

الجامعة السورية الخاصة
كلية الطب البشري
السنة الثالثة

الأدوية المستعملة في قصور القلب (١)

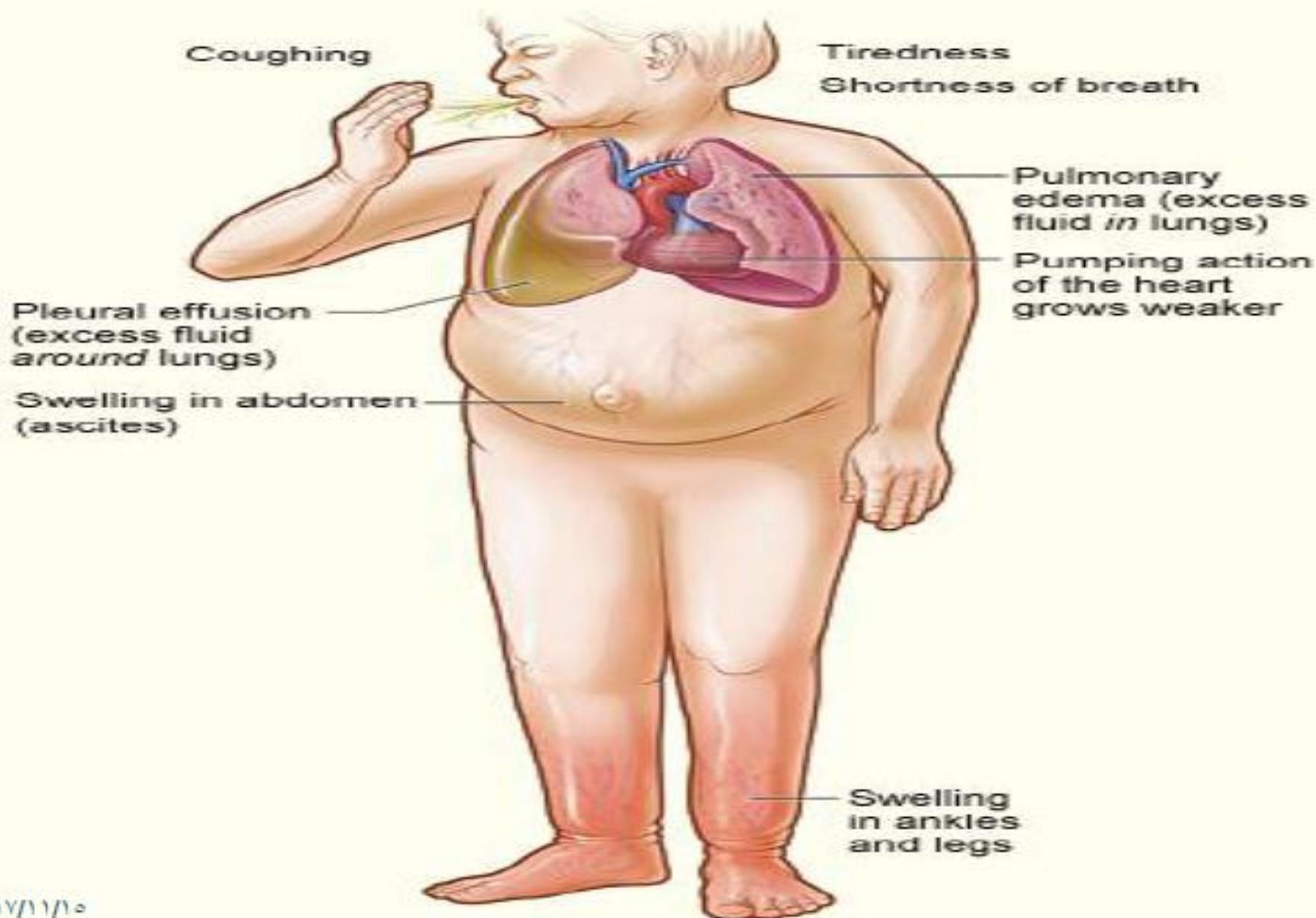
Drugs used to treat heart failure

المحاضر الأولي
د. هامون سويدان

لمحة عامة عن قصور القلب (١) Heart failure

- قصور القلب HF هو اضطراب معقد وتدرجي في عمل القلب بحيث يصبح غير قادر على ضخ الدم بكمية كافية لتأمين حاجات الجسم
- الأعراض symptoms: dyspnea: زلة تنفسية، fatigue: تعب، احتباس السوائل fluid retention
- ينجم قصور القلب عن عدم قدرة القلب على الامتناع و/أو ضخ الدم بشكل مناسب
- يترافق HF مع زيادة غير طبيعية في حجم الدم blood volume والسوائل الخلالية interstitial fluid لذلك فإن مصطلح قصور القلب الاحتقاني congestive HF يستعمل لأن الأعراض تتضمن الزلة التنفسية بسبب الاحتقان الرئوي pulmonary congestion في قصور القلب الأيسر والوذمة المحيطية في قصور القلب الأيمن

Heart Failure



- الأسباب الرئيسية لقصور القلب : HF
 - Arteriosclerotic heart disease -
 - Myocardial infarction -
 - Hypertensive heart disease -
 - Valvular heart disease -
 - Dilated cardiomyopathy -
 - Congenital heart disease -
- السبب الأكثر شيوعاً لقصور القلب هو **الخلل في وظيفة البطين الأيسر** التالي للداء الإكليلي coronary artery disease (70% من الحالات)
- هناك زيادة كبيرة في حالات قصور القلب المشخصة حديثاً بسبب نجاة أعداد كبيرة من المرضى بعد احتشاء القلب الحاد acute MI

تصنيف قصور القلب

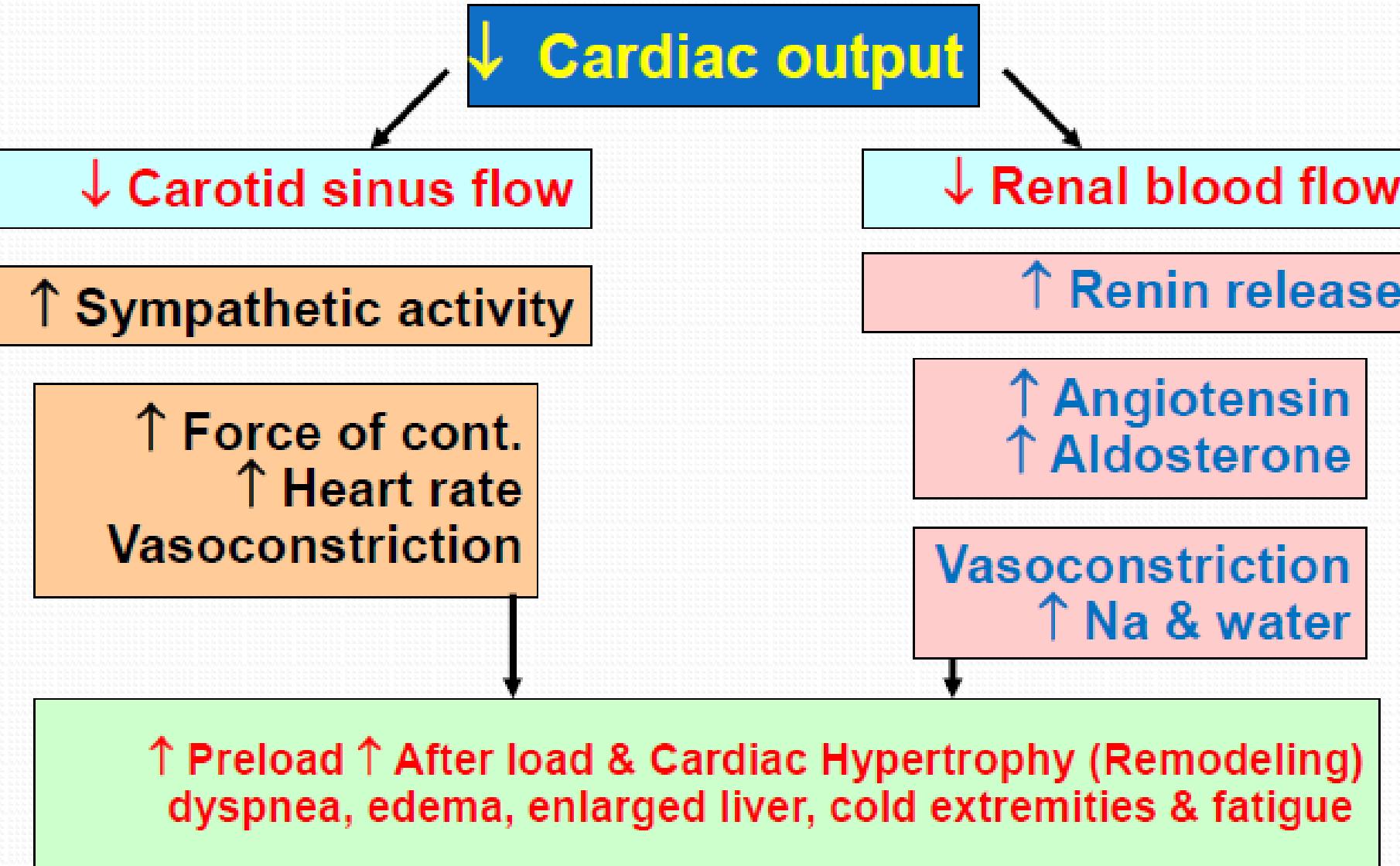
Classification of heart failure

- حسب النصف المصابة:- قصور القلب الأيسر left HF
 - قصور القلب الأيمن right HF
 - قصور القلب الشامل global HF
- حسب تطور قصور القلب:- قصور القلب الحاد acute HF
 - قصور القلب المزمن chronic HF

New York Heart
Association
(NYHA)
Classification

- التصنيف السريري لقصور القلب حسب NYHA:
 - المرحلة I: نشاط فيزيائي طبيعي بدون أعراض
 - المرحلة II: ظهور الأعراض عند القيام بجهد كبير
 - المرحلة III: ظهور الأعراض عند القيام بجهد خفيف
 - المرحلة IV: ظهور الأعراض أثناء الراحة

المخطط الفيزيولوجي المرضي

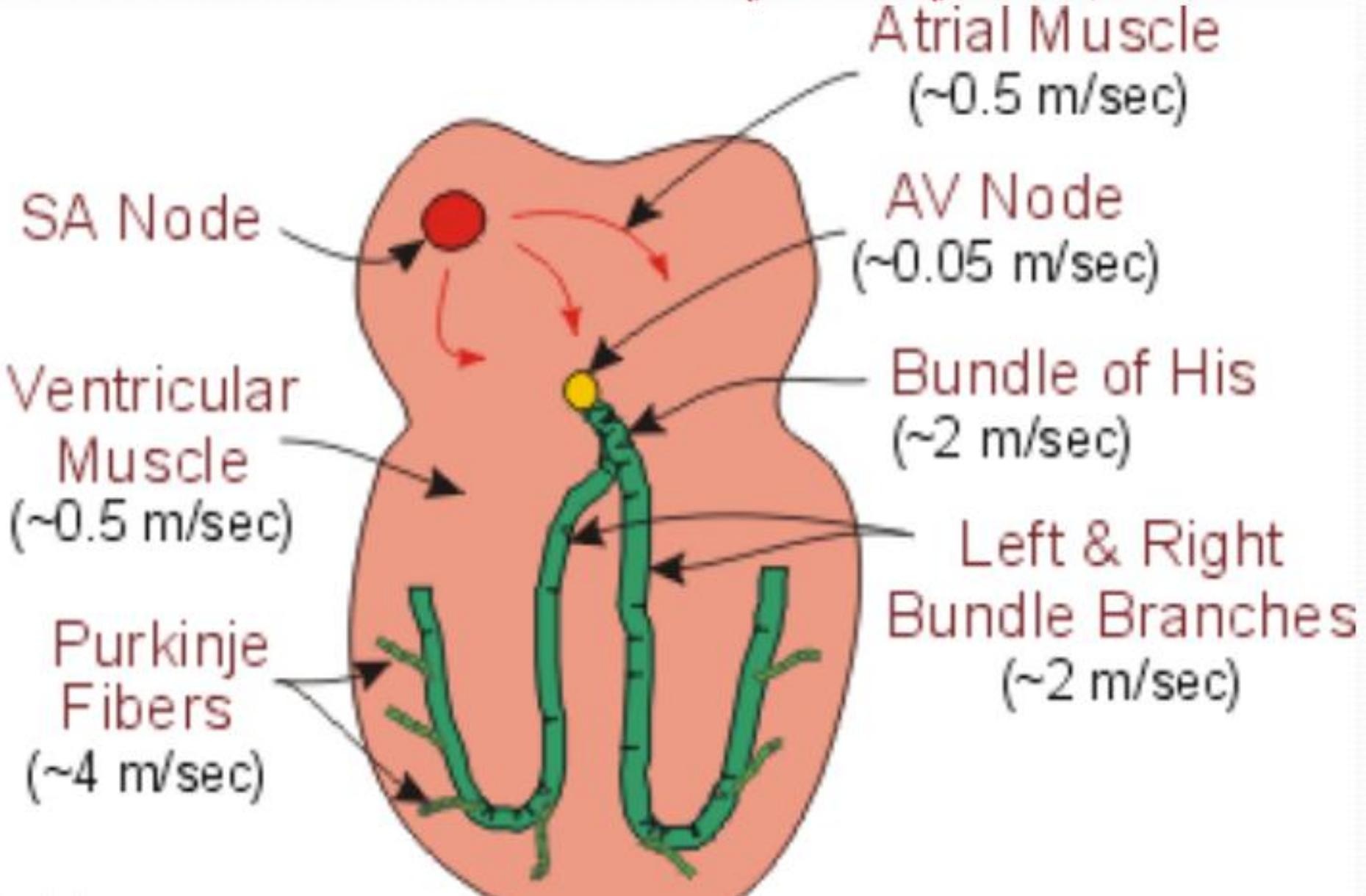


آلية التقلص العضلي

Physiology of muscle contraction

- تستجيب خلايا العضلة القلبية cardiac muscle cells للمنبهات بشكل مشابه لبقية الخلايا العضلية عن طريق إزالة استقطاب depolarization الغشاء الخلوي ويتبع ذلك قصر shortening البروتينات التقلصية وتنتهي الاستجابة بالارتخاء والعودة إلى حالة الراحة
- تبدي العضلات الهيكلية skeletal m. تقلصاً تدريجياً حسب عدد الخلايا العضلية المنبهة في حين خلايا العضلة القلبية ترتبط فيما بينها على شكل مجموعات تستجيب للمنبهات كوحدة متكاملة بحيث تتقلص معاً عند تنبيه إحدى الخلايا
- تتميز خلايا العضلة القلبية بوجود نظم داخلي ذاتي spontaneous يتم توليده بواسطة خلايا متخصصة ناظمة intrinsic rhythm متوضعة في العقدة الجيبية الأذينية SAN والعقدة الأذينية pacemaker البطينية AVN

النظام الجيبي الطبيعي Normal sinus rhythm



تقلص العضلة القلبية

- تكون الآلية التقلصية **contractile machinery** في خلايا العضلة القلبية مشابهة للعضلات المخططة striated m.
- ترتبط قوة تقلص العضلة القلبية بشكل مباشر بتركيز الكالسيوم الحر داخل الخلية لذلك فإن العوامل التي تزيد هذا التركيز أو تزيد من حساسية الآلية التقلصية **contractile machinery** تجاه الكالسيوم تؤدي إلى زيادة قوة التقلص (inotropic effect)
- تزداد تركيزات الكالسيوم الحر داخل الخلية نتيجة:
 - دخول Ca^{++} من خارج الخلية نتيجة فتح قنوات الكالسيوم الحساسة للفولتاج **voltage sensitive calcium channels**
 - تحرر Ca^{++} من مخازنه في الشبكة الساركوبلاسمية والميتوكوندريا

أهداف المعالجة الدوائية في قصور القلب

- تهدف المعالجة الدوائية إلى:
 - تخفيف الأعراض symptoms
 - إبطاء تطور المرض
 - تحسين معدل البقاء survival
- تتضمن التأثيرات المفيدة للمعالجة الدوائية:
 - إنقاص عمل العضلة القلبية myocardium
 - إنقاص حجم السائل خارج الخلوي extracellular fluid
 - تحسين قلوصية العضلة القلبية contractility
 - إبطاء عملية إعادة تشكيل القلب cardiac remodeling

الأدوية المستعملة لتدبير قصور القلب

• تشمل الأدوية المستعملة في قصور القلب HF كلاً من:

- مثبطات جملة renin-angiotensin (ACE inhibitors, ARBs)

- حاصرات مستقبلات β الأدرينرجية β -blockers

- المدرات البولية Diuretics

- مقويات القلب Inotropic agents

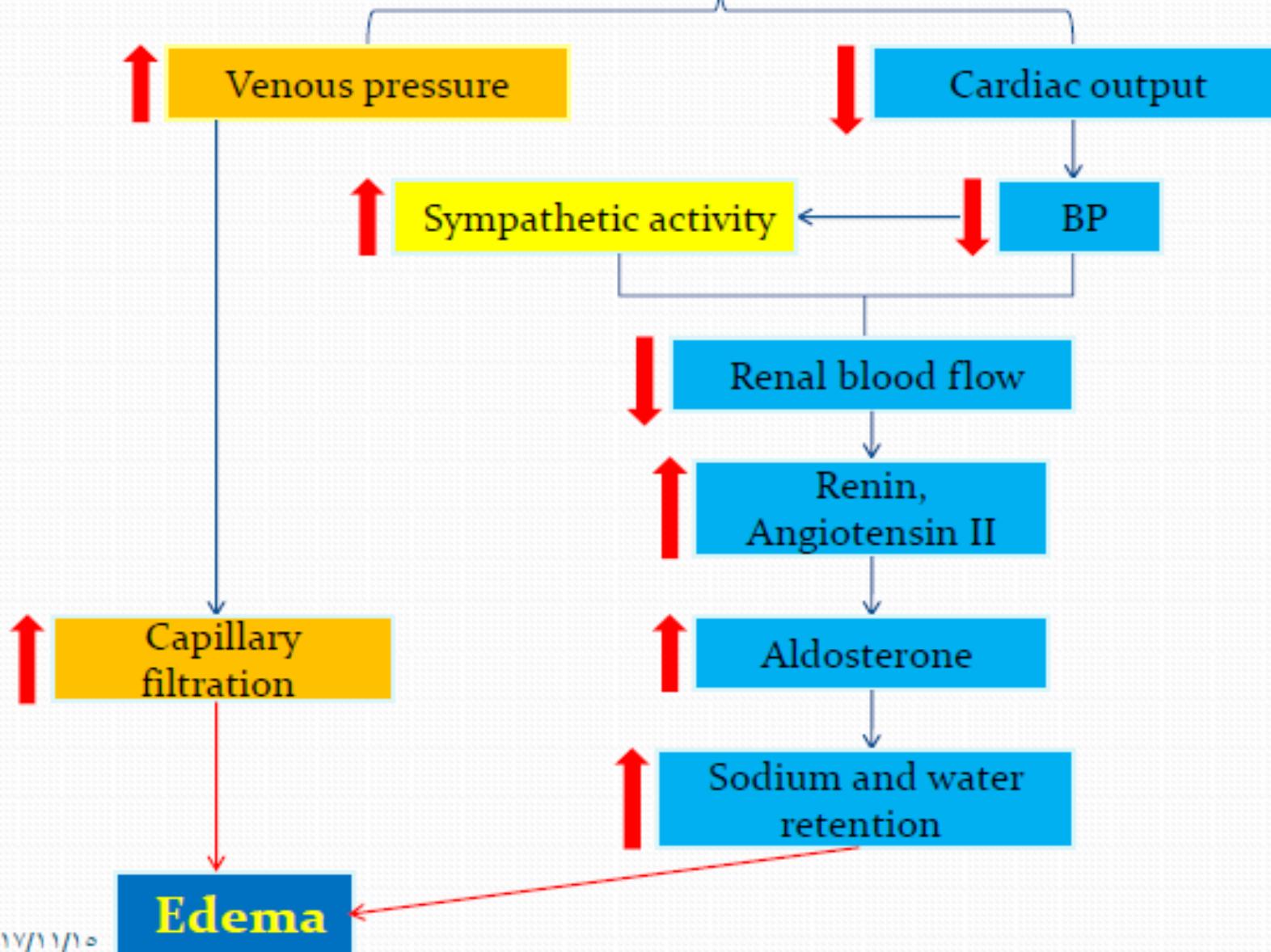
- الموسعات المباشرة Direct vasodilators

- مضادات الألدوستيرون Aldosterone antagonists

آليات المعاوضة الفيزيولوجية في قصور القلب

- توجد ثلاثة آليات معاوضة compensatory في قصور القلب بهدف تحسين نتاج القلب :cardiac output
 - زيادة الفعالية الودية sympathetic activity
 - تنبيه جملة renin-angiotensin-aldosterone
 - ضخامة العضلة القلبية myocardial hypertrophy
- إذا أدت الآليات السابقة إلى إعادة نتاج القلب إلى الحدود الطبيعية تحدث عن قصور قلب معاوض compensated HF، أما إذا فشلت هذه الآليات في استعادة نتاج القلب الطبيعي فيكون قصور القلب غير معاوض decompensated HF
- على أية حال، تكون هذه التبدلات مفيدة في البداية، لكنها تؤدي في النهاية إلى تدهور إضافي في وظيفة القلب

Cardiac failure



زيادة الفعالية الودية

Increased sympathetic activity

- ↓ الضغط الشرياني BP ← تنبيه مستقبلات بارو Baroreceptors ← ↑ الفعالية الودية sympathetic activity الأمر الذي إلى:
 - ↑ نظم القلب HR
 - ↑ القلوصية contractility
- من جهة أخرى فإن التقبض الوعائي vasoconstriction (بوساطة α₁) يؤدي إلى زيادة العود الوريدي venous return وبالتالي زيادة الحمل القبلي preload
- تؤدي هذه الآليات المعاوضة compensatory إلى زيادة عمل القلب cardiac work وبالتالي يمكن أن تساهم في حدوث تدهور إضافي في وظيفة القلب

تفعيل جهاز renin-angiotensin-aldosterone

- ↓ نتاج القلب CO ← ↓ الجريان الدموي الكلوي
↑ تحرر renin ← ↑ الأمر الذي إلى:
 - PVR ← ↑ المقاومة الوعائية المحيطية Ag II ↑ -
 - ↑ إفراز aldosterone ← احتباس الماء والصوديوم
- يزداد حجم الدم ويزداد العود الوريدي venous return وإذا لم يكن القلب قادراً على ضخ الكمية الزائدة من الدم يزداد الضغط الوريدي وتحدث الوذمات (وذمات محيطية، وذمة رئة)
- تؤدي هذه الآليات المعاوضة compensatory إلى زيادة عمل القلب وبالتالي يمكن أن تساهم في حدوث تدهور إضافي في وظيفة القلب

ضخامة العضلة القلبية

Myocardial hypertrophy

- يزداد حجم القلب وتوسيع أجوفه وتصبح أكثر كروية more globular
- في البداية، يؤدي تمدد stretching العضلة القلبية إلى ↑ قوة تقلص القلب لكن الزيادة المفرطة في طول الألياف العضلية ↓ قوة التقلص كما أن التغير في شكل القلب ينقص قدرته على ضخ الدم
- يدعى النمط السابق قصور القلب الانقباضي systolic HF وهو ينجم عن عدم قدرة البطينات على ضخ الدم بشكل فعال
- يوجد شكل آخر أقل شيوعاً يدعى قصور القلب الانبساطي diastolic HF ينجم عن عدم قدرة البطينات على الاسترخاء واستقبال الدم بسبب وجود تغيرات بنوية hypertrophy مثل ف्रط النمو structural changes
- زيادة سماكة جدار البطينات وبالتالي نقص حجمها، ينقص قدرة العضلة القلبية على الاسترخاء relaxation

المبادئ الأساسية في معالجة قصور القلب

• قصور القلب الحاد:

- المدرات بالطريق الوريدي
- الأدوية المقوية للقلب Inotropic agents (تنبيه القلب)
- الموسعات الوعائية
- المساعدة الميكانيكية (القلب الاصطناعي، زرع القلب)

• قصور القلب المزمن:

- المدرات بالطريق الفموي
- مثبتات أنزيم التحويل
- حاصرات β
- الديجيتالينات

• قصور القلب المزمن النهائي: زرع القلب، القلب الاصطناعي بشكل نهائي

الاستراتيجيات العلاجية في قصور القلب

- التدبير النموذجي لقصور القلب المزمن يتضمن:
 - ↓ النشاط الفيزيائي
 - ↓ الوارد من الصوديوم (> 1500 ملг/اليوم) و↓ السوائل
 - إعادة الوزن إلى الحدود الطبيعية
 - معالجة الأمراض المرافقة أو المسيبة لقصور القلب
- الاستعمال المضبوط لكل من:
 - المدرات Diuretics
 - مضادات Angiotensin II
 - الأدوية المقوية للقلب Inotropic agents
- يجب أن تتجنب قدر الإمكان الأدوية أو العوامل التي تحرض أو تزيد وحمة قصور القلب مثل NSAIDs، الكحول، حاصرات الكلس CCBs، وبعض الأدوية المضادة لاضطرابات نظم القلب

تدبير قصور القلب حسب تصنيف NYHA

- المعالجة الأساسية في كل المراحل:- معالجة المرض المسبب
- الإجراءات العامة
- | NYHA I: مثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors عند المرضى بعد احتشاء العضلة القلبية MI
- NYHA II: مثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors بالمشاركة مع:
 - المدرات diuretics في حال وجود زيادة في السوائل (وذمة)
 - الديجيتالين digitalis في حال وجود تسرع قلب، اضطرابات نظم تسريعية، أو رجفان أذيني auricular fibrillation
- :NYHA III and IV
 - ACE inhibitors + diuretics + digitalis
 - في حال عدم كفاية التأثير، يمكن أن تناول استعمال حاصرات β

مثبطات جملة renin-angiotensin

- يؤدي قصور القلب إلى تنبيه جملة renin-angiotensin بالآليتين:
 - 1- قصور القلب $\rightarrow \downarrow$ الجريان الدموي الكلوي $\rightarrow \uparrow$ تحرر renin من الخلايا المجاورة للكبيبة juxtaglomerular cells في الشريان الواردة afferent arterioles
 - 2- التنبيه الودي $\rightarrow \uparrow$ تحرر renin من الخلايا المجاورة للكبيبة juxtaglomerular cells
- تنبيه جملة angiotensin II $\uparrow \leftarrow$ renin-angiotensin (مقبض قوي) وزيادة إفراز aldosterone (احتباس الماء والملح) $\leftarrow \uparrow$ الحمل القبلي والبعدي preload and afterload
- بالإضافة إلى ذلك فإن المستويات المرتفعة من II و aldosterone تمتلك تأثيرات مباشرة على العضلة القلبية بحيث تنبه إعادة النسجة fibrosis، التليف cardiac remodeling والتغيرات الالتهابية

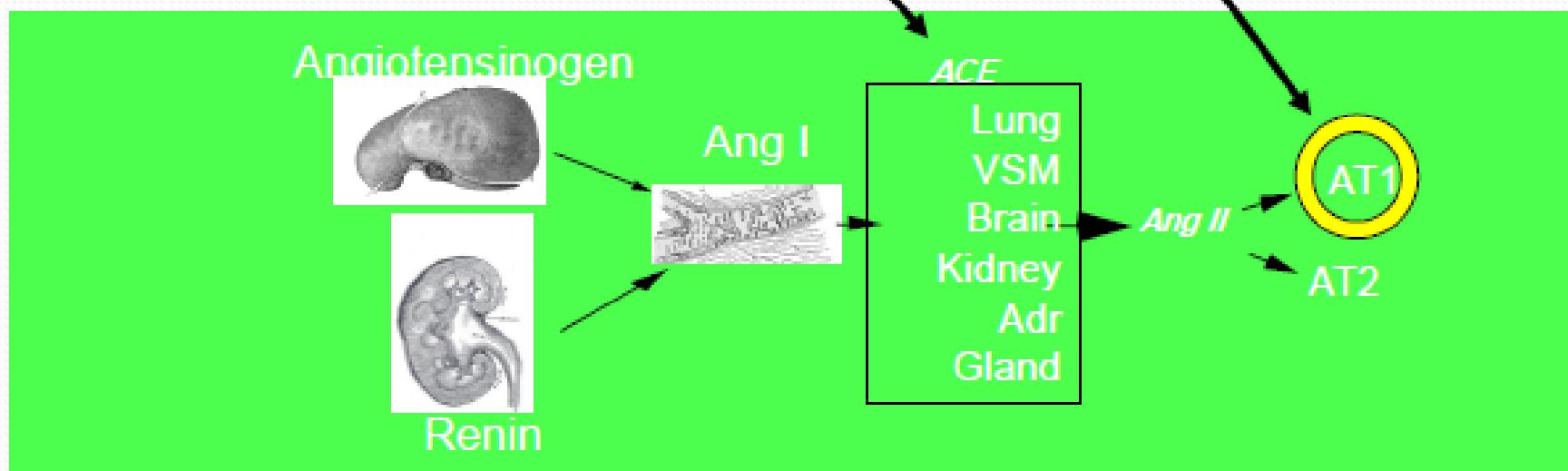
الأنجيوتنسين II المضادة للأدوية

1. ACE Inhibitors

Enalopril (Vasotec);
Quinapril (Accupril);
Fosinopril (Monopril);
Moexipril (Univasc);
Lisinopril (Zestril, Prinivil);
Benazepril (Lotensin);
Captopril (Capoten)

2. ARBs

Losartan (Cozaar);
Candesartan (Atacand);
Valsartan (Diovan)



مثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors

- تعتبر مثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors الخيار المفضل في قصور القلب HF
- آلية التأثير:
 - تثبط أنزيم التحويل ACE الذي يحول I angiotensin إلى (vasoconstriction ↓ التقبض الوعائي) II angiotensin
 - تزيد مستويات الـ Bradykinin (توسيع وعائي vasodilation)
 - ↓ إفراز الـ aldosterone ← ↓ احتباس الماء والصوديوم

التأثيرات القلبية الوعائية لمثبطات أنزيم التحويل

- تنقص هذه الأدوية المقاومة الوعائية المحيطية PVR، المقوية الوريدية venous tone، الضغط الشرياني الأمر الذي يؤدي إلى نقص نتاج القلب
- تثبط ACE inhibitors وال norepinephrine و aldosterone
- تحسن الأعراض والعلامات السريرية عند المرضى المعالجين بالمدرات (الثيازيدات أو مرات العروة) و/أو digoxin
- استعمال ACE inhibitors في معالجة قصور القلب HF تنقص معدلات المرضية morbidity والوفيات mortality
- تنقص المعالجة بالـ Enalapril كلاً من:
 - الوفيات الناجمة عن اضطرابات النظم arrhythmic death
 - احتشاء العضلة القلبية MI
 - الحوادث الوعائية الدماغية strokes

الاستعمالات السريرية لمثبطات أنزيم التحويل

- تستعمل ACE inhibitors في المعالجة الوحيدة لمرضى قصور القلب HF الذين يعانون من زلة تنفسية خفيفة أثناء الجهد وليس لديهم أعراض أو علامات زيادة الحجم volume overload
- تكون ACE inhibitors مفيدة في إنفاس قصور القلب عند المرضى غير العرضيين الذين لديهم اضطراب في وظيفة البطن الأيسر (EF < 35 %) LV dysfunction
- يستفيد مرضى احتشاء القلب MI الحديث أيضاً من المعالجة طويلة الأمد بـ ACE inhibitors
- تكون الفائدة أكبر عند المرضى الذين لديهم EF منخفضة
- يستطُب الاستعمال المبكر لـ ACE inhibitors في جميع مراحل قصور البطن الأيسر مع أو بدون أعراض، مع وجوب بدء المعالجة فوراً بعد احتشاء القلب MI

الحرائك الدوائية لمثبطات أنزيم التحويل

- تمتلك هذه الأدوية بشكل غير كامل بعد الإعطاء الفموي ويتنافص امتصاصها بوجود الطعام لذلك يجب أن تعطى على معدة فارغة
- كل أدوية ACE inhibitors (باستثناء Captopril) تعتبر طلائع دوائية تحتاج إلى تفعيل بعملية الحلمهة بواسطة الأنزيمات الكبدية prodrugs
- إن الإطراح الكلوي للجزء الفعال active moiety مهم لغالبية هذه الأدوية باستثناء الأدوية Fosinopril
- يتراوح العمر النصفي half-life للمركبات الفعالة بين 2-12 ساعة لكن التثبيط الأنزييمي قد يستمر لفترة أطول
- تتميز المركبات الحديثة من هذه المجموعة (Ramipril, Fosinopril) بأنها تعطى مرة واحدة يومياً

التأثيرات الجانبية لمثبطات أنزيم التحويل

• تشمل التأثيرات الجانبية لمثبطات أنزيم التحويل :ACE inhibitors

- سعال جاف في 20-10 % من الحالات (\uparrow bradykinin)

- هبوط ضغط انتصابي postural hypotension

- فرط بوتاسيوم الدم hyperkalemia (معيضات K^+ والمدرات الحافظة للبوتاسيوم تعتبر مضادات استطباب)

- وذمة وعائية Angioedema قد تكون مهددة للحياة

- قصور كلوي عكوس (في حال وجود تضيق شريانی شديد ثنائي الجانب)

- يفضل أن يكون الاستعمال الأول في العيادة

• مضادات الاستطباب: الحمل (fetotoxic)

حاصرات مستقبلات Angiotensin II

- تستعمل حاصرات مستقبلات angiotensin II (ARBs) في معالجة فصور القلب كبديل لـ ACE inhibitors
- آلية التأثير: تحصر مستقبلات angiotensin II
- الحرائق الدوائية:
 - تعطى جميع أدوية هذه المجموعة عن طريق الفم بجرعة وحيدة يومياً
 - يتميز الـ Losartan بخضوعه لاستقلاب كبدي كبير بالعبور الأولى حيث يتحول إلى مستقبلات فعالة بينما تتحول بقية الأدوية إلى مستقبلات غير فعالة
 - تطرح هذه الأدوية مع مستقبلاتها عن طريق البول والبراز
- التأثيرات الجانبية: مشابهة لـ ACE inhibitors لكن السعال والوذمة الوعائية angioedema أقل شيوعاً
- مضادات الاستطباب: الحمل

المدرات Diuretics

- تخفف المدرات **diuretics** الاحتقان الرئوي والوذمة المحيطية
- تفيد المدرات أيضاً في إنقاص الأعراض الناجمة عن فرط السوائل **volume** كالزلة الاستطجاعية **orthopnea** وزلة الليلية الانتيابية **overload paroxysmal nocturnal dyspnea**
- تنقص المدرات حجم الدم وبالتالي العود الوريدي إلى القلب (**preload**) الأمر الذي يؤدي إلى إنقاص عمل القلب والحاجة لـ O_2
- يمكن للمدرات أن تنقص أيضاً الحمل البعدي **afterload** نتيجة إنقاص حجم البلاسما وبالتالي الضغط الشرياني **BP**
- تتصف المدرات التيازيدية **thiazides** بأنها مدرات ضعيفة نسبياً وتفقد فعاليتها إذا كانت تصفية الكرياتينين أقل من 50 مل/د
- تستعمل مدرات العروة **loop diuretics** عند الحاجة لإدرار قوي وفي حال وجود قصور كلية **RI**

حاصرات بيتا (١) β -blockers

- إن استعمال أدوية ذات تأثير **inotropic** سلبي في قصور القلب يبدو غريباً، لكن العديد من الدراسات السريرية أظهرت وجود تحسن ملحوظ في الوظيفة الانقباضية **systolic function** مع تراجع إعادة نمذجة القلب **remodeling**
- يمكن تفسير التأثيرات المفيدة لحاصرات β جزئياً بقدرتها على منع التغيرات الناجمة عن التنبيه المزمن للجهاز الودي **SNS** حيث:
 - ↓ نظم القلب وبالتالي إنفاس الحاجة للأكسجين
 - ↓ تحرر **renin** (↓ التقبض الوعائي المحبطي، ↓ احتباس الماء والصوديوم)
 - ↓ معدلات المراضة والوفيات وتحسين الأعراض
- تمنع حاصرات β أيضاً التأثيرات المؤذية لا **norepinephrine** على **الأنسجة العضلية القلبية** حيث تتفصل إعادة نمذجة القلب **hypertrophy** وفرط النمو **remodeling** وموت الخلية

حاصرات بيتا β -blockers (٢)

- من المستحضرات التي ثبتت فائدتها في معالجة قصور القلب:

Carvedilol, Metoprolol, Bisoprolol, Nevibolol

- يتميز الـ Carvedilol بأنه غير انتقائي nonselective (حاصر لـ α و β) في حين أن الـ Metoprolol حاصر انتقائي لـ β_1
- يجب مشاركتها مع الأدوية الأخرى المستعملة في قصور القلب (مثبطات أنزيم التحويل، المدرات والأدوية المقوية للقلب \pm)
- يوصى باستعمال حاصرات β عند جميع مرضى القلب باستثناء الحالات غير العرضية وقصور القلب الحاد
- يجب بدء المعالجة بجرعات خفيفة تزداد تدريجياً حتى نصل للجرعات الفعالة
- يمنع استعمالها بشكل مطلق في الربو، هبوط الضغط الشرياني العرضي، البطأة القلبية العرضية والحسار الأذيني البطيني درجة ٢ أو ٣

الموسّعات الوعائية المباشرة

Direct vasodilators

- يؤدي توسيع الجهاز الوريدي إلى إنفاص الحمل القبلي عن طريق زيادة قابلية التوسيع الوريدي venous capacitance عن preload
- تنقص الموسّعات الشريانية المقاومة بمستوى الشريانات وتنقص الحمل البعدي afterload
- تستعمل النيتّرات Nitrates بشكل شائع في قصور القلب الاحتقاني congestive HF
- في حال عدم تحمل ACE inhibitors أو حاصرات β تستعمل المشاركة بين الـ Isosorbide dinitrate والـ Hydralazine
- يجب تجنب استعمال حاصرات الكلس CCBs عند مرضى قصور القلب