

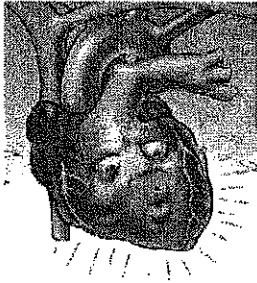


## تدبير ومعالجة ارتفاع الضغط الشرياني

## ARTERIAL HYPERTENSION TREATMENT

## THE SILENT KILLER القاتل الصامت

### ✧ مقدمة Introduction :



- يعد ارتفاع الضغط الشرياني (القاتل الصامت) أحد أكثر الأمراض مشاهدة في العالم، حيث يقدر أن حوالي ٥٠ مليون شخصاً في الولايات المتحدة USA مصابون بارتفاع الضغط الشرياني.
- حيث يرتفع الضغط الأعظمي (عند البالغين و المسنين) إلى أكثر من ١٦٠ ملم زئبقي، والضغط الأصغري إلى أكثر من ٩٠ ملم زئبقي
- أكدت عدة مدارس أمريكية أن أي ارتفاع للضغط الشرياني عند البالغين يزيد عن ١٤٠-٩٥/١٥٠ ملم ز يجب أن يعالج .

### ✧ الضغط الشرياني بدءاً من الولادة: هام جداً

ارتفاع الضغط Hypertension الارتيخائي/الانقباضي	الطبيعي Normal الارتيخائي/الانقباضي	العمر Age
٩٠/٦٠ <	٨٠/٤٠	حديثو الولادة Infant (٠-٦ سنوات)
١٢٠/٨٠ <	١٠٠/٦٠	الأطفال Children (٧-١١ سنة)
١٣٠/٨٠ <	١١٥/٧٠	المراهقون Teen-agers (١٢-١٩ سنة)
١٣٠/٩٠ <	١٢٠/٨٠	البالغون Adults (٢٠-٤٥ سنة)
١٤٠/٩٠ <	١٣٥/٨٥	متوسطو العمر Mid age (٤٥-٦٥ سنة)
١٦٠/٩٠ <	١٥٠/٨٥	المسنون Elderly (> ٦٥ سنة)

### ✧ وظيفة القلب والأوعية الدموية: لاطلاع

- هي تأمين جريان دم كافٍ لكافة الخلايا والأنسجة والأعضاء لتأمين الغذائية والفيتامينات والهرمونات والأوكسجين، والعودة بالفضلات الغذائية والغازية مثل CO<sub>2</sub> ، البولة...
  - يتناسب جريان الدم في الأوعية طردياً مع الضغط الدموي وعكساً مع المقاومة الوعائية المحيطية:
- الضغط الشرياني = جريان الدم في الأوعية × المقاومة الوعائية



$$\frac{\text{الضغط الشرياني}}{\text{المقاومة الوعائية المحيطية}} = \text{جريان الدم في الأوعية}$$

$$\text{Flow} = \frac{\text{Pressure}}{\text{Resistance}} \Rightarrow F = \frac{P}{R}$$

- يتناسب الضغط الدموي الشرياني طردياً مع حصيل القلب cardiac output ومع المقاومة الوعائية المحيطية الإجمالية Total peripheral Resistance.

$$\Leftarrow \text{الضغط الشرياني} = \text{الحصيل القلبي} \times \text{المقاومة الوعائية المحيطية الإجمالية}$$

$$\Leftarrow P = C.O \times TPR$$

- يتأثر الحصيل القلبي بـ: ١- معدل ضربات القلب

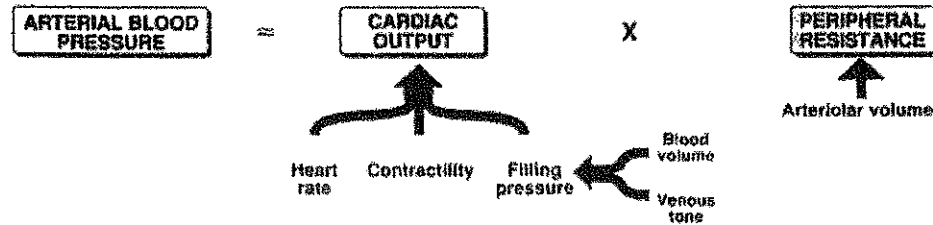
٢- قلووية عضلة القلب

٣- درجة امتلاء البطينات والتي تتعلق بـ:

أ- المقوية الوريدية.

ب- حجم الدم الوارد.

- أما المقاومة الوعائية الإجمالية فتتعلق بقطر الشريينات بشكل أساسي.



الشكل (2-19) : العوامل الرئيسية المؤثرة في الضغط الشرياني

### ✧ التنظيم العصبي المركزي للضغط الشرياني [لإطلاع]

١- المركز المحرك الوعائي Vasomotor Center:

يوجد في البصلة السيماثية ويتألف من منطقتين:

أ- رافعة للضغط Pressor area ⇔ تضيق الأوعية

ب- خافضة للضغط Depressor area ⇔ توسع الأوعية

- تصدر هذه المراكز أليافاً ودية دائماً، فعند تنبيه المنطقة الرافعة للضغط يتفعل الجهاز الودي. وعند تنبيه المنطقة الخافضة للضغط ترسل هذه المنطقة أليافاً مثبطة للمنطقة الرافعة للضغط فيقل تفعيل الجهاز الودي فتتوسع الأوعية.

٢- تنظيم الفعالية عن طريق الجهازين الودي ونظير الودي: [لإطلاع]

الجهاز الودي يرفع الضغط، أما الجهاز نظير الودي فيخفض الضغط.

٣- مستقبلات الضغط Baro Receptors: [لإطلاع]

تقسم لقسمين:

أ - مستقبلات الضغط المرتفع: توجد في:

① داخل الجيب السباتي: الذي يوجد عند نقطة تفرع الشريان السباتي الأصلي إلى الشريان السباتي الباطن.

② داخل الجيب الأبهرى: والموجود في قوس الأبهر.

ترسل هذه المستقبلات عند ارتفاع الضغط أليافاً عصبية تنبه المركز المحرك الوعائي  $\Leftarrow$  يتنبه المركز الخافض للضغط  $\Leftarrow$  يتثبط المركز الرافع للضغط  $\Leftarrow$  يقل تفعيل الألياف الودية المعصبة للشريانات  $\Leftarrow$  توسع الأوعية.

ب - مستقبلات الضغط المنخفض: توجد في:

١ - الوريد الأجوف العلوي والسفلي

٢ - الأذنتين

٣ - الدورة الرئوية

٤ - البطن الأيسر (يعتقد البعض أنها مستقبلات ضغط مرتفع).

**ملاحظة:** يجب التفريق بين المستقبلات الكيميائية ومستقبلات الضغط، فالمستقبلات الكيميائية المحيطية توجد في الجسمين السباتي والأبهرى، وتتأثر بالضغط الجزئي لـ  $O_2$ ، أما المستقبلات الكيميائية المركزية فتوجد في البصلة السيسائية، المراكز التنفسية القلبية، وهي حساسة بشكل أساسي للتغيرات في الضغط الجزئي لـ  $CO_2$ ، وبشكل أقل لتغيرات PH.

### ✧ تصنيف ارتفاع الضغط الشرياني Classification of Arterial Hypertension

١ - الضغط الأعلى الطبيعي: هو ٨٥-١٣٠/١٣٠ ← ١٣٩ ملم زئبقي:

- ويجب مراقبة الشخص الذي لديه هذا الضغط، ويجب أن يعتمد القياس على عدة قياسات للضغط لا قياس واحد.

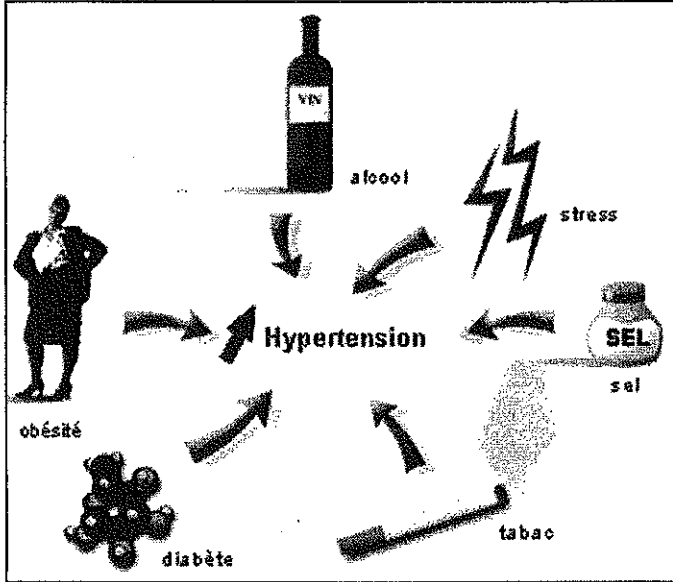
- ومحاولة علاجه بالحمية وتغيير نمط الحياة دون الاعتماد على الأدوية.

٢ - ارتفاع الضغط Hypertension:

المرحلة الأولى	خفيف Mild	الضغط الأعظمي	الضغط الأصغري
المرحلة الثانية	متوسط Moderate	١٦٠-١٧٩	٩٠-٩٩
المرحلة الثالثة	شديد Severe	١٨٠-٢٠٩	١١٠-١١٩
المرحلة الرابعة	شديد جداً Very Severe	٢١٠ ≤	١٢٠ ≤

## ❏ الآلية المرضية لارتفاع الضغط الشرياني :

### ❏ Pathogenic Mechanism of Arterial Hypertension:



- يوجد نوعان لارتفاع الضغط الشرياني هما :

① الأساسي (البدئي) Essential.

② الثانوي : - بسبب أمراض

- بسبب أدوية

### ❏ ارتفاع الضغط الأساسي (البدئي)

Primary, Essential, Idiopathic,

:Hypertension

- هو ارتفاع مستمر للضغط لأسباب لم تعرف حتى الآن.

- وقد وضعت عدة تفاسير أو نظريات لذلك الارتفاع هي :

١- عوامل وراثية: حيث تبين وجود مورثة مسؤولة عن ارتفاع الضغط الشرياني من بين المورثات الموجودة في الخارطة الجينومية التي تحوي على ٣٠.٠٠٠ جين (بعد أن كانت ١٠٠.٠٠٠ جين). تتعلق هذه العوامل بالعرق، وتنتقل من الآباء إلى الأبناء.

٢- فرط المقوية الودية: حيث تؤدي إلى تسارع القلب وزيادة المقاومة الوعائية، ارتفاع الضغط الشرياني.

٣- عدم أو نقص حساسية مستقبلات الضغط: في هذه الحالة لا تستجيب مستقبلات الضغط بنفس الاستجابة الطبيعية لارتفاع الضغط الشرياني بل تقل استجابتها.

٤- ارتفاع الضغط المتأرجح Labile: حيث يحدث تناوب بين ارتفاع الضغط وانخفاض الضغط.

٥- فرط إفراز الرينين: إن فرط إفراز الرينين يؤدي إلى تنشيط المحور الهرموني الراجع للضغط: رينين - أنجيوتنسين - ألدوسترون ← ارتفاع الضغط.

٦- البدانة Obesity.

٧- الكحول Alchole.

٨- التدخين Smoking.

٩- الشدة Stress: حيث يرتفع الضغط الشرياني عند الأشخاص المعرضين للضغوط والانفعالات في الحياة، لذلك ننصح بالاسترخاء الكامل وخاصة عند دراسة الأدوية...!!!

### ❏ ارتفاع الضغط الثانوي Secondary Hypertension:

- يشكل حوالي ١٠٪ من حالات ارتفاع الضغط، ويصنف إلى:

١- أسباب دوائية: مثل:

- 1- موانع الحمل الظموية: بسبب احتباس الصوديوم والماء.
- 2- مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs.
- 3- الستيروئيدات القشرية.
- 4- الأدوية التي تحضر بشكل أملاح الصوديوم مثل: صوديوم فالبروات، صوديوم فينيتوئين.
- 5- الإريثروبيتين Erithropiotine .
- 6- سايكلوسبورين .
- 7- زيادة الوارد الغذائي من شوارد الصوديوم و ملح الطعام .
- ٢- أسباب مرضية: مثل:
  - 1- الاعتلالات الكلوية: إن أية آفة داخل البرانشيم الكلوي ستؤدي إلى قصور كلوي وبالتالي احتباس للشوارد  $\Rightarrow$  ارتفاع ضغط<sup>١</sup>.
  - 2- الداء السكري Diabetes Mellitus: له عدة اختلالات، وقد عزي ذلك بسبب زيادة إفراز النورأدرينالين واحتباس الصوديوم وزيادة التقبض الوعائي، كما أن الداء السكري يترافق بالتصلب الوعائي.
  - 3- تضيق برزخ الأبهر.
  - 4- فرط إفراز الألدوسترون البدئي (تناذر كون) Primary Aldosteronism (Chon Syn): إن الألدوسترون يؤدي إلى زيادة امتصاص الصوديوم والماء وطرح البوتاسيوم والماء من الأنبوب المعوج البعيد  $\Rightarrow$  حبس الصوديوم  $\Rightarrow$  ارتفاع الضغط.
  - 5- متلازمة كوشينغ Cushing Syndrome: وقد يحدث بسبب مرض ما أو بسبب تناول الستيروئيدات القشرية غير المراقبة والعشوائي، ويعزى ارتفاع الضغط في هذه المتلازمة إلى ما يحدثه الكورتيزول من حبس للصوديوم.
  - 6- ورم لب الكظر الصباغي (ورم القواتم) Pheochromocytoma: يؤدي إلى زيادة إفراز النورأدرينالين والأدرينالين  $\Rightarrow$  تقبض وعائي  $\Rightarrow$  ارتفاع ضغط.
  - 7- الحمل Pregnancy: وما قد يحدثه من انسداد حلي Pregnancy Toxemia والضغط الذي يحدثه الجنين على الأوعية الدموية  $\Rightarrow$  ارتفاع ضغط.
  - 8- كثرة الحمر (الاحمرارية) Polycythemia: زيادة عدد الكريات الحمر (RBC) و يترافق مع وذمات وارتفاع ضغط شرياني.
  - 9- التصلب العصيدي.

### ✦ اختلالات ارتفاع الضغط الشرياني:

#### ◀ الأمراض القلبية الوعائية Cardiovascular Diseases:

<sup>١</sup> إن الآلية الأساسية في ارتفاع الضغط كلوي المنشأ هي نقص التروية الدموية للكلية مما يحرض إنتاج الرينين، ومن ذلك تضيق الشريان الكلوي، الانسداد البولي الذي يؤدي لتوسع إحدى أو كلا الكليتين ...

- ١ - نقص التروية الإكليلية.
- ٢ - ضخامة البطين الأيسر.
- ٣ - استرخاء القلب الاحتقاني.
- ٤ - انسلاخ الأبهر ومتلازمة مارفان.

#### ◀ الأمراض الدماغية Cerebral Diseases :

كالنزوف والحوادث الوعائية الدماغية Cerebral Vascular Accidents = CVA ، والتي تشخص بالتصوير الطبقي المحوري CT scan أو المرنان MRI ، وهي نزوف أو إصابات بالخثرات الدماغية (الجلطة الدماغية أو النشبة الدماغية) Cerebral Stroke .

✍ ملاحظة : ارتفاع الضغط الانبساطي بمفرده بمعدل ٥ ملم زئبقي عن المستويات الطبيعية يؤدي إلى زيادة نسبة الإصابة بالنشبات الدماغية بمعدل ٣٥-٤٥ % كما يؤدي إلى زيادة نسبة الإصابة بالأمراض القلبية الإكليلية .

#### ◀ الأمراض الكلوية Renal Diseases :

##### ١ - القصور الكلوي Renal Failure :

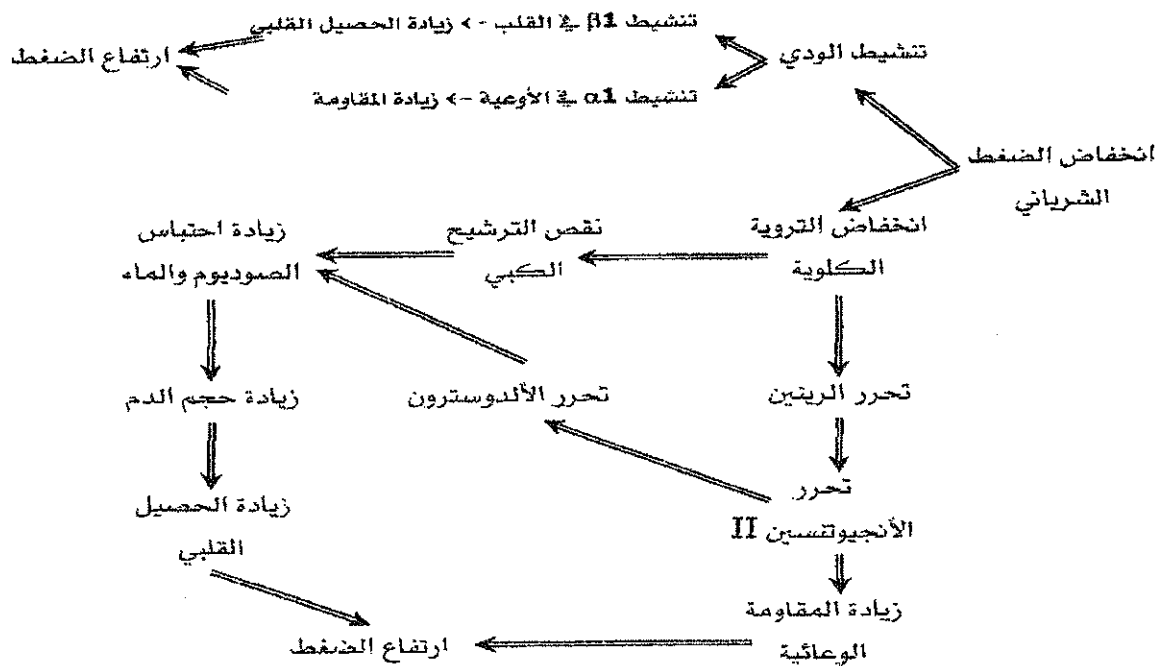
٢ - الاعتلالات الكلوية السكرية عند مرضى السكري.

٣ - التصلب العصيدي الشرياني Atherosclerosis .

◀ الاعتلالات الشبكية : إن ارتفاع الضغط الحاد أو المزمن قد يؤدي إلى نزوف شبكية .

✍ ملاحظة : يجب الانتباه أثناء معالجة ارتفاع الضغط إلى فحص وظائف الكلية ، وذلك لتجنب حدوث قصور كلية ، فيجب عليك كطبيب مستقبل ألا تغفل الكلية .

✍ ملاحظة : نورد لكم الآن الآليات التي تحدث في جسم الإنسان لرفع الضغط في حال هبوطه (وقد شرحها الدكتور) وهي التي سنحاول حصرها في علاج ارتفاع الضغط الشرياني :



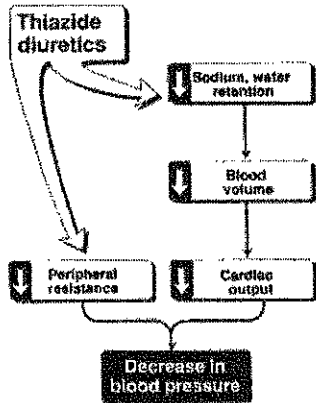
### ملاحظة هامة : ارتفاع الضغط الشرياني الخبيث Malignant Hypertension :

يتصف بحدوث ارتفاع ضغط شرياني شديد بحدديه الانقباضي و الانبساطي و المترافق بأذيات الأوعية الدموية الصغيرة الشعرية في ناحية القرص البشري و شبكية العين و يتظاهر بحدوث وذمة حليلة العصب البصري و نزوف شبكية و نتحات و ذمية ، و تترافق أيضاً بأذية كلوية تتظاهر بوجود بيلة دموية و بيلة بروتينية ، و اعتلال دماغي يتظاهر بحدوث أذيات دماغية و نقص في التروية الدماغية ، و تظهر أعراض الارتباك و الصداع و فقدان البصر و الإغماء ، و هي حالة مرضية إسعافية تتطلب المعالجة السريعة لارتفاع الضغط الدموي الشرياني الشديد خلال ١٢-٢٤ ساعة باستخدام الأدوية الإسعافية الخافضة للضغط الشرياني .

### الأدوية المستخدمة في علاج ارتفاع الضغط الشرياني

## Drugs Used In The Treatment Of Arterial Hypertension

### أولاً - المدرات Diuretics



الشكل (6.19)

آلية تأثير المدرات الثيازيدية

وقد درسناها بالتفصيل في المحاضرة العشرين، ولذلك سندرس الآن فعاليتها في علاج ارتفاع الضغط الشرياني فقط.

#### ١- مدرات الثيازيد Thiazides Diuretics :

- وذلك في الحالة المتوسطة من ارتفاع الضغط الشرياني.
- المطلوب منها هو :

#### هيدروكلورثيازيد Hydrochlorthiazide :

- الجرعة البدئية Initial Dosage : ١٢.٥ أو ٢٥ ملغ مرة واحدة في اليوم.
- الجرعة الاعتيادية Dosage Range : ١٢.٥ - ٥٠ ملغ مرة واحدة يومياً.

#### ميثولازون Metolazone :

- وهو أسلم مدرات الثيازيد في حالة القصور الكلوي.
- الجرعة البدئية Initial Dosage : ١.٢٥ - ٢.٥ ملغ مرة واحدة يومياً.
- الجرعة الاعتيادية Dosage Range : ١.٢٥ - ٥ ملغ مرة واحدة يومياً.

#### التأثيرات الجانبية :

- انخفاض تركيز البوتاسيوم  $K^+$  والمغنيزيوم  $Mg^{+2}$
- ارتفاع تركيز الكالسيوم  $Ca^{+2}$  الدموي والصوديوم  $Na^+$  في البلازما .
- ارتفاع حمض البول Uric Acid ↑
- ارتفاع الكوليسترول
- طفح جلدي
- عنانة جنسية عند الذكور Impotence

## ٢- مدرّات العروة (أو مدرّات السقف العالي) Loop Diuretics:

- ونستعملها في الحالات الشديدة من ارتفاع الضغط مع تشكّل الوذمات. المطلوب منها هو:

الفيوروسيميد **Feurosemide**:

- الاسم التجاري **Lasex®** ، والجرعة البدئية ٢٠ ملغ مرتين يومياً.

- الجرعة الاعتيادية: ٤٠-٣٢٠ ملغ مرتين أو ثلاث مرات في اليوم.

التأثيرات الجانبية: نفس التأثيرات الملاحظة عند استعمال مدرّات الثيازيد، لكن مع زيادة إخراج  $Ca^{+2}$

(ارتفاع كالسيوم البول) و ينجم عن ذلك نقص الكالسيوم في الدم .

## ٣- المشاركة بين الثيازيدات وأحد ضوّد الألدوسترون:

- كما نعرف فإن ضوّد الألدوسترون تكون إما حقيقية مثل السبيرونولاك톤 و مستقبله كانرينون و ايليرينون أو كاذبة مثل التريامترين والأميلوريد.

- والمشاركات المطلوبة هي:

هيدروكلورثيازيد Hydrochlorthiazide ٢٥ ملغ + تريامترين Triametrin ٥٠ ملغ:

- الجرعة البدئية: حبة واحدة مرة يومياً

- الجرعة الاعتيادية: حبة إلى حبتين مرة واحدة يومياً.

هيدروكلورثيازيد Hydrochlorthiazide ٥٠ ملغ + أميلوريد Amiloride ٥ ملغ:

- الجرعة البدئية: ½ حبة مرة واحدة يومياً.

- الجرعة الاعتيادية: ١-٢ حبة مرة واحدة يومياً.

ملاحظة: ينبغي إعطاء المدرّات صباحاً.

## ثانياً- موصفات الأدوية

- وهي عديدة سيتم ذكرها بعد قليل، ولكنها تتصف بما يلي:

١- تزيد الوارد الدموي الناحيوي (المنطقي) **Regional**.

٢- تخفّض الضغط الشرياني.

٣- تخفّض الضغط الوريدي المركزي **Central Venous Pressure (CVP)**: ويتم قياس الضغط الوريدي

المركزي في مستوى الأذينة اليمنى، وهو في الحالة الطبيعية ٤.٦ ملم زئبقي، ويتأثر بالجاذبية حيث:

♣ كل ارتفاع عن مستوى الأذينة ١ سم ينقص الضغط ٠.٧٧ ملم زئبقي

♣ كل انخفاض عن مستوى الأذينة ١ سم يرفع الضغط ٠.٧٧ ملم زئبقي

٤- إنقاص التحميل أو الحمل القبلي Cardiac Preload: والحمل القبلي هو حجم الدم في نهاية زمن

الانبساط **E.D.V (End Diastolic Volume)**، ويتعلق بطول الألياف في العضلة القلبية، وحجم الدم

الجائل وتوزعه.



- ٥- **إنخفاض التحميل والحمل البعدي Cardiac Afterload**: ويعبر عن التوتر أو الضغط المطبق على جدران البطينات أثناء القذف، ويتعلق بالضغط الأبهرى.
- ٦- **إنخفاض عمل القلب**: حيث تنقص أيضاً استهلاك القلب لـ  $O_2$ .
- وندرس من موسعات الأوعية:

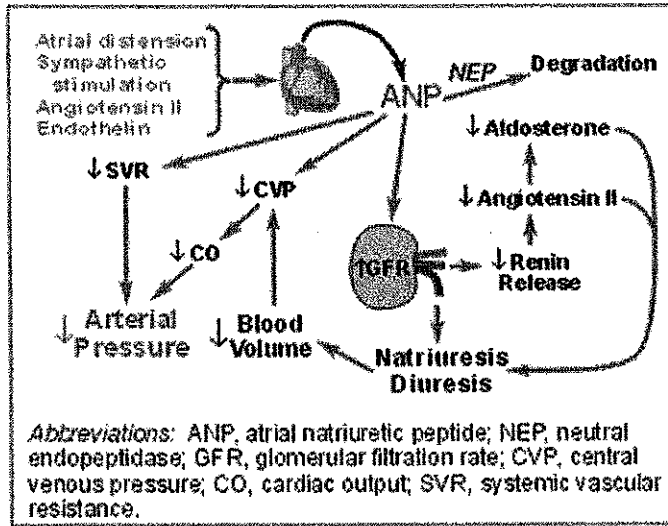
#### ١- البببتيد الأذيني المدر الطارح للصوديوم **Atrial Natriuretic Peptide = ANP**:

- تمتلك خلايا الأذينة وظائف غدية متخصصة ذات علاقة بالجهاز القلبي الوعائي (روسكوهاو ١٩٩٢ Ruskoaho)، وتحتوي حبيبات مفرزة لهذا البببتيد ومدخرة له، ويتحرر منها استجابة للعديد من العوامل تشمل تمدد جدران الأذينات بسبب زيادة الضغط الوريدي المركزي **Central Venous Pressure = CVP** أو زيادة حجم البلازما في الدوران، أو تسريب المحاليل الفيزيولوجية وهي عوامل محرضة لتحرر البببتيد.
  - ويؤدي هذا البببتيد تأثيرات واضحة قوية على الجهاز الوعائي والكبد الكلوية،
- ☐ **البناء الكيميائي**:
- يتألف البناء الكيماوي من ٢٨ حمضاً أمينياً، ويشق من طليعة البببتيد **Pro-ANP** ووزنه الجزيئي ١٥٠٠٠ دالتون.

#### ☐ **تأثيراته**:

- يمتلك هذا الهرمون البببتيدي تأثيرات هامة رئيسية تشمل:

- ١- يعمل على زيادة انطراح الصوديوم والماء من الكبد الوعائية الكلوية.
- ٢- يعمل على ارتخاء الألياف العضلية الملساء في الأوعية الدموية.
- ٣- يعمل على زيادة النفوذية الوعائية **Vascular Permeability**.
- ٤- يعمل على تثبيط تحرر عدد من الوسائط الحيوية والهرمونات تشمل: الألدوسترون، أنجيوتنسين II، الإندوثيلين



**Endotheline** (أقوى المقبضات)، والهرمون المضاد لإدرار **ADH**، الرنين.

#### ☐ **آلية التأثير**:

- تعلق آلية تأثير هذا البببتيد وتأثيراته نتيجة تفعيل المستقبلات الغشائية، حيث تمكن الباحثون من تمييز نوعين أو نمطين من هذه المستقبلات **A, B**، وينجم عن ذلك تنشيط وتفعيل إنزيم **Guanylate Cyclase**، وإن ارتباط وتفاعل هذا البببتيد مع المستقبلات يؤدي إلى زيادة تركيز وتوليد

الوسيط الحيوي الناقل الثاني cGMP في داخل الخلايا، بآلية مشابهة لمركبات النترات التي تعمل على زيادة نشاط الوسيط N.O نايتريك أوكسايد الذي ينشط بدوره إنزيم غوانيلات سيكلاز ويؤدي أيضاً إلى زيادة الوسيط الحيوي الناقل الثاني cGMP.

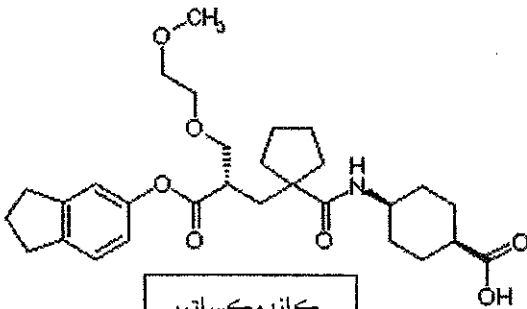
- كما يبدي هذا البيبتيد تأثيراً آخر في مستوى الكعب الوعائية الكلوية، حيث يعمل على توسع الشريانات الواردة إلى الكبيبات مما يؤدي إلى زيادة ضغط الترشيح الكبيبي، وفي نفس الوقت يحدث هذا البيبتيد تقبضاً في أوعية الشريانات الصادرة من الكبيبات الوعائية، ومحصلة ذلك زيادة حجم الترشيح الكبيبي، وبترافق ذلك بزيادة انطراح الصوديوم.
- كما يحدث هذا البيبتيد تأثيرات موسعة ومرخية للألياف العضلية الملساء في أوعية السعة Capacitance Vessels، وهو نفس التأثير الذي تحدثه مركبات النترات العضوية، وبسبب هذه التأثيرات الموسعة للأوعية يحدث هبوط في الضغط الشرياني.

#### ٥ الاستقلاب :

- بالنسبة لاستقلاب وتدرك Degradation هذا البيبتيد فيعمل بسبب ارتباطه مع مستقبلات خاصة من النوع (النمط) الثالث تدعى مستقبلات C، مما يؤدي إلى تقويض وتدرك هذا البيبتيد من خلال قبط البيبتيد من قبل الخلايا وتقويضه بالإنزيمات الحالة المعروفة باسم الليزوزومات Lysosomal Enzymes، ونذكر من هذه الإنزيمات إندوبيبتيداز Endopeptidase.

#### ٥ الاستعمال السريري: (هام جداً)

- يتضح مما سبق أن هذا البيبتيد الأذيني المدر الطارح للصوديوم يقوم بدور وظيفي هام ورئيسي في الجهاز القلبي الوعائي، ويتصدى بقوة لكافة العوامل الأخرى المعاكسة والمقبضة للأوعية الدموية Vasoconstrictors مثل الأنجيوتنسين II، والفازوبريسين والإندوثيلين، مما دعا الباحثين إلى إمكانية الاستفادة من هذا البيبتيد ANP في معالجة استرخاء القلب الاحتقاني وارتفاع الضغط الشرياني.



- ولكن بسبب ضخامة جزيئات هذا البيبتيد الهرموني، وقصر مدة تأثيره ونصف عمره البيولوجي جعل منه بحد ذاته مركباً غير مناسب في معالجة هذه الأمراض القلبية والوعائية، مما دفع الباحثين إلى البحث عن استراتيجية

بديلة في البحث عن مركبات صناعية بيبتيديّة وغير بيبتيديّة قادرة على تثبيط تدرك وتقويض هذا البيبتيد الطبيعي ANP وتثبيط انطراحه، وذلك من خلال محاصرة مستقبلات C المسؤولة عن تقويض وتدرك هذا البيبتيد و/أو من خلال تثبيط الإنزيمات المختلفة المسؤولة عن هذا التقويض والتدرك ومن أهمها إنزيم إندوبيبتيداز Endopeptidase استناداً إلى الباحث (روكيه وزملائه عام ١٩٩٣ Roques et al) حيث تمكنوا من الحصول على نتائج إيجابية وأعدة والتعرف على مركبات صناعية مثبطة لإنزيم إندوبيبتيداز Endopeptidase Inhibitors في نماذج الحيوانات المحدث فيها ارتفاع الضغط الشرياني تجريبياً.

- ومن هذه المركبات نذكر مركب كاندوكساتريل Candoxatril <sup>هام سؤال فحص</sup>، وقد تم اختبار ودراسة تأثير هذا المركب في مجموعة من المرضى المتطوعين والمصابين باسترخاء القلب الاحتقاني أو الفشل القلبي **Heart Failure** ولاحظوا حدوث زيادة في تركيز ومستوى الببتيد الأذيني ANP الطبيعي وقيامه بكافة التأثيرات المضادة والمثبطة للعوامل أو الوسائط الحيوية المقبضة للأوعية والتأثير الخافض للحركية الدموية وحجم الدم، ولكن دون ملاحظة التأثير المدر، ولا تزال الدراسات قائمة في هذا الموضوع.

## ٢- حاصرات $\beta$ - $\beta$ Blockers

- إن أول مركب حاصر لـ  $\beta$  تم اكتشافه هو مركب داي كلورو إيزوبرينالين DCI (Di chloro Esoprenaline)، ثم تم اكتشاف المركبات التي تنتهي باللفظ (لؤل) مثل: بروبرانولول، تيمولول ~
- وهي مركبات عديدة تتمكن من محاصرة مستقبلات  $\beta_1$  بشكل اصطفائي أو محاصرة  $\beta_1$ ،  $\beta_2$  بشكل غير اصطفائي.
- بعضها له نشاط مقلد للودي<sup>٢</sup> مثل الأسيبوتولول و DCI، وبعضها الآخر لا يملك نشاطاً مقلداً للودي مثل البروبرانولول.
- بعضها له تأثير مثبت للأغشية كما يفعل الكوكائين مثل البروبرانولول.
- بعضها يجتاز BBB مثل البروبرانولول، وبعضها الآخر لا يجتاز BBB مثل الأتينولول، وهو أكثر حاصرات  $\beta$  انحلالاً في الماء.
- بعضها له خصائص مضادة للأنظمة (كما يفعل مركب الكينيدين) مثل البروبرانولول.

## آلية عمل هذه المركبات Mechanism of action

- ١- في مستوى القلب: تثبيط وحصر انتقائي لمستقبلات  $\beta_1$   $\Leftarrow$  إنقاص لفعالية  $\beta_1$  على القلب  $\Leftarrow$  تباطؤ ضربات القلب  $\Leftarrow$  نقص حجم الحصيل القلبي  $\Leftarrow$  انخفاض الضغط.
- ٢- في مستوى الجهاز قرب الكبيبة: تثبط تحرر الرينين  $\Leftarrow$  تثبط تحرر الأنجيوتنسين II  $\Leftarrow$  نقص المقاومة المحيطية. كما أن تثبيط تحرر الأنجيوتنسين II ينقص تحرر الألدوسترون  $\Leftarrow$  إنقاص احتباس الصوديوم والماء  $\Leftarrow$  نقص حجم الدم  $\Leftarrow$  نقص حجم الحصيل القلبي  $\Leftarrow$  انخفاض الضغط.

### ملاحظة هامة جداً :

هناك مركبات صناعية تتمكن من تثبيط تحرر الرينين (وليست حاصرة لـ  $\beta$ )، ومن هذه المركبات:

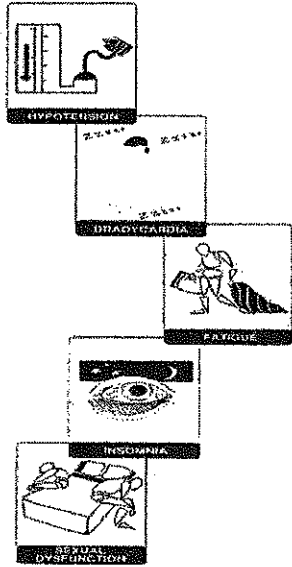
- ١- إينال كايرين Enalkairen
- ٢- ريمي كايرين Rimekairen
- ٣- أليسكايرين Aliskairen بمفرده أو بمشاركته مع الأملوديبين.

<sup>٢</sup> وهي التي تستخدم في تدبير الربو.

والآن إلى دراسة مفصلة لبعض حاصرات  $\beta$ :

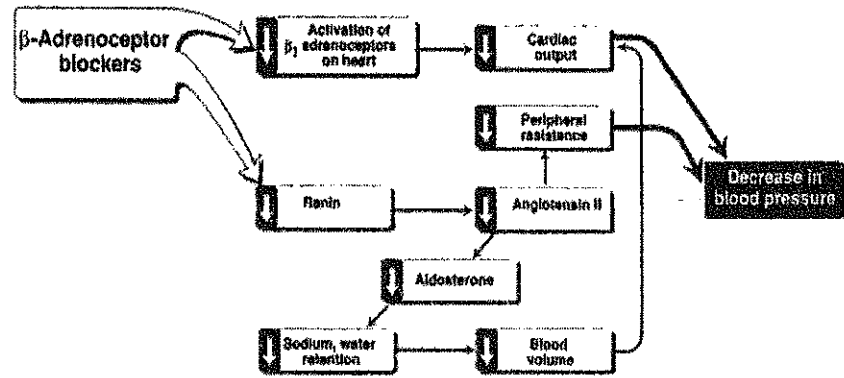
### ❖ أسيتوتولول Acebutolol:

- الجرعة البدئية: ٢٠٠ ملغ مرة واحدة يومياً.
- الجرعة الاعتيادية: ٢٠٠-١٢٠٠ ملغ بجرعة واحدة أو جرعتين.



الشكل (8.19)

بعض التأثيرات الجانبية لحاصرات  $\beta$



الشكل (7.19): آلية تأثير حاصرات  $\beta$  في خفض الضغط الشرياني

- له تأثير اصطفائي على  $\beta_1$  selectivity  $\beta_1$ .

- له تأثير مقلد داخلي للودي (+) ISA.

- له تأثير مثبت للفشاء (+) MSA.

- قابل للانحلال في الدسم Lipid Solubility.

- ينطرح عن طريق الكبد أكثر منه عن طريق الكلية.

### ⚡ التأثيرات الجانبية Adverse Effects:

- إيجابية كاذبة في اختبار (ANA) (Anti Nuclear Antibodies) الأضداد المضادة للنواة والتي تزداد في التأثيرات التحسسية.

- يحدث بشكل نادر ذئبة حمامية جهازية (Systemic Lupus Erythrematous).

- قد يحدث اضطرابات نظم.

- يملك تأثيراً حاصراً لـ  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  عندما تتجاوز الجرعة ٨٠٠ ملغ يومياً.

### ❖ أتينولول Atenolol:

- الجرعة البدئية: ٢٥ ملغ مرة واحدة يومياً.

- الجرعة الاعتيادية: ٢٥-٢٠٠ ملغ يومياً.

- له تأثير اصطفائي على  $\beta_1$   $\Rightarrow$  ليس له فعالية مقلدة داخلية ودية ISA (0).

- ليس له تأثير مثبت للفشاء (0) MSA.

- يطرح بشكل أساسي عن طريق الكلية.

<sup>٢</sup> ISA = Intrinsic Sympathomimetic Activity (فعالية مقلدة ودية داخلية)

<sup>٤</sup> MSA = Membrane-Stabilizing Activity (تأثير مثبت للفشاء)

- يملك تأثيراً حاصراً لـ  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  بجرعة أكبر من ١٠٠ ملغ يومياً.
- أكثر حاصرات  $\beta$  انحلالاً في الماء (لا يجتاز BBB)

### ❖ بروبرانولول Propranolol:

- الجرعة البدئية: ٢٠ ملغ مرتين يومياً.
- الجرعة الاعتيادية: ٤٠-٢٢٠ ملغ مقسمة على جرعتين.
- ليس له اصطفائية على  $\beta_1$ .
- ليس له فعالية مقلدة ودية داخلية (ISA (0).
- له تأثير مثبت قوي للغشاء (MSA (++)).
- ينحل في الدسم بشكل كبير (Lipid Solubility (+++)). [هام]
- يطرح عن طريق الكبد.

### ❖ تيمولول Timolol:

- الجرعة البدئية: ٥ ملغ يومياً.
  - الجرعة الاعتيادية: ١٠-٤٠ ملغ مقسمة على جرعتين يومياً.
  - ليس له اصطفائية على  $\beta_1$  selectivity (0).
  - ليس له فعالية مقلدة ودية داخلية (ISA (0).
  - ليس له تأثير مثبت للغشاء (MSA (0).
  - ينحل بالدسم بشكل جيد (Lipid Solubility (++)).
  - يطرح عن طريق الكبد أكثر من الكلية.
- ✍ ملاحظة: يستفاد من تيمولول وبيتاكسولول في معالجة الزرق.

### ⊞ الخصائص العامة لحاصرات $\beta$ : يستفاد منها في:

- ١- معالجة ارتفاع الضغط الشرياني.
- ٢- معالجة الذبحة الصدرية angina pectoris.
- ٣- الوقاية من صداع الشقيقة migraine: البروبرانولول (انديرال) بجرعة ١٥ ملغ فقط.
- ٤- معالجة العاصفة الدرقية الحادة (الهجمة الحادة من فرط نشاط الدرق) وما يصاحبها من تسارع في ضربات القلب.
- ٥- الربو والتشنج القصبي: حيث يستخدم و يحذر حاصرات بيتا ذات النشاط الداخلي المقلد للودي  $ISA^{++}$  (Intra Sympathetic Activity) مثل بينولول و براكترولول و لد يجوز استخدام البروبرانولول أبداً و هو مضاد استطباب لأنه لا يمتلك نشاط داخلي مقلد للودي.

### ⊞ المشاركات الدوائية لحاصرات $\beta$ مع المدرات البولية:

وتعتبر الخط الأول في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني المترافق مع الودمات وهي:

١- المشاركة: أوكسبرينولول ٨٠ ملغ + كلورثاليدون ١٠ ملغ = تراسينتينس<sup>®</sup>

**Oxprenolo (80 mg) + Chlorthalidone (10 mg) = Trositensin<sup>®</sup>**

- يعطى منها قرص واحد إلى قرصين يومياً.

٢- المشاركة: أوكسبرينولول ١٦٠ ملغ + كلورثاليدون ٢٠ ملغ = سلوتراسيتنسين<sup>®</sup>

**Oxprenolo (160 mg) + Chlorthalidone (20 mg) = Slow Trositensin<sup>®</sup>**

- تستخدم في الحالات الشديدة من ارتفاع الضغط والوذمات.

٣- المشاركة: بيندولول ١٠ ملغ + كلوباميد ٥ ملغ = فيسكالديكس<sup>®</sup> (لمعمل سانتون).

**Pindolol (10 mg) + Clopamide (5 mg) = Viskaledix<sup>®</sup>**

- يعطى منها قرص واحد يومياً.

٤- المشاركة: أتينولول ١٠٠ ملغ + كلورثاليدون ٢٥ ملغ = تينوريك<sup>®</sup>

**Atenolol (100 mg) + Chlorthalidone (25 mg) = Tenoretic<sup>®</sup>**

ملاحظة: يفضل إعطاء المشاركات السابقة صباحاً.

٣- حاصرات  $\alpha$  -  $\alpha$  Blockers

❖ برازوسين Prazosin:

- الجرعة البدئية: ١ ملغ.

- الجرعة الاعتيادية: ٢ - ٢٠ ملغ مقسمة على ٢-٣ مرات.

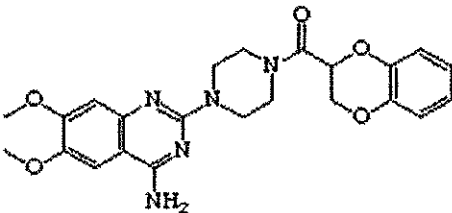
التأثيرات الجانبية: إغماء مع الجرعة الأولى، هبوط

ضغط انتصابي، دوار، خقان، صداع، نعاس، نقص

الوظيفة الجنسية، تأثيرات مضادة كولينية، سلس بول.

تأثيرات أخرى: رفع HDL، خفض LDL والكوليسترول، يُستخدم في تصغير حجم البروستات

السليم لمعالجة ضخامة البروستات الحميدة بالإضافة لعلاج ارتفاع الضغط<sup>١</sup>.



Doxazosin (Cardura®)

❖ دوكسازوسين Doxazosin:

- الجرعة البدئية: ١ ملغ.

- الجرعة الاعتيادية: ١ - ٢ ملغ على جرعة أو جرعتين.

التأثيرات الجانبية: نفس تأثير البرازوسين، ولكن بتأثيرات أطف.

<sup>٥</sup> عندما نقول  $\alpha$  فإننا نعني  $\alpha_1$ .

<sup>٦</sup> مريض كبير بالعمر مصاب بارتفاع ضغط شرياني كع ضخامة بروستات حميدة ← الدواء المفضل هو البرازوسين.

❖ **تام سولوسين** : وهو أحدثها .

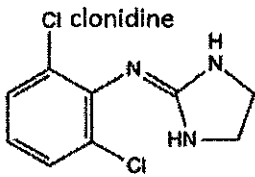
## ٤- حالات الودي المركزية Central Sympatholytics (من منبهات $\alpha_2$ ):

### ❖ **كلونيدين Clonidine** :

- الاسم التجاري (Catapress®).

- الجرعة البدئية: ٠.١ ملغ مرتين يومياً.

- الجرعة الاعتيادية: ٠.٢ - ٠.٦ ملغ مقسومة على جرعتين.



**آلية التأثير:** ينه  $\alpha_2$  ينه قبل المشبك في مستوى النواة المفردة البصلية (وليس البصلية)  $\Leftarrow$  تنشيط ألياف ودية مثبطة تثبط المركز الرافع للضغط  $\Leftarrow$  نقصان تفعيل الألياف الودية الصادرة عن المركز الرافع للضغط  $\Leftarrow$  توسع وعائي وانخفاض الضغط الشرياني.

**ملاحظة:** في فرط إفراز الخلط المائي من البيت الأمامي للعين الذي يحدث بعد المعالجة بالليزر  $\Leftarrow$  حدوث زرق يُعالج بالإبراكلونيدين Aproclonidine بشكل قطرة عينية.

التأثيرات الجانبية: تركين "تسكين"، جفاف فم، نقص وظيفة جنسية "عنانة جنسية"، صداع، بطء قلب لانظمي.

- هام سؤال فحص كما يحدث التوقف الفجائي عن إعطاء الكلونيدين ارتفاع ضغط شرياني ارتدادي

**Rebound Hypertension** لذلك يجب أن يتم السحب بشكل تدريجي ، ويمكن (بالجرعات الضئيلة

٥٠ - ٧٥ مكغ) أن يحرض تحرر هرمون النمو في حال نقص هذا الهرمون (يساعد على زيادة الطول)

كما أن الكلونيدين ينه مستقبلات الإيميدازولين  $\Leftarrow$  سيالة عصبية مثبطة للمركز الرافع للضغط

$\Leftarrow$  توسع وعائي  $\Leftarrow$  هبوط الضغط.

**ملاحظة:** يمكن إعطاء الكلونيدين أثناء الحمل.

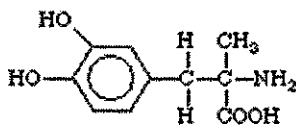
### ❖ **إبراكلونيدين Apraclonidine (Iopidine):**

قطرة عينية<sup>٧</sup> لمعالجة الزرق ٠.٥٪، ١٪، يُستفاد منه في الوقاية من حدوث الزرق وارتفاع الضغط داخل البيت

الأمامي للعين الناجم عن استخدام أشعة الليزر LASER.

**تأثيراته الجانبية:** زيادة الحساسية نحو الضوء، فرط التحسس في الملتحمة واحتقانها بسبب تحرر

الهستامين، تطل آلية التأثير بأنه ينقص اصطناع الخلط المائي في البيت الأمامي للعين.



### ❖ **$\alpha$ -Methyl Dopa** هام جداً: $\Leftarrow$

- الجرعة البدئية: ٢٥٠ ملغ مرتين يومياً.

- الجرعة الاعتيادية: ٥٠٠ - ٢٠٠٠ ملغ مقسمة على جرعتين.

<sup>٧</sup> فالكلونيدين أقراص والإبراكلونيدين قطرة.

مأخوذ من

التأثيرات الجانبية: نفس تأثيرات الكلونيدين بالإضافة إلى التهاب الكبد، فقر دم انحلالي حاد.

Immunohemolytic anemia  
آلية التأثير: يتحول إلى  $\square$  ميثيل نورأدرينالين (مقلد ودي كاذب<sup>أ</sup>)، الذي ينقص تحرر النورأدرينالين من رصبع اضبارCoombs  
كوسمب  
الرباطية  
النهايات العصبية الودية.

ملاحظة: خافضات الضغط التي تُستخدم بأمن في الحمل [هام سؤال فحوصات]

١ -  $\alpha$  ميثيل دوبا و هو الدواء المفضل في هذه الحالة .

٢ - هيدرالازين.

٣ - لابتالول .

٤ - النيفدبين ( النيفدين فقط و ليس كل حاصرات قنوات الكالسيوم ).

٥ - الكلونيدين أحياناً و هو ليس دواءً رئيسياً .

ملاحظة: حاصرات  $\beta$  تُعطى بحذر شديد أثناء الحمل خاصةً تلك التي لا تمتلك نشاطاً داخلياً مقلداً للودي.

## ❖ غوانفاسين (Tenex) Guanfacin HCl:

- هو مركب منبه نوعي لمستقبلات  $\alpha_2$  أكثر من الكلونيدين. خافض للضغط بآلية مشابهة ومماثلة لآلية تأثير كلونيدين المركزية فهو يثبط نشاط المركز المحرك الوعائي وينقص من نشاط السيالة العصبية الودية في جذع الدماغ.

## الخصائص الدوائية:

- يمتص بسهولة عن طريق الأمعاء ويصل إلى التركيز الأعظمي في البلازما بعد ١ - ٤ ساعات.
- يرتبط مع بروتينات البلازما بنسبة ٧٠٪، يبلغ حجم التوزع الدوائي ٤ - ٦ لتر/كغ.
- يُستقلب في الكبد إلى مركبات غير فعالة بنسبة ٥٠٪ وينتشر ٥٠٪ الباقية بالشكل الحر عن طريق الكلية في البول.
- يقدر نصف العمر البيولوجي ١٢ - ٢٤ ساعة وعند المسنين ٣٠ ساعة، ويتطلب الوصول إلى ثبات التركيز العلاجي الفعال في البلازما ٤ أيام.
- يتميز عن الكلونيدين بأن تأثيراته الجانبية ومحاذيره أقل من الكلونيدين وتشمل: التعب العام - صداع - أرق - دوار - تركين - بطء قلب - هبوط ضغط انتصابي - جفاف الفم - إمساك - غثيان - اندفاعات جلدية تحسية.

## مضادات الاستطباب:

يجب الحذر عند استخدامه عند المرضى المصابين بالنزوف والخثرات الدماغية الوعائية، ونقص التروية الإكليلية واحتشاء القلب الحديث واضطراب أو قصور وظائف الكبد، حدوث ارتفاع ضغط ارتدادي

<sup>أ</sup> كاذب = لن يرفع الضغط كباقي مقلدات الودي.



في حالة التوقف الفجائي بعد تناول الدواء.

### الجرعة الدوائية:

٠.٥ - ١ ملغ/يوم يُفضل تناولها قبل النوم، وفي الحالات الشديدة من ارتفاع الضغط الشرياني ١-٣ ملغ/يوم. يُحضّر بشكل أقراص ١ ملغ.

### المخاطر:

حدوث ارتفاع ضغط شرياني ارتدادي في حالة السحب المفاجئ، ولهذا السبب يجب سحب الدواء تدريجياً.

### ❖ غوانابنز (Wytensin):

اكتُشف عام ١٩٨٣ من قبل الباحث هولمز Holmes وزملاؤه، وهو مركب حديد منبه لمستقبلات  $\alpha_2$  وآلية تأثيره مشابهة لسابقه.

### الخصائص الدوائية:

- يُمتص بسهولة عن طريق الأمعاء ونسبة ٧٠ - ٨٠٪.
- يصل الدواء للتركيز الأعظمي في البلازما بعد الإعطاء بـ ٢ - ٤ ساعات ويتوزع وينتشر في كافة الأخلط والأنسجة.
- يرتبط مع بروتينات البلازما بنسبة ٩٠٪ ويُستقلب في الكبد إلى عدة مستقلبات، والانطراح بالشكل الحر.
- يُقدّر نصف العمر البيولوجي ٤ - ٦ ساعات، ويحدث التأثير الخافض للضغط خلال ساعة، أما مدة التأثير فتستمر ٦-١٢ ساعة.

### مخاطر ومضادات الاستطباب:

تشبه المركب السابق غوانفاسين.

### التأثيرات الجانبية:

تشبه ما سبق كمركب غوانفاسين يُضاف إليها التركيب والاكثاب والرنج والنعاس وعانة جنسية وهبوط أو نقص القدرة الجنسية، كما يحدث فرط التوتر الشرياني الارتدادي.

### التداخل الدوائي:

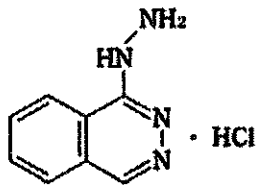
لا يجوز مشاركته مع مثبطات MAO مضادات الاكثاب لأنه يسبب انخفاضاً شديداً في الضغط الشرياني ولا مع مضادات الاكثاب ثلاثية الحلقات ولا مع مثبطات الجملة العصبية المركزية مثل الكحول أو الباربيتورات أو BZD والمسكنات المركزية المنومة (المورفين ومشابهاته) ومضادات الهيستامين  $H_1$ .

## الجرعة الدوائية والاستعمال السريري:

- يُستعمل في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني والجرعة ٤-٨ ملغ مساءً قبل النوم ونبدأ ب ٤ ملغ/يوم تزداد تدريجياً بمعدل ٤-٨ ملغ/يوم وحتى تصل إلى الجرعة القصوى ٣٢ ملغ/يوم.
- يُحضّر بشكل أقراص ٤ ، ٨ ملغ.

## 0- موسّعات وعائية مباشرة التأثير Direct Vasodilators:

## ❖ هيدرالازين Hydralazine:



آلية التأثير: موسّع مباشر للشرايين والشريينات. (يعمل بألية مركزية وليس

محيطية وتأثيره على الشريينات أكبر من الشرايين)

- الجرعة البدئية: ٢٥ ملغ مرتين يومياً.

- الجرعة الاعتيادية: ٥٠ - ٣٠٠ ملغ مقسمة على ٢ أو ٤ جرعات.

التأثيرات الجانبية: تسرّع قلب، صداع، احتقان أنفي، طفح، متلازمة نظيرة الذئبة الحمامية.

❖ فئات قنوات البوتاسيوم K<sup>+</sup> Channel Openers: [هاما]

وهي تؤدي إلى خروج شوارد البوتاسيوم من داخل الخلية إلى خارجها مما يؤدي إلى فرط استقطاب و ارتخاء الألياف العضلية الملساء في جدران الأوعية و بالتالي توسع وعائي و لنخفاض الضغط الشرياني .

مازالا قيد الدراسة.

يُستعملان سريراً.

- ☆ بيناسيديل Pinacidil
- ☆ كروموكاليم Chromokalime
- ☆ ليماكالم Lemakalim
- ☆ نيكورانديل Nicorandil: يُعطى بجرعة ٢٠ ملغ مرتين يومياً.

يستفاد من النيكورانديل في معالجة الذبحة الصدرية لأنه يبدي تأثير موسع للشرايين الإكليلية و آلية تأثيره تعطل بأنه يحرر الوسيط نايتريك أوكسيد NO بالإضافة إلى آلية تأثيره بفتح قنوات البوتاسيوم و يختلف عن مركب النيتروغليسرين بأنه <sup>سؤال فحص</sup> لا يسبب خاصية التحمل الدوائي بعكس مركب النيتروغليسرين الذي يبدي هذه الخاصية .

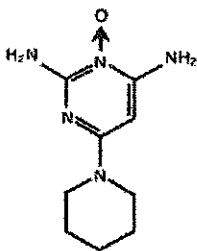
## ☆ مينوكسيديل Minoxidil:

- الجرعة البدئية ٥ ملغ مرة واحدة يومياً.

- الجرعة الاعتيادية: ٥ - ٤٠ ملغ أربع مرات يومياً.

التأثيرات الجانبية: تسرّع قلب انعكاسي، احتباس سوائل "ركودة دموية"، صداع،

شعرانية، قلة صفيحات، انصباب تامور.



**آلية التأثير:** يقوم المينوكسيديل بفتح قنوات البوتاسيوم  $\rightarrow$  خروج البوتاسيوم إلى خارج الخلية  $\rightarrow$  فرط استقطاب داخل الخلية **Hypertension**  $\rightarrow$  نقص مستوى ATP  $\rightarrow$  ارتخاء العضلات الملساء المحيطة بالأوعية  $\rightarrow$  توسع الأوعية.

❖ **ديازوكسيد Diazoxide** [امام جدياً]:

ينتمي لفئة الثيازيدات كيمائياً دون التأثير المدر للبول، وله التأثيرات التالية:

- ١- خافض للضغط الشرياني عن طريق فتح قنوات البوتاسيوم.
- ٢- يحرر الهرمون المضاد للإدرار ADH:  $\rightarrow$  حبس للماء والصوديوم  $\rightarrow$  يشكل وذمات.
- ٣- يثبط إفراز الأنسولين  $\rightarrow$  ارتفاع سكر الدم.
- ٤- ليس أي تأثير مدر للبول كونه لا يحتوي جذر  $SO_2NH_2$ .
- ٥- لا يحضر بشكل أقراص، بل يعطى تسريباً وريدياً في ICU (وحدة العناية المشددة)

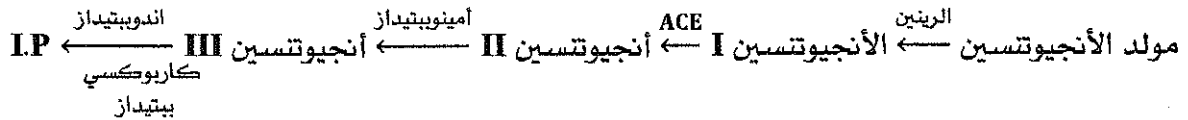
### ثالثاً: مشطبات AAR المحور الهرموني الراجع للضغط

Renine  $\rightarrow$  Angiotensine  $\rightarrow$  Aldosterone Axis

#### ❖ مقدمة:

- في الحالة الطبيعية وفي حال انخفاض الضغط يتم تحرير الرينين من الجهاز قرب الكبيبة وهو مسؤول عن تحويل مولد الأنجيوتنسين إلى أنجيوتنسين I الذي يتألف من ١٠ حموض أمينية.
- ثم يتحول الأنجيوتنسين I بواسطة ACE إلى أنجيوتنسين II المؤلف من ٨ حموض أمينية وهو الشكل الفعال المقبض والرافع للضغط.
- الأنجيوتنسين II بواسطة الأمينوببتيداز يتحول إلى أنجيوتنسين III.
- الأنجيوتنسين III بواسطة كل من:

(أ- اندوببتيداز. ب- كاربوكسي ببتيداز)  $\rightarrow$  إلى ببتيدات عاطلة **Inactive Peptides**.



- نستنتج أننا بإمكاننا إيقاف هذا الشلال التفاعلي في ٣ مراحل وهي:

- ١- مرحلة تحرر الرئين.
- ٢- مرحلة تشكّل الأنجيوتنسين II.

<sup>١</sup> الديازوكسيد دواء اسعافي، وأيضاً  $N-\alpha$ -نتروبوساميد وبعض حاصرات بيتا حقناً

٢- مرحلة تأثير الأنجيوتنسين II على مستقبلاته.

- وبالتالي فإن مثبطات المحور الهرموني الراجع للضغط تُقسم إلى ٣ فئات هي:

❖ **مثبطات تحرر الرينين Renine Releasing Inhibitors**: وهي:

- ١- حاصرات  $\beta$ : سبق ذكرها.
- ٢- إينال كايرين Enalkairen.
- ٣- رايمي كايرين Rimekairen.
- ٤- هام جنأ أليسكايرين Aliskairen بمفرده أو بمشاركته مع الأملوديبين.

❖ **مثبطات أنزيم ACE1 (Angiotensine Converting Enzymes Inhibitors) أو مثبطات الكينيناز II**:

- ١- الكابتوبريل Captopril. (دواء أصل) ٢- إينالابريل Enalapril. (ليس دواء أصل بل دواء طليعي يستقلب إلى إينالابريلات وهو الشكل الفعال)
- ٣- فوسينوبريل Fosinopril. ٤- ليزينوبريل Lesinopril. (دواء أصل وهو الذي يؤثر بحد ذاته)
- ٥- رامي بريل Ramipril. ٦- بينازابريل Benazapril.
- ٧- تراندولابريل Trandolapril. ٨- زوفينوبريل Zofinopril.
- ٩- بيريندازوبريل Peridazopril. ١٠- موكسي بريل Moxipril.
- ١١- كوينابريل Quinapril. ١٢- سبيرابريل Spirapril.

الكابتوبريل و ليزينوبريل هي أدوية أصيلة أما البقية فهي أدوية طليعية Pro drug

**التأثيرات الجانبية :**

- ١- حبس البوتاسيوم.
- ٢- سعال جاف بنسبة ٥ % عند الإناث و بنسبة أقل من ذلك عند الذكور و السبب هو ارتفاع مستوى البراديكنين الذي يوسع الأوعية من ناحية و من ناحية أخرى فإنه يؤدي إلى تقلص الألياف العضلية الملساء في جدران القصبات مما يؤدي إلى تضيق القصبات و حدوث السعال ( كما يؤدي البراديكنين لتقلص عضلات الأمعاء و الرحم ). ٣- سؤال فحص وذمة وعائية أو عرقية Angioedema.

❖ **حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II (Angiotensine II Blockers)**:

- أمكن التعرف على ٧ أنماط من مستقبلات الأنجيوتنسين II تُعرف بالأرقام  $AT_1 \rightarrow AT_7$ .
- أول هذه المركبات اكتشافاً هو:

❖ **سارالازين Saralazine** [هام]:

- يحاصر مستقبلات  $AT_1$  ويُعطى بالتسريب الوريدي فقط.

- استُبعدَ من الاستعمال السريري.
- لا يُعطى عن طريق الفم ولا يُستخدم بشكل أقراص "هام".
- ❖ المركبات التالية تنتهي باللاحقة (سارتان Sartan): وهذه المركبات تحاصر مستقبلات الأنجيوتنسين II بالإضافة إلى أنها تثبط التأثيرات الودية للأنجيوتنسين على القلب .
- ١- لوسارتان Losartan.
- ٢- كاندي سارتان Candisartan (Atacand®).
- ٣- إيرينسارتان Erbensartan.
- ٤- فولسارتان Volsartan.
- ٥- إيبروسارتان Iprosartan.
- ٦- زولا سارتان Zolasartan.
- ٧- تيل مي سارتان Tellmesartan "أخبرني سارتان".

✍ **ملاحظة:** تم حديثاً اكتشاف ماهية الأنزيم القالب (المحول) ACE - الذي يحول الأنجيوتنسين I

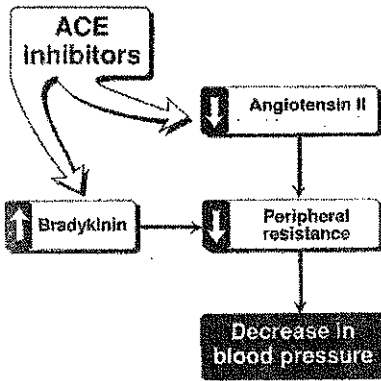


Figure 19.8  
Actions of ACE inhibitors.

إلى أنجيوتنسين II - وهو داي ببتيديل كاربوكسي ببتيداز.  
أو كينيناز II (الذي يستقلب أيضاً الكينين).

### ⊗ آلية التأثير، أهمها

تعطل آلية تأثير ACE1 بأنها تثبط ACE وبذلك:

I- تحول دون تحول الأنجيوتنسين I إلى أنجيوتنسين II ⇐  
انخفاض تحرر الأنجيوتنسين II ⇐ إنقاص المقاومة الوعائية  
المحيطة Decrease peripheral resistance ⇐ انخفاض  
الضغط الشرياني.

II- والأهم: يثبط ACE1 استقلاب وتدرج البراديكينين ⇐  
ارتفاع تركيز البراديكينين<sup>١٠</sup> وهو موسع وعائي ⇐ يخفض  
المقاومة الوعائية المحيطة ⇐ انخفاض الضغط.

### ✍ **ملاحظة:** اكتشاف البراديكينين:

- قام أحد العلماء البرازيليين بحضن البلاسما مع أحد أنواع سم الأفاعي، فاستخلص مادة استخدمها في تجاربه على الأعضاء فلاحظ ما يلي:
- ١- التأثير على الأوعية الدموية ⇐ توسع وعائي.
- ٢- على العضلات الملساء ⇐ تقلص بطيء (تقلص kinin، بطيء Brady) فأطلق على هذه المادة

<sup>١٠</sup> يسبب البراديكينين سعال جاف، وعند الاستعمال المديد فإنه يسبب سعال جاف مزمن.

اسم البرادي كينين.

- نلاحظ مما سبق أن للبرادي كينين آلية في إحداث الربو.
- يستقلب البرادي كينين بواسطة إنزيم كاربوكسي بيبتيديز Carboxy Peptidase إلى بيبتيديات عاطلة Inactive peptides.
- يعتبر الكاليدين II من كينينات البلازما، ويفرز من البنكرياس والغدد اللعابية.
- إن الكاليكرين يحول: ١- مولد الكاليدين ← كاليدين بيبتيديز  
٢- مولد البرادي كينين ← برادي كينين كاليدين
- نضيف الكاليكرين مع عوامل التخثر فيفعل عامل هاجمان XII الذي يحول:  
١- مولد الكاليدين ← كاليدين  
٢- مولد البرادي كينين ← برادي كينين.

### ❖ الدراسة الدوائية لمثبطات الإنزيم المحول ACEI (هام)

#### ١- الكابتوبريل Captopril،

- هو دواء أصل (يقوم بعمله بحد ذاته)
- الجرعة البدئية: ٢٥ ملغ مرتين يومياً.
- الجرعة الاعتيادية: ٥٠-١٥٠ ملغ مقسمة على جرعتين أو ثلاث جرعات ( لا يجوز أن تتجاوز الجرعة ١٥٠ ملغ ) .

**التأثيرات الجانبية:** سعال جاف، انخفاض ضغط، دوار، اضطراب الوظيفة الكلوية، ارتفاع بوتاسيوم الدم ↑ K<sup>+</sup>، خرب وعائي (وذمة وعائية)، طفح جلدي، نقص حاسة الذوق [هام] Dysgusia. وبشكل نادر: بيلة بروتينية.

✍ **ملاحظة هامة:** يستفاد أيضاً من مركب الكابتوبريل في معالجة الاعتلالات الكلوية السكرية المنشأ عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني .

#### ٢- الإينالابريل Enalapril،

- دواء طليعي ويستقلب إلى إينالابريلات وهو الشكل الفعال
- الجرعة البدئية: ٥ ملغ مرة واحدة يومياً.
- الجرعة الاعتيادية: ٥-٤٠ ملغ مقسمة على جرعة واحدة أو جرعتين.
- **التأثيرات الجانبية:** نفس تأثيرات الكابتوبريل.

<sup>١١</sup> هذا الدواء طليعي بالإضافة إلى جميع أدوية هذه الفئة ما عدا (كابتوبريل ، ليزينوبريل)

## ٣- ليزينوبريل Lisinopril:

- دواء أصل

- الجرعة البدئية: ٥-١٠ ملغ مرة واحدة يومياً.

- الجرعة الاعتيادية: ٥-٤٠ ملغ مرة واحدة يومياً.

⊗ **الاستعمالات السريرية لمثبطات الأنزيم المحول ACEI:**

١- علاج ارتفاع الضغط الشرياني.

٢- استرخاء القلب الاحتقاني: لأن هذه المركبات تُحدث نقصاً في المقاومة الوعائية المحيطية كما تنقص الحمل البعدي للقلب Cardiac Afterload وتنقص من إفراز الألدوسترون وكذلك الحمل القبلي.

٣- تُستخدم في الحالات بعد الإصابة باحتشاءات العضلة القلبية وفي تحسين وظيفة البطينات.

٤- يستفاد منه في معالجة داء رينو.

⊗ **الدراسة الدوائية لحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II Angiotensin II Blockers II:** (هام)- تمكن الباحث وايت برید White Bread وزملاؤه عام ١٩٨٩ من تمييز نوعين من المستقبلات تتواجد على سطح الغلاف الخلوي ودعيت  $AT_1$ ,  $AT_2$ .- تُبدي مستقبلات  $AT_1$  ألفة عالية للارتباط والتفاعل مع مركب لوسارتان وبقية المركبات المشابهة له وأولها اكتشافاً سارالازين Saralazine الذي ينبغي حقنه وريدياً فقط حيث لم يحقق أي توافر حيوي عن طريق الفم وبالتالي لم يعد يُستعمل سريرياً.- أما بقية المركبات وتشمل كانديسارتان Candesartan وفالسارتان Valsartan، إريسارتان Erbisartan، وإبروسارتان Eprosartan وزولاسارتان Zolasartan وتلميسارتان Telmesartan، بالإضافة لمركب لوسارتان تُحضّر جميعها بشكل أقراص وتؤازر بمشاركتها مع أحد المدرّات مثل هيدروكلوروثيازيد بتراكيز محددة، بالمقابل وبالعكس فإن مستقبلات  $AT_2$  لا تُبدي أي ألفة أو ارتباط مع مركب لوسارتان.- تتواجد مستقبلات  $AT_1$  بشكل رئيسي في الأوعية الدموية وعضلة القلب وفي الدماغ والكلية والطبقة الكبية من قشر الكظر المفززة للألدوسترون [هام].- أما مستقبلات  $AT_2$  فتتواجد بشكل رئيسي في لب الكظر، وهناك احتمال بوجودها في الدماغ، لكن ليس لها أي دور فاعل في تنظيم وتوازن الجهاز القلبي الوعائي [هام].- والآلية الرئيسية لهذه المركبات الحاصرة لمستقبلات  $AT_1$  بأنها تمنع تأثيرات مركب أنجيوتنسين II مما يؤدي إلى ارتخاء العضلات المساء المحيطة بالأوعية وتحدث توسعاً وعائياً، كما تعمل على زيادة إخراج الماء والصوديوم مما يؤدي إلى نقص حجم البلازما وتحول دون حدوث ضخامة العضلة القلبية.

- وتتميز هذه الحاصرات للمستقبلات  $AT_1$  بأنها لا تحدث الوذمة العرقية العصبية والسعال الجاف الناجمين غالباً عن المركبات المثبطة للأنزيم المحول ACE من أنجيوتنسين I إلى أنجيوتنسين II، بسبب تثبيط وتدرك البراديكينين بأنزيم براديكينيناز أو أنزيمات كينيناز Kininase II أو أنزيم داي ببتيديل كربوكسي ببتيداز.
- تتصف مستقبلات  $AT_1$  بالفتها العالية نحو المركبات الحاصرة لها مثل لوسارتان ومماثلاته وهي مشتقات غير ببتيدية من مشتقات باي فينيل تترازول، وفي نفس الوقت ألفة ضئيلة نحو المركبات PD123177 ومركب CGP42112A.
- وبالعكس فإن مستقبلات  $AT_2$  تبدي ألفة عالية نحو المركبات السابقة الذكر PD123177 ومركب CGP42112A وفي نفس الوقت تبدي ألفة ضئيلة نحو مركب لوسارتان.
- تختلف المركبات الحاصرة لمستقبلات  $AT_1$  للأنجيوتنسين II فيما بينها من حيث الألفة وقوة الارتباط والتفاعل مع مستقبلات  $AT_1$  ومع مستقبلات  $AT_2$ ، مثال ذلك يُبدي مركب لوسارتان ألفة كبيرة للارتباط مع  $AT_1$  تعادل ١٠٠٠ ضعف ارتباطه وتفاعله مع  $AT_2$ ، أما مركب اريسارتان فيُبدي قوة ارتباط مع مستقبلات  $AT_1$  تعادل ٨٥٠٠ ضعف ارتباطه وتفاعله مع  $AT_2$ ، وبالنسبة لمركب تلميسارتان فيُبدي قوة ارتباط مع مستقبلات  $AT_1$  تعادل ٣٠٠٠ ضعف ارتباطه وتفاعله مع  $AT_2$ .
- تمكن الباحثون ساساكي Sasaki وزملاؤه ومورفي Murphy وزملاؤه عام ١٩٩١ التعرف إلى بناء المستقبل  $AT_1$  ودراسة التفاعلات معه من خلال تنشيط التفاعل مع نوع من البروتين Aq، يتألف بناء هذا المستقبل من ٣٥٩ حمضاً أمينياً، وبالمقابل فإن المستقبل  $AT_2$  يتألف بناؤه من ٣٦٣ حمض أمينى لكن لا يُبدي أي ارتباط مع البروتين G، وتمكن الباحث ميوكوياما Mukoyama عام ١٩٩٣ التعرف إلى بناء وخصائص  $AT_2$ .
- وقد تمكن الباحث تيمرمانز Timmermans وزملاؤه عام ١٩٩٣ من اكتشاف أول مركب أبدى توافراً حيوياً جيداً عن طريق الفم وأعقب ذلك اكتشاف بقية المركبات مثل كانديسارتان وفالسارتان وأريسارتان وأبروسارتان وزولاسارتان وتلميسارتان، وتختلف فيما بينها بألفة وقوة ارتباطها مع مستقبلات  $AT_1$  بالمقارنة مع ألفتها للمستقبلات  $AT_2$  التي ليس لها علاقة بتنظيم الجهاز القلبي الوعائي، ومن هذه المركبات التي تبدي ألفة للارتباط والتفاعل مع كلتا المستقبلات  $AT_1$ ،  $AT_2$  هو مركب B1B53q.

### ⊗ التأثيرات الفارماكولوجية لحاصرات المستقبلات $AT_1$ للأنجيوتنسين II.

- تتميز هذه المركبات بأنها تحاصر بقوة ارتباط الأنجيوتنسين II مع المستقبلات  $AT_1$  وتتمن من حصر أو تثبيط التأثير المقلص للألياف العضلية الملساء المحيطة بالأوعية الدموية (القميص العضلي) المُحدث بفعل الأنجيوتنسين II في جميع الأوعية، كما تتمكن من محاصرة التأثيرات الأخرى للأنجيوتنسين II ويشمل التأثيرات المنبهة الودية المحيطية و بالتالي تبدي تأثيرات مثبطة للجهاز العصبي الودي والتأثيرات المركزية العصبية مثل تحرر الفازوبروسين والعطش وفرط المقوية الودية وتحرر الكاتيكول أمينات من لب الكظر وتحرر الألدوسترون وكافة التأثيرات الكلوية للأنجيوتنسين II، <sup>هام</sup> و التأثيرات الودية للأنجيوتنسين II



على عضلة القلب و بالتالي تمنع زيادة معدل ضربات القلب و تمنع زيادة قلوصلية القلب و تمنع زيادة حجم الحصيل القلبي .

- ومحصلة هذه التأثيرات حدوث هبوط في الضغط الشرياني الناجم عن فرط تحرر الرينين، لكن ليس لهذه المركبات الحاصرة للمستقبلات على الأدوية والمركبات المؤثرة في قنوات الكالسيوم، كما أنه ليس لها تأثير على المركبات المؤثرة على المستقبلات المسكارينية أو الأدرينرجية أو الدبامينرجية أو السيروتونينية أو المورفينية أو النيوروتسسين، كما لا تتمكن من معاكسة الفازوبروسين أو الكاتييكولامين أو الأستيل كولين أو السيروتونين أو البراديكنين أو الهيستامين.

### ❖ اللوسارتان:

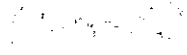
#### الحرائك الدوائية السريرية:

- يُمتصّ مركب لوسارتان بسرعة من الأمعاء ويصل بالتركيز الأعظمي في البلازما بعد حوالي ساعة واحدة.
- نصف عمره البيولوجي ساعة - ساعتين.
- يُستقلب بعملية العبور الأول الكبدي بأنزيمات الأكسدة (مثل السيتوكروم P450 2C9) ويتحول إلى مستقلب فعال من مشتقات ٥-كربوكسيلات ويدعى EXP-3174 <sup>سؤال فحص</sup> (٥-كاربوكسيليك أسيد لوسارتان) 5-Carboxylic Acid Losartan وهو مُستقلب فعال أقوى من اللوسارتان بـ ١٠ - ٤٠ مرة، وله مدة تأثير أطول من اللوسارتان، نصف عمره البيولوجي ٦-٩ ساعات وهو مركب مضاد للمستقبل AT<sub>1</sub> غير تنافسي.
- وهذا يعني أن التآزر ما بين المركب الأصلي لوسارتان ومستقلبه الفعال EXP-3174 هو المسؤول عن ضرب الحصار حول مستقبلات AT<sub>1</sub>.
- بعد تناول جرعة ٥٠ ملغ من اللوسارتان يبلغ التركيز العلاجي الفعال بعد حوالي ساعة وتركيز ١٩٨ نانوغرام/مل للوسارتان وتركيز ٤٦٢ نانوغرام/مل من المستقلب الفعال EXP-3174.
- وهذان المركبان لا يعبران الحاجز الدماغي الوعائي BBB.
- ومن التأثيرات الاستقلابية الأخرى انطراح حمض البول فهو خافض لمستوى حمض البول. <sup>[هام]</sup>
- كما يُستقلب هذا المركب إلى ٥-هيدروكسي ميثيل لوسارتان.

#### الاستعمالات السريرية والجرعة الدوائية:

ارتفاع التوتر الشرياني والجرعة ٥٠ ملغ/يوم جرعة وحيدة. وفي بعض الحالات يمكن وصفه بجرعة ٢٥ ملغ مرتين يومياً، ويمكن مشاركة لوسارتان ٥٠ ملغ (Czaar = Hypozar) + هيدروكلورثيازيد (Hyzaar = Losartic) ١٢.٥ ملغ.

#### التأثيرات الجانبية غير المرغوب بها:

لا تسبب هذه المركبات الوذمة العرقية العصبية ولا تسبب السعال <sup>سؤال فحص</sup> مثل مثبطات الأنزيم المحول ومع ذلك تُشير الدراسات إلى إمكانية حدوث آلام بطنية، آلام ظهرية، صداع، غثيان، إسهال، عسر هضم، أرق، آلام عضلية، احتقان أنف، احمرار وجه،  ملاحظة هامة: اللوسارتان لا يرفع البراديكينين ولا يخفضه وليس له أي علاقة به .

#### مضادات الاستطابات:

لا يجوز وصفه أثناء الحمل والإرضاع، أو مرضى القصور الكبدي أو القصور الكلوي وانقطاع البول أو فرط التحسس تجاه مركب اللوسارتان ومستقبله.

#### ❖ اربيسارتان (Aprovel, Micardol) [تلاطاع]:

- أقراص ٧٥، ١٥٠، ٣٠٠ ملغ. قوة الارتباط مع مستقبلات  $AT_1$  8500 ضعف ارتباطه مع مستقبلات  $AT_2$ .
- يشارك ويؤازر مع هيدروكلورثيازيد ١٢.٥ ملغ + ١٥٠ ملغ اربيسارتان (Co-Aprovet).
- وهو لا يُبدي تأثيرات خافضة لحمض البول.

#### ❖ مركب كانديسارتان (Atacand, Cilexetil) Candesartan:

- أقراص ٤، ٨، ١٦، ٣٢ ملغ ويؤازر مع هيدروكلورثيازيد ١٢.٥ ملغ (Atacand Plus).

#### ❖ ابروسارتان (Tevetin, Mesylate) Eprosartan:

#### ❖ فالسارتان (Diovan) Valsartan:

- أقراص ٨٠، ١٦٠، ٣٢٠ ملغ.
- يُبدي قوة ارتباط مع مستقبلات  $AT_1$  2000 ضعف ارتباطه مع مستقبلات  $AT_2$ .

#### ❖ تيلميسارتان (Micardis) Telmesartan:

- أقراص ٤٠، ٨٠ ملغ.
- يُبدي قوة ارتباط مع مستقبلات  $AT_1$  3000 ضعف ارتباطه مع مستقبلات  $AT_2$ .

#### ❖ زولاسارتان Zolasartan:

- وهو أول مركب من هذه المشتقات وحاصرات  $AT_1$  اكتشافاً، لا يُبدي أي توافر حيوي عن طريق الفم وينبغي حقنه وريدياً، لذا لم يعد يُستعمل.

### رابعاً حاصرات قنوات الكالسيوم $Ca^{2+}$ Channel Blockers

- أمكن التعرف على خمسة أنماط من قنوات الكالسيوم هي L, N, P, Q, T.
- ولكن استطاع العلماء حصر ٣ أنماط من أقية الكالسيوم هي L, P, N.

## ١- حاصرات قنوات N:

ذيفان يستخلص من سم أحد أنواع المحار البحري، ويدعى المركب أوميغا كونوتوكسين  
Conotoxin-ω.

## ٢- حاصرات قنوات P:

ذيفان يستخلص من سم أحد العناكب Spider، ويعرف باسم أوميغا-آغا-إيفا ω-Aga-Iva.

## ٣- حاصرات قنوات L ذات الفولتاج المنخفض Low Voltage L Channels Blockers:

وتصنف إلى ٣ فئات وهي التي تستعمل سريرياً:

## (١) مشتقات داي فينيل ألكيلامين Di phenyl Alkelamine:

أ- فيراباميل Virapamil      ب- غالوباميل Galopamil.

## (٢) مشتقات بنزوثيازيبين Benzothiazepin derivatives:

يمثلها ديلتيازيم Diltiazem (Cardiazem®).

## (٣) مشتقات ديهيدروبيريدين Dihydropyridin derivatives:

أ- نيفيديبين Nifedipine (Adalat®).

ب- نيكارديبين Nicardipine (Cardene®).

ج- إسراديبين Isradipine.

د- أملوديدين Amlodipine (وهو كثير الاستعمال).

هـ- فيلوديبين Felodipine.

و- نيموديدين Nemodipine.

ز- نيتريندينين Nitrendipine.

ط- نيسولديبين Nisoldipine.

## ٢٠ لأخذ العلم:

- فئات قنوات الكالسيوم هي: - إيونومايسين Ionomycine

- باي ك ٨٦٤٤ Nay K 8644

- مضادات الكالسيوم داخل الخلية Intracellular Ca Antagonists:

يمثلها مركبان: ١- ريانودين Ryanodine

٢- تريموديكسين بروميد ٨ Trimedoxine Bromide-8 = (TMB-8)

- يتم اختزان الكالسيوم وتحرره في الشبكة الهيولية الباطنة للمساء.



✧ الدراسة الجوائية لحاصرات قنوات الكالسيوم<sup>١٢</sup>:

## ✧ ديلتيازيم Diltiazem:

- الجرعة البدئية: ٩٠ ملغ مرتين يومياً.
- الجرعة الاعتيادية: ٣٦٠ ملغ مقسمة على جرعتين.

## تأثيرات خاصة Special properties:

- توسع وعائي محيطي (++)
- ينقص نظم القلب والناقلية ↓ ↓ Cardiac Automaticity and Conduction.
- ينقص قلووية العضلة القلبية ↓ ↓ Contractility.
- التأثيرات الجانبية: وذمة، صداع، بطء قلب، دوار، حصار العقدة الأذينية البطينية، قصور قلب احتقاني، تكرار مرات التبول، اضطرابات هضمية.

## ✧ الفيراباميل (Isoptine) Virapamil:

- الجرعة البدئية: ١٨٠ ملغ كل يوم.
- الجرعة الاعتيادية: ١٨٠ - ٤٨٠ ملغ جرعة واحدة أو مقسمة على جرعتين.

## التأثيرات الخاصة:

- توسع وعائي محيطي (++)
- النظم والناقلية ↓ ↓ ↓ يخفض أكثر من الديلتيازيم.
- القلووية ↓ ↓ ↓ يخفضها أكثر من الديلتيازيم.
- التأثيرات الجانبية: مثل الديلتيازيم لكن مع احتمال أكثر لحدوث الإمساك وقصور القلب الاحتقاني.

## ✧ مشتقات داي هيدروبيريدين Dihydropyridines:

## (١) أملوديبين Amlodepin:

- الجرعة البدئية: ٥ ملغ يومياً.
- الجرعة الاعتيادية: ٥ - ٢٠ ملغ يومياً.

## التأثيرات الخاصة:

- توسع محيطي أكثر +++
- النظم والناقلية: قد ينقص وقد لا يتأثر ↓/٠
- القلووية: قد تنقص وقد لا تتأثر ↓/٠
- التأثيرات الجانبية: (وهي التأثيرات الجانبية لمشتقات داي هيدروبيريدين):

<sup>١٢</sup> من المفيد تذكر أن حاصرات قنوات الكالسيوم وحاصرات بيتا لا تعطى في الحمل.

هبوط ضغط، تسرع قلب، اضطرابات السبيل المعدي المعوي (اضطرابات هضمية)، بوال، مخاطر من حدوث قصور قلب احتقاني، لذلك لا يجوز إعطاؤهما في قصور القلب الاحتقاني.

**ملاحظة:** يستخدم الأملوديبين في معالجة ذبحة برنزميتال <sup>سؤال فحص</sup> (وهي ذبحة متغايرة تتميز بوجود لويحة عصيدية) في حال تمزق اللويحة العصيدية تتحول الذبحة من متغايرة إلى ذبحة غير مستقرة وهي حالة خطيرة جداً)

يمكن استخدام النيتروغليسرين في علاج الذبحة المستقرة.

### ٢) نيفيديبين Nifedipine:

- الجرعة البدئية: ٣٠ ملغ يومياً.
- الجرعة الاعتيادية: ٣٠-١٢٠ ملغ يومياً.
- يُحضّر بشكل كبسول جيلاتيني حيث تُثَقَّب الكبسولة ويتم ابتلاع السائل الموجود ضمن الكبسولة.

### التأثيرات الخاصة:

- توسع وعائي محيطي (+++).
- الناقلية والنظم: ينقص بمقدار خفيف ↓
- القلوصية: تنقص ↓ ↓

التأثيرات الجانبية: نفس التأثيرات الملاحظة مع الأملوديبين.

### ٣) نيموديبين Nimodipine:

- <sup>سؤال فحص</sup> يستعمل في معالجة وتدبير النزوف تحت العنكبوتية وتشنج الشرايين الدماغية، كما يُعطى في تشنج الكبد + نزف + ارتفاع ضغط.
- إذا كان المريض واعياً يُعطى ٦٠ ملغ، كبسولات ٣٠ ملغ، أي تُعطى ٢ كبسولة ٦ × ساعات لمدة ٢١ يوماً. أما في السبات فيُعطى بالأنبوب الأنفي المعدي ٠.٧ ملغ/كغ من الوزن + ٣٠ مل محلول فيزيولوجي، بعد ٣ أيام نخفض الجرعة للنصف ٠.٣٥ ملغ/كغ من الوزن + ٣٠ مل محلول فيزيولوجي.

### الاستعمالات السريرية لجائحات قنوات الكالسيوم:

#### ١- الفيراباميل:

- ١- الذبحة الصدرية
- ٢- تسرع البطينات الاشتدادي (وريدياً)
- ٢- ارتفاع الضغط الشرياني
- ٤- الررفة الأذينية والرجفان الأذيني

#### ٢- ديلتيازيم:

- ١- الذبحة الصدرية
- ٢- ارتفاع الضغط الشرياني

- ٣- تسرع البطيئات الاشتدادي  
٤- الرفرقة الأذينية والرجفان الأذيني
- 3- مركبات الديهيدروبيريدين:
- (١) أملوديبين: ١- الذبحة الصدرية ٢- ارتفاع الضغط الشرياني
- (٢) فيلوديبين: ارتفاع الضغط الشرياني
- (٣) إسراديبن: ارتفاع الضغط الشرياني
- (٤) نيكارديبن: ١- ارتفاع الضغط الشرياني ٢- الذبحة الصدرية
- (٥) نيفيديبين: ١- الذبحة الصدرية ٢- ارتفاع الضغط الشرياني
- (٦) نيموديبين: ١- النزوف تحت العنكبوتية ٢- تشنج الشرايين الدماغية
- (٧) نيسلوديبين: ١- الذبحة الصدرية ٢- ارتفاع الضغط الشرياني
- (٩) نترنديبن: ارتفاع الضغط الشرياني
- 4- بيبريدل هيدروكلورايد Bepidil Hydrochloride: الذبحة الصدرية
- 5- ليدوفلازين Lidoflazine: الذبحة الصدرية

## لحبر مريض ارتفاع الضغط الشرياني في الحالات الإسعافية

## Drugs for Hypertensive Crisis

نصنيف الأدوية المستخدمة في علاج ارتفاع التوتر الشرياني الشديد في الحالات الإسعافية :

تصنف إلى مجموعتين: (هام)

أولاً - مجموعة الأدوية الخافضة للضغط الشرياني السريعة وذات بداية تأثير قصيرة جداً في خلال ١-٥ دقائق ، وتشمل:

تسريب وريدي

- ١- نيتروبروسيد Nitropeusside . بجرعة أولية ٠.٢٥ مكغ/كغ/دقيقة.
- ٢- نيتروغليسرين Nitroglycerine . بجرعة أولية ٠.٢٥ مكغ/كغ/دقيقة
- ٣- ديازوكسيد Diazoxide . بجرعة أولية ١٥-٣٠ ملغ / ٥-١٠ دقائق.
- ٤- فينولدبام Fenoldopam رئيسي و هام و مفضل . بجرعة أولية ٠.١ - ٠.٣ مكغ/كغ/دقيقة.
- ٥- اسمولول Esmolol . بجرعة أولية ٢٥٠ مكغ - ٥٠٠ مكغ /دقيقة ثم يحقن ٥٠ مكغ - ١٠٠ مكغ /دقيقة.

ثانياً - مجموعة الأدوية الخافضة للضغط الشرياني الشديد و ذات بداية متأخرة في خلال ١٠ - ٢٠ دقيقة وتشمل:

#### تسريب وريدي

- |                              |                                   |
|------------------------------|-----------------------------------|
| ١ - إينالابريلات Enalaprilat | بجرعة أولية ١.٢٥ ملغ / ٦ ساعات.   |
| ٢ - هايدرالازين Hydralazine  | بجرعة أولية ٥-١٠ ملغ / ٢٠ دقيقة.  |
| ٣ - لابيتالول Labetalol      | بجرعة أولية ٢٠-٨٠ ملغ / ١٠ دقائق. |
| ٤ - نيكاردين Nicardipine     | بجرعة أولية ٥-١٥ ملغ / الساعة.    |

#### ① الصوديوم نتروبروسيد<sup>١٣</sup> Na Nitroprusside

- الجرعة: ٠.٢٥ - ١٠ مكغ/كغ/دقيقة تسريباً وريدياً.

- بدء التأثير onset: خلال ثوانٍ.

- مدة التأثير Duration: ٣-٥ دقائق.

التأثيرات الجانبية: ١ - التسمم بالسيانيد<sup>١٤</sup> والشيوسيانات وخاصة في حالات قصور الكلية والكبد

٢ - انخفاض ضغط

٣ - اضطرابات نظم.

تعليقان: فعال جداً وأسهل في حالة معايرة المعالجة، يستخدم مع حاصرات بيتا في حالة تسلخ الأبهر

Aortic dissection.

آلية التأثير [هام]:

- ينشط تحرر الوسيط الحيوي NO ← تنشيط الغوانيل سيكلاز ←



Activate Protein Kinase G → cGMP → GTP

- ينشط بروتين كيناز G ← تثبيط Miosine Light Chain Kinase (MLCK) ← تثبيط التفاعل

بين الأكتين والميوزين ← ارتخاء العضلات الملساء المحيطة بالأوعية ← توسع وعائي.

#### ② نيتروغليسرين<sup>١٥</sup> Nitroglycerin

<sup>١٣</sup> أي مركب يحتوي على اللفظ بروسيد أو بروسيك فهو يحتوي على السيانيد CN

<sup>١٤</sup> انظر التسمم بالسيانيد آخر القسم.

<sup>١٥</sup> TNT: تراهي نترات تولوين، تسبب الإصابة بمرض يوم الاثنين لدى عمال مصانع TNT (ظهور الصداع الشديد يوم الاثنين ومن ثم تخفّ الأعراض في يومي الخميس والجمعة وتعود الأعراض للظهور يوم الاثنين) حيث تعتبر جميع مركبات النترات مشتقة من TNT.



و يعرف أيضاً بـ تراي نيتروغليسيرين .

- آلية التأثير: نفس آلية تأثير النيتروبروسيد.

- الجرعة: ٠.٢٥ - ٥ مكغ/كغ/دقيقة تسريباً وريدياً.

- بداية التأثير: ٢-٥ دقائق.

- مدة التأثير: ٣-٥ دقائق.

**التأثيرات الجانبية:** صداع (بسبب توسع الأوعية الدماغية واحتقانها و ظهور الصداع هو علامة تدل على صلاحية الدواء )، غثيان، هبوط ضغط، بطء قلب، وقد يبدي ظاهرة التحمل. (نقص الفعالية)

### ③ لابييتالول Labetalol:

- آلية التأثير: حاصر لـ  $\alpha$ ,  $\beta$ .

- الجرعة ٢٠-٤٠ ملغ كل ١٠ دقائق حتى الوصول إلى ٣٠٠ ملغ، ٢ ملغ/دقيقة تسريباً وريدياً.

- بداية التأثير: ٥-١٠ دقائق.

- مدة التأثير: ٣-٦ ساعات.

**التأثيرات الجانبية:** اضطرابات هضمية، هبوط ضغط، تشنج قصبي bronchospasm (لأنه لا يمتلك تأثير مقلد ودي داخلي ISA)، بطء قلب، حصار قلب.

**مضادات الاستطباب:** قصور القلب الاحتقاني، الربو.

### ④ إسمولول Esmolol:

- آلية التأثير: حاصر لـ  $\beta$ .

- الجرعة البدئية: ٥٠٠ مكغ/كغ خلال دقيقة، تتبع بـ ٢٥-٢٠٠ مكغ/كغ/دقيقة

- بدء التأثير: ١-٢ دقيقة.

- مدة التأثير: ١٠-٣٠ دقيقة.

**التأثيرات الجانبية:** بطء قلب، غثيان.

**مضادات الاستطباب:** قصور القلب الاحتقاني، الربو.

### ⑤ نيكارديبين Nicardipine:

- آلية التأثير: حاصر لقنوات الكالسيوم.

- الجرعة: ٥ ملغ/ساعة، ربما ترفع بـ ١-٢.٥ ملغ كل ١٥ دقيقة لتصل إلى ١٥ ملغ/ساعة.

- بدء التأثير: ١-٥ دقائق.

- مدة التأثير: ٣-٦ ساعات.

التأثيرات الجانبية: هبوط ضغط، تسرع قلب، صداع.

#### ⑥ إينالابريلات Enalaprilat،

- آلية التأثير: مثبطات الإنزيم المحول ACEI وهو الشكل الفعال الذي يستقلب إليه الإينالابريل.
- يشارك مع المدرات.
- الجرعة: ١.٢٥ ملغ كل ٦ ساعات.
- بدء التأثير: ١٥ دقيقة.
- مدة التأثير: ٦ ساعات أو أكثر.
- التأثيرات الجانبية: هبوط ضغط شديد.

#### ⑦ فيوروسيميد Furosemide،

- آلية التأثير: مدر بولي يستعمل عند الحوامل.
- الجرعة: ١٠-٨٠ ملغ.
- بداية التأثير: ١٥ دقيقة.
- مدة التأثير: ٤ ساعات.
- التأثيرات الجانبية: نقص بوتاسيوم الدم، هبوط ضغط.

#### ⑧ هيدرالازين Hydralazine،

- موسع مباشر بتأثيره المباشر على الألياف العضلية الملساء.
- التأثيرات الجانبية: تسرع قلب، صداع، اضطرابات هضمية.
- مضادات الاستطباب: مرض الشرايين الإكليلية، تسلخ الشرايين الإكليلية.
- نادراً ما يستخدم إلا عند الحامل لأنه مأمون الجانب لدى الحامل. [مام]
- الجرعة: ٥-٢٠ ملغ وريدياً أو عضلياً، ربما تعاد بعد ٢٠ دقيقة.
- بداية التأثير: ١٠-٣٠ دقيقة.
- مدة التأثير: ٢-٦ ساعات.

#### ⑨ ديازوكسيد Diazoxide،

- آلية التأثير: فاتح لمستقبلات البوتاسيوم.
- التأثيرات الجانبية: هبوط ضغط شديد، تسرع قلب، فقر دم العضلة القلبية Myocardial Ischemia، صداع، غثيان، إقياء، ارتفاع سكر دم، تنخروعاثي مع الجرعات العالية.
- مضادات الاستطباب: داء الشرايين الإكليلية، تسلخ الشرايين الإكليلية.

- يستخدم مع حاصرات  $\beta$  والمدرات.
- الجرعة: ٥٠-١٥٠ ملغ، تعاد بعد ٥-١٠ دقيقة.
- أو ١٥-٣٠ ملغ وريدياً حتى تصل إلى ٦٠٠ ملغ كحد أقصى.
- بدء التأثير: ١-٢ دقيقة.
- مدة التأثير: ٤-٢٤ ساعة.

#### ⑩ تري ميثافان Trimethaphan:

- آلية التأثير: شال عقدي بطور واحد.
- التأثيرات الجانبية: هبوط ضغط، انسداد معوي شللي (Ileus)، احتباس بولي، حصار تنفسي، يحرر الهستامين.
- مفيد في حالات تسلخ الأبهر، وغير ذلك فهونادر الاستعمال.
- الجرعة: ٠.٥-٥ ملغ/دقيقة.
- بدء التأثير: ١-٣ دقائق.

#### المركبات التي تعطى عن طريق الفم [كبسولات جيلانيبية]:

##### ① نيفيديبين<sup>١٦</sup> Nifedipine:

- الجرعة: ١٠ ملغ بدئياً، ثم قد تعاد بعد ٣٠ دقيقة.
- بدء التأثير: ١٥ دقيقة.
- مدة التأثير: ٢-٦ ساعات.
- التأثيرات الجانبية: هبوط ضغط شديد، تسرع قلب، صداع.

##### ② كلونيدين Clonidine:

- الجرعة: ٠.١-٠.٢ ملغ بدئياً، ثم ٠.١ ملغ كل ساعة حتى ٠.٨ ملغ.
- بدء التأثير: ٣٠-٦٠ دقيقة.
- مدة التأثير: ٦-٨ ساعات.

#### التأثيرات الجانبية: أرق.

##### ③ كابتوبريل Captopril:

- الجرعة: ٢٥ ملغ.
- بداية التأثير: ١٥-٣٠ دقيقة.
- مدة التأثير: ٤-٦ ساعات.

#### التأثيرات الجانبية: هبوط ضغط شديد.

<sup>١٦</sup> يوجد على شكل كبسولات بلاستيكية (لونها برتقالي) تثقب فيخرج منها gel يمتص بالطريق تحت اللسان (Adalat gel®)

### قصة السيانيد التاريخية والمثيرة: [للاطلاع]

- إن عنصر السيانيد عنصر سام ويوجد بشكل شاردة سالبة  $\text{CN}^-$  ويحضر بشكل عدة أملاح أخطرها هو  $\text{HCN}$  وهو أخطر من حمض كلور الماء، ويتصاعد من الأبخرة ودخان المصانع، ويمكن أن تحدث حالات تسمم جماعية نتيجة استنشاق هذا الحمض  $\text{HCN}$ ، حيث أن استنشاقه لمدة ٣ دقائق تؤدي إلى الموت.

الآلية السمية لعنصر السيانيد:

- يرتبط السيانيد بشاردة الحديد  $\text{Fe}^{+3}$  الموجودة في الإنزيم سيتوكروم أوكسيداز الهام جداً لعملية التنفس الخلوي  $\Leftarrow$  تثبيط هذا الإنزيم  $\Leftarrow$  توقف التنفس خلال دقائق  $\Leftarrow$  الموت.
  - في ٢ كانون الأول ١٩٨٤ حصلت حادثة رهيبة في الهند بمقاطعة بوبال، حيث حصل انفجار وحريق في شركة أمريكية تدعى يونيون كاربيد أدى إلى تصاعد أبخرة السيانيد، مما أدى إلى حدوث وفيات وشلول كبيرة. حيث حصلت ١٢٠ ألف وفاة خلال ٣ أيام الأولى، فيما تعرض نصف مليون شخص للتسمم، وكل شهر يموت ٣٠ شخص من هذا التسمم.
  - يوجد عنصر السيانيد في بعض أنواع لب الثمار مثل اللوز المر (عجو المشمش)، حيث يقدر أن ٥-١٠ حبات من اللوز المر يؤدي إلى الموت.
  - كما يوجد في الحالة الطبيعية في بعض الأدوية والفيتامينات مثل فيتامين  $\text{B}_{12}$  سيانوكوبولامين بتراكيز ضئيلة.
  - يوجد السيانيد بشكل أملاح مثل سيانيد البوتاسيوم، بشكل كبسولات يحملها الدبلوماسيون معهم من أجل الانتحار عند وقوعهم في أيدي الأعداء.
- كيف يتخلص الجسم من السيانيد؟
- يقوم الجسم بعملية إرجاع للسيانيد داخل المتقدرات بواسطة إنزيم الرودانا (سلفهيدراز)، والذي يحتوي على ذرة كبريت (S) فيتحول السيانيد إلى ثيوسيانات (SCN) وهي أقل سمية من السيانيد، ثم تطرح هذه الشاردة.

الطرق العلاجية في معالجة التسمم بالسيانيد: [للاطلاع]

#### ١- الطريقة الحديثة:

- 1- إعطاء المريض فيتامين  $\text{B}_{12}$  من نوع هيدروكسي كوبولامين، حيث يتميز السيانيد بألفة عالية للارتباط بالكوبالت  $\Leftarrow$  ينشب الكوبالت السيانيد فيحول دون حدوث التسمم بالسيانيد.
  - 2- والبديل عنه إعطاء مركب (داي كوبالت إبيديتات DCI) يحضر باسم تجاري كيلوسيانور® ويعطى بمعدل ٢٠ مل بتركيز ١.٥٪ تسريباً وريدياً مع الديكستروز، وهو لاقط نوعي للسيانيد.
- ٢- الطريقة المدرسية: تعتمد على إيجاد بديل لشاردة الحديد في إنزيم السيتوكروم أوكسيداز، أي لو تم إيجاد شاردة حديد  $\text{Fe}^{+3}$  لترتبط مع السيانيد دون التأثير على التنفس الخلوي فإننا نكون قد أنقذنا

الشخص من الموت.

إن هذا المركب هو الهيموغلوبين الذي يحتوي على  $Fe^{+2}$  فنقوم بأكسدته إلى  $Fe^{+3}$  فيحدث حالة الميتهيموغلوبينيميا، وذلك بإعطاء:

- 1- دواء مؤكسد هو أميل نترات، والذي يستنشق استنشاقاً، حيث يتم خفض الضغط حتى ٨٠ ملم زئبقي بالنسبة للأعظمي، ثم
  - 2- نقوم بإعطاء صوديوم نترت ١٠ مل خلال ٣ دقائق فيرتفع مستوى الميتهيموغلوبين مع زيادة  $Fe^{+3} \Leftarrow$  حدوث تنافس بين  $Fe^{+3}$  في الميتهيموغلوبين و  $Fe^{+3}$  في السيتوكروم أوكسيداز على الارتباط مع السيانييد  $\Leftarrow$  يتمكن الميتهيموغلوبين من قبض ونشب السيانييد  $\Leftarrow$  يتحرر السيتوكروم أوكسيداز ويعود التنفس الخلوي إلى حالته الطبيعية. ويتشكل مركب أقل سمية هو (سيان ميتهيموغلوبين)، ولذلك نقوم بعملية إرجاع للمركب باستخدام أحد مركبات الكبريت وهو:
  - 3- صوديوم ثيوسلفات بمقدار ٥٠ مل، حيث ينشط إنزيم الروداناز  $\Leftarrow$  ارتباط الكبريت مع السيانييد وتشكيل الثيوسيانات  $\Leftarrow$  إرجاع الميتهيموغلوبين إلى هيموغلوبين.
- وبذلك نكون قد عالجتنا التسمم بالسيانييد ..

## فينول دوبام FENOLDOPAM

### الآلية التأثير

- هو مركب منبه نوعي اصطفائي لمستقبلات الدوبامين  $D1$  المحيطية **Peripheral  $D1$  stimulant** agent ويؤدي تأثير موسع وعائي شديد وسريع التأثير خافض للضغط الشرياني الشديد.
- يبدأ التأثير الموسع بعد ٢-٥ دقائق ويمتد التأثير لمدة ٣٠ دقيقة.
- يؤدي تأثير زيادة الجريان الدموي الكلوي (الصبيب الكلوي) ويزيد في إدرار الصوديوم ويستعمل في الحالات الإسعافية من ارتفاع الضغط الشرياني وخاصة عند مرضى القصور الكلوي، ولكن له تأثير رافع للضغط في داخل البيت الأمامي للعين ولذلك فهو مضاد استطباب في مرضى الزرق،

### التأثيرات الجانبية:

- تسرع قلب، غثيان، إقياء.
- كما يؤدي تأثيراً مفيداً في علاج استرخاء القلب الاحتقاني.

### الجرعة:

٠.١٥ - ٠.٣ مكغ/كغ/دقيقة.

يبدأ التأثير في أقل من ٥ دقائق (٢-٥) دقائق، تركيز التأثير الأعظمي بعد ٥-١٠ دقائق، مدة التأثير ٣٠ دقيقة.

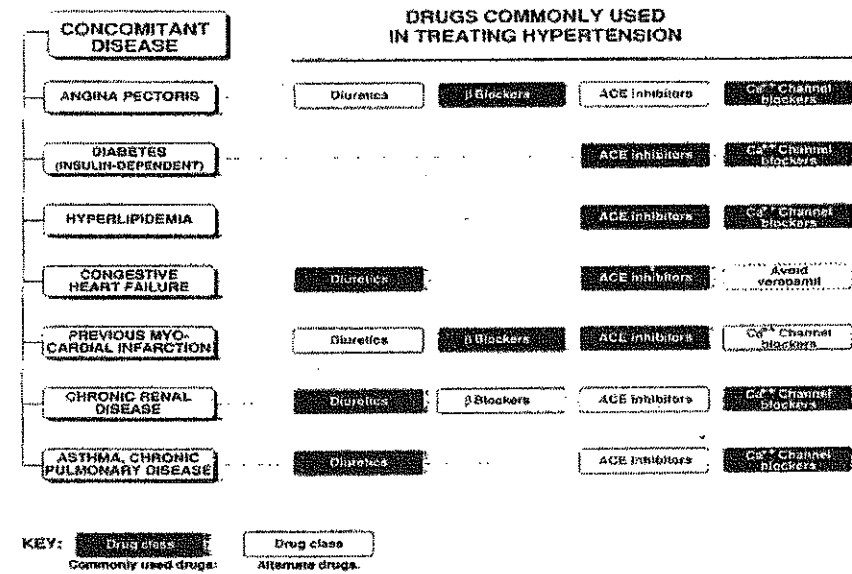
## الاستعمال السريري:

- ارتفاع الضغط عند المرضى ذوي الخطورة العالية، أو المرضى المتقدمين لزراعة أو ازدياع الأعضاء  
Organ Transplantation.

## الإرشادات العامة في علاج ارتفاع الضغط الشرياني

الحالة	الاستخدام الأول	الدواء البديل
الذبحة الصدرية	حاصرات $\beta$ حاصرات الكالسيوم	المدرات مثبطات الإنزيم المحول ACEI
السكري المعتمد على الأنسولين	مثبطات الإنزيم المحول ACEI حاصرات قنوات الكالسيوم.	
ارتفاع شحوم الدم Lipidemia	مثبطات الإنزيم المحول ACEI.	حاصرات قنوات الكالسيوم
استرخاء القلب الاحتقاني	المدرات مثبطات الإنزيم المحول ACEI يجب تجنب الفيراباميل.	
احتشاء عضلة قلبية سابق	حاصرات $\beta$	المدرات مثبطات الإنزيم المحول ACEI حاصرات قنوات الكالسيوم
قصور كلوي مزمن	المدرات حاصرات قنوات الكالسيوم	① حاصرات $\square$ ② مثبطات الإنزيم المحول ACEI
الربو، الأمراض الرئوية المزمنة	المدرات حاصرات قنوات الكالسيوم	مثبطات الإنزيم المحول ACEI
المتقدمين بالعمر	مدرات الثيازيد حاصرات قنوات الكالسيوم	مثبطات الإنزيم المحول ACEI
الحمل	ميثيل دوبا هيدرالازين كلونيدين حاصرات $\alpha + \beta$ مثل اللابيتالول.	
التسمم بالأزوت Azotemia	مدرات العروة (فيوروسيميد) الموسعات المباشرة.	
الشقيقة	حاصرات $\beta$ هي الدواء المفضل حاصرات قنوات الكالسيوم	
ضخامة الغدة الدرقية	حاصرات $\beta$ هي الدواء المفضل.	

النقرس	مدرات الثيازيد والعروة قد تسبب هجمة نقرس حادة.	
نقص القدرة الجنسية نتيجة المعالجة الدوائية	مثبطات الإنزيم المحول ACEI حاصرات $\alpha$ حاصرات قنوات الكالسيوم لا تؤثر على الوظيفة الجنسية	
ضخامة البروستات السليمة	حاصرات $\alpha$ فعالة <sup>١٧</sup> .	
ترقق العظام	يجب تجنب مدرات العروة. الثيازيد هو الدواء المفضل.	
الزرق مفتوح الزاوية	حاصرات $\beta$ تقلل الضغط داخل البيت الأمامي للعين عندما تعطى موضعياً أو جهازياً.	
الرجفان الشيخي Senile Tremor	حاصرات $\beta$ غير الاصطفائية تكون نافعة.	
الإحباط	يجب تجنب الريزرين يفضل تجنب حاصرات $\alpha$ المركزة.	
العرق الأسود Black Race	المدرات مفيدة حاصرات قنوات الكالسيوم أيضاً مفيدة حاصرات $\beta$ ومثبطات الإنزيم المحول ACEI أقل فعالية ما لم تعط مع المدرات.	



الشكل (4.19) : معالجة ارتفاع ضغط الدم مع أمراض أخرى

<sup>١٧</sup> عصفورين بحجر واحد: خافضة للضغط وتعالج ضخامة البروستات. مثل (Prosten®) Doxazocin.

## ملاحظات :

◀ بعض البروستاغلاندينات التي توسع الأوعية:

PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGE<sub>1</sub> = بروستا سيكلين.

بينما PGF<sub>1α</sub> ، الثرومبوكسان تقبض الأوعية.

◀ المركبات المنشطة للوسيط N.O:

① نتروغليسرين

② صوديوم نتروبروسيد

③ إيزوسورييد داي نترات

④ إيزوسورييد 5 مونو نترات

◀ تناول لحم السمك بحد ذاته يساعد في خفض شحوم الدم ويقي من الأمراض الوعائية، بينما حب زيت السمك لم تثبت فعاليته، وقد يؤدي إلى اضطراب في الإرقاء.

## لمحة بسيطة عن انسلاخ الأبهر ومتلازمة مارفان <sup>امطلوبية وهامة</sup>

### انسلاخ الأبهر Aortic Dissection

(أخطر اختلالات ارتفاع الضغط الشرياني)

- هو أحد اختلالات ومضاعفات ارتفاع الضغط الشرياني أو الإصابة بمتلازمة مارفان، كما أن الحمل يؤهب لحدوث هذا المرض خاصة في فترة قرب الولادة أو بعد الولادة، ويشمل ليس فقط الشريان الأبهر وإنما بقية الشرايين بما فيها الشرايين الإكليلية.
- ويتصف بحدوث تمزق في بطانة الشريان الأبهر وتسرب الدم على طول الشريان الأبهر ويبدأ هذا التمزق في المنطقة التي تعلو الدسام الأبهرى أو خلف ناحية منشأ الشريان تحت الترقوة الأيسر وفي حالة شموله للأبهر الصاعد يدعى هذا النمط Type A من تسلخ الأبهر، أما النمط Type B في حال شموله لبقية الشرايين. يمكن أن يطال التمزق القميص العضلي (الألياف العضلية الملساء) والنسج المرنة والغراء (الكولاجين). كما قد يشمل التمزق شرايين بعيدة عن الشريان الأبهر في حال ارتفاع الضغط الشرياني المزمن، أو الإصابة بـ فرط تقوس الأبهر الذي يؤهب لإصابة ليس فقط الأبهر الصاعد وإنما يشمل الأبهر البطني النازل ولكن الأكثر حدوثاً هو في ناحية الأبهر الصاعد والمنطقة القريبة من الدسام الأبهرى. ويسبب هذا التمزق والنزف الدموي تضرع المريض للموت خلال ساعات أو أيام وأحياناً أسابيع، وغالباً ما يكون سبب



الموت تمزق الأبهر كاملاً وتسرب الدم إلى ناحية المنصف وما حول عضلة القلب ليسبب حدوث اندحاس<sup>١٨</sup>  
**القلب Cardiac Tamponade**، كما قد يحدث انصباب الدم في جوف الجنب الأيسر **Left Pleural Cavity**، كما قد يحدث انصباب الدم في جوف الجنب الأيسر **Left Pleural Cavity** وفي الناحية خلف البريتوان.

### ⚡ الأعراض والعلامات:

- ألم صدري شديد ومعند، ذو حدوث مفاجئ في منطقة الصدر الأمامي غالباً وقد يشمل الصدر الخلفي وينتشر إلى البطن والورك. كما قد يشمل الألم جزئياً العنق والأطراف العلوية ويلاحظ انخفاض خفيف في الضغط الشرياني، وقد يترافق بانسداد تام في أحد الشرايين الصادرة عن قوس الأبهر أو الشرايين الوريدية والشرايين القطنية. يدخل المريض في حالة السبات والإغماء أو الشلل النصفي أو شلل الأطراف السفلية، ويصبح النبض المحيطي ضعيفاً وغير منتظم، وتسمع نفخة أبهرية انبساطية **Diasystolic Aortic Murmur** إذا كان الانسلاخ قد أصاب الجزء القريب من الدسام الأبهرية مما يؤدي لحدوث قلنس أبهرية **Aortic Regurgitation** وفشل القلب واندحاس عضلة القلب.

### ⚡ التشخيص:

- يعتمد على إجراء الصور الشعاعية للصدر حيث تظهر علامات غير طبيعية في المنصف وتقوس الأبهر وتشنج في جداره، كما يفيد إجراء التصوير الطبقي المحوري المحسوب **CT Scan**، ويبقى التصوير بالرنين المغناطيسي **MRI** الأفضل.

### ⚡ التشخيص التفريقي:

- يشمل الإصابة باحتشاء العضلة القلبية، أو الذبحة الصدرية، أو انتفاخ الرئة.

### ⚡ المعالجة الدوائية:

- في حال وجود ارتفاع الضغط الشرياني نخفض الضغط الشرياني إلى حدود ١٠٠ ملم زئبقي للانقباضي وذلك باستخدام أحد الأدوية الإسعافية الخافضة للضغط الشرياني عن طريق التسريب الوريدي وأهمها الصوديوم نيتروبروسايد بتركيز ٥٠ ملغ/ل من المحلول السكري للدكستروز ٥٪ ومعدل التسريب في البداية ٠.٥ مل/دقيقة ثم نزيد الجرعة بمعدل ٠.٥ مل كل ٥ دقائق حتى نصل إلى الضغط المطلوب وقدره ١٠٠ ملم زئبقي. وينبغي معايرة شوارد الثيوسيانات  $SCN^-$  في حالة الاستمرار بالتسريب الوريدي بشكل متواصل ولمدة ٤٨ ساعة وشريطة ألا يتجاوز تركيز الدواء (صوديوم نيتروبروسايد) ١٠ ملغ/١٠٠ مل.  
 - الدواء البديل هو تري ميثافان **Tri Methaphan** أحد شالات العقد ذو الطور الواحد.  
 - كما يشترك مع دواء البروبرانولول عبر التسريب الوريدي بجرعة ٠.١٥ ملغ/كغ خلال ٥ دقائق من التسريب للحفاظ على معدل للنبض قدره ٦٠ ضربة/دقيقة.

<sup>١٨</sup> اندحاس القلب: الضغط على القلب من الخارج بسبب تجمع الدم حوله.... تذكر: التهاب ← انصباب ←

- والدواء البديل عن البروبرانولول في حالة وجود مضاد استطباب هو استخدام أحد حاصرات بيتا سريعة التأثير (خلال ١ - ٢ دقيقة) وهو مركب الاسمولول Esmolol بجرعة ٥٠٠ مكغ/كغ/دقيقة تسريب وريدي وبعد خمس دقائق يتم التسريب بمعدل ٢٥ - ٢٠٠ مكغ/كغ/دقيقة. في حال عدم تحسن حالة المريض بالمعالجة الدوائية لا بد من اللجوء للتدخل الجراحي خاصة عند حدوث تمزق حاد في الأبهر أو توسع حاد في الأبهر الصاعد (النمط A) كما يمكن إجراء التدخل الجراحي في حالة انسلاخ الأبهر الصدري النازل (النمط B) حيث يتم إزالة الجزء المنسلخ من الأبهر وتغلق الفوهة الكاذبة أو المعيبة الناتجة عن هذا التمزق وتستبدل بغرس طعم مناسب من أحد الشرايين السليمة لتأمين جريان الدم وبالتالي تخفيف الضغط على فروع الشريان الأبهر.

## متلازمة مارفان Marphan Syndrome

- مرض وراثي جهاز<sup>١</sup> ينتقل بصفة وراثية مهيمنة Autosomal Dominant عن طريق حدوث طفرة في أحد الجينات المسؤولة عن اصطناع وإنتاج الفيبريللين Fibrillin<sup>[١]</sup> (مركب أساسي في إنتاج وتركيب الألياف المرنة في النسيج الضام) وتتواجد هذه المورثة على الصبغي الجسدي رقم ١٥.
- يؤدي الاضطراب في تركيب بروتين الفيبريللين إلى خلل واسع يصيب الأنسجة الضامة في الأجهزة: القلبية - الوعائية والعضلي - الهيكلية والعين.
- ⊞ الأعراض والعلامات المميزة لمتلازمة مارفان:
  - المظهر العام: المرضى طوال القامة بشكل كبير، كما تكون أطرافهم العلوية والسفلية طويلة بشكل مفرط، أما الأصابع وراحة اليد ضخمة بشدة.
  - التظاهرات القلبية - الوعائية: يتعرض المرضى لتوسع في قاعدة أو جذر الأبهر مع قلس أبهري وانسلاخ الأبهر مع حدوث التمزق في بطانة الأبهر، كما يسجل لدى ٨٥٪ من المرضى حالة (انسداد) تدلي الدسام التاجي... فانسدال التاجي وأم الدم<sup>٢</sup> الأهرية من اختلاطات مارفان وليس من أسبابه.
  - التظاهرات العضلية - الهيكلية: يتعرض المرضى للخلوع المفصالية والضمور أو الحثل العضلي.
  - التظاهرات العينية: وتشمل الإصابة بقصر البصر وانفصال شبكية العين والانتباز العدسي Ectopia Lentis (العدسة الخارجية أو المنتبذة).
  - التظاهرات التنفسية: قد يسبب المرض الإصابة بالريح الصدرية Pneumothorax.
- ⊞ التشخيص:
  - يتم بكشف الخلل والطفرة التي تصيب المورثة المسؤولة عن اصطناع الفيبريللين على الصبغي رقم ١٥ والمتسبب بإحداث متلازمة مارفان.

## ⊞ المعالجة:

- فيما يخص الأبهر تكون المعالجة جراحية تهدف إلى ازدياع طعم عند جر الأبهر عندما يصل قطره إلى ٥٠

- ٥٥ ملم (القطر السوي حوالي أو أقل من ٤٠ ملم).
- أما الإصابة العينية فيلجأ لتصحيح أخطاء البصر بالطرق المعروفة.
- يجب على المريض إجراء فحوصات دورية وبالأخص تخطيط القلب الكهربائي ومراقبة الضغط الشرياني وإجراء دراسة للقلب بالتصوير بالأمواج فوق الصوتية (الإيكو)، ويمكن تطبيق معالجة من خافضات الضغط الشرياني وعلى رأسها البروبرانولول أو الأتينولول بجرعة ١ - ٢ ملغ/كغ من الوزن.

#### نقاط هامة:

- ❖ تعمل الأدوية الخافضة للضغط الموسعة للأوعية على إنقاص الحمل القلبي والحمل البعدي.
- ❖ يتكون الببتيد الأذيني المدر للصوديوم من ٢٨ حمض أميني ويعمل على تثبيط تحرر الألدسترون - الأنجوتنسين II والرئين والاندوثيلين وال ADH.
- ❖ يعمل الـ ANP على تنشيط غوانيلات سيكلاز  $\rightarrow cGMP \uparrow$
- ❖ يعمل الكاندوكسانتريل على تثبيط الإنزيم اندوبيتيداز المسؤول عن تدرك واستقلاب الـ ANP.
- ❖ تعمل حاصرات  $\beta$  في الوقاية من صداع الشقيقة وعلاج العاصفة الدرقية.
- ❖ تعمل حالات الودي المركزية (الكلونيدين والغوانفاسين و...) على تثبيته  $\alpha_2$ .
- ❖ يعمل الديازوكسيد (موسع وعائي مباشر) على تثبيط تحرر الأنسولين  $\rightarrow$  رفع سكر الدم.
- ❖ من فئات قنوات البوتاسيوم الحديثة: بيناسيديل - كروموكالييم - ليماكالييم - نيكورانيدل.
- ❖ السارلازين يحاصر مستقبلات AT1 ويعطى بالتسريب الوريدي فقط كما أنه استبعد من الاستعمال السريري.
- ❖ ACE = كينيناز II = دي ببتيديل كاربوكسي ببتيداز
- ❖ يسبب الكابتوبريل نقص حاسة الذوق.
- ❖ تتواجد مستقبلات AT1 في الأوعية الدموية والقلب والدماغ والكلية والطبقة الكبية من قشر الكظر المفردة للألدسترون ، أما AT2R فتتواجد في لب الكظر (مع احتمال تواجدها في الدماغ) ولكن دون أي دور فعال.
- ❖ اللوسارتان: يستقلب بـ P450 إلى (٥-كاربوكسيليك أسيد لوسارتان) وهو أقوى من اللوسارتان بـ ١٠-٤٠ مرة، كما أنه خافض لمستوى حمض البول.
- ❖ يستخدم النيموديبين في تدبير النزوف تحت العنكبوتية.

..... نهاية الماضرة الثامنة عشرة .....

