتية المسؤولة عن التأثير في العقد الجيبية الأذينية والأذينية البطنية
- تشكل مجموعة من المركبات المتشابهة كيميائياً التي تستطيع **زيادة قلووية العضلة القلبية** لذلك تستعمل بشكل واسع في قصور القلب
- تتميز الجليكوزيدات القلبية **بمشعر علاجي منخفض**
- أهم الأدوية: **Digoxin** -
Digitoxin -
Deslanoside -
Ouabain -

آلية تأثير الغليكوزيدات القلبية

• تعتمد آلية تأثير الـ Digitalis على:

- تنظيم تركيز الكالسيوم الحر داخل الخلايا

- زيادة قلوصلية العضلة القلبية

• تمر آلية التأثير بالمراحل التالية:

- تثبط الـ Digitalis عملية تبادل شوارد Na^+ و K^+ بواسطة Na^+/K^+ ATPase

- يزداد تركيز Na^+ داخل الخلية ($icNa^+$) وبالتالي ينقص مدروج التركيز عبر الغشاء الخلوي

- زيادة $icNa^+$ تنقص قوة التبادل في Na^+/Ca^{++} exchanger مؤدية إلى نقص خروج الكالسيوم extrusion إلى الحيز خارج الخلوي وبالتالي يزداد Ca^{++} الحر داخل الخلية

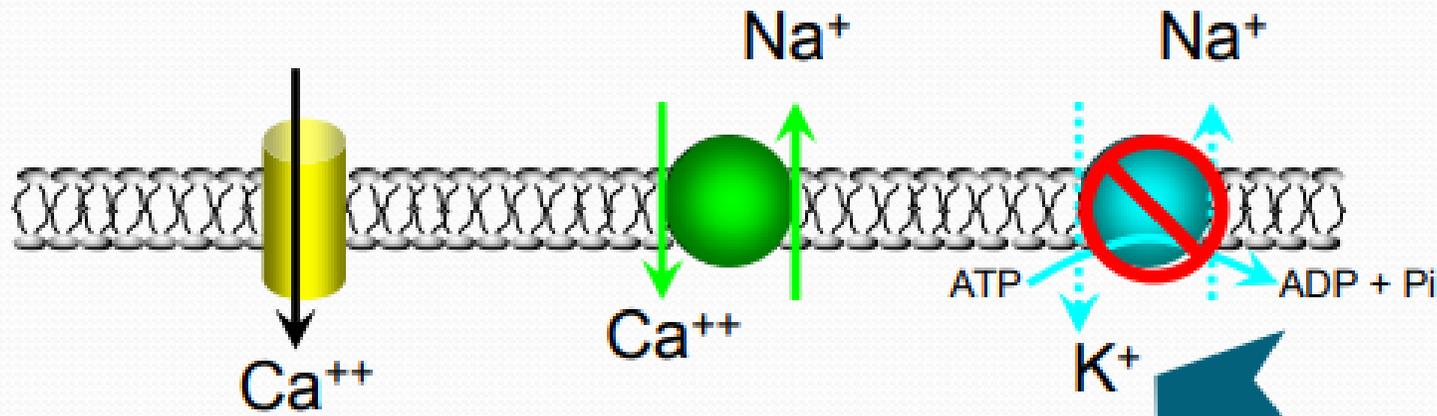
Digitalis: mechanism of action

تثبيط مضخة الـ Na^+/K^+ ATPase

$\uparrow [\text{Na}^+]_i \leftarrow \uparrow \text{دخول } \text{Ca}^{++} \text{ عبر } \text{Na}^+/\text{Ca}^{++} \text{ exchanger} \leftarrow \uparrow \text{تحرر } \text{Ca}^{++} \text{ أثناء}$

cardiac PA

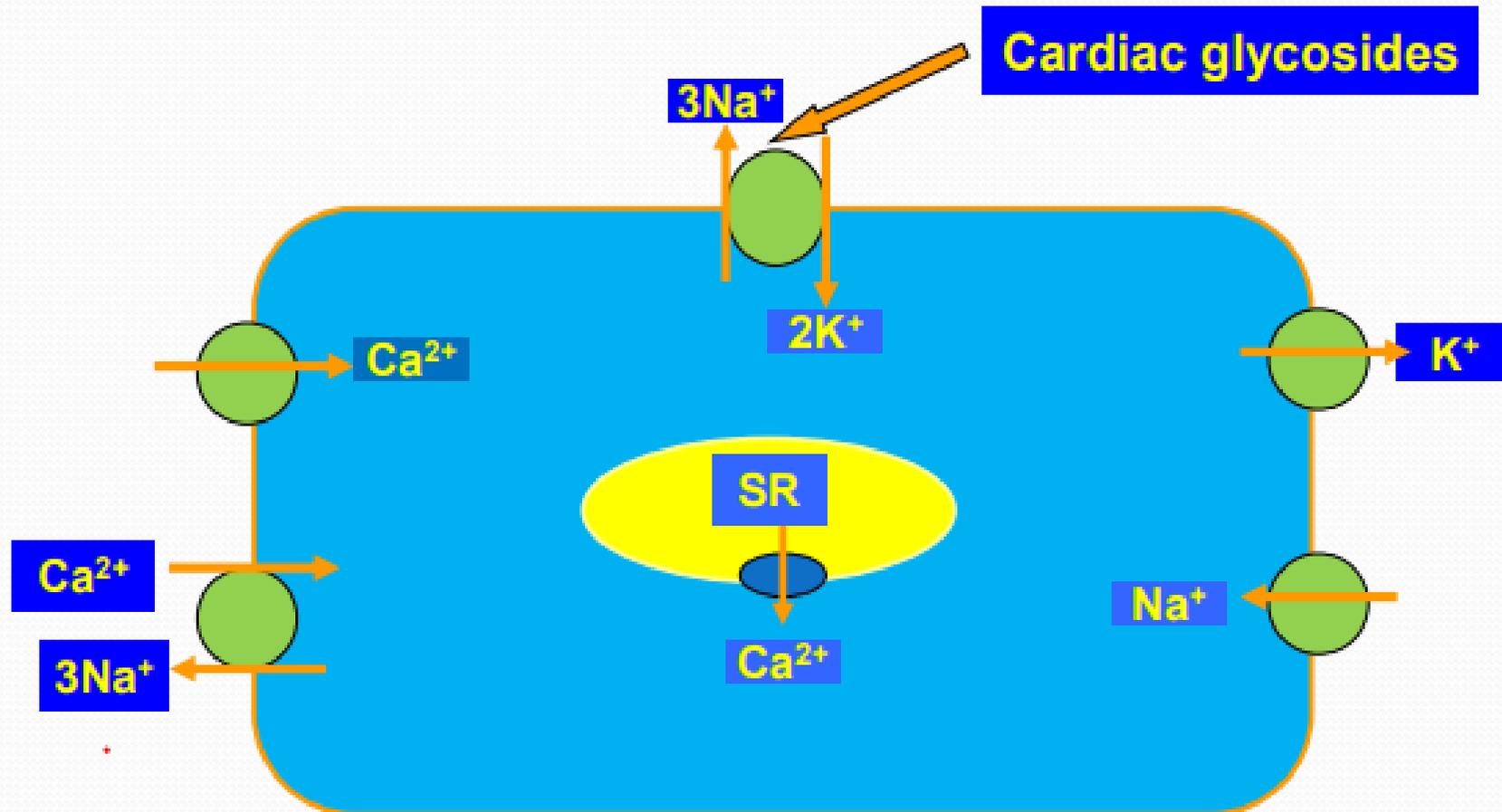
Out



In

Digitalis

تأثير الـ Digitalis على الكالسيوم ضمن الخلية القلبية



تأثيرات الغليكوزيدات القلبية على القلب (١)

- **↑ قلووية العضلة القلبية**
- **↑ $icNa^+$ ← ↑ تحرر Ca^{++} من الشبكة الساركوبلاسمية SR ← ↑ محتوى**
الخلية من Ca^{++}

- عندما يكون تثبيط الـ **$Na^+/K^+ ATPase$** كبيراً، يؤدي هذا إلى تجاوز قدرة الشبكة الهيولية في خزن الكالسيوم الذي يتراكم في الـ **cytosol** فيصل المقدار إلى عتبة السمية فيحصل اضطراب في نظم القلب
- **التأثيرات على الجهاز العصبي الذاتي ANS:**

- **تنبيه مركزي للمبهم vagal activation:**

- **↓ فعالية الناظمة الجيبية الأذينية SA pacemaker**
- **↓ النقل الأذيني البطيني AV conduction ← ↓ نظم القلب HR**
- **أثناء التسمم intoxication: ↑ التفعيل الودي الأمر الذي يزيد التحسس للانسمام القلبي**

تأثيرات الغليكوزيدات القلبية على القلب (٢)

• يمكن إيجاز نتائج تأثيرات الغليكوزيدات القلبية المباشرة وغير المباشرة على النحو التالي:

- زيادة في سرعة حدوث وقدرة **التقلص العضلي القلبي** (تأثير إيجابي في التقلص positive inotropic effect)
- **إبطاء النظم القلبي** heart rate (تأثير سلبي في الانتظام الزمني negative chronotropic effect)
- **إنقاص سرعة النقل القلبي** cardiac conduction في العقدة الأذينية البطينية AV node

تأثيرات الغليكوزيدات القلبية على الجهاز العصبي الذاتي

- ↓ المقوية الودية sympathetic tone بآلية مباشرة أو بالانعكاس
- ↑ الفعالية نظيرة الودية parasympathetic activity
- تثبط جملة الـ renin-angiotensin-aldosterone ← إفراز ANP
- المقادير السمية toxic ← اضطراب نظم قلبي cardiac arrhythmia
- تحدث تقبضاً وعائياً vasoconstriction ← PVR ↑
- ↑ الجريان الدموي الكلوي ← ↑ الإدرار البولي (تثبيط Na^+/K^+ ATPase) ← ↓ عود امتصاص Na^+

التغيرات الفيزيولوجية الكهربائية الناجمة عن استعمال الجليكوزيدات القلبية

• التأثير على العقدة الأذينية البطينية AV node:

- جرعات منخفضة :

• \downarrow النقل الأذيني البطيني AV conduction

• تبطئ النظم البطيني ventricular rate

- جرعات عالية :

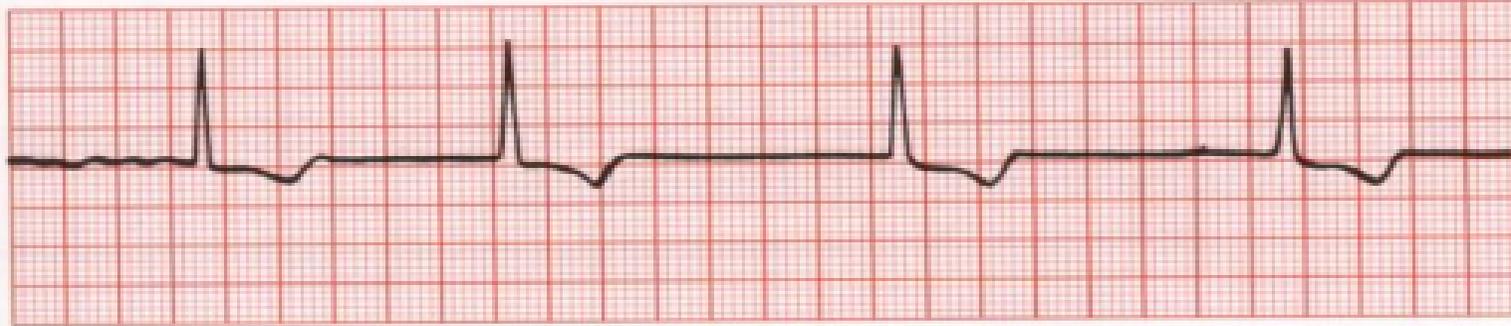
• تثبيط Na^+/K^+ ATPase

• \downarrow النقل الأذيني البطيني AV conduction ← حصار أذيني بطيني

AV block

• التأثيرات السمية Toxic effects : delayed after depolarization

ECG changes with digoxin



Atrial fibrillation
Narrow QRS complex
Down-sloping of ST segment
Inverted T wave
(‘reversed tick’)

التأثير على الـ ECG

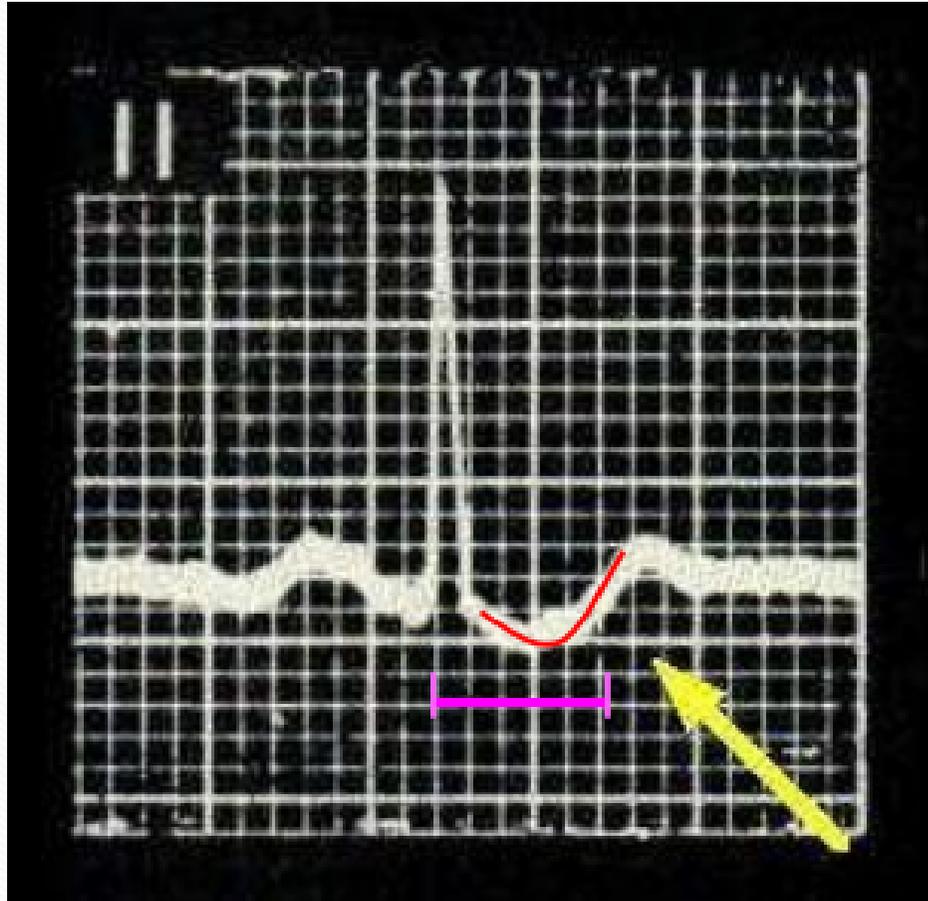
T wave

It is characterized by
an descend ST
segment on the ECG

↑ P-R

↓ Q-T

↑ P-P



ECG of Digitalis

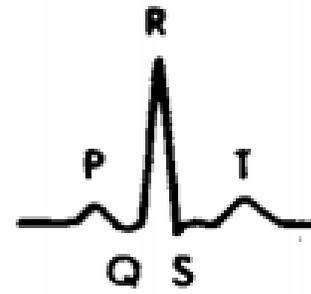
R-T↓

إنقلاب الموجة T

عدم تقارن الموجات P (التراكيز السمية)

عدم انتظام (التراكيز السمية)

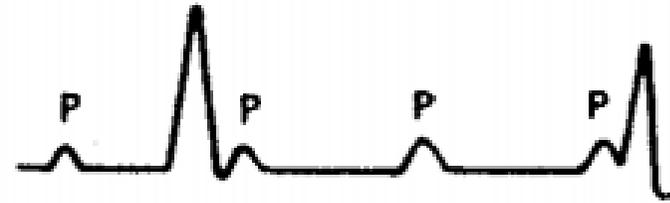
A Normal



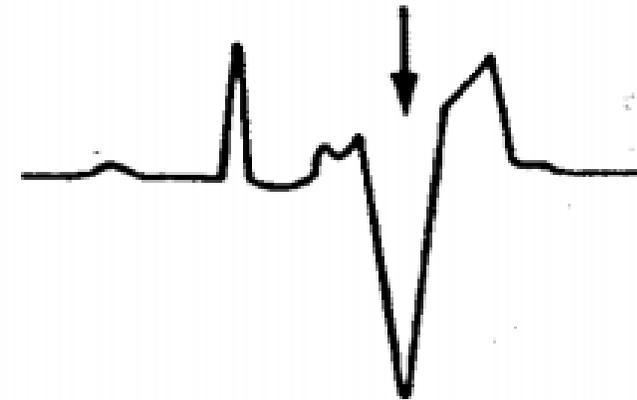
B Digitalis (therapeutic)



C Digitalis (toxic)



D Digitalis (toxic)



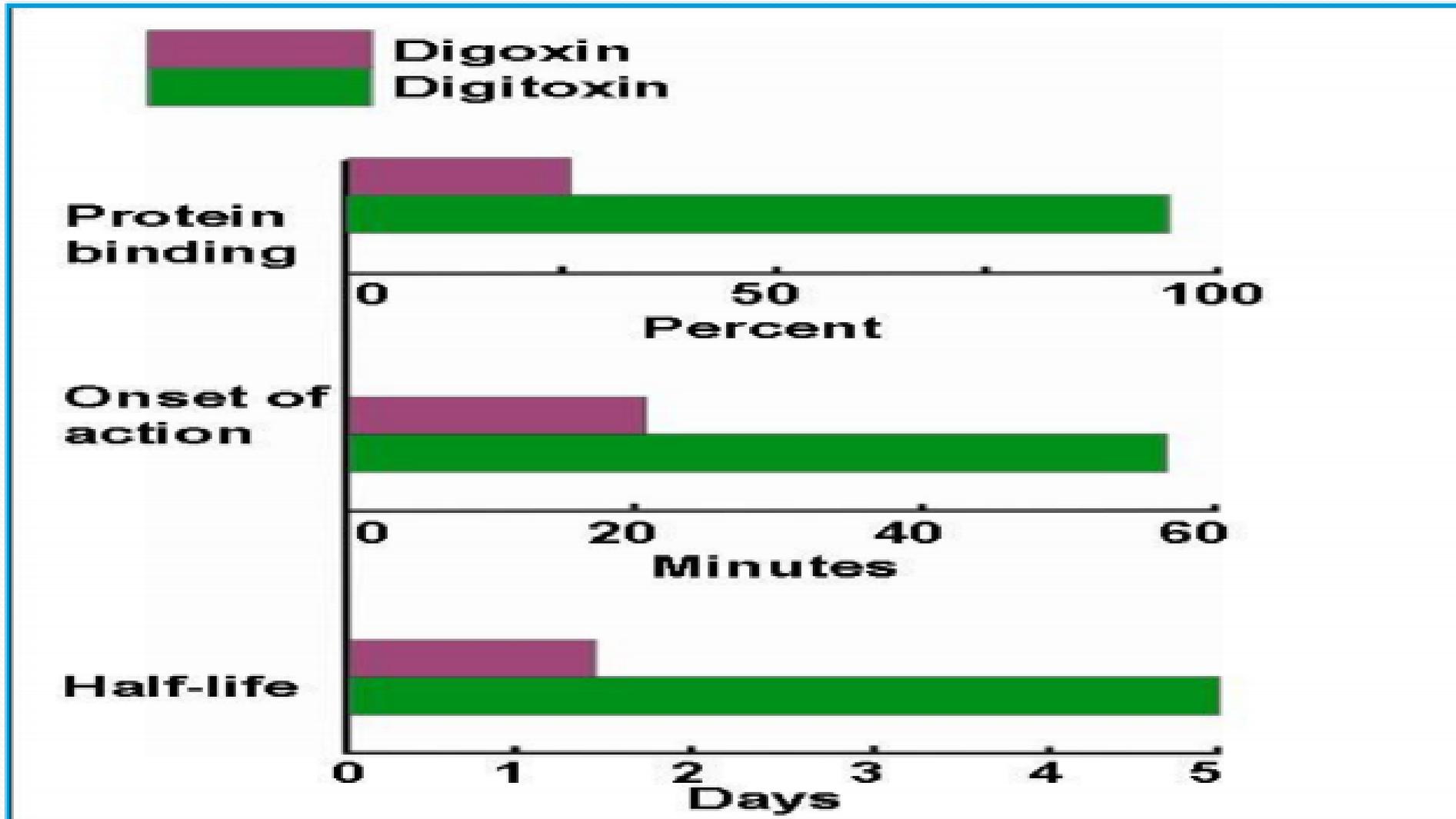
الاستعمالات السريرية للغليكوزيدات القلبية

- يستعمل الـ Digoxin في حال وجود اضطراب شديد في الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر بعد بدء المعالجة بمثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors والمدرات
- لا يستعمل الـ Digoxin في قصور القلب الأيمن أو قصور القلب الانبساطي
- في حال وجود قصور قلب خفيف أو معتدل، يستجيب المرضى بشكل جيد للمعالجة بمثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors والمدرات **ولا حاجة لاستعمال الـ Digoxin**
- يمكن استعمال الـ Dobutamine (منبه β_1 انتقائي) وريدياً في المشفى، لكن الـ Digoxin يبقى حتى الآن الدواء الوحيد الفعال كمقو للقلب بالطريق الفموي
- يمكن استعمال الـ Digoxin أيضاً في الرجفان الأذيني A. fibrillation والرفرفة الأذينية A. flutter

الحرائك الدوائية للغليكوزيدات القلبية

- تمتلك جميع الديجيتالينات digitalis نفس التأثيرات الدوائية لكنها تختلف عن بعضها بالقوة potency والحرائك الدوائية pharmacokinetics
- يعد الـ Digoxin المركب الوحيد المتوفر في USA وهو قوي جداً مع هامش أمان ضيق therapeutic index ونصف عمر حيوي طويل (حوالي 36 ساعة)
- يطرح الـ Digoxin بدون تبدل عن طريق الكلية
- يمكن البدء بجرعة تحميل loading dose عند الحاجة إلى دجتلنة سريعة acute digitalization
- يتميز الـ Digitoxin بنصف عمر حيوي أطول (حوالي 7 أيام) وهو يستقلب في الكبد

Comparison of the properties of Digoxin and Digitoxin



(according to Lippincott's Pharmacology, 2009)

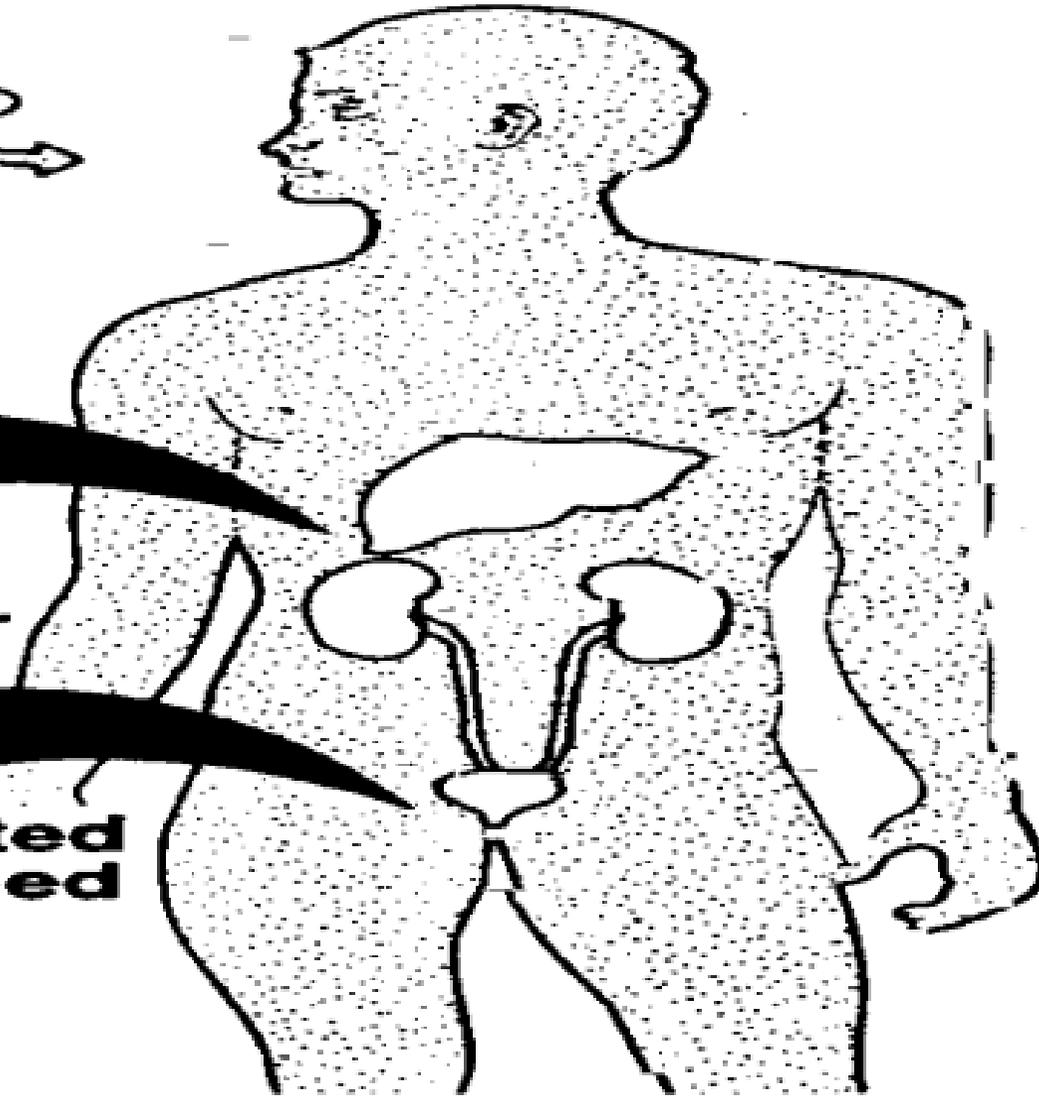
Pharmacokinetics of Digoxin and Digitoxin

Digitoxine	Digoxine	
100 %	75 %	Bioavailability / PO
95 %	25 %	Protein binding
++	-	Hepatic metabolism
7 days	36-40 h	Half-life
13-25	0,9-2,2	Therapeutic plasma concentrations (µg/l)



**Metabolites of
digitoxin appear
in the bile**

**Digoxin eliminated
largely unchanged
in the urine**



**Digoxin
Digitoxin**

التأثيرات غير المرغوبة للغليكوزيدات القلبية (١)

- يعتبر التسمم بالديجيتالينات **digitalis toxicity** من أكثر التأثيرات غير المرغوبة شيوعاً

- يمكن السيطرة على التأثيرات الجانبية غالباً بـ :

- وقف المعالجة بـ **digitalis glycosides**

- ضبط مستويات K^+ في الدم وإعطاء معيضات البوتاسيوم عند الحاجة

- يجب مراقبة مستويات الـ **Digoxin** في الدم بشكل دقيق في حال وجود قصور كلوي مع تعديل الجرعة عند الضرورة

- إن السمية الشديدة المؤدية إلى تسرع قلب بطيني قد تتطلب:

- إعطاء مضادات اضطراب النظم **antiarrhythmic drugs**

- أو - استعمال **Digoxin immune Fab** (antibodies to digoxin) الذي يرتبط

- بـ **Digoxin** مؤدياً إلى تثبيطه **inactivation**

التأثيرات غير المرغوبة للغليكوزيدات القلبية (٢)

● التأثيرات القلبية : ترتبط غالباً بزيادة الجرعة overdose

- بطء قلب شديد

- اضطرابات نظم أذينية atrial arrhythmias

- خوارج انقباض extrasystoles

● التأثيرات الهضمية : نقص شهية، غثيان، إقياء

● التأثيرات على الجملة العصبية المركزية CNS: صداع، أرق، تخطيط

confusion، تعب، تشوش الرؤية blurred vision، اضطراب في

رؤية الألوان، هلوسات

العوامل المؤهبة للتسمم بالغليكوزيدات القلبية

● اضطرابات الشوارد electrolytic disturbance:

- نقص بوتاسيوم الدم hypokalemia (استعمال التيازيدات thiazides أو مدرات العروة loop diuretics): يمكن أن تهيئ لحدوث اضطرابات نظم خطيرة
- فرط صوديوم الدم hypernatremia، فرط كلس الدم hypercalcemia، نقص مغنيزيوم الدم hypomagnesemia

● بعض الحالات المرضية: قصور القلب، التهاب العضلة القلبية، نقص الأكسجة، قصور الدرق

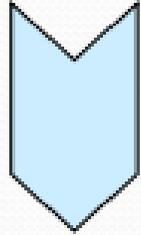
● الأدوية drugs:

- يمكن للعديد من الأدوية (Quinidin, Amiodarone, Verapamil, ..) أن تحدث التسمم بالـ digoxin عن طريق إزاحته عن مواقع ارتباطه على البروتينات والتنافس معه على الاطراح الكلوي

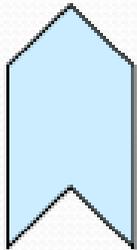
- يمكن للأدوية التي تنقص البوتاسيوم (الستيروئيدات القشرية، المدرات غير الحافظة للبوتاسيوم K⁺ depleting diuretics) أن تزيد من التسمم بالـ digoxin

Drugs interacting with digitalis

Increased digitalis concentration may occur during concurrent therapy



Enhanced potential for cardiotoxicity



Decreased levels of blood potassium

Amiodarone
Erythromycin
Quinidine
Tetracycline
Verapamil

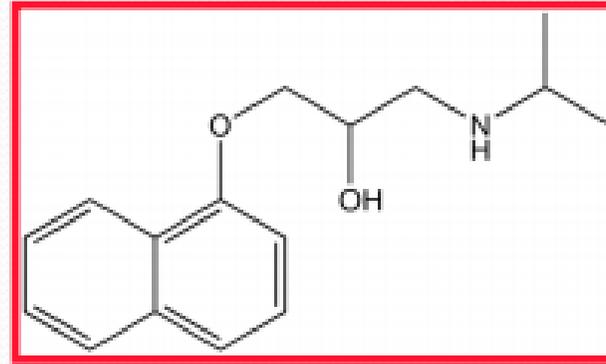
Corticosteroids
Thiazide diuretics
Loop diuretics

تدبير التسمم بالغليكوزيدات القلبية

- وقف الدواء **drug withdrawal** مع وضع المريض في العناية المشددة intensive care
- إعطاء البوتاسيوم
- في حال وجود علامات خطورة يفضل اللجوء إلى المعالجة المناعية **immunotherapy** بإعطاء الـ **Digitol** أو الـ **Digibind**
- في حال غياب المعالجة المناعية :
 - بطء القلب **bradycardia** و اضطرابات النقل **conduction**: يمكن إعطاء الـ **Atropine**
 - معالجة اضطرابات النظم **arrhythmias**: إعطاء الـ **Phenytoin** أو الـ **Lidocaine**

منبهات المستقبلات الأدرنجية β (١)

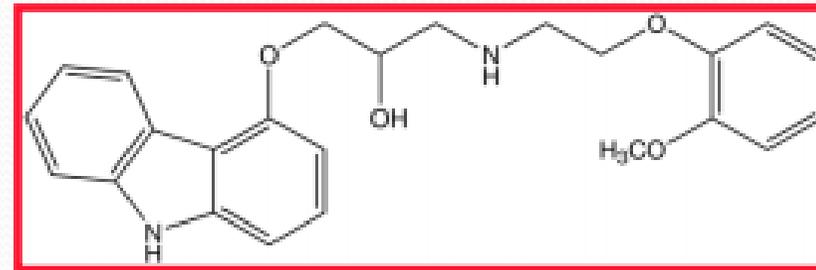
تحدث زيادة سريعة في القدرة التقلصية القلبية
contractility



Dopamine

هدفها زيادة النتاج القلبي cardiac output
ولا تؤثر في المقاومة المحيطية الكلية total
peripheral resistance

تستعمل اسعافياً في قصور القلب الاحتقاني
congestive HF المهدد للحياة

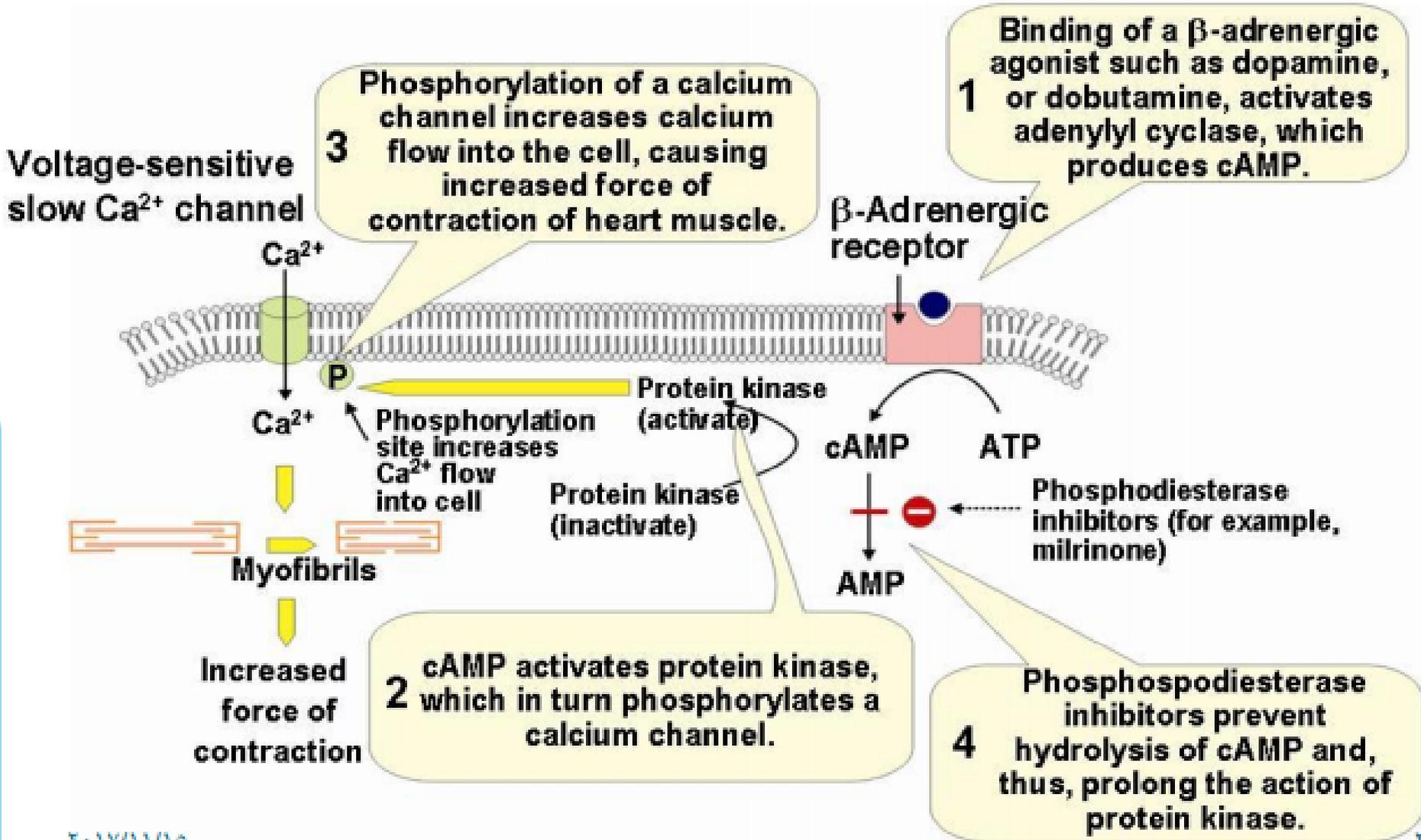


Dobutamine

منبهات المستقبلات الأدرنجية β (٢)

- إن تنبيه مستقبلات β يحسن وظيفة القلب بتأثيره الايجابي على تقلص العضلة القلبية **positive inotropic effect**
- يعتبر الـ **Dobutamine (Dobutrex*)** أكثر مقويات القلب استعمالاً بعد الـ **Digoxine**
- استعمال **Dobutamine** ← \uparrow **cAMP** داخل الخلايا ← تفعيل protein kinase ← فسفرة قنوات الكالسيوم **slow calcium channels** ← \uparrow دخول Ca^{++} في خلايا العضلة القلبية و \uparrow التقلص العضلي
- يجب أن يعطى **Dobutamine** بالتسريب الوريدي وهو يستعمل بشكل أولي في معالجة قصور القلب الحاد **acute HF** في المشفى
- استعمال مشابهات بيتا في علاج قصور القلب المزمن يؤدي إلى:
 - فقدان الفاعلية (نزع التحسس)
 - أو - سمية شديدة مسؤولة عن اضطراب النظم القلبي وبالتالي زيادة نسبة الوفيات

Sites of action by β -adrenergic agonists and phosphodiesterase inhibitors on heart muscle



مثبطات الـ Phosphodiesterase

- أهم الأدوية Drugs:

Amrinone (Inocor*) -

Milrinone (Corotrope*) -

Enoximone (Perfane*) -

- تثبط هذه الأدوية الـ phosphodiesterase مؤدية إلى زيادة cAMP داخل الخلايا وبالتالي زيادة تقلص العضلة القلبية contractility

- إن المعالجة طويلة الأمد بهذه الأدوية قد تزيد من خطر الموت mortality في حين أن الاستعمال قصير الأمد لـ Amrinone بالطريق الوريدي لا يترافق مع زيادة الوفيات mortality

الاستعمالات السريرية

لمثبطات الـ Phosphodiesterase

- يستعمل كل من الـ **Amrinone** (Inocor) والـ **Milrinone** (Primacor) بالطريق الوريدي وهما يتميزان بتوافر حيوي جيد إذا استعملتا بالطريق الفموي
- الـ **Milrinone** أكثر قدرة بـ 10 مرات ونصف عمره الحيوي 30-60 دقيقة مقابل 2.5 ساعة لـ **Amrinone**
- فعالة عند المرضى الذين يستعملون حاصرات بيتا
- لا تؤثر في تطور المرض أو اطالة مدة البقاء عند مرضى قصور القلب المزمن
- توصف عند المرضى المعندين على بقية العلاجات

التأثيرات غير المرغوبة لمثبطات الـ Phosphodiesterase

- موت مفاجئ تال لاضطرابات النظم البطينية
- هبوط الضغط الشرياني
- نقص الصفائح الدموية
- غثيان، اقياء، تثبيط نقي العظم، تلف الكبد
- زيادة التأثيرات غير المرغوبة وزيادة معدل الوفيات بالاستعمال المديد
- تستعمل حاليا فقط في قصور القلب الحاد غير المعوض والمعند على المدرات والديجيتالينات
- الـ Milrinone أقل سمية من الـ Amrinone

محسسات الكلسيوم: Levosimendan

- لا يزيد من الكلسيوم في الخلية
- تأثيراته الرئيسية: - تحسس الـ troponin C للكلسيوم
- توسع وعائي (بعض التأثيرات المضادة لقصور التروية)
- يزيد من القدرة التقلصية القلبية
- لا يملك تأثيرات هامة مؤهبة لاضطراب النظم القلبي
- يعطى وريدياً في معالجة انكسار المعاوضة الحادة في قصور القلب الاحتقاني
- التأثيرات غير المرغوبة: هبوط الضغط الشرياني، صداع
- باهظ الثمن

Glucagon

- بوليبيبتيد طبيعي المنشأ يرتبط بمستقبلاته في الخلايا القلبية فينبه الـ **adenyl cyclase** محدثاً زيادة في الـ **cAMP** مؤدياً إلى تأثير إيجابي في خاصة التقلص القلبي (**زيادة نتاج القلب**)
- لا يؤثر في استثارة الخلية العضلية القلبية
- يحدث **توسعاً وعائياً** شريانياً ووريدياً (ينقص المقاومة الوعائية المحيطية)
- يظهر تأثيره بعد استعمال مقادير كبيرة
- يحدث استعماله تأثيرات غير مرغوبة استقلابية

الـ (Aldactone*) Spironolactone

- يكون الـ **Aldosterone** مرتفعاً في أمراض القلب المتطورة بسبب تنبيه الـ **Angiotensin II** ونقص التصفية الكبدية
- يتميز الـ **Spironolactone** بأنه معاكس مباشر **direct antagonist** للـ **Aldosterone** لذلك فهو يمنع احتباس الملح وضخامة العضلة القلبية **myocardial hypertrophy** ونقص البوتاسيوم **hypokalemia**
- يجب الاحتفاظ بالـ **Spironolactone** للحالات المتقدمة من قصور القلب
- التأثيرات الجانبية:
 - معدية : التهاب معدة، قرحة هضمية
 - عصبية مركزية: وسن **lethargy**، تخليط **confusion**
 - غدية صماوية: تنثدي **gynecomastia**، الشهوة الجنسية **lipido**، اضطرابات طمثية **menstrual irregularities**

مستجدات العلاج لحالات «قصور القلب»

هناك مجموعة من التوصيات، قدمت في مؤتمر جمعية القلب الأوروبية الذي عقد في أواخر (آب 2019) بمدينة باريس، بخصوص علاج القصور القلبي، من أهمها:

1- **تطوير دواء جديد يُستخدم في علاج ضعف عضلة القلب** وحمايتها من المضاعفات، وهو خاص بالداء السكري نمط 2. من مثبطات SGLT2 (الناقل المشارك صوديوم/غلوكوز 2 ويسمى **Dapagliflozin**) والذي تماثل أهميته أدوية ضغط الدم.

وقد أثبتت آخر الدراسات أن المرضى المصابين بضعف القلب، مع أو من دون مرض السكري، حصلوا على نتائج أكثر من رائعة بحدوث تحسن قوي جداً في أسلوب الحياة.

هذا الدواء يُؤخذ مرة واحدة في اليوم عن طريق الفم، وهو منتشر بين مرضى السكري كدواء مهم في علاج السكري. واللافت أن هذا العلاج مفيد جداً حتى للمرضى الذين لا يعانون من السكري

2- دواء «**إنترستو Entresto**» ، ظهر منذ عدة سنوات. وقد قدمت دراستان مهمتان جداً في هذا المؤتمر عن كيفية عمل الدواء ومدى تأثيره على عضلة القلب

3 - عقار LCZ696 لقصور عضلة القلب :

يشكل ثورة في مجال علاجات مشكلات القلب، **يحد من معدل الوفيات** بنسبة 60 % أي بزيادة 20 % عن العلاجات السابقة، كما يحسن نوعية حياة المريض ويخفض نسبة دخوله الى المستشفى بمعدل 21 % عن السابق.

والدواء هو قرص يتناوله المريض مرتين يومياً، وهو العلاج الأول من نوعه الذي يعمل بطرق متعددة على **الأنظمة الهرمونية العصبية للقلب، ويعزز دفاعات الجسم الطبيعية** ضد قصور القلب، ويعمل أيضاً على **منع الأنظمة الضارة**. ويعرف عقار LCZ696 بأنه **مثبط مستقبل أنجيوتنسين**، وبقدرته على الحد من مشكلات قصور القلب، وتحفيز العضلة على التعافي.