

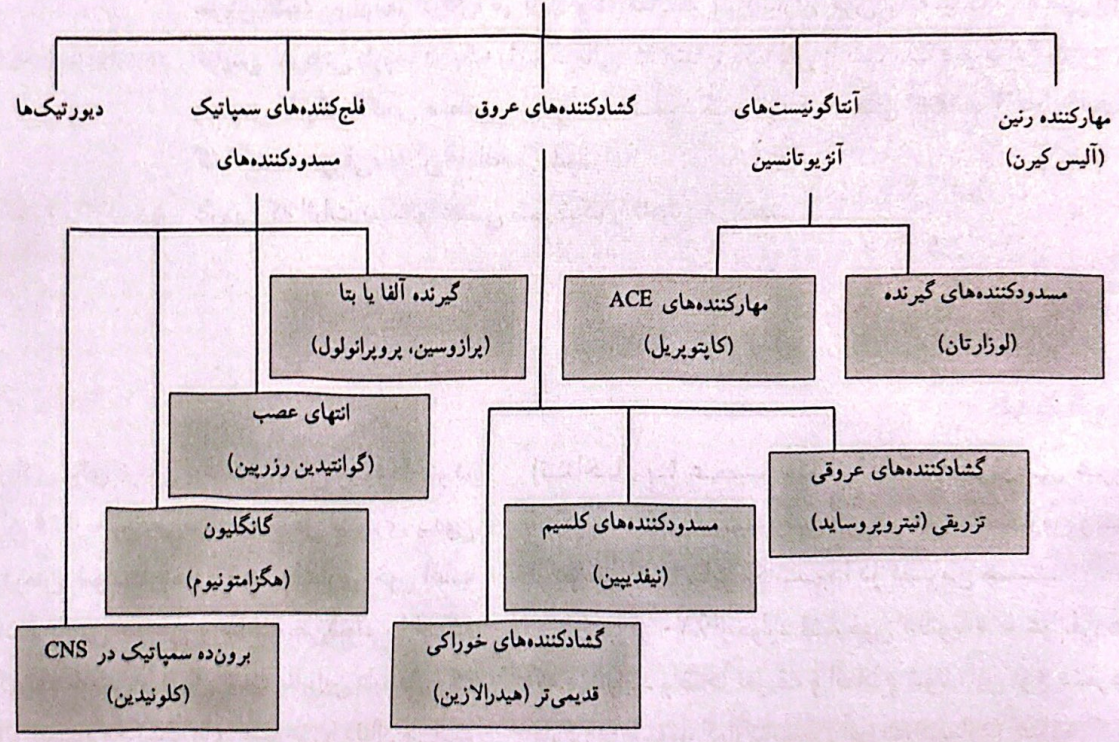
# بخش سوم: داروهای قلبی - عروقی

## داروهای مورد استفاده در فشارخون بالا

بالاتر از ۱۳۰/۸۰ میلی متر جیوه اما کمتر از ۱۴۰/۸۹ به عنوان Stage 1 پرفشاری خون و فشار خون برابر با بالاتر از ۱۴۰/۹۰ به عنوان stage 2 پرفشاری خون در نظر گرفته می‌شود. افزایش فشار خون سیستولیک در حال حاضر به اندازه افزایش فشار دیاستولیک اهمیت دارد. هر دو نوع stage 1, 2 بر اساس همه گایدلاین‌ها نیازمند درمان می‌باشند و درمان آترواسکلروز نیز بایستی همزمان صورت پذیرد (فصل ۳۵ را ببینید).

پرفشاری خون به عنوان اصلی‌ترین فاکتور خطر برای اغلب شرایط و بیماری‌های کشنده قلبی و عروقی نظیر انفارکتوس میوکارد و نارسایی قلبی و سکته قلبی است. گایدلاین‌هایی نگارش شده است. به پیشگیری و درمان بیش از پیش پرفشاری خون اشاره دارد. بر اساس گایدلاین‌های معتبر میانگین فشار سیستولیک بالاتر از ۱۲۰ اما کمتر از ۱۳۰ میلی متر جیوه به عنوان فشار خون بالا رفته (پیش فشار خون)، فشارخون برابر یا

داروهای مورد استفاده در فشارخون بالا



واژه‌های مفید

مکانیسم اولیه اتونوم برای هومئوستاز فشارخون؛ شامل دریافت ورودی حسی از سینوس کاروتید و آئورت به مرکز وازوموتور، و خروجی از طریق اعصاب حرکتی سمپاتیک و پاراسمپاتیک است. (شکل ۴-۶ و ۲-۱۱)

ناقل موجود در انتهای عصب که مسئول بازیافت ترانس‌میتراهای کاته‌کولامینی پس از رهاشدن آنها به درون سیناپس است. بنابراین ترانسپورتر نوراپی‌نفرین (NET) نامیده می‌شود. ناقل وزیکول ذخیره‌ای که آمین را از سیتوپلاسم به درون وزیکول پمپ می‌کند. که همچنین ناقل وزیکولی غشا (VMAT) نیز نامیده می‌شود.

آسیب عروقی در قلب، کلیه، شبکه یا مغز که ناشی از کاهش پرفیوژن می‌باشد. فشارخون با علت نامشخص؛ فشارخون "اولیه" نیز نامیده می‌شود. ماده‌ای (مثلاً آکتوپامین) که در وزیکول ذخیره شده و به فضای سیناپسی آزاد می‌شود ولی فاقد اثرات ترانس‌میترا واقعی (مثلاً نوراپی‌نفرین) است.

یک شکل تسریع شده از پرفشاری خون که با افزایش فشارخون و آسیب بسیار سریع به عروق ارگان‌های انتهایی همراه می‌باشد که اغلب با آسیب کلیوی، آنسفالوپاتی و هموراژی شبکه و یا با آنژین، سکت (حملات قلبی و مغزی) و یا انفارکتوس میوکارد همراه خواهد بود.

افت فشارخون در وضعیت ایستاده؛ هایپوتانسیون وضعیتی دارویی که انتقال را با اثر روی پایانه پست‌گانگلیونی اعصاب مهار می‌کند.

فشارخون بالا (معمولاً بالاتر از مقادیر پیش از درمان) که ناشی از فقدان اثر داروی ضد فشارخون است.

تاکی‌کاردی ناشی از پایین آوردن فشارخون که به واسطه رفلکس بارورسپتور ایجاد می‌شود. پرفشاری خون ناشی از ناهنجاری‌های مشخص برای مثال کوآرکتاسیون آئورت، گرفتگی و تنگی شریان کلیوی و تومور آدرنال، می‌باشد و در مقایسه با پرفشاری خون اولیه علت مشخصی دارد. افزایش تدریجی داروها در یک رژیم درمانی، که ابتدا با یک دارو (اغلب یک دیورتیک) شروع شده و سپس با یک الگوی منطقی، مهارکننده سمپاتیک، مهارکننده‌های ACE و (گاهی اوقات) گشادکننده عروقی، به آن اضافه می‌شود.

دارویی که اثرات سیستم عصبی سمپاتیک را کاهش می‌دهد.

رفلکس بارورسپتور

پمپ بازجذب مجدد

کاته‌کولامین

پمپ وزیکول کاته‌کولامین

آسیب ارگان انتهایی

فشارخون اساسی

ترانس‌میترا کاذب (false)

پرفشاری خون اورژانسی

(پرفشاری خون بدخیم)

هایپوتانسیون اورتوستاتیک

بلوک‌کننده عصب

پست‌گانگلیونی

افزایش فشارخون برگشتی

تاکی‌کاردی واکنشی

پرفشاری خون ثانویه

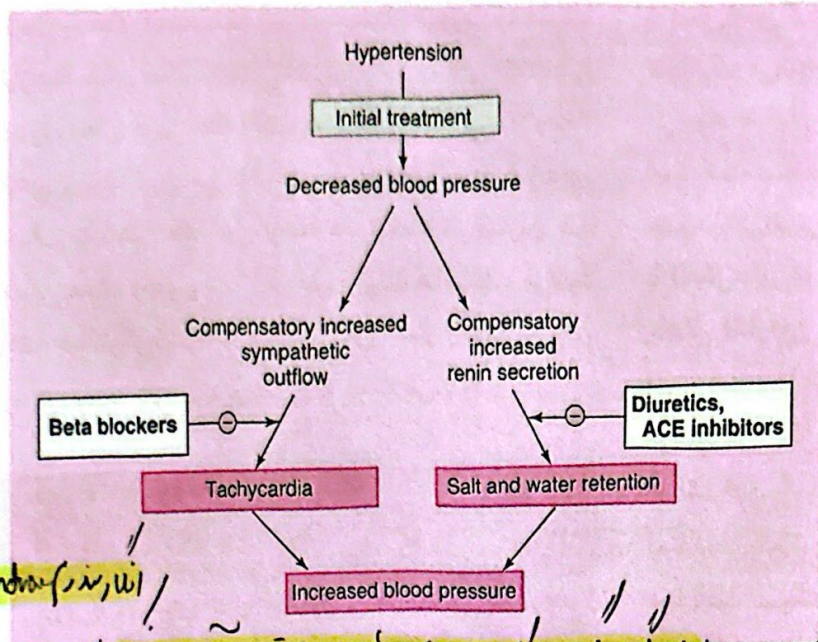
درمان قدم به قدم (stepped)

سمپاتولیتیک، فلج‌کننده

سمپاتیک

(تداخل با عصب سمپاتیک) گشادکننده‌های عروق، و آنتاگونیست‌های سیستم رنین آنژیوتانسین - آلدسترون و بسیاری از عواملی که با سایر مکانیسم‌ها در دسترس هستند. کمتر از ۲۰٪ از موارد فشارخون «ثانویه» به عواملی هستند که می‌توانند واضحاً تعریف و اصلاح شوند. این نوع فشارخون با فنوکروموسیتوما، کوآرکتاسیون آئورت، بیماری عروق کلیوی، تومورهای قشر آدرنال و تعدادی دیگر از موارد نادر همراه است.

داروهای بسیار زیادی برای درمان پرفشاری خون وجود دارد و در بسیاری از بیماران فشار خون می‌تواند به شکل موثری بدون عوارض جانبی درمان شود. داروهای ضد پرفشاری خون اغلب براساس رفع علائم بالینی طراحی و ساخته می‌شوند تا اینکه بخواهند هدف گیرنده خاصی را دنبال کنند. بنابراین داروهایی که در این حیطه مؤثر هستند مکانیسم‌های متنوعی را دنبال می‌کنند که عبارتند از دیورتیک‌ها، فلج‌کننده‌های سیستم سمپاتیک،



شکل ۱۱-۱. پاسخ‌های جبرانی به کاهش فشارخون در شرایطی که پرفشاری خون بالا درمان شده است. درمان اولیه که سبب پاسخ جبرانی می‌شود. ممکن است سبب اتساع عروقی شود. فلش‌هایی با علامت (-) نشان‌دهنده داروهایی هستند که پاسخ جبرانی را کاهش می‌دهد. ACE: آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین.

انبار سدیم در Withhold است  
 اندرلی، لیجی، مابوس های سبانه، احتباس آب در رگها  
 upregulate شدن گیرنده های  $\alpha_1$  و  $\beta_2$  تا زمانی که فلورید بر تپاخ سرد  
 افزایش فشارخون بینار مقطع (Heart Super Sensitivity) → داروهای سمپاتولژیک

جدول ۱۱-۱. پاسخ‌های جبرانی به داروهای ضد فشارخون

پاسخ جبرانی	طبقة بندی و دارو
دیورتیک‌ها	
(تیازیدها، دیورتیک‌های مؤثر بر لوپ) حداقل	
سمپاتولژیک‌ها	
اثر مرکزی (کلونیدین، متیل دوبا)	احتباس آب و نمک *
بلوک‌کننده‌های گانگلیون (حذف شده‌اند)	احتباس آب و نمک *
بلوک‌کننده‌های انتخابی $\alpha_1$	{ احتباس آب و نمک، تاکی‌کاردی خفیف * }
بلوک‌کننده‌های $\beta$	حداقل
گشادکننده‌های عروقی	
هیدرالازین	احتباس آب و نمک، تاکی‌کاردی واضح
مینوکسیدیل	احتباس آب و نمک واضح، تاکی‌کاردی واضح
نیفدیبین و سایر مسدودکننده‌های کانال کلسیم	احتباس آب و نمک ضعیف
نیتروپروساید	احتباس آب و نمک
فنول دوپام	احتباس آب و نمک
آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین (مهارکننده‌های ACE)	حداقل
بلوک‌کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین	

اغلب موارد فشارخون ایدیوپاتیک یا 'اولیه' هستند که به آنها هیپرتانسیون «ضروری» (essential) هم اطلاق می‌شود. استراتژی‌های درمان فشارخون ایدیوپاتیک براساس عوامل تعیین‌کننده فشارخون شریانی پایه‌گذاری شده‌اند (شکل ۴-۶ را ببینید). این استراتژی‌ها شامل کاهش حجم خون، تون سمپاتیک، تون عضلات صاف عروق و اثرات آنژیوتانسین است. متأسفانه در پرفشاری خون اولیه رفلکس بارورسپتور و نیز پاسخ رنین به فشارخون پایین، جهت ایجاد برقراری فشارخون بالاتر تنظیم شده‌اند. در نتیجه، این مکانیسم‌ها از طریق پاسخ‌های جبرانی هومئوستاتیک به فشارخون پایین آمده پاسخ می‌دهند، که این اثر می‌تواند بسیار بارز باشد (جدول ۱-۱۱). همان‌طور که در شکل ۱-۱۱ نشان داده شده است، تعدادی از این پاسخ‌های جبرانی را می‌توان با  $\beta$  بلوکرها و دیورتیک‌ها یا آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین خنثی کرد.

**دیورتیک‌ها**

به دیورتیک‌ها با جزئیات بیشتر در فصل ۱۵ پرداخته شده است ولی به علت اهمیتی که در فشار خون دارند در اینجا هم ذکر می‌شوند. این داروها با کاهش حجم خون و نیز احتمالاً با یک اثر عروقی مستقیم (که به خوبی شناخته شده نیست) باعث کاهش فشارخون می‌شوند. مهم‌ترین دیورتیک‌ها در درمان فشارخون، تیازیدها (به عنوان مثال هیدروکلروتیازید و کلروتالیدون) و

با فعال کردن گیرنده  $\alpha_2$  در CNS باعث کاهش در خروجی سمپاتیک می‌شوند. این داروها وقتی به صورت خوراکی مصرف می‌شوند به آسانی وارد CNS می‌شوند. متیل‌دوپا یک پیش‌دارو است که به مغز منتقل شده و سپس در مغز به **متیل‌نوراپی‌نفرین** تبدیل می‌شود. کلونیدین و متیل‌دوپا هر دو با کاهش برون‌ده قلبی، مقاومت عروقی یا هر دوی آنها باعث کاهش فشارخون می‌شوند. (پاسخ جبرانی اصلی، احتباس نمک است. قطع مصرف ناگهانی کلونیدین باعث فشارخون برگشتی\* می‌شود که ممکن است بسیار شدید باشد.) این افزایش برگشتی در فشارخون را می‌توان با شروع مجدد درمان با کلونیدین و یا استفاده از یک  $\alpha$  بلوکر مانند فنتولامین کنترل کرد. گهگاه متیل‌دوپا باعث **سمیت خونی ایمونولوژیک** می‌شود که در آغاز با تست آگلوتیناسیون لوله‌ای گلبول‌های قرمز (تست کومبس مثبت) تشخیص داده می‌شود و در بعضی از بیماران به سمت آنمی همولیتیک پیشرفت می‌کند. هر دوی این داروها می‌توانند باعث اثرات تسکینی (آرامش‌بخشی) شوند که این امر در دوزهای درمانی در مورد متیل‌دوپا بیشتر شایع است. مطالعات اولیه پیشنهاد می‌کنند که متیل‌دوپا عملکرد کلیه را محافظت نموده، در حاملگی داروی بی‌خطری است و اغلب به عنوان داروی بی‌خطر در پرفشاری خون حاملگی مصرف می‌شود.

**متیل‌دوپا = داروی بی‌خطر در نارسا ر خون حاملگی**

#### C. داروهای بلوک‌کننده گانگلیون

بلوک‌کننده‌های نیکوتینی که روی گانگلیون اثر می‌کنند خیلی مؤثر هستند ولی به علت اینکه عوارض جانبی شدیدی دارند امروزه منسوخ شده هستند. **هگزامتونیوم و تری‌متافان** داروهای بلوک‌کننده گانگلیون بسیار قدرتمندی در کاهش فشارخون هستند.

#### D. بلوک‌کننده‌های پایانه‌های اعصاب سمپاتیکی

##### پست‌گانگلیونی

داروهایی که پایانه عصب را از ذخایر نوراپی‌نفرین خالی می‌کنند (به عنوان مثال **رزپین**) و یا داروهایی که ذخایر را تخلیه کرده و مانع از آزادسازی آنها می‌شوند (به عنوان مثال **گوانتیدین**، **گوانادریل**) می‌توانند فشارخون را کاهش دهند. مکانیسم جبرانی اصلی، احتباس آب و نمک است. در دوزهای بالا هم رزپین و هم گوانتیدین بسیار مؤثر هستند ولی عوارض جانبی شدیدی ایجاد می‌کنند.

**مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز (MAO) زمانی در**

**دیورتیک‌های قوس هنله** (به عنوان مثال **فورزماید**) هستند. \* (تiazیدها ممکن است در درمان فشارخون خفیف کافی باشند ولی دیورتیک‌های قوس هنله اغلب در درمان فشارخون متوسط، شدید و موارد اورژانسی فشارخون استفاده می‌شوند) پاسخ‌های جبرانی به کاهش فشارخون توسط دیورتیک‌ها در کمترین حد ممکن هستند (جدول ۱-۱۱). (وقتی از تiazیدها استفاده می‌شود اغلب حداکثر اثر **ضد فشارخونی**، با دوزی کمتر از دوز لازم برای رسیدن به حداکثر اثر **دیورتیکی** به دست می‌آید.) \*

**مهارت‌یابی ۱: تولید داروهای جدید ضد فشارخون بالا**

(فصل ۱ را مشاهده نمایید)

داروی بریری برای کنترل فشارخون در حال تولید است. چه نوع داده‌هایی را تولیدکننده دارو باید جمع‌آوری کند تا بتواند کارآزمایی‌های بالینی را انجام دهد؟ چه اطلاعاتی برای ورود دارو به بازار لازم است؟ پاسخ مهارت‌یابی در انتهای فصل آورده شده است.

### داروهای فلج‌کننده سمپاتیک

داروهای فلج‌کننده سمپاتیک (سمپاتوپلژیک‌ها) با کنترل سمپاتیک (SANS) عملکردهای قلبی - عروقی تداخل می‌کنند. نتیجه این امر کاهش یک یا بیشتر از موارد ذکر شده است: تون وریدی، ضربان قلب، قدرت انقباضی قلب، برون‌ده قلبی و مقاومت کلی محیطی (شکل ۴-۶ را ببینید). مکانیسم‌های جبرانی و عوارض جانبی برای تعدادی از این عوامل قابل توجه هستند (جدول ۱-۱۱). داروهای فلج‌کننده سمپاتیک براساس محل آناتومیک اثرشان تقسیم‌بندی می‌شوند (شکل ۲-۱۱).

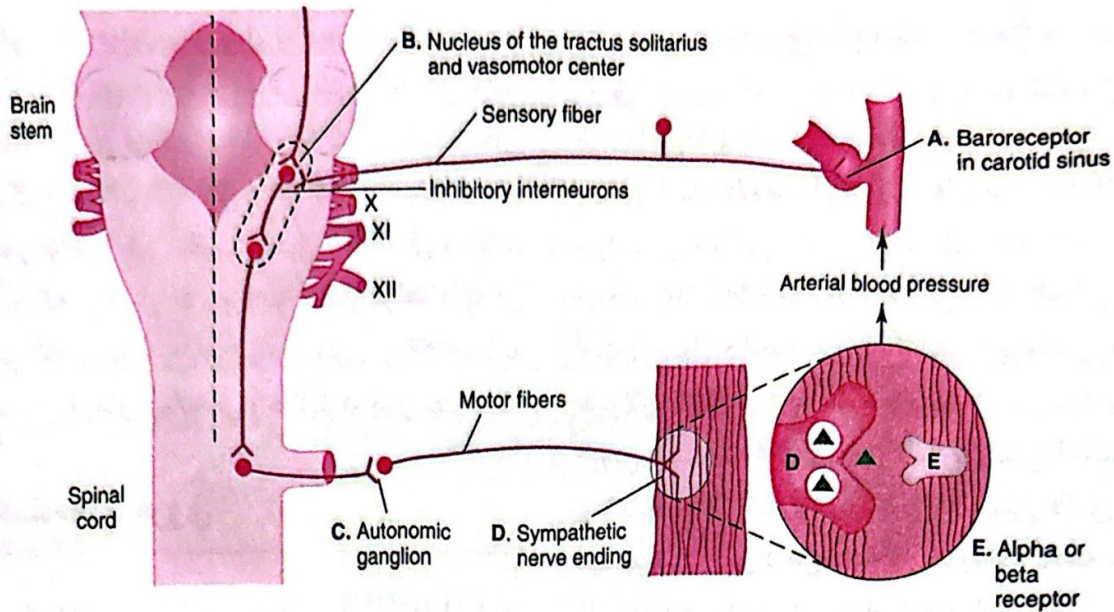
#### A. عوامل حساس‌کننده بارورسپتور

تعداد کمی محصول طبیعی (مثل **آلکالوئیدهای Veratrum**) به نظر می‌رسد که حساسیت اعصاب حسی بارورسپتور را افزایش داده و خروجی SANS را کاهش می‌دهند، در حالی که تون واگ بر قلب را می‌افزایند. این داروها سمی هستند و هیچ داروی بالینی موجودی در این جایگاه اثر نمی‌کند.

#### \* **درمان عوارض سندرم Withdrawal**

B. **داروهای فلج‌کننده سمپاتیک که در سیستم عصبی مرکزی عمل می‌کنند**

آگونیست‌های انتخابی  $\alpha_2$  (به طور مثال کلونیدین و متیل‌دوپا)



**شکل ۲-۱۱.** قوس رفلکس بارورسپتور و محل عمل داروهای فلج‌کننده سمپاتیک. حروف A تا E محل‌های بالقوه عمل زیر گروه‌های فلج‌کننده‌های سمپاتیک را نشان می‌دهند. هیچ داروی سودمند از نظر بالینی جهت عمل بر بارورسپتور (جایگاه A) وجود ندارد، اما برای سایر جایگاه‌ها داروهای مختلفی موجود است. X، XI، XII، اعصاب کرانیال، مثلاً آبی؛ نور آبی‌نفرین

### $\alpha_1$ antagonists → Doxazosine, Terazosine, Drazosine

#### E. بلوک‌کننده‌های گیرنده آدرنرژیک

عوامل انتخابی  $\alpha_1$  (به طور مثال **پرازوسین، دوکسازوسین، ترازوسین**) داروهای نسبتاً مؤثر در درمان فشارخون هستند.  $\alpha$  بلوکرها مقاومت عروقی و بازگشت وریدی را کاهش می‌دهند ( $\alpha$  بلوک‌های غیرانتخابی (مانند فنتولامین و فنوکسی بنزامین) به علت پاسخ‌های جبرانی شدیدی که دارند (خصوصاً تاکی‌کاردی) \* در درمان فشارخون مزمن جایی ندارند.) بلوک‌کننده‌های گیرنده آدرنرژیک که انتخابی  $\alpha_1$  هستند، تقریباً فاقد عوارض جانبی  $\alpha$  بلوک‌های غیرانتخابی و فلج‌کننده‌های پایانه‌های اعصاب سمپاتیکی پست‌گانگلیونی هستند. این داروها، با این حال باعث هیپوتانسیون ارتواستاتیک، به خصوص در دوزهای کم اولیه \* ضرر می‌شوند.) از سوی دیگر آنها عضلات صاف پروستات را شل می‌کنند، که در هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات سودمند است. \* معور بتابلوکرها به نسبت خیلی زیادی در درمان هیپرتانسیون استفاده می‌شوند. **پروپرانولول** نمونه اصلی یا پروتوتایپ این داروها است، و **آتنولول، متوپرولول و کارودیلول** (carvedilol) از شایع‌ترین داروهای مصرفی هستند.  $\beta$  بلوک‌ها در آغاز برون‌ده قلبی را کم می‌کنند ولی پس از چند روز عملکردشان شامل کاهش مقاومت عروقی نیز می‌شود. این عملکرد دوم ممکن است ناشی از کم‌شدن سطوح آنژیوتانسین باشد  $\beta$  بلوک‌ها آزادشدن رنین از کلیه را کاهش می‌دهند. \*

درمان فشارخون استفاده می‌شدند زیرا باعث تشکیل یک ترانس‌سمیتر کاذب (**اکتوپامین [octopamine]**) در پایانه‌های اعصاب سمپاتیکی پست‌گانگلیونی می‌شوند و فشارخون را کاهش می‌دهند. این اکتوپامین (همراه با مقادیر بالای نوراپی‌نفرین) در وزیکول‌های مولکول‌های ناقل ذخیره می‌شود. سپس ایمپالس‌های اعصاب SANS، ترکیبی از اکتوپامین (که کارایی کمی دارد) و نوراپی‌نفرین را رها می‌سازد، که منجر به افزایش مقاومت عروقی می‌شود که این افزایش از مقدار معمول در پاسخ آدرنوسپتوری کمتر است. دوزهای بالای مقلدهای سمپاتیک با اثر غیرمستقیم (به عنوان مثال تیرامین موجود در غذاهای تخمیر شده) ممکن است باعث آزادشدن مقادیر زیادی از نوراپی‌نفرین ذخیره شده (همراه با اکتوپامین) بشود و منجر به بحران افزایش فشارخون (Hypertensive crisis) شود. (به یاد داشته باشید که تیرامین به طور طبیعی فراهمی‌زیستی بسیار پایینی دارد، زیرا توسط MAO متابولیزه می‌شود. در حضور مهارکننده‌های MAO، این دارو فراهمی‌زیستی بسیار بالاتری دارد.) به علت احتمال خطر گفته شده، و در دسترس بودن داروهای بهتر، امروزه از مهارکننده‌های MAO در درمان فشارخون استفاده نمی‌شود. با این حال این داروها هر از گاهی در درمان اختلالات شدید افسردگی مصرف می‌شوند (فصل ۳۰).

مزمین و طولانی مدت مناسب هستند. ظاهراً هیدرالازین از طریق آزادسازی اکسید نیتریک از سلول‌های اندوتلیال عمل می‌کند (این دارو سبب پاسخ معنی‌دار بارورسپتورها شده و بایستی با سایر داروها نظیر دیورتیک‌ها و بتا- بلوکرها مصرف شود) با این حال این دارو به علت سمیتی که دارد به ندرت در دوزهای بالا استفاده می‌شود و به همین دلیل اثرش محدود است (جدول خلاصه داروها). لوپوس اریتماتوی ناشی از هیدرالازین به دنبال قطع مصرف دارو اصلاح می‌شود و لوپوس\* دارویی در دوزهای کمتر از ۲۰۰mg در روز ناشایع است.

✱ ( مینوکسیدیل بسیار مؤثر است و به همین دلیل تجویز سیستمیک آن برای درمان فشارخون شدید نگه داشته می‌شود) مینوکسیدیل یک پیش‌دارو است و متابولیت آن، سولفات مینوکسیدیل، یک بازکننده کانال پتاسیمی است که عضلات صاف عروق را هایپرپلاریزه و شل می‌کند (پاسخ‌های جبرانی شدید به مینوکسیدیل (شکل ۱-۱۱) نیازمند تجویز همزمان به  $\beta$  بلوکرها و دیورتیک‌ها می‌باشد) از آنجا که این دارو می‌تواند باعث هیپروتنسیسم شود، همچنین به عنوان دارویی موضعی در کچلی استفاده می‌شود. **هیدرالازین = درمان متا‌رفزون بارورسپتورها**

✱ نیتروپروساید و دیازوکساید و فنول دوپام C. ممرست ← درمان با کربالازین ویدیم سولفات

این واژودیلاتورهای تزریقی در اورژانس‌های فشارخون استفاده می‌شوند. نیتروپروساید یک عامل حساس به نور و کوتا‌اثر (یا طول اثر چند دقیقه) است که باید به طور پیوسته تزریق شود. مکانیسم عمل دارو به صورت آزادکردن اکسید نیتریک (از خود مولکول دارو) است که گوانیلیل سیکلاز را تحریک کرده و غلظت cGMP را در عضلات صاف افزایش می‌دهد.

دیازوکساید از مشتقات تیازید است ولی فاقد توانایی‌های دیورتیک‌ها است. این دارو به صورت بولوس وریدی یا انفوزیون مداوم استفاده می‌شود و طول اثر حدود چندین ساعت دارد. دیازوکساید کانال‌های پتاسیمی را بازمی‌کند و بنابراین باعث هایپرپلاریزه و شل شدن عضلات صاف می‌شود (این دارو همچنین ترشح انسولین را کم می‌کند و می‌توان از آن در درمان هایپوگلیسمی ناشی از تومورهای ترشح‌کننده انسولین استفاده کرد) ✱

فعال شدن گیرنده دوپامینی D<sub>1</sub> به وسیله فنول دوپام (Fenoldopam) واضح و سریع باعث گشادی عروق آرتریولی می‌شود. این دارو به صورت تزریق وریدی استفاده می‌شود.

**متوپرولول، کارودیلول و لابتالول** به صورت مزمین مصرف شده و اثرات مفیدی در نارسایی مزمین قلبی دارند. **نی‌وولول (Nebivolol)** داروی جدیدتر بتابلوکر یا برخی عملکردهای مستقیم گشادکننده عروقی ناشی از آزاد شدن نیتریک اکساید است. سایر عوارض جانبی بالقوه در جدول ۱-۱۱ بیان شده‌اند. همان طور که در فصل ۱۰ مورد توجه قرار گرفت، داروهای بلوک‌کننده انتخابی  $\beta_1$  که دارای اثرات کمتری در CNS هستند ممکن است از داروهای غیرانتخابی و حلال‌تر در چربی بهتر باشند.

## گشادکننده‌های عروق

داروهایی که با اثر مستقیم روی عضلات صاف عروق، از طریق مکانیسم‌های غیراتونوم باعث گشاد شدن عروق می‌شوند، در درمان برخی از بیماران فشارخونی مفید هستند. چهار مکانیسم عمده عملکرد گشادکننده‌های عروقی را شرح می‌دهد؛ شامل: آزادکردن اکسید نیتریک، بازکردن کانال‌های پتاسیمی (که منجر به هایپرپلاریزاسیون می‌شود)، بلوک کردن کانال‌های کلسیمی و فعال کردن گیرنده دوپامینی D<sub>1</sub> (جدول ۲-۱۱). پاسخ‌های جبرانی در جدول ۱-۱۱ لیست شده است.

### A. عوامل بلوک‌کننده کانال‌های کلسیم

بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم (به طور مثال **نیفدیبین، وراپامیل، دیلتیازم**) واژودیلاتورهای نسبتاً مؤثری هستند. این داروها به علت اینکه از راه خوراکی فعال هستند (این داروها برای استفاده مزمین و طولانی مدت در درمان فشارخون با هر شدتی مناسب می‌باشند) وراپامیل و دیلتیازم همچنین برون‌ده قلبی را در اکثر بیماران کم می‌کنند. نیفدیبین پروتوتایپ بلوک‌کننده‌های **دی‌هیدروپیریدینی** کانال کلسیمی است، و انواع آنالوگ‌های دی‌هیدروپیریدینی بی‌شماری در دسترس می‌باشند (مثل، **آملودیپین، فلودیپین<sup>۱</sup>، ايسراديبين<sup>۲</sup>**). بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم به علت اینکه به خوبی تحمل شده و پاسخ‌های جبرانی کمتری ایجاد می‌کنند معمولاً به هیدرالازین و مینوکسیدیل ترجیح داده می‌شوند. مکانیسم عمل و عوارض آنها با جزئیات بیشتر در فصل ۱۲ شرح داده شده است.

### B. هیدرالازین و مینوکسیدیل واژودیلاتورهای

✱ ( این واژودیلاتورهای قدیمی‌تر روی آرتریول‌ها بیشتر از وریدها اثر دارند) این داروها به شکل خوراکی فعال بوده و جهت درمان

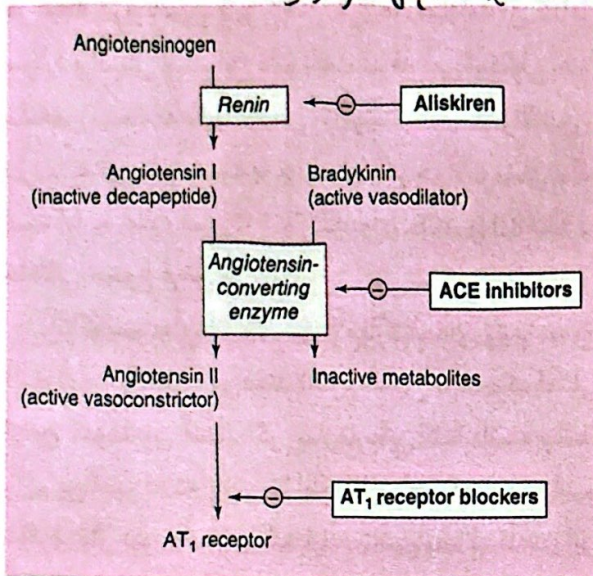
جدول ۲-۱۱. مکانیسم عمل وازودیلاتورها

مکانیسم اثر گشادکنندگی عروق	نمونه‌های دارویی
کاهش ورود کلسیم به داخل سلول از طریق کانال‌های نوع L	دی هیدروپیریدین‌ها؛ بر عروق بیشتر از قلب تأثیر دارند
رهاسازی اکسید نیتریک توسط دارو یا از اندوتلیوم رگ	ورابامیل و دلیتازم؛ بر قلب بیشتر و مساوی با عروق مؤثرند
هیپرپلاریزاسیون عضله صاف عروقی به وسیله باز شدن کانال‌های پتاسیمی	نیتروپروساید، هیدرالازین
فمالتاسازی گیرنده‌های دوپامین D <sub>1</sub>	سولفات مینوکسیدیل، دیازوکساید
	فنول دوپام

\* چهار از بین رفتن برادری کینین (آنژیوتانسین) در بهر روش (سرفه‌ها) → ACEi  
 \* در حاملگی و اسکلاوات کلیوی ریه اطباء کتر آنزیم‌ها → ACEi, ARBs

طول اثر آن کوتاه (۱۰ دقیقه) است و در اورژانس‌های فشارخون استفاده می‌شود.

آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین و مهارکننده رنین



شکل ۳-۱۱. عملکرد مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین و بلوک‌کننده‌های گیرنده AT<sub>1</sub> رنین، آنژیوتانسین و بلوک‌کننده‌های گیرنده AT<sub>1</sub> رنین، آنژیوتانسین‌وژن را به آنژیوتانسین I تبدیل می‌کند. بلوک این اثر با آلیس‌کیرن (aliskiren) این مراحل را در همان ابتدا بلوک می‌کند. ACE، مسئول فعال کردن آنژیوتانسین از طریق تبدیل آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II و نیز مسئول غیرفعال کردن برادری‌کینین (یک وازودیلاتور که در شرایط معمول غلظت خیلی کمی دارد) می‌باشد. بنابراین بلوک آنزیم باعث کاهش غلظت منقبض‌کننده عروقی و افزایش غلظت وازودیلاتور می‌شود. آنتاگونیست‌های گیرنده AT<sub>1</sub> روی سطح برادری‌کینین اثری ندارند که این امر بروز کمتر سرفه با خود این داروها را توجیه می‌کند.

بهتر است HTN + هایپرتانسیونی = لوزاتان < والزارتان < کاندسارتان

آنژیوتانسین II را در محل گیرنده AT<sub>1</sub> مهار می‌کنند، نشان داده می‌شوند. لوسارتان، والسارتان (Valsartan)، ایربساتان (Irbesartan)، کاندسارتان (Candesartan) و سایر ARBها، به

دو گروه اولیه آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین شامل **مهارکننده‌های ACE<sup>1</sup> (ACEi)** و **بلوک‌کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین II (ARBs)** هستند. مهارکننده‌های ACE (به عنوان مثال **کاپتوپریل**) آنزیمی را که با اسامی مختلفی از جمله آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین، کینیناز II و پپتیدیل دیپپتیداز نامیده می‌شود، مهار می‌کنند. نتیجه این عمل **کاهش سطوح خونی آنژیوتانسین II (ANG II)** و آلدوسترون و **افزایش وازودیلاتورهای اندوژن** از خانواده کینین است (برادری‌کینین، شکل ۳-۱۱). مهارکننده‌های ACE وقتی در دوزهای نرمال استفاده شوند عوارض جانبی شدید کمی دارند (به جز در حاملگی) و حداقل پاسخ‌های جبرانی را ایجاد می‌کنند (جدول ۱-۱۱). داروهای مهارکننده ACE همانند هیپرتانسین در نارسایی قلبی و دیابت هم مفید هستند. **عارضه مهارکننده‌های ACE شامل سرفه (تا ۳۰٪ بیماران هایپرکالمی)، آسیب کلیوی در بیمارانی که از قبل بیماری عروق کلیه داشته‌اند (اگرچه که این داروها از کلیه‌های دیابتی محافظت می‌کنند) و آسیب کلیوی در جنین است (این داروها در حاملگی منع مصرف مطلق دارند و کنتراژندیک هستند).** در مقابل این داروها اثرات مفیدی در نارسایی مزمن قلبی و بیماری کلیه دیابتی دارند. **دسته دوم آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین که بلوک‌کننده‌های گیرنده هستند به وسیله لوسارتان (losartan)، والسارتان (valsartan)، ایربساتان (irbesartan)، کاندسارتان (candesartan) و سایر ARBs که از راه خوراکی فعال بوده و به صورت رقابتی**

۱- آنزیم مبدل آنژیوتانسین = ACE

به صورت محدودیت مصرف نمک و کاهش وزن (۲) دیورتیک‌ها (یک تیازید) (۳) مهارکننده‌های ACE و ARBها (۴) وازودیلاتورها و فلج کننده‌های سمپاتیک (برای مثال  $\beta$  بلوکر) یا هر دو می‌باشند است. وازودیلاتوری که اول انتخاب می‌شود معمولاً بلوک‌کننده کانال کلسیم است. در مرحله ۲، ۳ و ۴ توانایی داروها در کنترل پاسخ‌های جبرانی القاء شده توسط داروهای دیگر باید مورد توجه قرار گیرد (مثلاً پروپرانولول تاکی‌کاردی القا شده توسط هیدرالازین را کاهش می‌دهد). بنابراین درمان چند دارویی منطقی، عوارض را به حداقل می‌رساند و از سوی دیگر افزایش یا تشدید اثرات درمانی را موجب می‌شود. فشارخون حاد و شدید بایستی به آرامی کاهش یابد (بخش پرفشاری خون اورژانسی را ببینید).

#### مهارت یابی ۲: پاسخ‌های جبرانی به داروهای ضد فشارخون (فصل ۶ را مشاهده نمایید)

اگر روز متوسط هیدرالازین برای هفتاد هفتگی استفاده شود، پاسخ‌های فبرانی قلبی و کلیوی مشاهده خواهد شد. سافتار و مکائسیم دقیق این پاسخ‌ها را شرح دهید. پاسخ در انتهای فصل آمده است.

#### B. درمان تک‌دارویی

مطالعات بزرگ بالینی نشان داده‌اند که تعداد زیادی از بیماران به درمان تک‌دارویی (به عنوان مثال یک مهارکننده ACE، بلوک‌کننده کانال کلسیم یا بلوک‌کننده  $\beta$  و  $\alpha$  با هم) به خوبی پاسخ می‌دهند. این روش به علت ساده بودن، پذیرش بهتر بیمار و نیز وقوع کمتر عوارض - با داروهای جدیدتر - در درمان فشارخون خفیف تا متوسط، رایج‌تر از درمان قدم به قدم است.

#### C. سن و قومیت

سالمندان در اکثر نژادها به دیورتیک‌ها و  $\beta$  بلوکرها بهتر از مهارکننده‌های ACE پاسخ می‌دهند. آفریقایی - آمریکایی‌ها در هر سنی به دیورتیک‌ها و بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم بهتر از مهارکننده‌های ACE پاسخ می‌دهند. تنوعات بین فردی قابل توجهی در متابولیسم بتابلوکرها وجود دارد.

#### D. فشارخون اورژانسی

فشارخون اورژانسی (که سابقاً فشارخون بدخیم نامیده می‌شد) یک شکل بدخیم تسریع شده از فشارخون حاد بوده که با افزایش

خوبی مهارکننده‌های ACE در پایین آوردن فشارخون مؤثر هستند. این مزیت را دارند که کمتر باعث سرفه می‌شوند، اگرچه منجر به بروز هایپرکالمی می‌شوند. با این حال این داروها نیز مانند مهارکننده‌های ACE باعث سمیت کلیوی در جنین گردیده و به همین دلیل در حاملگی منع مصرف دارند کنترااندیکه هستند. **دها پیرمالسی - آرینس (هر دو)**

#### آلیس‌کیرن (Aliskiren) جدیدترین داروی ضد فشارخون

است که عمل رنین بر روی سوبسترایش (آنژیوتانسین) را مهار می‌کند (شکل ۳-۱۱). بنابراین، این دارو تولید آنژیوتانسین I و در نتیجه آنژیوتانسین II را کاهش می‌دهد. عارضه آن شامل سردرد و اسهال است. این دارو باعث سرفه نمی‌شود ولی هنوز مشخص نیست که سایر عوارض آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین را دارد یا نه. این دارو سمیت بر تولیدمثل را در حیوانات نشان نداده است اما به علت سمیت مهارکننده‌های ACE و ARBها در حاملگی، ممنوع فرض می‌شود.

آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین و مهارکننده‌های رنین سطوح آلدوسترون را کاهش می‌دهند (آنژیوتانسین II محرک اصلی ترشح آلدوسترون است). اگر بیمار نارسایی کلیه داشته باشد، رژیم پرتاسیم داشته باشد و یا اینکه داروهای نگهدارنده پتاسیم دیگری مثل دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم مصرف کند، در این شرایط ممکن است غلظت پتاسیم به سطوح سمی برسد.

#### کاربردهای بالینی داروهای ضد فشارخون

#### A. «درمان قدم به قدم» (درمان چند دارویی یا polypharmacy)

به دلیل اینکه بیماری فشارخون فاقد علامت است پایش روزانه فشارخون از جمله موارد با اهمیت در کنترل سلامت عمومی این بیماری است. درمان فشارخون پیچیده است زیرا بیماری تا زمانی که پیشرفت زیادی نکرده بدون علامت است و نیز این که داروها گاهی اوقات پاسخ‌های جبرانی جدی و عوارض قابل توجه دارند. با این حال با استفاده از دوزهای پایین چند دارو می‌توان عوارض کلی را کاهش داد و پاسخ جبرانی را به حداقل رساند. این روش معمولاً در بیماران با فشارخون شدید استفاده می‌شود. به طور طبیعی، داروها براساس یک الگوی منطقی به رژیم درمانی بیمار اضافه می‌شوند. داروهای اضافه شده از زیرگروه‌های مختلف انتخاب می‌شوند تا زمانی که کنترل مناسب فشارخون به دست آید. درمان معمول به ترتیب شامل (۱) تغییر شیوه زندگی

- محل های اصلی عمل داروهای فلج کننده سمپاتیک را بنویسید و از داروهایی که در هر محل اثر می کنند مثال بزنید.
- ۴ مکانیسم عمل داروهای وازودیلاتور را شرح دهید.
- داروهای عمده وازودیلاتور ضد فشارخون را نام ببرید

- و اثرات آنها را شرح دهید.
- تفاوت های بین دو نوع آنتاگونیست های آنژیوتانسین را شرح دهید.
- عوارض عمده نمونه های اصلی داروهای ضد فشارخون را نام ببرید.

**جدول خلاصه دارویی: داروهای مصرفی در هایپر تانسیون**

زیرگروه	مکانیسم عملکرد	مصرف بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت و تداخلات
<b>دیورتیک ها (همچنین فصل ۱۵ را مشاهده نمایید)</b>				
هیدروکلروتیازید، کلروتالیدون	بلوک ناقل $Na^+/Cl^-$ در توبول پیچیده دور	هایپرتانسیون، ادم خفیف	خوراکی طول اثر: ۸-۱۲ ساعت	هیپوکالمی، هیپرگلیسمی، هیپراوریسمی، هیپرلیپیدمی
فورزماید	بلوک ناقل $Na^+/K^+/2Cl^-$ در قسمت صعودی ضخیم	هایپرتانسیون، نارسایی قلبی، ادم، هیپرکلسمی	خوراکی طول اثر: ۲-۴ ساعت	هیپوکالمی، هیپوولمی، اتوتوکسیستیتی
<b>سمپاتوپلژیک ها</b>				
<b>اثر مرکزی</b>				
کلونیدین	آگونیست گیرنده $\alpha_2$ در CNS این امر در کاهش خروجی SANS مؤثر است.	هایپرتانسیون	خوراکی و از طریق پوست. طول اثر خوراکی: ۲-۳ روز از طریق پوست: ۱ هفته	آرام بخشی، خطر ریباتند شدید، هایپرتانسیون، در صورت قطع ناگهانی آرام بخشی، القای آنتی بادی های همولیتیک
متیل دوپا	پیش سازی که تبدیل به متیل نوراپی نفرین در مغز می شود، همراه با اثراتی مشابه کلونیدین	هایپرتانسیون	خوراکی طول اثر: ۱۲-۲۴ ساعت	
<b>بلوک کننده های گانگلیونی</b>				
هگزامتونیوم	پروتوتایپ حذف شده بلوک کننده های گیرنده نیکوتینی استیل کولین در گانگلیون، بلوک همه اتصالات ANS	ندارد	خوراکی، وریدی تأثیری بر CNS ندارد	هایپرتانسیون اورتواستاتیک شدید، دید تار، اختلال عملکرد جنسی، یبوست
تری متافان: IV، به صورت یک بلوک کننده کوتاه اثر در اورژانس های هایپرتانسیون و هیپوتانسیون کنترل شده، استفاده می شوند. مکامیلامین: گانگلیون بلوکر خوراکی، طول اثر چندین ساعت، وارد CNS می شود.				
<b>بلوک کننده های نورونی پس گانگلیونی</b>				
رزبین	بلوک پمپ وزیکولار (VMAT) در نورون های آدرنژیک	گاهی در هایپر تنشن مصرف می شود، بیماری هانتینگتون	خوراکی طول اثر: ۵ روز	آرام بخشی، افسردگی روانی (دوزهای بالا)
گوانادریل: بلوک کننده باز جذب نوراپی نفرین (NET) و از بین بردن ذخایر، خوراکی، طول اثر بالا؛ هیپوتانسیون ارتوستاتیک شدید (گوانیتیدین به عنوان داروی مشابه در آمریکا مصرفش قطع شده است)				

## جدول خلاصه دارویی: داروهای مصرفی در هایپر تانسیون — ادامه

زیرگروه	مکانیسم عملکرد	مصرف بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت و تداخلات
<b>بلوک‌کننده‌های آلفا</b>				
پرازوسین	بلوک‌کننده انتخابی $\alpha_1$ کاهش مقاومت عروق محیطی، $\downarrow$ تون عضلات صاف پروستات	هیپر تانسیون خفیف، خوراکی	طول اثر: ۸-۶ ساعت	در اولین مصرف هیپوتانسیون اورتوستاتیک
دوکسازوسین، ترازوسین: مشابه پرازوسین اما طول اثر طولانی‌تر				
<b>بتابلوکرها</b>				
پروپرانولول	پروتوتایپ غیرانتخابی بلوک‌کننده $\beta$ کاهش برون‌ده قلبی، احتمال کاهش ثانویه در رهاسازی رنین	هیپر تانسیون، مصارف بسیار دیگر (فصل ۱۰)	طول اثر: ۸-۶ ساعت (انواع با رهایش گسترده فراهم است)	برونکواسپاسم در آسمی‌ها، سرکوب گسترده قلب، اختلال جنسی، آرام‌بخشی، اختلال خواب
آتنولول، متوپرولول: همانند پروپرانولول اما انتخابی برای $\beta_1$ اثرات جانبی کمتر لابتولول، کارودیلول: بلوک ترکیبی $\alpha$ و $\beta$ خوراکی و وریدی				
<b>متسع‌کنندگان عروقی خوراکی</b>				
نیفیدین ← CCB عروقی ← تالی‌ماری‌زولم رادم ← ارزش زیادی ندارند				
<b>بلوک‌کننده‌های کانال کلسیمی</b>				
نیفیدین و سایر دی‌هیدروپیریدین‌ها	پروتوتایپ L- شکل هیپر تانسیون، آنژین	خوراکی	طول اثر: ۲۴-۶ ساعت	یبوست، خطر بروز انفارکتوس قلبی ناشی از قطع ناگهانی نیفیدین
اثرات ترکیبی خفیف عروقی با اثرات قوی قلبی وراپامیل، دیلتیازم خوراکی و تزریقی: در درمان آریتمی به کار می‌روند نسبت به دی‌هیدروپیریدین‌ها اثرات بیشتر سرکوب‌کنندگی قلبی دارند. وراپامیل ترانسپورتر p- گلیکوپروتئین را مسدود می‌کند (فصل ۴ را ببینید).				
<b>وازدیلاتورهای قدیمی‌تر خوراکی</b>				
هیدرالازین	احتمالاً باعث رهاسازی اسید نیتریک (NO) به وسیله سلول‌های اندوتلیالی می‌شود باعث گشادشدن آرتریولی می‌شود.	هیپر تانسیون (همچنین در نارسایی قلبی در ترکیب با ایزوسورباید دی‌نیترات مصرف می‌شود)	طول اثر ۸-۶ ساعت	تاکی‌کاردی، احتباس نمک و آب، سندرم شبه لوپوس
مینوکسیدیل	پیش‌دارو، متابولیت‌های سولفات کانال‌های $K^+$ را باز می‌کنند، باعث هیپرپلاریزاسیون عضلات صاف آرتریولی و وازودیلاتاسیون می‌شود.	هیپر تانسیون شدید کچلی مردانه	طول اثر: ۸-۶ ساعت	تاکی‌کاردی شدید، احتباس نمک و آب هیرسوتیسم

جدول خلاصه دارویی: داروهای مصرفی در هایپرتانسیون — ادامه

زیرگروه	مکانیسم عملکرد	مصرف بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت و تداخلات
<b>واژودیلاتور، وریدی</b>				
نیتروپروساید	رها سازی NO از مولکول دارو	اورژانس هایپرتانسیون جبران قلبی	فقط وریدی طول اثر: چند دقیقه نیاز به انفوزیون مداوم	هایپوتانسیون شدید تاکیکاردی، احتیاس آب و نمک انفوزیون طولانی باعث مسمومیت با تیوسیانات و سیانید می شود
دیازوکساید	بازکننده کانال $K^+$ در عضلات صافه سلول های ترشحی	اورژانس هایپرتانسیون، هیپرگلیسمی به علت تومورهای ترشح کننده انسولین	وریدی در هایپرتانسیون، خوراکی در انسولینوما	هایپرتانسیون شدید ادم، هایپوتانسیون شدید
فنول دوپام	آگونیست $D_1$ باعث گشادی آرتریولی	اورژانس هایپرتانسیون	فقط وریدی طول اثر خیلی کوتاه	هایپوتانسیون شدید تاکیکاردی احتیاس آب و نمک، آنژین
<b>آنتاگونیست رنین</b>				
آیس کرین	مهارکننده های رنین کاهش ستر آنژیوتانسین I	هایپرتانسیون	خوراکی طول اثر: ۱۲ ساعت	آنژیوادم، نقص کلیوی
<b>آنتاگونیست های آنژیوتانسین</b>				
<b>مهارکننده های ACE</b>				
کاپتوبریل	مهارکننده ACE کاهش ستر آنژیوتانسین II	هایپرتانسیون، بیماری کلیوی، دیابتیک، نارسایی قلبی	خوراکی، نیمه عمر: ۲/۲ ساعت اما مقادیر بالا طول اثری ۱۲ ساعتی دارد	هایپرکالمی، تراتوژن؛ سرفه
بنازوبریل، انالاپریل، لیزینوپریل و ... مثل کاپتوبریل اما نیمه عمرهای بیشتر.				
<b>بلوک کننده های گیرنده آنژیوتانسین II (ARBها)</b>				
لوسارتان	بلوک گیرنده $AT_1$	هایپرتانسیون به همراه نارسایی قلبی	خوراکی طول اثر: ۸-۶ ساعت	هایپرکالمی، تراتوژن
کاندسارتان، ایربوسارتان و غیره مانند لوسارتان				

ANS: سیستم اعصاب خودکار؛ SANS: سیستم اعصاب به همراه نارسایی قلبی؛ CNS: سیستم عصبی مرکزی.

ACE: آنزیم مبدل آنژیوتانسین

$AT_1$ : گیرنده نوع I آنژیوتانسین

Hypertensive Emergencies (Parenteral Admin) } Sodium Nitroprusside (NO)  
Glycerol trinitrate  
Terimexaphan  
Hydralazine (NO)  
Diazoxide ( $K^+$  channel Activator)  
Nitroglycerine

فرزهای دیازوکساید هیپرگلیسمی } هایپرکالمی ← هایپرگلیسمی

$$BP = \frac{CO \times TPR}{SV \times HR}$$

## داروهای مورد استفاده در

## درمان آنژین صدری

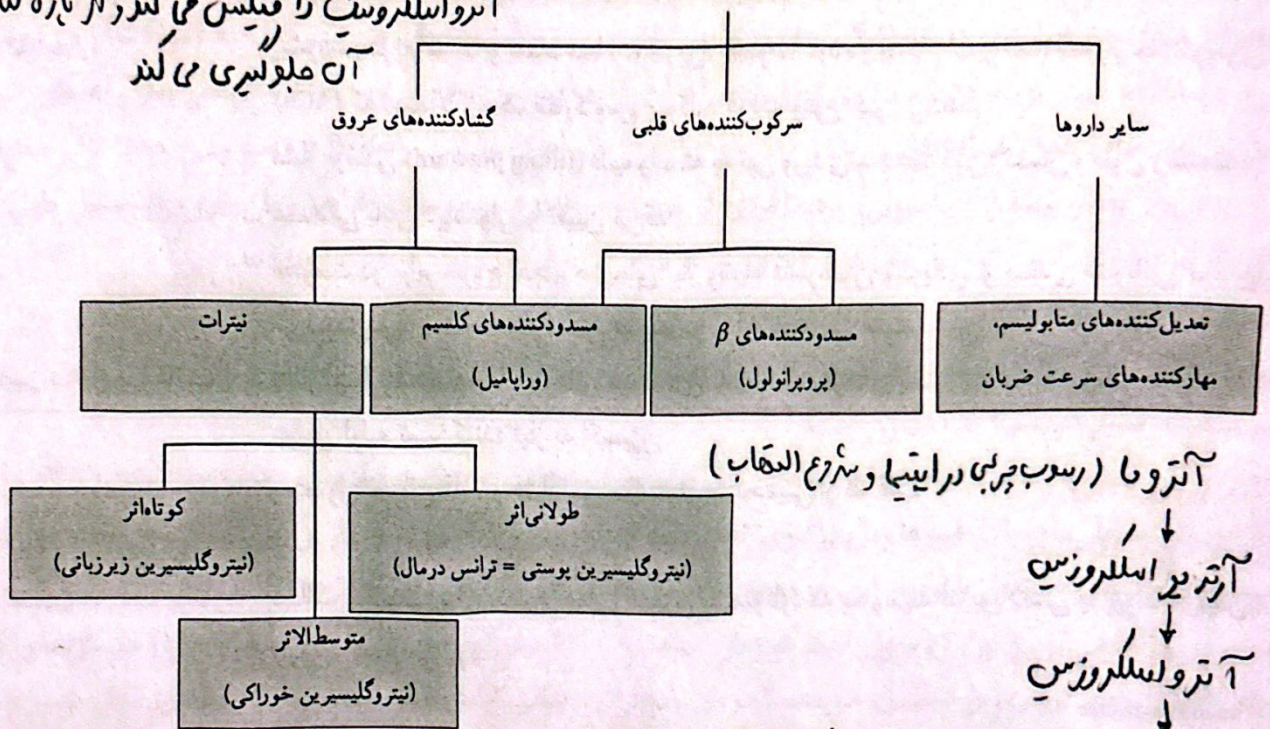
سرورتنون، راسبیل کولین، ربا انز، کمترا، عروق رامسع می کنند + پروستا گلاندین ها

داشته باشند. همچنین زنان نسبت به مردان در سنین بالاتری به آنژین دچار می شوند. داروهایی که در درمان آنژین صدری استفاده می شوند دو استراتژی اصلی را پیاده می کنند: کاهش نیاز میوکارد به اکسیژن و افزایش انتقال اکسیژن به میوکارد.

آنژین صدری به یک درد خفه کننده یا فشارنده که ناشی از ایسکمی قلب است گفته می شود. درد معمولاً در زیر استرنوم است ولی گاهی در گردن، شانه ها یا اپی گاستر حس می شود. زنان کمتر از مردان محتمل است که درد کلاسیک زیر استرنوم را

\* استاتین ها با مهار آنزیم SOD، جداره پلاک آترواسکلروسیک را فیلد می کند از باره سده ساده آن مبلور می کند

داروهای مورد استفاده در آنژین صدری



آتروما (رسوب چربی در آئینا و سرزغ القهاب)

آنژین اسلرورس

آترواسکلرورس

Angina

MI

پاتوفیزیولوژی آنژین

Supply Demand

متابولیت های اسیدی و تغییرات ایسکمیک می شود که پایانه های درد موجود در میوکارد را تحریک می کند. معمولاً استراحت کردن باعث بهبود درد در عرض ۱۵ دقیقه می شود. آنژین آترواسکلروتیک حدود ۹۰٪ موارد آنژین را شامل می شود.

۲. آنژین وازواسپاستیک - آنژین وازواسپاستیک که به عنوان آنژین استراحت، آنژین واریانت یا پرینزمیتال هم شناخته می شود، مسئول ۱۰٪ موارد است. این آنژین با اسپاسم قابل برگشت عروق کرونر که معمولاً در محل یک پلاک

A. انواع آنژین  
۱. آنژین آترواسکلروتیک - آنژین آترواسکلروتیک به عنوان آنژین کوششی یا آنژین کلاسیک هم شناخته می شود. این آنژین با پلاک های آتروماتو که به طور نسبی یک یا تعداد بیشتری از عروق کرونر را مسدود کرده اند همراهی دارد. وقتی کار قلب زیاد می شود (به عنوان مثال در ورزش)، انسداد جریان خون و ناکافی بودن اکسیژن حمل شده، منجر به تجمع

واژه‌های مفید

آنژین (درد قفسه سینه، له کننده، خفه کننده) که با فعالیت تسریع می‌شود و با استراحت بهبود می‌یابد.	آنژین کوششی، آنژین کلاسیک، آنژین آترواسکلروتیک
آنژینی که با اسپاسم قابل برگشت عروق کرونر تسریع می‌شود و اغلب در استراحت بروز می‌کند.	آنژین وازواسپاستیک، آنژین واریانت، آنژین پرینزمتال
اسم قدیمی تر و نادرست داروهای مورد استفاده در آنژین. تعدادی از وازودیلاتورهای قوی عروق کرونر تأثیری در آنژین ندارند.	گشادکننده‌های کرونر
بیماری صنعتی ایجاد شده به علت تماس طولانی مدت و مزمن در محل کار با نیترات‌های ارگانیک که از وازودیلاتورها هستند؛ بیماری با سردرد، سرگیجه و تاکی‌کاردی به هنگام برگشت به محل کار پس از دو روز تعطیلی مشخص می‌شود.	بیماری روز دوشنبه
از بین رفتن اثرات گشادکننده‌های عروقی نیتراتی وقتی که تماس با آنها طولانی‌تر از ۱۲-۱۰ ساعت باشد.	تحمل به نیترات، تاکی‌فیلاکسی
پیشرفت سریع شدت و تعداد حملات آنژین، خصوصاً درد در هنگام استراحت؛ سندرم حاد کرونری (ACS) که احتمالاً از یک انفارکتوس میوکارد قریب‌الوقوع خبر می‌دهد.	آنژین ناپایدار
فشار پرشدن (filling pressure) قلب وابسته به تون وریدی و حجم خون؛ کشش و طول رشته‌های عضلانی پایان دیاستولی را تعیین می‌کند	پیش‌بار
مقاومت در برابر خروج حجم ضربه‌ای؛ به وسیله فشارخون شریانی و سفتی شریانی تعیین می‌شود؛ پس‌بار نشان‌دهنده کشش فیبرها در زمان سیستول است.	پس‌بار
فشار اعمال شده توسط نیروهای میوکاردی، خصوصاً فیبرهای بطنی در هر بازه زمانی با یکی از عوامل اولیه تعیین‌کننده نیاز به اکسیژن	فشار فیبر داخل میوکاردی
محصول ضربان قلب و فشارخون سیستولی با تخمینی از کار قلب	محصول مضاعف (double product)
دخاله مکانیکی برای بهبود حمل اکسیژن به میوکارد که به وسیله آنژیوپلاستی یا پیوند بای‌پس عروق، انجام می‌شود.	رگ‌دار شدن مجدد میوکارد

\* monday disease

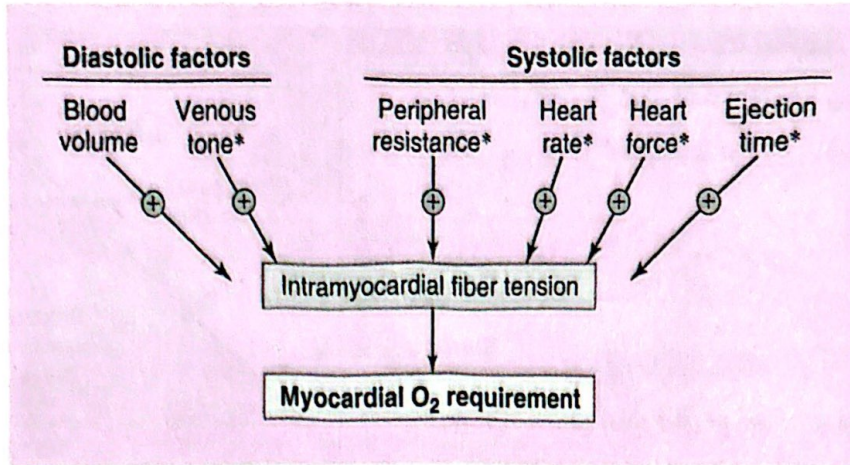
مشخص می‌شود آنژین ناپایدار به عنوان پیش درآمد فوری انفارکتوس میوکارد شناخته می‌شود و به عنوان یک اورژانس پزشکی تلقی می‌شود.

**عوامل تعیین‌کننده نیاز قلب به اکسیژن**

درمان دارویی نارسایی کرونری بر مبنای فاکتورهای فیزیولوژیکی است که نیاز میوکارد به اکسیژن را کنترل می‌کنند. یک عامل اصلی، **کشش فیبر میوکارد** است (هر چقدر کشش

\*  
آترواسکلروتیک اتفاق می‌افتد همراه است. اسپاسم ممکن است در هر زمانی حتی حین خواب هم اتفاق بیفتد. آنژین وازواسپاستیک ممکن است به آنژین ناپایدار تبدیل شود.

\*  
۳. آنژین ناپایدار - نوع سوم آنژین، که آنژین ناپایدار یا افزایش یابنده (crescendo) است و به عنوان **سندرم حاد کرونری** (ACS) هم شناخته می‌شود، با افزایش فرکانس و شدت حملات که ناشی از مجموعه پلاک‌های آترواسکلروتیک، تجمع پلاکتی در محل پلاک‌های آسیب دیده و وازواسپاسم است،



**شکل ۱-۱۲.** عوامل تعیین‌کننده حجم اکسیژن مورد نیاز قلب. هر دو عوامل سیستولیک و دیاستولیک در نیاز به اکسیژن نقش دارند؛ اکثر این عوامل (تون وریدی، مقاومت محیطی، ضربان قلب و قدرت قلب) به طور مستقیم تحت تأثیر فعالیت سمپاتیک هستند.

( **قدرت انقباضی قلب** عامل سیستولیک دیگری است که عمدتاً توسط خروجی سمپاتیک به قلب کنترل می‌شود. **زمان خروج (ejection time)** برای انقباض بطنی به طور معکوس، قدرت انقباضی رابطه دارد و هم چنین تحت تأثیر مقاومت به خروج نیز می‌باشد. افزایش زمان خروج (سیستول طول کشیده) نیاز به اکسیژن را افزایش می‌دهد. )

### استراتژی‌های درمانی

نقصی که باعث درد آنژین می‌شود، حمل مقادیر ناکافی اکسیژن به میوکارد نسبت به نیاز آن می‌باشد. درحال حاضر این نقص به دو روش می‌تواند اصلاح شود: با **افزایش حمل اکسیژن** و با **کاهش نیاز به اکسیژن** (شکل ۲-۱۲). درمان‌های دارویی سنتی شامل **نیترات‌ها، بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم و بتا-بلوکرها** هستند.

دسته جدیدتری از داروها می‌کوشند تا منبع انرژی قلب را از اسید چرب به گلوکوز تغییر دهند و از این طریق **کارایی مصرف اکسیژن** را افزایش دهند. داروهایی که از این طریق عمل می‌کنند، مهارکننده‌های نسبی اکسیداسیون اسیدهای چرب (**pFOX inhibitors**) نامیده می‌شوند و شامل **رانولوزین (ranolazine)** و **تری‌متازیدین (trimetazidine)** هستند. با این حال شواهد جدیدتر نشان داده‌اند که مکانیسم اصلی عمل رانولوزین مهارکردن جریان تأخیری سدیم است (مباحث بعدی). دسته جدید دیگر داروهای ضد آنژین، به طور انتخابی ضربان

بیشتر باشد، نیاز به اکسیژن بیشتر خواهد بود). متغیرهای متعددی در کشش فیبر نقش دارند (شکل ۱-۱۲) که در ادامه شرح داده شده است. توجه داشته باشید که تعدادی از این متغیرها با اعصاب سمپاتیک افزایش می‌یابد.

**پیش‌بار** (فشار پرشدن دیاستولی)، عملکردی از حجم خون و تون وریدی است. تون وریدی عمدتاً به وسیله خروجی سمپاتیک کنترل می‌شود. **پس‌بار** به وسیله فشارخون شریانی و سفتی شریان‌های بزرگ تعیین می‌شود. پس‌بار از عوامل سیستولیک تعیین‌کننده نیاز به اکسیژن است.

**ضربان قلب** با کشش تام فیبرهای عضلانی قلب ارتباط دارد زیرا در ضربان‌های بالا، فیبرها زمان بیشتری تحت سطوح سیستولیک کشش هستند. علاوه بر این، در ضربان‌های بالا، دیاستول کوتاه می‌شود و این دیاستول است که زمان مناسب برای جریان خون کرونری را تشکیل می‌دهد (جریان خون کرونری در هنگام سیستول کم یا صفر است). اگر فشارخون سیستولی در ضربان قلب ضرب شود، **محصول مضاعف (double product)** به دست می‌آید که معیاری برای کار قلب و در نتیجه نیاز به اکسیژن است. وقتی شدت ورزش کردن (مثلاً دویدن روی تردمیل) زیاد می‌شود، نیاز به برونده قلبی افزایش می‌یابد، و لذا محصول مضاعف نیز افزایش می‌یابد. با این حال، محصول مضاعف به تون سمپاتیک حساس است، همان طور که نیاز قلب به اکسیژن نیز به تون سمپاتیک حساس است (شکل ۱-۱۲). داروهای مؤثر در بیماری‌هایی که آنژین آترواسکلروتیک دارند، محصول مضاعف را کاهش می‌دهند، که این کار را از طریق کاهش ظرفیت فعالیت انجام می‌دهند.

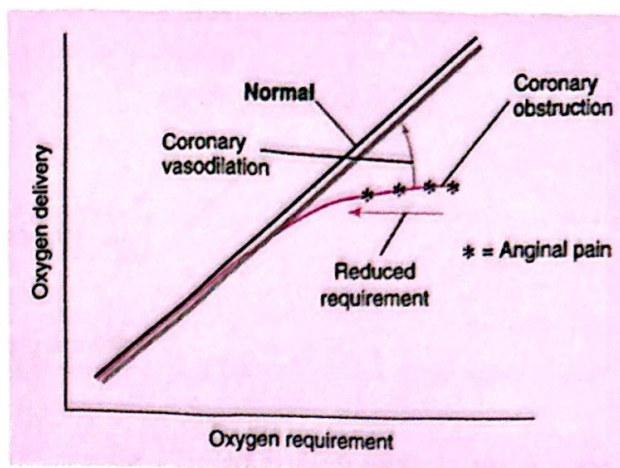
جلوگیری از تجمع پلاکتی است. تعدادی از مهارکننده‌ها در این شرایط استفاده می‌شوند (فصل ۳۴ را ببینید). نیتروگلیسرین داخل وریدی نیز گاهی اوقات در آنژین ناپایدار ارزشمند است.

### نیترات‌ها

#### ۸. طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک TNG

**نیتروگلیسرین** (ماده فعال موجود در دینامیت) مهم‌ترین دارو بین نیترات‌های درمانی است و در شکل‌های مختلف و طول اثرهای مختلف از ۱۰-۲۰ دقیقه (نوع زیرزبانی جهت برطرف کردن حملات) تا ۸-۱۰ ساعت (نوع ترانس‌درمال جهت پروفیلاکسی) در دسترس است (جدول خلاصه دارویی در انتهای فصل). نیتروگلیسرین (گلیسرین تری‌نیترات) به سرعت در کبد و عضلات صاف دنیترات شده و ابتدا به دی‌نیترات (گلیسرین دی‌نیترات) که اثرات وازودیلاتوری قابل توجهی دارد، تبدیل می‌شود و سپس به آهستگی به مونونیترات که کمتر فعال است، تبدیل می‌شود. به علت فعالیت بالای آنزیم در کبد، اثر گذر اول برای نیتروگلیسرین زیاد و حدود ۹۰٪ است. اثر نیتروگلیسرین خوراکی (بلعیدنی) احتمالاً ناشی از سطوح بالای گلیسرین دی‌نیترات در خون است. اثرات نیتروگلیسرین زیرزبانی عمدتاً ناشی از داروی تغییر نیافته است زیرا این راه استفاده تحت اثر گذر اول قرار نمی‌گیرند (فصل ۱ و ۳ را ببینید).

فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک سایر نیترات‌ها مشابه نیتروگلیسرین است. **ایزوسورباید دی‌نیترات (Isosorbide dinitrate)** یکی دیگر از نیترات‌های پرمصرف است و به دو شکل **خوراکی و زیرزبانی** در دسترس است. این دارو به سرعت در کبد و عضلات صاف به ایزوسورباید مونونیترات، دنیترات می‌شود که این ماده نیز فعال است. **ایزوسورباید مونونیترات** به عنوان یک داروی مجزا برای مصرف خوراکی در دسترس است. نیترات‌های متعدد دیگری از جمله **پنتریل تریتول تترانیترات** برای استفاده خوراکی در دسترس هستند این نیترات‌های ارگانیک خوراکی مانند نیتروگلیسرین خوراکی طول اثر متوسطی (۴-۶ ساعت) دارند. **آمیل نیتريت (Amyl nitrate)** (یک نیترات نیست) یک وازودیلاتور سریعاً عمل‌کننده و ناپایدار است که به صورت استنشاقی جهت درمان آنژین استفاده می‌شد ولی امروزه به ندرت تجویز می‌شود.

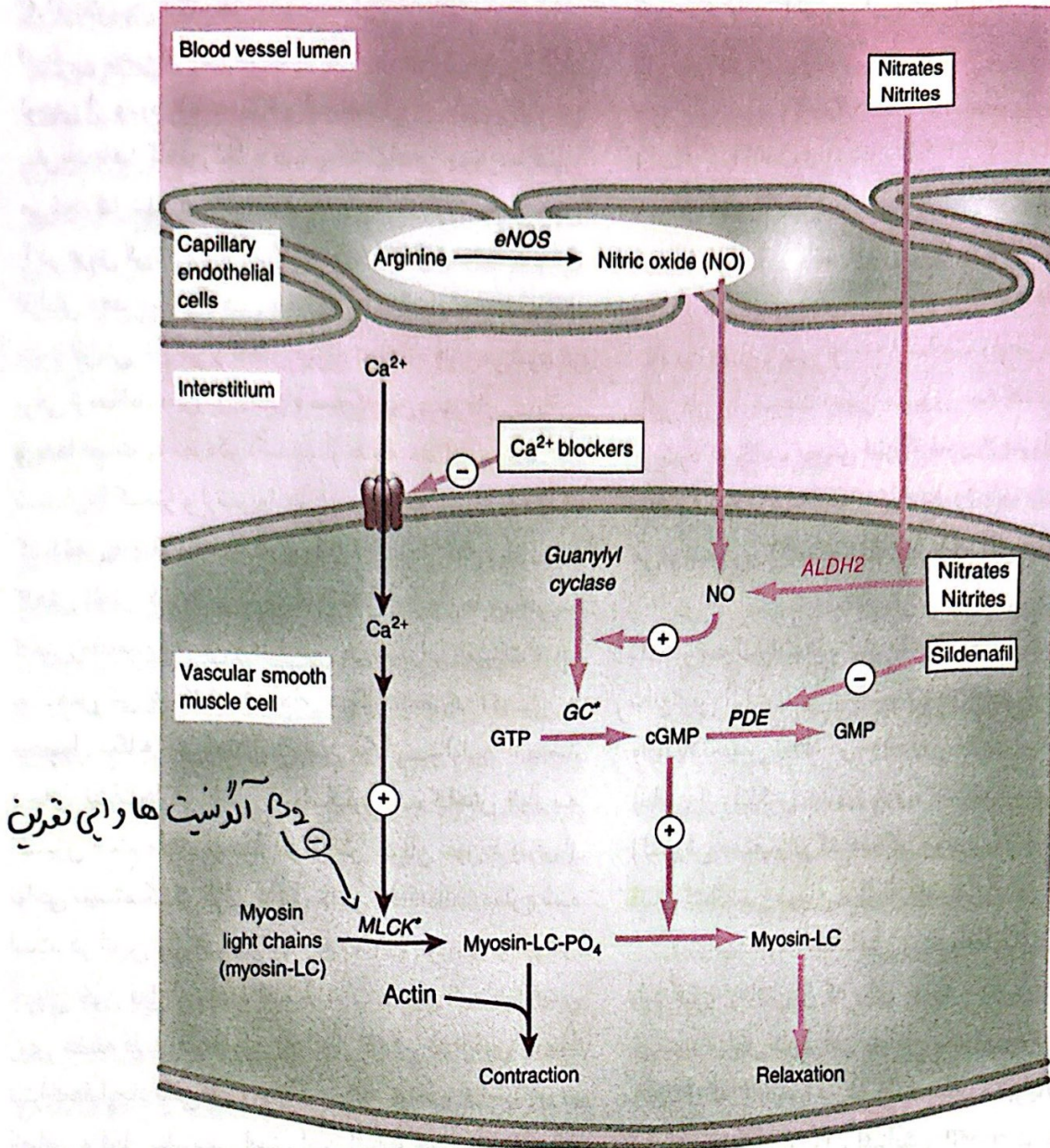


**شکل ۲-۱۲.** استراتژی‌های درمان آنژین صدری کوششی. هنگامی که جریان کرونر کافی باشد با نیاز به  $O_2$  رسانش آن به بافت هم افزایش می‌یابد. آنژین با کاهش حمل اکسیژن کرونری نسبت به نیاز آن مشخص می‌شود. و درد آنژیینی (ستاره‌ها) با نیاز بیشتر به اکسیژن افزایش می‌یابد. در بعضی موارد این مشکل را می‌توان با افزایش حمل اکسیژن (مربع سمت چپ: رگ‌دار کردن مجدد یا در صورت وازواسپاسم قابل برگشت، نیترات‌ها و بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم) اصلاح کرد. اغلب اوقات داروها برای کاهش نیاز به اکسیژن استفاده می‌شوند (مربع سمت راست، نیترات‌ها،  $\beta$  بلوکرها و بلوکرهای کانال کلسیم) و فرآیند پیشرفت آنژین را کند نموده یا کاهش می‌دهند.

قلب را کاهش می‌دهند بدون اینکه اثر همودینامیک دیگری ایجاد کنند. این داروهای در دست تحقیق (که **ایوابرادینوم (ivabradium)** نمونه اصلی آنها است) از طریق مهار جریان ضربان‌ساز سینوسی دهلیزی عمل می‌کنند.

نیترات‌ها، بلوک‌کننده‌های کلسیم و  $\beta$  بلوکرها همگی نیاز به اکسیژن را در آنژین **آترواسکلروتیک** کاهش می‌دهند؛ نیترات‌ها و بلوک‌کننده‌های کانال کلسیمی (و نه  $\beta$  بلوکرها) می‌توانند با کاهش اسپاسم در آنژین وازواسپاستیک میزان حمل اکسیژن را هم افزایش بدهند) **رگ‌دار شدن مجدد میوکارد (revascularization)** انسداد کرونرها را با پیوند بای‌پس عروقی و یا آنژیوپلاستی (بزرگ‌تر کردن لومن به وسیله کاتتر مخصوص و استنت) از بین می‌برد.

درمان آنژین ناپایدار با درمان آنژین پایدار متفاوت است زیرا آنژیوپلاستی اورژانس درمان انتخابی اکثر بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار است و هدف اصلی درمان دارویی در این بیماران نیز



**شکل ۳-۱۲.** مکانیسم‌های شل شدن عضله صاف به وسیله بلوک‌کننده‌های کانال کلسیمی و نیترات‌ها و مهارکننده‌های PDE. انقباض در پی فسفریلاسیون زنجیره‌های سبک میوزین (MLC) به وسیله کینازهای زنجیره سبک میوزین (MLCK) رخ می‌دهد. MLCK به وسیله  $Ca^{2+}$  فعال می‌شود، پس بلوک‌کننده‌های کانال کلسیمی این مرحله را کم می‌کنند. شل شدن در ادامه این روند وقتی رخ می‌دهد که زنجیره‌های سبک فسفریله شده، دفسفریله شوند (پروسه‌ای که به وسیله گوانوزین مونوفسفات حلقوی [cGMP] تسهیل می‌شود). نیترات و سایر منابع ترشح اکسید نیتریک (NO) با عملکرد آنزیم آلدئید دهیدروژناز - ۲ (ALDH2) تولید نیتریک اکساید را افزایش می‌دهند، NO سنتز cGMP را افزایش می‌دهد و مهارکننده‌های فسفودی‌استراز (PDE)، متابولیسم cGMP را کم می‌کنند. eNOS: نیتریک اکساید سنتتاز آندوتلیالی؛ Gc: گوانیلیل سیکلاز فعال شده؛ GTP: گوانوزین تری فسفات.

**B. مکانیسم عمل**

و باعث افزایش پیامبر ثانویه cGMP می‌شود (که این ماده از طریق دفسفریله کردن فسفات زنجیره سبک میوزین، سبب \* شل شدن عضلات صاف می‌شود) (شکل ۳-۱۲). توجه کنید که این مکانیسم مشابه مکانیسم مربوط به نیتروپروساید است (فصل ۱۱ را ببینید).

نیترات‌ها در عضلات صاف باعث آزادسازی اکسید نیتریک (NO) می‌شوند که احتمالاً این فرآیند از طریق فعال شدن آنزیم میتوکندریایی آلدئید دهیدروژناز - ۲ (ALDH-2) رخ می‌دهد. NO گوانیلیل سیکلاز محلول سیتوپلاسمیک را تحریک می‌کند

C. اثرات روی ارگان‌ها

۱. قلبی - عروقی - شل شدن عضلات صاف به درجه قابل توجهی از **ونودیلاتاسیون** می‌انجامد که از طریق کاهش پیش‌بار، باعث کاهش اندازه قلب و نیز کاهش برون‌ده قلبی می‌شود. شل شدن عضلات صاف شریان‌ها می‌تواند جریان خون را در عروق کرونری ای‌کارد که به طور کامل مسدود شده‌اند، افزایش دهد. پس‌بار کاهش یافته به علت گشادشدن شریان‌ها سبب افزایش خروجی و کاهش بیشتر در اندازه قلب می‌شود. در برخی از مطالعات این طور مطرح شده که بین بسترهای عروقی، وریدها نسبت به نیتریک اکساید از همه حساس‌تر هستند، شریان‌ها کمتر و آرتریول‌ها کمترین حساسیت را دارند. گشادشدن وریدها منجر به کاهش اندازه قلب در زمان دیاستول و کاهش کشش فیبرها می‌شود. گشادشدن آرتریول‌ها منجر به کاهش مقاومت محیطی و فشارخون می‌شود. این تغییرات منجر به کاهش کلی در کشش فیبرهای میوکارد، مصرف اکسیژن و محصول دوگانه می‌شوند. (بنابراین مکانیسم اولیه سودمند \* درمانی نیترات‌ها در آنژین آترواسکلروتیک، کاهش نیاز به اکسیژن است) مکانیسم دوم نیز افزایش جریان خون کرونری از نواحی سیستمیک از طریق عروق جانبی (callateral) مطرح شده است. در آنژین وازواسپاستیک، رفع اسپاسم کرونری و افزایش جریان خون قابل مشاهده است. (نیترات‌ها هیچ اثر مستقیمی روی عضله قلب ندارند) ولی به دنبال کاهش فشارخون توسط نیترات‌ها، ایجاد تاکی‌کاردی رفلکسی قابل توجه و افزایش قدرت \* انقباضی، قابل پیش‌بینی است. این اثرات جبرانی به علت مکانیسم بارورسپتوری نشان داده شده در شکل ۴-۶ رخ می‌دهند.

\* NO در جریان خون مانع جمع‌بلائی می‌شود

۲. سایر ارگان‌ها - نیترات‌ها عضلات صاف برونش‌ها، دستگاه گوارش و دستگاه ادراری - تناسلی را شل می‌کنند ولی این اثرات کوچک‌تر از آن هستند که اهمیت بالینی داشته باشند. \* (نیتروگلیسیرین داخل وریدی (که گاهی اوقات در درمان آنژین ناپایدار استفاده می‌شود) تجمع پلاکتی را کاهش می‌دهد) اثرات قابل توجه دیگری روی سایر بافت‌ها وجود ندارد.

نذاهی زیجی بالاتر → زیربانی →  $TNG\ 0.4\ 0.3$   
 D. کاربردهای بالینی حراری → (SR 2.4, SR 6.4)

همان طور که قبلاً هم ذکر شد، نیتروگلیسیرین به صورت فرمولاسیون‌های متعددی در دسترس است (جدول خلاصه دارویی). شکل استاندارد برای درمان درد آنژین حاد به شکل

قرص زیرزبانی یا اسپری است که طول اثر ۲۰-۱۰ دقیقه دارد. ایزوسورباید دی‌نیترات زیرزبانی مشابه نیتروگلیسیرین بوده و طول اثر حدود ۳۰-۲۰ دقیقه دارد. نیتروگلیسیرین خوراکی (بلعیدنی) با آزادشدگی نرمال، طول اثر ۴-۶ ساعت دارد. اشکال خوراکی آهسته‌رهش، تا حدودی طول اثر طولانی‌تری دارند. فرمولاسیون‌های ترانس‌درمال (پماد یا چسب پوستی) می‌توانند سطوح خونی دارو را تا ۲۴ ساعت ثابت نگه دارند. در هر حال، مقاومت به دارو پس از ۸-۱۰ ساعت رخ می‌دهد و پس از آن تأثیر دارو به سرعت از بین می‌رود. به همین دلیل توصیه می‌شود که چسب پوستی نیتروگلیسیرین پس از ۱۲-۱۰ ساعت برداشته شود تا حساسیت به دارو بهبود یابد. چسب پوستی جدید می‌تواند بعد از ۱۲ ساعت (شرایط بدون چسب) استفاده شود.

E. عارضه نیترات‌ها و نیتريت‌ها  
 Intrapulmonary Shunting

شایع‌ترین اثرات سمی نیترات‌ها پاسخ‌هایی است که به دنبال وازودیلاتاسیون ایجاد می‌شود، این موارد شامل تاکی‌کاردی (ناشی از رفلکس بارورسپتور)، هایپوتانسیون اورتوستاتیک (گسترش مستقیم اثر گشادشدگی وریدی) و سردرد ضریان دار به دنبال گشادشدن شریان منژیل، است. \* + هایپوکمی نیترات‌ها با سیلدنافیل و داروهای مشابه تادالافیل، واردنافیل، آوانافیل آن که برای بهبود اختلالات نعوظی استفاده می‌شوند تداخل دارند. این عوامل یک ایزوفرم فسفودی‌استراز (PDE5) که cGMP را در عضلات صاف متابولیزه می‌کند را، مهار می‌کنند (شکل ۴-۱۲). افزایش cGMP در عضلات صاف نعوظی باعث شل شدن آنها شده و موجب افزایش جریان خون و نعوظ مؤثرتر و طولانی‌تر می‌شود. این اثر شل‌کنندگی هم‌چنین در عضلات صاف عروق نیز اتفاق می‌افتد. (در نتیجه ترکیب نیترات‌ها (از طریق افزایش تولید cGMP) با یک مهارکننده PDE5 (از طریق کاهش تخریب cGMP) باعث شل شدن تشدید یافته عضلات صاف عروق به همراه خطر بالقوه هایپوتانسیون و کاهش خونرسانی ارگان‌های حیاتی می‌شود.)

نیتريت‌ها (نه نیترات‌ها) از لحاظ سمیت اهمیت زیادی دارند زیرا در غلظت‌های بالا در خون می‌توانند باعث مت‌هموگلوبینمی شوند. این امر اثر بالقوه پادزهری (آنتی‌دوت) در مسمومیت با سیانید دارد (بحث بعدی را ببینید). نیترات‌ها باعث مت‌هموگلوبینمی نمی‌شوند. در گذشته نیترات‌ها مسؤؤل بیماری‌های شغلی متعددی در کارخانه‌های مهمات‌سازی (که در آنها محیط کار، آلودگی شدیدی با این مواد شیمیایی ناپایدار

تیوسولفات و متهموگلوبین تبدیل می‌کند. تیوسیانات سمیت خیلی کمتری نسبت به سیانید دارد و از طریق کلیه دفع می‌شود. (باید به این نکته توجه داشت که متهموگلوبینمی شدیداً کشنده است زیرا متهموگلوبین حامل بسیار ضعیفی برای اکسیژن است). اخیراً، **هیدروکسوکوبالامین** به عنوان یک شکل جایگزین که یک شکل ویتامین B<sub>12</sub> است، روش ترجیحی مقابله با مسمومیت با سیانید است (فصل ۵۸ را ببینید).

**نیتروپروساید ← احتمال مسمومیت با سیانید (نیتروسیانات)**  
**داروهای بلوک‌کننده کانال کلسیم**

### A. طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک

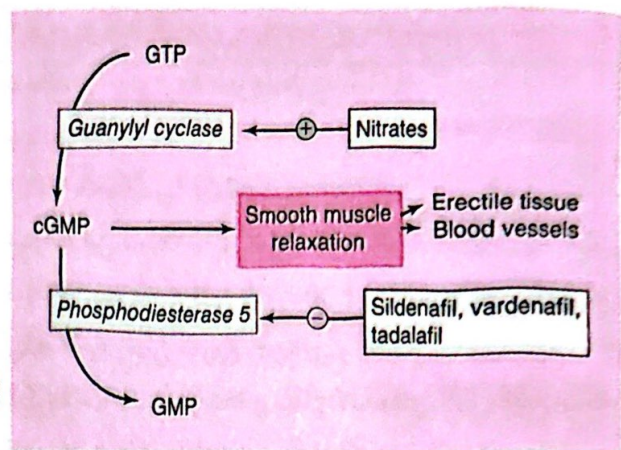
انواع متعددی از بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم برای استفاده در آنژین تأیید شده‌اند. این داروها شامل **نیفیدپین** (nifedipine) که یک **دی‌هیدروپیریدین** است و غیر دی‌هیدروپیریدین‌های متعدد دیگری مثل **دیلتiazم** و **وراپامیل** می‌باشند. با اینکه بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم ساختارهای بسیار متفاوتی دارند ولی همگی از راه خوراکی فعال هستند و اکثر آنها نیمه‌عمر ۳-۶ ساعت دارند.

### B. مکانیسم عمل

این داروها (کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع L را بلوک) می‌کنند که مهم‌ترین کانال‌های کلسیم در قلب و عضلات صاف هستند. این داروها غلظت کلسیم داخل سلولی و قدرت انقباضی عضلات را کاهش می‌دهند (شکل ۳-۱۲). (هیچ کدام از مسدودکننده‌های کانال کلسیم با انتقال عصبی و آزادسازی هورمونی وابسته به کلسیم تداخل ندارند، زیرا این فرآیندها از کانال‌های کلسیمی متفاوتی استفاده می‌کنند که با این داروها بلوک نمی‌شوند که با کانال‌های کلسیمی نوع L متفاوتند.)  
کانال‌های کلسیمی پایانه‌های عصبی دارای انواع P-، N-، و R- هستند. سلول‌های ترشحی از کانال‌های نوع L استفاده می‌کنند، اما این کانال‌ها نسبت به کانال‌های نوع L در عضلات قلبی و عضله صاف، کمتر به بلوک‌کننده‌های کلسیمی حساس هستند.

### C. اثرات و کاربرد بالینی

مسدودکننده‌های کلسیم باعث شل شدن عروق خونی و به اندازه کمتر، شل شدن رحم، برونش‌ها و روده‌ها می‌شوند (ضربان قلب و قدرت انقباضی آن با استفاده از دیلتiazم و وراپامیل کاهش



**شکل ۴-۱۲.** مکانیسم تداخل بین نیترات‌ها و داروهای مورد استفاده در اختلالات نعوظی. به علت اینکه این گروه دارویی با مکانیسم‌های جبرانی cGMP را افزایش می‌دهند، می‌توانند اثر سینرژیستی روی فشار خون داشته باشند که سبب افت فشار خون خطرناک می‌شود. گوانوزین‌تری فسفات.

**نیترات‌ها در نرسه اول بارداری لیسر اند.**

داشته) بودند. شایع‌ترین این بیماری‌ها، «بیماری روز دوشنبه» بود که ایجاد مقاومت به اثر گشادکنندگی عروقی، و تاکی‌کاردی (در طول هفته)، و از دست دادن مقاومت (در تعطیلات آخر هفته) بود که به صورت متناوب ایجاد می‌شد، و در نتیجه باعث سردرد (به علت گشادشدن عروق داخل جمجمه)، تاکی‌کاردی و سرگیجه (به علت هیپوتانسیون ارتوستاتیک) در هر دوشنبه می‌شد.

### F. استفاده از نیتریت‌ها در درمان مسمومیت با سیانید

یون سیانید به سرعت با آهن موجود در سیتوکروم اکسیداز ترکیب می‌شود و منجر به بلوک متابولیسم اکسیداتیو و مرگ سلولی می‌شود. خوشبختانه، آهن موجود در متهموگلوبین نسبت به آهن موجود در سیتوکروم اکسیداز میل ترکیبی بیشتری برای سیانید دارد. نیتریت‌ها آهن فروس در هموگلوبین را به فرم فریک تبدیل می‌کنند که منجر به ایجاد متهموگلوبین می‌شود. به این ترتیب مسمومیت با سیانید را طی یک فرآیند سه‌مرحله‌ای می‌توان درمان کرد: (۱) تماس بلافاصله با آمیل نیتریت، و به دنبال آن (۲) تزریق وریدی نیتریت سدیم که به سرعت سطوح متهموگلوبین را به درجه لازم برای پاک‌کردن سیتوکروم اکسیداز از مقادیر قابل توجهی از سیانید افزایش می‌دهد، و سپس (۳) تیوسولفات سدیم داخل وریدی تزریق می‌شود که سیانومت‌هموگلوبین ایجاد شده در مرحله ۲ را به



جدول ۱-۱۲. اثرات نیترات‌ها به تنهایی و به همراه  $\beta$  بلوکرها یا بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم در آنژین صدری<sup>۳</sup>

نیترات‌ها به تنهایی	بتابلوکرها یا بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم به تنهایی	ترکیب نیترات‌ها با $\beta$ بلوکر یا بلوک‌کننده کانال کلسیم
ضربان قلب	افزایش رفلکسی	کاهش می‌یابد
فشار شریانی	کاهش می‌یابد	کاهش می‌یابد
فشار انتهای دیاستول	کاهش می‌یابد	کاهش می‌یابد
انقباض پذیری	افزایش رفلکسی	کاهش می‌یابد
زمان خروج	کاهش رفلکسی	افزایش می‌یابد
نیاز کلی میوکارد به اکسیژن	کاهش می‌یابد	کاهش می‌یابد

اثرات ناخواسته (اثراتی که نیاز به اکسیژن را افزایش می‌دهند) با فونت ایتالیک نشان داده شده‌اند؛ اثرات سودمند اصلی با فونت پررنگ نشان داده شده‌اند.

\* هیدرالازین و برازوسین به عنوان کم‌دارکننده  $\beta$  یا  $\alpha$  با بلوک‌کننده خاصی در درمان آنژین ندارند.  
 {  
 + سندرم نزدی کروئیر (سمت اسپ دیده، توانایی برداشت  $\beta$  فون را ندارند) - خون به سمت بخش سالم در دیده می‌شود.  
 (۱) تاکی کاردی رفلکسی -  $\uparrow$  کار قلبی  
 (۲) احتباس آب و نمک -  $\leftarrow$  ادم -  $\leftarrow$  پده لود  $\uparrow$   
 درمان غیر دارویی

۲. در رابطه با عوارض جانبی که ممکن است ایجاد شود به آقای گرین می‌گویید که دوزهای متوسط نیتروگلیسیرین اغلب علایم مشخصی ایجاد می‌کنند. کدام یک از موارد زیر ممکن است با مکانیسم ذکر شده ایجاد شوند؟  
 (A) یبوست به علت کاهش فعالیت کولون  
 (B) سرگیجه به علت کاهش قدرت انقباضی قلب  
 (C) دیورز به علت افزایش فعالیت سمپاتیک  
 (D) سردرد به علت وازودیلاتاسیون منتز ✓  
 (E) افزایش فشار خون به علت تاکی کاردی رفلکسی

۳. یک سال بعد بیمار با این شکایت مراجعه می‌کند که حملات حاد به خوبی به نیتروگلیسیرین پاسخ می‌دهند ولی وی در حال حاضر حملات متعددی دارد و دارویی برای **جلوگیری** از این حملات می‌خواهد. کدام یک از موارد زیر داروی مفید جهت **پیشگیری** از آنژین کوششی است؟

- (A) آمیل نیتريت
- (B) اسمولول
- (C) ایزوسورباید دی نیترات زیرزبانی
- (D) نیتروگلیسیرین زیرزبانی
- (E) وراپامیل ✓

۴. در صورتی که  $\beta$  بلوکرها به عنوان پروفیلاکسی در این بیمار مصرف شود. محتمل‌ترین مکانیسم اثر آن در آنژین چیست؟  
 (A) مسدود کردن تاکی کاردی ناشی از ورزش ✓  
 (B) کاهش حجم پایان دیاستولی بطنی  
 (C) افزایش محصول مضاعف  
 (D) افزایش قدرت انقباضی قلب

رگ‌دار کردن مجدد (revascularization) میوکارد به وسیله پیوند بای‌پس شریان‌های کرونر (CABG) و نیز آنژیوپلاستی کرونری ترائس لومینال و از راه پوست (PTCA) در درمان آنژین شدید بسیار مهم هستند. این دو روش تنها روش‌هایی هستند که می‌توانند هم جریان خون کرونری و هم «محصول مضاعف» را در آنژین اسکلوروتیک افزایش دهند.

**سوالات**

سوالات ۱-۴. یک خانم ۵۷ ساله به پزشکان مراقبت‌های اولیه‌اش مراجعه نموده از درد قفسه سینه هنگام بالا رفتن از سربالایی در هوای سرد شکایت دارد. درد با استراحت برطرف می‌شود. وی سابقه مصرف سالانه ۴۰ بسته سیگار را دارد اما سطح لیپید پلاسما وی نرمال است. پس از ارزیابی و بحث درباره انتخاب‌های درمانی، تصمیم به درمان وی با نیتروگلیسیرین گرفته شده است.

۱. کدام یک از موارد زیر اثر مستقیم یا رفلکسی نیتروگلیسیرین است؟

- (A) کاهش ضربان قلب
- (B) کاهش ظرفیت‌پذیری وریدها
- (C) افزایش پس‌بار
- (D) افزایش قدرت قلب ✓
- (E) افزایش کشش دیاستولی فیبرهای میوکاردی

جدول خلاصه دارویی: داروهای مصرفی در آنژین صدری

زیرگروه	مکانیسم عمل	مصرف بالینی	فارماکوکینتیک	مسمومیت و تداخلات
<b>نیترات‌های کوتاه‌اثر</b>				
نیتروگلیسرین، رهاسازی نیتریک اکسید زیرزبانی (SL)	افزایش cGMP (گوانوزین مونوفسفات حلقوی) و شل شدن عضلات صاف، به خصوص در عروق	آنژین حاد پکتورس سندرم حاد کرونری	شروع اثر سریع (۱ دقیقه) طول اثر کوتاه (۱۵ دقیقه)	(تاکی‌کاردی، هیپوتانسیون اورتوستاتیک، سردرد)
<p>ایزوسورباید دی‌نیترات (SL)، مانند نیتروگلیسرین اما مختصری عملش طولانی‌تر است (۲۰-۳۰ دقیقه)</p> <p>نیترات با اثر متوسط</p>				
نیتروگلیسرین خوراکی	مانند نیتروگلیسرین زیرزبانی متابولیت فعال دی‌نیتروگلیسرین	پروفیلاکسی آنژین	شروع کند اثر طول اثر: ۲-۴ ساعت	مانند نیتروگلیسرین زیرزبانی
<p>ایزوسورباید دی‌نیترات و مونو نیترات خوراکی، همانند نیتروگلیسرین خوراکی پنتاریتیریتول و سایر نیترات‌های خوراکی: همانند نیتروگلیسرین خوراکی</p> <p>نیترا با اثر طولانی</p>				
نیتروگلیسرین ترانس‌درمال	همانند نیتروگلیسرین خوراکی	پیشگیری از آنژین	شروع اثر کند طول وجود سطوح پلاسمایی: زیرزبانی کاهش پاسخ پس از ۱۰ تا ۱۲ ساعت طول اثر: ۱۰ ساعت (تاکی‌فیلاکسی)	همانند نیتروگلیسرین زیرزبانی کاهش پاسخ پس از ۱۰ تا ۱۲ ساعت ساعت تماس با دارو معمول است.
<b>نیترات فوق کوتاه‌اثر</b>				
آمیل نیتریت	همانند نیتروگلیسرین زیرزبانی	جهت آنژین حذف شده است؛ جهت مصارف بازتولیدی	استنشاقی پودر؛ شروع اثر طی چند ثانیه. طول اثر: ۱-۵ دقیقه	همانند نیتروگلیسرین زیرزبانی
<b>بلوک‌کننده کانال‌های کلسیمی</b>				
وراپامیل	بلوک کانال‌های L شکل کلسیمی در عضلات صاف و قلب، کاهش $Ca^{2+}$ داخل سلولی	آنژین (هم آترواسکروتیک و هم وازواسپاستیک)؛ هیپرتانسیون آریتمی‌های گرهی؛ میگرن	خوراکی، وریدی طول اثر: ۶-۸ ساعت	یبوست، ادم پره‌تیبیال، گرگرفتگی، سرگیجه دوز بالاتر: سرکوب قلبی، هیپوتانسیون
نیفدیبین	بلوک‌کننده دی‌هیدروپیریدینی کانال $Ca^{2+}$ ، اثرات عروقی < قلبی	آنژین، هیپرتانسیون	خوراکی انواع کند ره‌اشونده طول اثر: ۶-۸ ساعت	همانند وراپامیل یبوست کمتر، اثرات قلبی
<p>امیلودیپین، فلودیپین، نیکاردیپین، نیزول‌دیپین: همانند نیفدیبین اما طول اثر بیشتری دارد.</p>				

نویزیدلاتور (Endothelial NOS)  
سادی عروق منقبض  
نوع به دارو کامل ایجاد می‌شود بهتر است با مدت  
دور درمانی همچنین با Drug holiday به بیمار  
تجویز شود.

جدول خلاصه دارویی: داروهای مصرفی در آنژین صدری — ادامه

زیرگروه	مکانیسم عمل	مصرف بالینی	فارماکوکینتیک	مسمومیت و تداخلات
بتابلوکرها پروپرانولول	بلوک اثرات سمپاتیک در قلب و فشارخون کاهش رهایش رنین	آنژین، هیپرتانسیون، آریتمی، میگرن، اضطراب اجرایی سخنرانی	خوراکی، وریدی طول اثر: ۶ ساعت	فصل ۱۰ را ببینید
آنتولول، متوپرولول، سایر بتابلوکرها؛ همانند پروپرانولول؛ اکثریت آنها طول اثر طولانی تر دارند.				
<b>سایر داروهای ضد آنژین</b>				
رانولازین	بلوک جریان تأخیری سدیم در میوکاردیوم، کاهش کار قلب	آنژین	خوراکی، طول اثر: ۱۲-۱۰ ساعت	طولانی شدن QT در ECG مهار CYP3A و 2D6
ایوبارادین	بلوک ضربان ساز جریان Na <sup>+</sup> (If) در گره سینوسی دهلیزی، کاهش ضربان قلب	تحت تحقیق، آنژین، نارسایی قلبی	خوراکی، روزی ۲ بار تجویز می شود	افزایش برادی کاردی
<b>داروهای مورد استفاده در اختلالات نعوظ</b>				
سیلدنافیل، تادالافیل، واردنافیل و آوانافیل	بلوک فسفو دی استراز ۵ افزایش cGMP	اختلالات نعوظی در مردان	خوراکی طول اثر: چندین ساعت	تداخل با نیترات ها و پریاپیسم
<b>B Blockers / CCB → ↓ Wall Tension + ↓ HR</b>				

	HR	Preload	Afterload	Contractility / Inotropy	Tone	Flow
Nitrates	↑	↓	↓	~	↓ / ~	↑ / ~
β Blockers	↓	↑ / ~	↑	↓	↑	~
CCBs	↓ / ~	~	↓	↓	↓	↑

مستقیم

\* نیترات کُشادکننده احتیاطی وریدی است ولی روی سینه ها هم اثر دارد  
 \* β<sub>2</sub> آگونیست ها (سالبوتامول و ای نفرین) ← با غیرفعال کردن MLCK باعث انقباض عروقی می شوند  
 مستقیم کلیم جیل بلاکرها ← مهار جیل های کلیم وابسته به ولتاژ نوع L

\* فرد باید هنگامی که بدل زیربانی را می فرود باید بنشیند (نه بایستد ← ارتستاتیک هایپوتنشن و نه بخوابد ← افزایش پیلود)  
 \* بدل زیربانی شتر و کلیمین را معمول پروپرانولول به نرساس است.

\* چهار شتر و کلیمین (رتین سده ۱ به ۱۵۵) ← برای ستان معقدی / در حالت عادی روی سینه ۲.۵ تا ۵ سانت آرام روی قلب می ریزند تا فرد سفت می شود. مثل مهار دیلتانازم  
 البته است روی آن پرسش بلاستیک نگذارند.

β Blockers } Inotrop ⊖  
 CCB

Nitrates → Chronotrop ⊕

Acute MI } نیتروکلیمین  
 با رراری } Contra-Indications

در ورزشکاران < افراد عادی > HF  $\rightarrow$  Stroke Volume  $\uparrow$   
 Preload  $\uparrow$  LVEDV

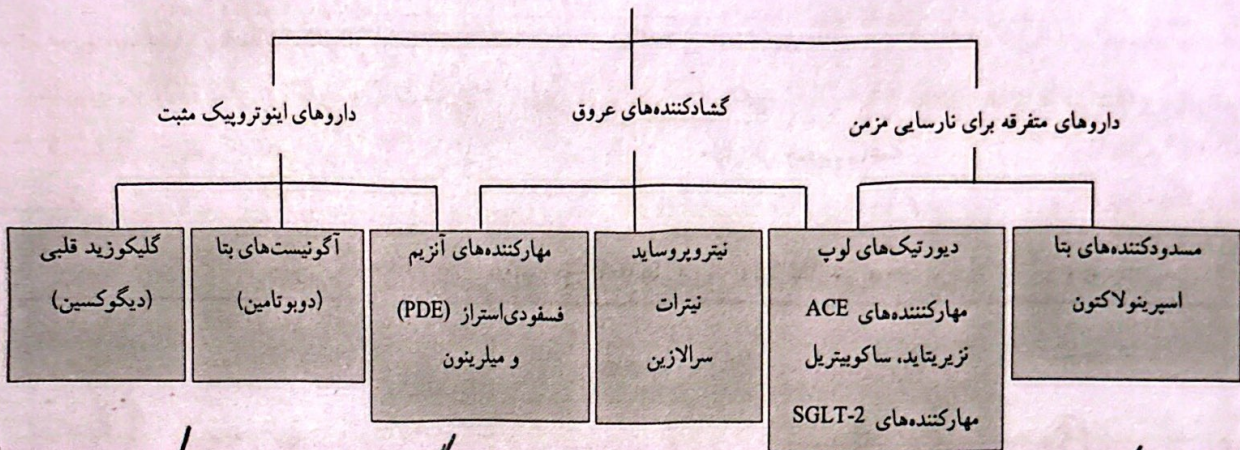
## داروهای مورد استفاده در نارسایی قلبی

قانون فرانک استارلینگ

بفرنج‌تر می‌شود. داروهای مورد استفاده در نارسایی قلبی به سه گروه اصلی تقسیم می‌شود و اهداف و عملکردهای بسیار متنوعی دارند.

نارسایی قلبی زمانی ایجاد می‌شود که برون‌ده قلبی برای نیازهای بدن کافی نباشد. نقص در انقباض پذیری قلب، با فرآیندهای جبرانی متعددی که قلب نارسا را ضعیف‌تر می‌کنند،

داروهای مورد استفاده در نارسایی قلبی



\* پس از کریه بتا، یک دیلاتر نیزاسیون رخ می‌دهد که در عملیات قلبی با برون‌ده در درجه SA و AV با برون‌ده طبع ایجاد می‌شود.  
 \* در نارسایی قلبی با افزایش پره لود، SV افزایش زیادی ندارد که باعث می‌شود خون باند و اصطقان ریوی به همراه علائم سرد

در گروهی دیگر نقص اولیه سفت‌شدن بطن‌ها است که مانع از پرشدن کافی آنها حین دیاستول می‌شود. کسر تخلیه در این افراد ممکن است کاهش یابد اما کسر خروجی (EF) ممکن است طبیعی باشد با اینکه حجم ضربه‌ای کاهش یافته (نارسایی دیاستولی) و نارسایی آن ممکن است ترکیبی از اختلال عملکرد سیستولیک و دیاستولیک باشد. به این نوع نارسایی، **نارسایی با کسر خروجی حفظ شده [HFpEF]** می‌گویند.

شدت نارسایی قلب به طور سنتی بر اساس طبقه بندی انجمن قلب نیویورک (NYHA) مشخص می‌شود که بیمار در مرحله یک نارسایی علائم را فقط با ورزش شدید نشان می‌دهند و بیماران در مرحله ۲ و ۳ نارسایی علائم را در ورزش متوسط (مرحله ۲) و ورزش شدید (مرحله ۳) نشان می‌دهند و در مرحله ۴ نارسایی، علائم شدید حتی در حین استراحت مشاهده می‌شود. روند طبیعی نارسایی قلبی با افت آهسته عملکرد قلب

### پاتوفیزیولوژی

نارسایی قلبی یک وضعیت بسیار خطرناک قلبی است که با مرگ و میر بالایی همراهی دارد. نقص فیزیولوژیک اساسی در نارسایی قلبی، **کاهش برون‌ده قلب** نسبت به نیاز بدن است و تظاهرات اصلی آن تنگی نفس و خستگی است. علت نارسایی قلبی هنوز کاملاً درک نشده است. در بعضی از موارد، می‌توان این امر را به سادگی به از بین رفتن میوکارد کارآمد (مثل آنچه در انفارکتوس میوکارد اتفاق می‌افتد) نسبت داد. نارسایی قلبی اغلب با فشارخون مزمن، بیماری درپچه‌ای، بیماری عروق کرونر و انواع مختلفی از کاردیومیوپاتی‌ها همراه است. بیش از یک سوم موارد نارسایی قلبی، نقص اولیه کاهش توان انقباضی قلب و کاهش در کسر خروجی (EF) حین سیستول، **نارسایی قلبی با کاهش کسر خروجی [HFrEF]**، است (نارسایی سیستولیک).

## واژه‌های مفید

طول فیبرهای بطنی در انتهای دیاستول؛ یک عامل تعیین‌کننده قدرت انقباض بعدی و نیاز به اکسیژن	طول پایان دیاستولی فیبر
وضعیتی که در آن برون‌ده قلب برای نیازهای بدن کافی نیست. نارسایی با برون‌ده پایین ممکن است به علت کاهش حجم ضربه‌ای (نارسایی سیستولی، HF <sub>r</sub> EF) یا پرشدگی کاهش یافته (نارسایی دیاستولی، HF <sub>p</sub> EF) باشد.	نارسایی قلبی
مهارکننده فسفودی‌استراز؛ دارویی که یک یا تعداد بیشتری آنزیم را که cAMP (و سایر نوکلئوتیدهای حلقوی) را تجزیه می‌کنند، مهار می‌کند. مثال: غلظت بالای تتوفیلین، میلرینون	مهارکننده PDE
یک ضربه غیرطبیعی برخاسته از سلولی پایین‌تر از گره AV - اغلب از فیبر پورکنز؛ گاهی اوقات از فیبر بطنی	ضربان‌های زودرس بطنی
مولکول انتقال‌دهنده در غشا سلول‌های تمام مهره‌داران؛ مسؤول ثابت نگه داشتن غلظت کم سدیم داخل سلولی و غلظت زیاد پتاسیم خارج سلولی؛ این پمپ از ATP مصرف می‌کند تا این یون‌ها را برخلاف گرادیان غلظتی جابجا نماید.	پمپ سدیم (Na /K ATPase)
مولکول انتقال‌دهنده در غشا تعداد زیادی از سلول‌ها که یک اتم کلسیم را برخلاف شیب غلظت به خارج از سلول پمپ می‌کند و در مقابل یک یون سدیم را در جهت شیب غلظت وارد سلول می‌نماید.	تبادل‌کننده (exchanger) سدیم - کلسیم
شکلی که برون‌ده قلبی و حجم ضربه‌ای را به فشار پرشدگی یا طول پایان دیاستولی فیبر ارتباط می‌دهد؛ به عنوان منحنی فرانک استارلینگ (Frank-Starling) هم شناخته می‌شود.	منحنی عملکرد بطنی
آریتمی که کاملاً یا تا حد زیادی از ضربان‌هایی منشأ گرفته از پایین گره AV تشکیل شده است.	تاکی‌کاردی بطنی

\* ریسمان ریوی حاصل انقباض قلبی است. \* منشا رضون بالا به طور مزمن باعث نارسایی قلبی می‌شود

منجر به ادم و احتقان ریوی می‌شود که در افزایش طول پایان دیاستولی فیبرها نقش دارد. کاردیومگالی (بزرگ شدن قلب) که یک پاسخ جبرانی آهسته‌تر است و حداقل تا حدودی به واسطه تحریک سمپاتیک و آنژیوتانسین II رخ می‌دهد. اگرچه این مکانیسم‌های جبرانی می‌توانند موقتاً برون‌ده قلبی را افزایش دهند، باعث افزایش کار قلب هم می‌شوند (نقطه C در شکل ۱-۱۳)، که این کار افزایش یافته منجر به کاهش بیشتر عملکرد قلب در طول مدت می‌شود. آپوپتوز پاسخی پایانی است که رخ می‌دهد و منجر به کاهش تعداد میوسیت‌های کارآمد و جایگزینی آنها به وسیله بافت همبند می‌گردد. شواهد مطرح‌کننده این موضوع است که کاته‌کولامین‌ها، آنژیوتانسین II و آلدوسترون نقش مستقیمی در این تغییرات پاتوفیزیولوژیک ایفا می‌کنند.

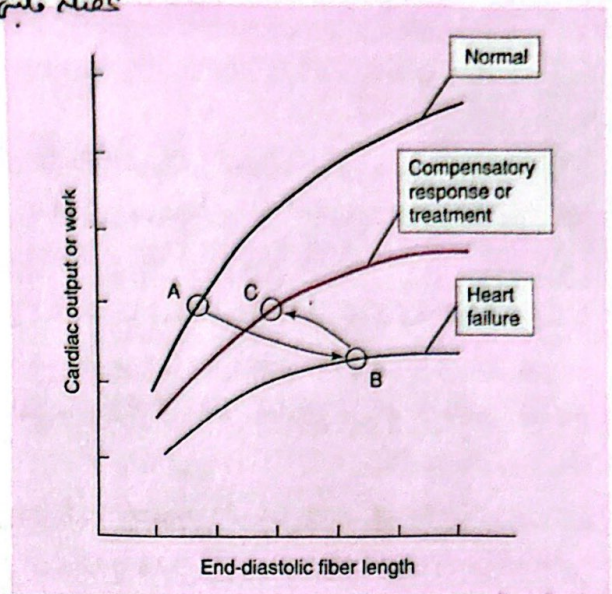
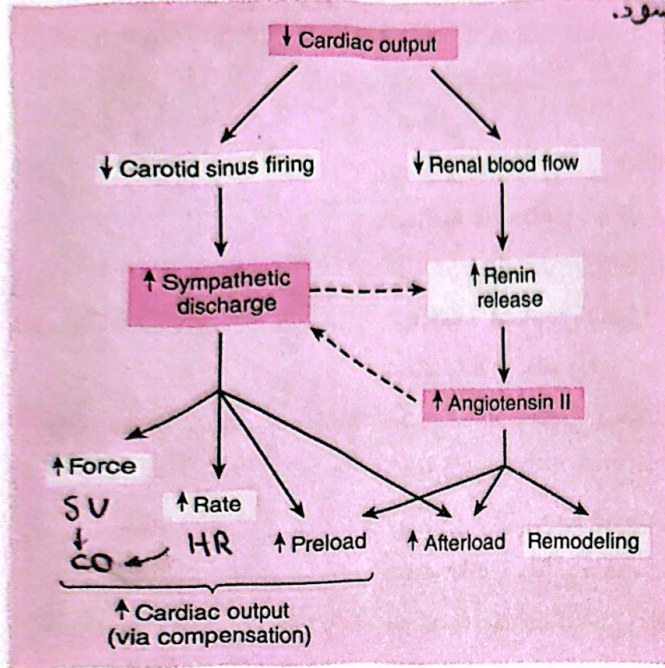
## استراتژی‌های درمانی

درمان دارویی نارسایی قلبی شامل حذف کردن آب و نمک احتباس شده به وسیله دیورتیک‌ها؛ کاهش پس‌بار و احتباس آب

همراه با حملات حاد نارسایی قلب که اغلب با ادم ریه یا ادم محیطی یا هر دو همراه هستند (احتقان) (CHF) مشخص می‌شود. کاهش برون‌ده قلبی به بهترین نحو به وسیله منحنی عملکرد بطنی (منحنی فرانک - استارلینگ؛ شکل ۱-۱۳) نشان داده می‌شود. تغییرات منحنی عملکرد بطنی تعدادی از پاسخ‌های جبرانی بدن را منعکس می‌کنند و می‌توان از آنها برای نشان دادن پاسخ به داروها نیز استفاده کرد. همان‌طور که خروج بطنی در HF<sub>r</sub>EF کم می‌شود، طول پایان دیاستولی فیبرها افزایش می‌یابد که این امر به صورت جابه‌جایی از نقطه A به نقطه B در شکل ۱-۱۳ نشان داده شده است. جراحی در نقطه B اصولاً تأثیری کمتری از جراحی در هنگامی دارد که طول فیبرها کوتاه‌تر است، که علت آن افزایش مصرف اکسیژن میوکارد به دنبال افزایش کشش فیبر است (شکل ۱-۱۲ را ببینید).

پاسخ‌های هومئوستاتیک بدن به کاهش برون‌ده قلبی بسیار اهمیت دارند و عمدتاً با واسطه سیستم عصبی سمپاتیک و سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون، رخ می‌دهند. این پاسخ‌ها در شکل ۲-۱۳ خلاصه شده‌اند. افزایش حجم خون

در اوم و طولانی آن باعث افزایش آنه سن اکسیژن و آسبب نم عضله قلبی می شود.



شکل ۱-۱۳. منحنی‌های عملکرد بطنی (Frank-Starling). محور افقی می‌تواند مقیاسی از طول فیبر پیش‌بار، فشار پرشدگی، فشار گوه‌ای مویرگ ریوی یا سایر موارد باشد. محور عمودی مقیاسی از حجم ضربه‌ای (عملکرد مفید بیرونی قلب)، برون‌ده قلبی یا سایر موارد باشد. در نارسایی قلبی، برون‌ده قلبی در تمام طول‌های فیبر کاهش می‌یابد، و قلب به علت کاهش کسر تخلیه‌ای یا افزایش فشار پرشدگی (یا هر دو) بزرگ می‌شود. در نتیجه قلب از نقطه A به نقطه B جابه‌جا می‌شود. فعالیت جبرانی سمپاتیک یا درمان مؤثر، به قلب اجازه می‌دهد تا خون بیشتری را تخلیه کند و قلب به نقطه C در وسط منحنی جابه‌جا می‌شود.

\* HR هرچه بیشتر سرد زمان پرسرین بطن کمتر می‌شود و ریاستول گامی ندارد رباعی کاهش SV می‌شود.

و نمک به وسیله مهارکننده‌های ACE؛ کاهش تحریک بیش از حد سمپاتیک به وسیله  $\beta$  بلوکرها؛ کاهش پیش‌بار یا پس‌بار به وسیله وازودیلاتورها؛ و در نارسایی سیستولیک، تقویت مستقیم انقباض‌پذیری کاهش یافته قلب با داروهای اینوتروپ مثبت مثل گلیکوزیدهای دیژیتال، می‌باشد. شواهد قابل توجهی مبنی بر اینکه آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین، تعدادی از بلوک‌کننده‌های گیرنده آدرنرژیک  $\beta$  و آنتاگونیست‌های آلدوسترون (اسپرینولاکتون [spironolactone] و اپلرنون [eplerenone]) هم در طولانی‌مدت اثرات سودمند دارند، وجود دارد. این دسته‌ها و اهداف دارویی در جدول ۱-۱۳ اشاره شده است. استفاده از دیورتیک‌ها در فصل ۱۵ بحث شده است.

شکل ۲-۱۳. پاسخ‌های جبرانی که در نارسایی قلبی ایجاد می‌شوند. این پاسخ‌ها در پیشرفت بیماری نقش مهمی ایفا می‌کنند. فلش‌های نقطه‌چین نشان‌دهنده واکنش‌های بین سیستم‌های سمپاتیک و رنین - آنژیوتانسین است. افزایش ضربان و قدرت انقباض قلب پاسخ‌های قلبی می‌باشند. افزایش پیش‌بار و پس‌بار پاسخ‌های عروقی و کلیوی می‌باشند.

\* نارسایی بطنی نتولیک قلب به راورهای اینوتروپ مثبت (معوی قلب) یا مخ‌می‌دهد. (ACE، H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

در حال حاضر، شواهد بالینی مطرح‌کننده این است که نارسایی حاد قلبی باید با یک دیورتیک قوس‌هنگام درمان شود؛ در صورتی که نارسایی خیلی شدید باشد باید از یک عامل اینوتروپ مثبت سریع اثر مانند آگونیست  $\beta$  یا مهارکننده فسفودی‌استراز و یک وازودیلاتور هم برای بهبود فشار پرشدگی و فشارخون، استفاده نمود. بهترین درمان برای نارسایی مزمن، دیورتیک‌ها (اغلب یک عامل قوس‌هنگام به علاوه اسپرینولاکتون) به علاوه یک مهارکننده ACE و در صورت تحمل، یک  $\beta$  بلوکر است. نسیریتید (Nesiritide) یک شکل نو ترکیب پپید ناتریورتیک مغزی (BNP) است که خواص وازودیلاتوری و دیورتیکی دارد و در درمان نارسایی حاد بسیار رایج شده است یک ترکیب دارویی جدید ساکوبیتریل / والزارتان، ترکیبی است که عملکرد افزایش یافته BNP آندروژن را به همراه مسدودکنندگی گیرنده آنژیوتانسین ناشی از والزارتان با هم دارد (ادامه را ببینید).

جدول ۱-۱۳. اهداف دارویی و مکانیسم آنها در نارسایی قلبی

کاربرد در نارسایی قلبی	مکانیسم	نمونه دارویی	رده دارویی یا اهداف دارویی
نارسایی حاد و مزمن	کاهش پیش‌بار و پس‌بار	فورزماید، اسپرینولاکتون و سایر دیورتیک‌ها و مهارکننده‌های SGLT2	مهار حاملین سدیم کلیوی
نارسایی مزمن	کاهش پیش‌بار و پس‌بار و کاهش رم‌دلینگ، سایر	کاپتوبریل و سایر داروها	مهارکننده ACE
نارسایی مزمن	کاهش پیش‌بار و پس‌بار و کاهش رم‌دلینگ، سایر	لوزارتان و سایر داروها	مسدود کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین
نارسایی مزمن	کاهش پس‌بار، کاهش رم‌دلینگ و سایر	دیگوکسین	آنتاگونیست $\beta$ آدرنوسپتور
نارسایی مزمن	افزایش کلسیم، افزایش انقباض قلبی	دیگوکسین	مهار پمپ $Na^+/K^+$
نارسایی حاد	افزایش Ca، افزایش قدرت انقباض قلب	دوبامین و دوبوتامین	آگونیست $\beta$ آدرنوسپتور
نارسایی حاد	کاهش پیش‌بار و پس‌بار	نیتروپروساید	گشادکننده‌های عروقی (وازدیلاتور)
نارسایی حاد	انبساط عروقی، افزایش قدرت انقباض قلب	میلرینون	مهارکننده‌های فسفودی‌استراز
نارسایی حاد	انبساط عروقی کاهش پیش‌بار و پس‌بار تا حدودی اثرات دیورتیکی دارد	نزیترتاید	پپتید ناتریورتیک
نارسایی مزمن	ترکیب BNP افزایش یافته + ARB	ساکوبیتریل / والزارتان	آتراسین $BNP, ANP$ ← مهارکننده برای لنین رینین / مهارکننده نپریلیزین $ARB+$

در نارسایی حاد X  
در نارسایی مزمن  
نارسایی مزمن و حاد  
نارسایی مزمن و حاد  
نارسایی مزمن و حاد  
نارسایی مزمن و حاد

داروهای که بقیه بیماران را افزایش می‌دهد: (۱) ACE-i (۲)  $\beta$  Blocker (۳) اسپرینولاکتون  
ترشح کلیوی (حدود ۶۰٪) و متابولیسم کبدی (۴۰٪) است.

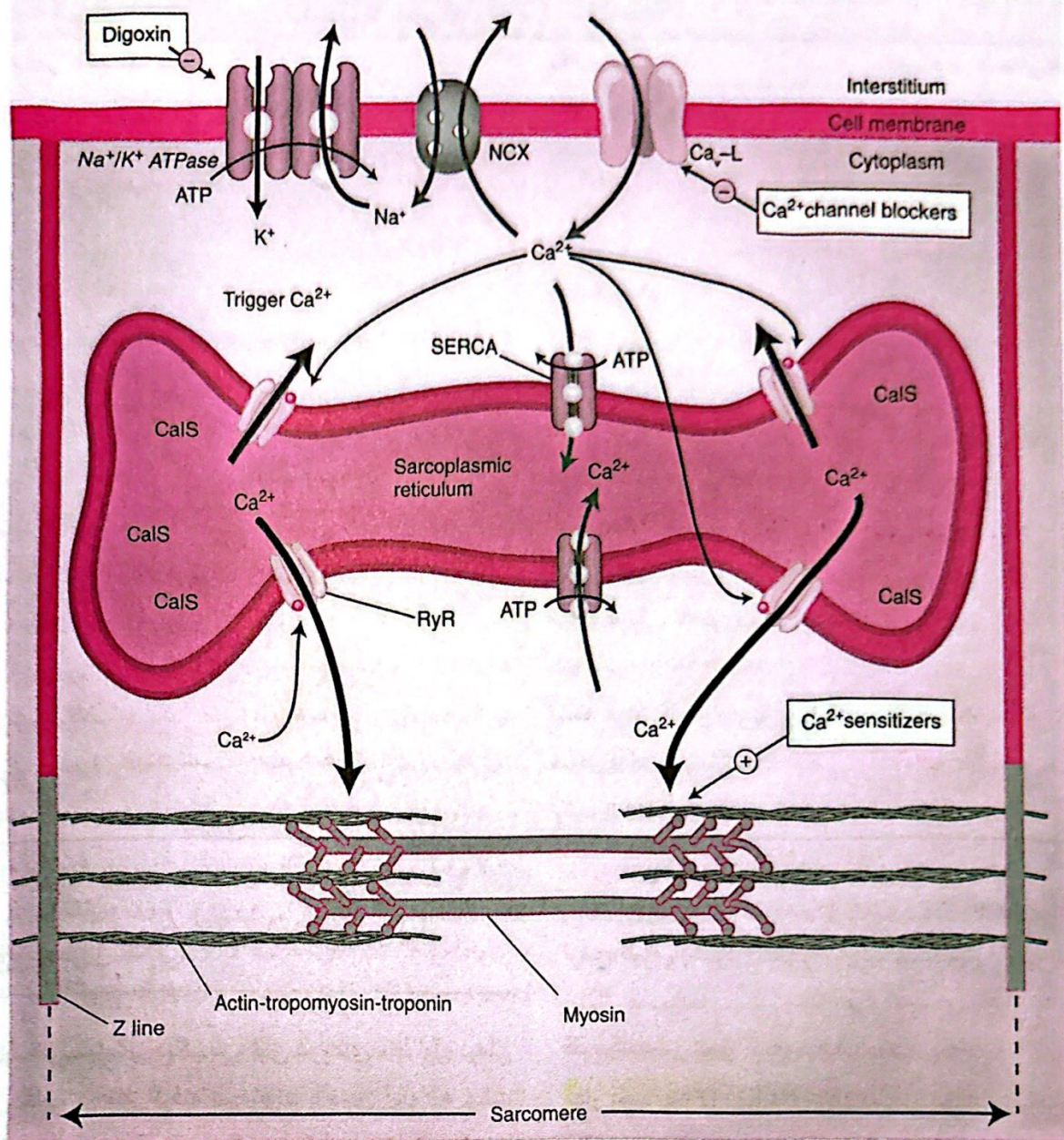
داروی مناسب ← اینوتروپ مثبت / کرونوتروپ منفی  
(مثل ناری ریگولین)

**B. مکانیسم عمل** ← مهارکننده پمپ  
مهار پمپ  $Na-K-ATPase$  غشاء سلولی توسط دیژیتالها به خوبی مستند است و به عنوان مکانیسم عمل بیوشیمیایی اولیه دیژیتال، در نظر گرفته می‌شود (شکل ۳-۱۳). مهار پمپ  $Na^+-K^+-ATPase$  منجر به افزایش اندک سدیم داخل سلولی می‌شود. افزایش سدیم، نیروی محرکه برای تبادل سدیم و کلسیم (به وسیله تبادل‌کننده  $NCX$ ) را تغییر می‌دهد و در نتیجه کلسیم کمتری از سلول خارج می‌شود. کلسیم افزایش یافته داخل سلولی در رتیکولوم سارکوپلاسمیک ذخیره می‌شود و به دنبال رهاشدن، قدرت انقباضی را افزایش می‌دهد. مکانیسم‌های عمل دیگری هم برای دیژیتال مطرح شده‌اند ولی احتمالاً آنها به اهمیت مهار  $ATPase$  نیستند. عواقب مهار  $Na-K-ATPase$  هم در عملکرد مکانیکی و هم در عملکرد الکتریکی قلب قابل مشاهده است؛ دیژیتال خروجی سیستم اتونوم را نیز تغییر می‌دهد و این عمل روی توانایی‌های الکتریکی قلب اثراتی دارد.

گلیکوزیدهای دیژیتال دیگر به عنوان داروهای خط اول درمان نارسایی قلبی در نظر گرفته نمی‌شوند. با وجود این، به علت اینکه این داروها در قسمت دیگری از کتاب بحث نشده‌اند، ما بحث خود را با این گروه آغاز می‌کنیم.  
**کلسیم‌ها  $SER$**  ← رهاشدن ذخایر کلسیم را در لرز  
**A. نمونه‌های اصلی و فارماکوکینتیک کلسیم درون سلول**  
همه گلیکوزیدهای قلبی شامل یک هسته استروئید و یک حلقه لاکتون هستند؛ اکثر آنها یک یا دو ریشه قندی هم دارند. گلیکوزیدهای قلبی اغلب «دیژیتالها» نامیده می‌شوند زیرا تعداد زیادی از آنها از گیاه دیژیتالیس (گل انگشتانه) به دست می‌آیند. **دیگوکسین (Digoxin)** نمونه اصلی این داروها و تنها دارویی است که به طور رایج در ایالات متحده استفاده می‌شود. یک مولکول بسیار مشابه، دیژیتوکسین (Digitoxin)، که از همان گل انگشتانه به دست می‌آید دیگر در ایالات متحده در دسترس نیست. دیگوکسین فراهمی‌زیستی خوراکی ۶۰ تا ۷۵٪ دارد، و نیمه‌عمری حدود ۳۶ تا ۴۰ ساعت دارد. حذف دارو به صورت

1- fox glove

HR CO



**شکل ۳-۱۳.** شکل شماتیک سارکومر قلبی همراه با اجزای سلولی شرکت‌کننده در جفت‌شدن تحریکی - انقباضی. شامل عوامل درگیر در تحریک و انقباض و محل‌های عمل بعضی داروها. عوامل درگیر در جفت‌شدن تحریک - انقباض شامل  $Na^+/K^+$  ATPase؛ مبادله‌کننده  $Na^+/Ca^{2+}$ ؛ کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ ( $Ca_v-L$ )؛ ناقل کلسیم (SERCA) در جدار رتیкулوم سارکوپلاسمیک (SR)؛ کانال رهاساز کلسیم در SR، RyR (گیرنده ریانودین)؛ و محل تداخل کلسیم با سیستم تروپونین - تروپومیوزین می‌باشند. کلسی‌کلسترین (CalS) یک پروتئین متصل‌شونده به کلسیم در SR است. ورود کلسیم از طریق کانال‌ها کلسیمی نوع L نقش تحریک‌کنندگی کلسیم را تحریک می‌کند. کلسیم ترشح شده از شبکه سارکوپلاسمی نقش فعال‌کنندگی آغاز بر همکنش اکشن و میوزین را کلید می‌زند.

**\* دیلوئسین یا رامپاتر میبنگ عمل می‌کند (↓HR) ← پلی‌دیگلیسرول سیئون‌ها = تاکمی آرمی‌ها اثر بر گره SA**

**C. اثرات قلبی**

جبرانی سمپاتیکی و کلیوی (که قبلاً شرح داده شد) می‌شوند. کاهش تون سمپاتیکی خصوصاً سودمند است: کاهش ضربان قلب، پیش‌بار و پس‌بار به قلب اجازه می‌دهند که با کارایی بیشتری عمل کند (در صورتی که منحنی عملکرد به حدود طبیعی نزدیک شود نقطه C در شکل ۱-۱۳ به نقطه A نزدیک می‌شود).

**۱. اثرات مکانیکی -** افزایش انقباض‌پذیری ایجاد شده توسط دیژیتال منجر به افزایش خروج بطنی، کاهش اندازه پایان دیاستولی و پایان سیستولی، افزایش برون‌ده قلب، و افزایش خونرسانی کلیه می‌شود. این اثرات سودمند باعث کاهش پاسخ

جدول ۲-۱۳. اعمال عمده گلیکوزیدهای قلبی بر کارکرد الکتریکی قلب.

متغیر	عضله دهلیزی	گره AV	سیستم پورکنژ، بطن‌ها
دوره تحریک‌ناپذیری مؤثر	↓ (PANS)	↑ (PANS)	↓ (مستقیم)
سرعت هدایتی	↑ (PANS)	↓ (PANS)	ناچیز
خودکاری (اتوماتیسیته)	↑ (مستقیم)	↑ (مستقیم)	↑ (مستقیم)
الکتروکاردیوگرام قبل از آریتمی	ناچیز	↑ فاصله PR	↓ فاصله QT؛ معکوس شدن موج T؛ افتادگی قطعه ST (دپرنش)
آریتمی‌ها	تاکی‌کاردی دهلیزی، فیبریلاسیون	تاکی‌کاردی گرهی AV، بلوک گره AV	ضربان‌های زودرس (نابالغ) بطنی، بای‌ژمینی، تاکی‌کاردی بطنی، فیبریلاسیون بطنی

PANS: اعمال مقلد پاراسمپاتیکی؛ مستقیم = اثرات مستقیم بر غشا / **از نیا سیرن ها** ← HF, Atrial Flutter, VT

**(Atrial fibrillation)**

**ریتم ناسین (نیر انریا سیرن ها) ← بلاک قلبی، هایپر تروپی با این تپش رنج، سابقه مری AF**

بطنی (PVBs) شناخته می‌شود. وقتی PVBsها با ضربان طبیعی طی یک الگوی ۱ به ۱ جفت می‌شوند، ریتم ایجاد شده، بای‌ژمینی یا دوگانه (Bigeminy) نامیده می‌شود (شکل ۴-۱۳).  
**داروی Glycerin Glycerol (سین بلین) با اثرات شبه آدرنرژیک و رنج نامعین، فدرابم هم‌سرمیت ریلو سین مساس مری لندن**

**۲. اثرات الکتریکی -** اثرات الکتریکی شامل پاسخ‌های زود هنگام مقلدهای پاراسمپاتیکی قلبی و پاسخ‌های بعدی ایجادکننده آریتمی است. این اثرات در جدول ۲-۱۳ خلاصه شده‌اند.

**D. کاربردهای بالینی**

**۱. نارسایی احتقانی قلب -** دیژیتال داروی اینوتروپ مثبتی است که به طور سنتی در درمان نارسایی مزمن قلب استفاده می‌شود. با این حال بررسی‌های دقیق بالینی نشان داده‌اند که در حالی که دیژیتال وضعیت عملکرد قلب را بهتر می‌کند (علایم را کاهش می‌دهد) ولی طول عمر را افزایش نمی‌دهد. داروهای دیگر (دیورتیک‌ها، مهارکننده‌های ACE، وازودیلاتورها) تأثیر مساوی و سمیت کمتر دارند و بعضی از این درمان‌های جایگزین طول عمر را هم افزایش می‌دهند (بحث بعدی را ببینید). به علت اینکه نیمه عمر گلیکوزیدهای قلبی طولانی است، داروها به طور چشمگیری در بدن تجمع پیدا می‌کنند و دوز دارو باید با دقت تعیین و تحت نظر گرفته شود.

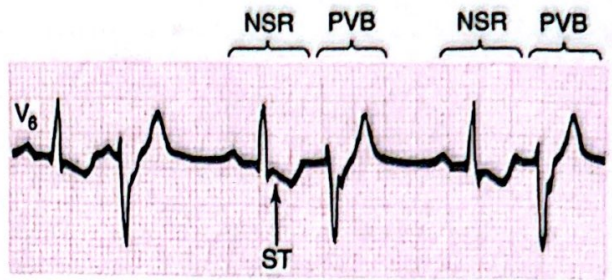
**a. پاسخ‌های زود هنگام -** افزایش فاصله PR ناشی از کاهش سرعت انتقال دهلیزی بطنی، و پهن شدن موج و صاف شدن T از اثرات شایع در الکتروکاردیوگرام (ECG) هستند. اثرات ایجاد شده روی گره AV و دهلیز عمدتاً منشأ پاراسمپاتیکی دارند (که از طریق عصب واگ تنظیم می‌شوند) و می‌توانند نسبتاً با آتروپین مهار شوند. افزایش زمان تحریک‌ناپذیری گره دهلیزی - بطنی خصوصاً هنگامی که فلوتر یا فیبریلاسیون دهلیزی وجود دارد، اهمیت دارد، زیرا در این آریتمی‌ها، تحریک‌ناپذیری گره AV ضربان بطن را تعیین می‌کند. اثر دیژیتال‌ها آهسته کردن ضربان بطنی است. کوتاه شد قطعه QT، معکوس شدن T و افتادگی قطعه ST ممکن است بعداً ایجاد شوند.

**۲. فیبریلاسیون دهلیزی -** در فیبریلاسیون یا فلوتر دهلیزی کاهش سرعت انتقال، یا افزایش دوره تحریک‌پذیری گره دهلیزی بطنی مورد نظر است تا به این ترتیب ضربان بطنی در محدوده سازگار با پرشدگی و خروج سودمند، کنترل شود. عملکرد مشابه پاراسمپاتیکی دیژیتال‌ها اغلب این خواسته درمانی را برآورده می‌کند، اگرچه ممکن است دوزهای بالای دارو مورد نیاز باشد. داروهای جایگزین برای کنترل ضربان شامل  $\beta$  بلوکرها

**b. پاسخ‌های سمی -** افزایش اتوماتیسیته (خودکاری)، ناشی از افزایش بیش از حد داخل سلولی کلسیم، مهم‌ترین تظاهر سمیت است. افزایش بیش از حد کلسیم داخل سلولی منجر به «دپلاریزاسیون بعدی تأخیری (DADs)» می‌شود که توسط فرآیند ورود  $Na^+$  و خروج  $Ca^{2+}$  تحریک می‌شود و می‌تواند در هر قسمتی از قلب اکستراسیستول، تاکی‌کاردی یا فیبریلاسیون ایجاد کند. در بطن‌ها، اکستراسیستول به صورت ضربان زودرس

خطای بینایی هم اتفاق بیفتد. بروز آریتمی شایع و در عین حال خطرناک است. مسمومیت مزمن، گسترش اثرات درمانی دارو است و به حالت تجمع بیش از حد کلسیم داخل سلول‌های قلبی ایجاد می‌شود. این تجمع بیش از حد به اتوماتیسیته‌های غیرطبیعی و آریتمی‌هایی که در جدول ۲-۱۳ ذکر شده‌اند، دامن می‌زند.

مسمومیت شدید و حاد به دنبال مصرف بیش از حد اتفاقی یا به قصد خودکشی به دپرسیون قلبی منجر می‌شود که بیشتر به ایست قلبی می‌انجامد تا تاکی‌کاردی یا فیبریلاسیون.



شکل ۴-۱۳. ثبت ECG که Bigeminy القاء شده توسط دیگوکسین را نشان می‌دهد. مجموعه‌هایی که با NSR مشخص شده‌اند ضربان‌های ریتم طبیعی سینوسی هستند؛ یک T معکوس و یک افتادگی قطعه ST وجود دارد. مجموعه‌هایی که با PVB مشخص شده‌اند ضربان‌های زودرس بطنی هستند.

استروئیدی (عقول در صبر) ← با عزا خورده شود  
دیورسین ← چون استروئید است از بدن دیر پاک می‌شود

و بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم هستند ولی این داروها اثر اینوتروپیک منفی دارند.

↓ اگر همراه با سورتول و کلسیم اسن، کلسیمول مصرف شود  
E. تداخلات (ملین‌ها) اثر آن‌ها کم‌تر می‌شود.

کینیدین (Quinidine)، به طور کاملاً مستند، باعث کاهش کلیرانس دیگوکسین می‌شود و در صورتی که دوز دیگوکسین تنظیم نشود، مصرف همزمان کینیدین می‌تواند سطح سرمی دیگوکسین را افزایش دهد. نشان داده شده است که داروهای متعدد دیگری (آمیودارون، وراپامیل و سایر داروها) هم همین اثر را دارند ولی تداخل با این داروها از لحاظ بالینی اهمیت ندارد. عوارض دیژیتال‌ها، به خصوص آریتمی‌ساز بودن آنها، به وسیله هیپوکالمی، هیپومنیزیمی و هیپرکلسمی افزایش می‌یابد. هایپوکالمی اثر دوگانه آریتمی‌زائی دارد، اینکه سبب افزایش اتصال دیگوکسین به  $Na^+/K^+/ATPase$  شده و اینکه اتوماتیسیته قلب را به طور مستقیم افزایش می‌دهد. دیورتیک‌های قوس هنله و تیازیدها که اغلب در درمان نارسایی قلبی استفاده می‌شوند، می‌توانند پتاسیم سرم را به طور چشمگیری کاهش دهند و در نتیجه باعث مسمومیت با دیژیتال‌ها شوند. استفراغ ناشی از دیژیتال‌ها، ذخایر سرمی منیزیم را کم می‌کند و به طور مشابهی باعث تسهیل مسمومیت می‌شود. این تداخلات یونی در درمان مسمومیت با دیژیتال اهمیت دارند (بحث بعدی را ببینید).

(در رسم چه ها راده شود)  
F. مسمومیت با دیژیتال ← Drug Holiday نیاز است.

نشانه‌های اصلی مسمومیت با دیژیتال شامل آریتمی، تهوع، استفراغ و اسهال است. به ندرت ممکن است گیجی، توهم و

**مهارت‌یابی: محاسبه دوز نگهدارنده (فصل ۳ را مشاهده نمایید)**

دیگوکسین پنفره درمانی باریکی دارد و دوز آن باید به دقت کنترل شود. فراقل غلظت مؤثر دارو هر دو  $ng/mL$  است. هر دو ۶۰٪ آن از طریق ادرار دفع می‌شود و بقیه در کبد متابولیزه می‌شود. کلیرانس نرمال دیگوکسین  $7L/h/70kg$  است؛ هم توزیع آن  $500L/h.kg$  و فراهم‌زیستی آن ۷۰٪ است. اگر کارکرد کلیه بیمار ۷۰ کیلوگرمی شما تنها ۱۳۰٪ فرد طبیعی باشد، چه دوز نگهدارنده روزانه از راه فوراکمی باید استفاده شود تا به غلظت پلاسمایی بدون فطر  $ng/mL$  بر سر؟ پاسخ در انتهای فصل آمده است.

درمان مسمومیت با دیژیتال شامل مراحل متعددی به شرح زیر است: (هایپرکالمی) ← حساس به دارو)

- اصلاح کمبود پتاسیم یا منیزیم - اصلاح کمبود پتاسیم (به عنوان مثال ناشی از مصرف دیورتیک‌ها) در مسمومیت مزمن با دیژیتال سودمند است. سمیت خفیف اغلب با حذف کردن یک یا دو دوز دیژیتال و مکمل تزریقی یا خوراکی پتاسیم درمان می‌شود. مسمومیت شدید حاد (مانند مصرف بیش از حد دارو به قصد خودکشی) معمولاً باعث هایپرکالمی می‌شود و نباید با مکمل‌های پتاسیم درمان شود. \* هایپرکالمی ← افزایش ریسک DAD را برمی‌دارد.
- داروهای ضد آریتمی - داروهای ضد آریتمی اگر که افزایش اتوماتیسیته چشمگیر باشد و به طبیعی کردن سطوح پتاسیم پاسخ ندهد، سودمند خواهند بود. داروهای که قدرت انقباضی قلب را به طور جدی مختل نمی‌کنند (به عنوان مثال لیدوکائین یا فنی‌توئین) ترجیح داده می‌شوند ولی مصرف داروهای مثل پروپرانولول هم موفقیت‌آمیز بوده است. مصرف دوز بیش از حد مجاز دیژیتال، در موارد شدید

کربنیک CTZ، اختلال بینایی (هاله‌های زرد)، اثر بر عضلات میان‌تکلی (عوارض گوارشی)

**B. آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین**

نشان داده شده است که این داروها باعث کاهش ناتوانی و مرگ و میر در نارسایی قلبی مزمن می‌شوند. آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین اگرچه اثرات مستقیم اینوتروپی مثبت ندارند، ترشح آلدوسترون، احتباس آب و نمک و مقاومت عروقی را کاهش می‌دهند. (فصل ۱۱ را ببینید) امروزه این داروها در کنار دیورتیک‌ها به عنوان داروهای خط اول درمان نارسایی مزمن قلب در نظر گرفته می‌شوند. به نظر می‌رسد بلوک‌کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین II (ARBs)، به عنوان مثال **لوسارتان**، فواید مشابه مهارکننده‌های ACE (به عنوان مثال **کاپتوپریل**) داشته باشند؛ اگرچه که تجربیات با داروی ARBs به گستردگی تجربیات با مهارکننده‌های ACE نیست.

**C. آگونیست‌های گیرنده آدرنژیک  $\beta_1$** 

**دوبوتامین** و **دوپامین** اغلب در درمان نارسایی حاد که در آن عملکرد سیستولیک به طور واضحی کم شده است، سودمند هستند (فصل ۹ را ببینید) با این حال این داروها به علت ایجاد مقاومت و فقدان تأثیر از راه خوراکی و اثرات چشمگیر ایجادکننده آریتمی، برای نارسایی مزمن مناسب نیستند.

کاربردی در بیمارانی که علائم نارسایی قلبی دارند. اثرات القابلاتری را می‌توانند هم‌دارد.

**D. آنتاگونیست‌های گیرنده‌های آدرنژیک  $\beta$** 

مطالعات طولانی‌مدت نشان داده‌اند که  $\beta$  بلوکرهای متعددی (کارودیلول، لابتالول، متوپرولول، فصل ۱۰) می‌توانند پیشرفت نارسایی مزمن را کاهش دهند. این فایده  $\beta$  بلوکرها از مدت‌ها پیش در بیماران مبتلا به کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک تشخیص داده شده بود، ولی امروزه این اثر در بیماری‌هایی که کاردیومیوپاتی ندارند هم نشانه داده شده است. **نبی‌وولول** (Nebivolol) یک بتابلوکر جدید با اثرات گشادکنندگی عروقی است که تحت بررسی جهت نارسایی قلبی است.  $\beta$  بلوکرها در نارسایی حاد ارزشی ندارند و در صورتی که اختلال عملکرد سیستولی چشمگیر باشد مضر خواهند بود.

**E. مهارکننده‌های فسفودی‌استراز**

**میلرینون** (Milrinone) نماینده اصلی این گروه دارویی که زیاد مورد استفاده قرار نمی‌گیرند، می‌باشد. تتوفیلین (به شکل نمک آن یعنی **آمینوفیلین**) در گذشته به طور رایجی جهت نارسایی حاد استفاده می‌شد. این دارو با مهار تخریب cAMP به وسیله

و حاد معمولاً باعث مهار قابل توجه همه ضربان‌سازهای قلب می‌شود و ممکن است نیاز به ضربان‌ساز الکترونیکی باشد. داروهای ضد آریتمی در این بیماران خطرناک هستند.

**۳. آنتی‌بادی‌های دیگوکسین - آنتی‌بادی‌های دیگوکسین** (قطعات Digibind؛ Fab) بسیار مؤثر هستند و در صورتی که سایر درمان‌ها موفقیت‌آمیز نباشند باید در تمام موارد مورد استفاده قرار گیرند. این داروها علاوه بر مسمومیت با دیگوکسین در مسمومیت با تعداد زیاد دیگری از گلیکوزیدهای قلبی هم سودمند بوده، و می‌توانند جان بیماران را نجات دهند. (Orphan drugs)

\* بهترین درمان برای آریتمی دیگوسین آریتمی سایر داروهایی که در نارسایی احتقانی قلب کاربرد دارند

سایر داروهای اصلی که در نارسایی قلب کاربرد دارند شامل دیورتیک‌ها، مهارکننده‌های ACE، مقلدهای سمپاتیک انتخابی  $\beta_1$  بلوکرها، مهارکننده‌های فسفودی‌استراز و وازودیلاتورها هستند.

**Wall Stress**

**A. دیورتیک‌ها (کاهش تنگی نفس، برفه‌ها و سرفه‌ها)** دیورتیک‌ها داروهای خط اول درمان نارسایی سیستولی و دیاستولی هستند و اغلب قبل از استفاده از دیژیتال و سایر داروها، از دیورتیک‌ها به طور رایجی در درمان نارسایی قلبی استفاده می‌شود. **فورزماید** یک داروی بسیار مفید برای کاهش سریع احتقان ریه و ادم شدید در نارسایی حاد و نارسایی متوسط تا شدید مزمن است. گاهی اوقات تیازیدهایی مانند **هیدروکلروتیازید** برای نارسایی مزمن خفیف کافی هستند. بررسی‌های بالینی نشان داده‌اند که **اسپرنولاکتون** و **اپرنون** (دیورتیک‌های آنتاگونیست آلدوسترون) فواید طولانی‌مدت قابل توجهی دارند و می‌توانند مرگ و میر را در نارسایی مزمن کاهش دهند. مهارکننده‌های SGLT2 (**امپاگلیفلوزین** و سایر داروها) باز جذب سدیم و گلوکز را در توبول پروگزیمال نفرون مهار می‌کنند (فصل ۴۱). این داروها اخیراً برای مصرف در دیابت تیپ ۲ به تأیید رسیده‌اند و نشان داده شده که خطر مرگ ناشی از اختلالات قلبی و عروقی و میزان بستری شدن در نارسایی قلبی در دیابت تیپ ۲ را کاهش می‌دهند. فارماکولوژی این دیورتیک‌ها در فصل ۱۵ بحث شده است.

گاهی اوقات نارسایی مزمن قلب به خوبی به وازودیلاتورهای خوراکی مانند **هیدرالازین** و **ایزوسورباید** **دی‌نیترات** (یا هر دوی آنها) پاسخ می‌دهد و نشان داده شده است که ترکیب این دو مرگ و میر را در سیاهپوستان آمریکایی، کم می‌کند. (مسدودکننده‌های کانال کلسیم (به عنوان مثال وراپامیل) در نارسایی قلبی ارزشی ندارند.)

### G. درمان غیر دارویی

انواع پروسه‌های جراحی جهت برداشتن مناطق بدون عملکرد در میوکارد آسیب دیده مورد استفاده واقع شده‌اند و اثرات پیچیده‌ای داشته‌اند. سینکرونیزه نمودن مجدد (Resynchronization) انقباضات بطنی راست و چپ به وسیله ضربان‌سازهای قلبی (pacemaker) در بیماران مبتلا به QRS طولانی (مطرح‌کننده اختلالات هدایتی) سودمند بوده است. کاشت یک پمپ داخل آئورتی گاهی اوقات در بیماران با انفارکتوس زیاد و گسترده و همچنین مبتلا به نارسایی حاد قلبی موثر است. بیماران مبتلا به بیماری شریان کرونری و نارسایی قلبی ممکن است پس از برقراری مجدد عروقی (revascularization) عملکرد سیستمی بهتری پیدا نمایند. پیوند یک قلب از یک دهنده یک راه حل طولانی مدت در بسیاری از موارد فرآهم نموده است.

داروهای ضدلخته‌های ریدی = وارفارین، دی‌اروسابان

### سوالات

**سوالات ۱-۲.** بیماری ۷۳ ساله مبتلا به نارسایی قلبی با عدم پاسخدهی کامل به سایر داروها دیگوکسین دریافت می‌کند. وی ریتم سینوسی نرمال با ضربان قلب ۸۸ و فشار خون ۱۳۵/۸۵ میلی‌متر دارد.

۱. مکانیسم عمل گلیکوزیدهای قلبی (دیگوکسین) با کدام یک از موارد زیر همراه است؟
  - (A) کاهش بازجذب کلسیم توسط رتیلولوم سارکوپلاسمیک
  - (B) افزایش در سدیم غشایی
  - (C) تغییر در مولکول اکتین
  - (D) افزایش سطح کلسیم داخل سیتوپلاسمی حین سیستمول
  - (E) بلوک گیرنده‌های آدرنژیکی  $\beta$  قلب

۲. پس از اینکه بیمار شما دیگوکسین را به مدت ۳ هفته مصرف می‌کند با علائمی از آریتمی به بخش اورژانس مراجعه می‌کند. کدام یک از موارد زیر بیشتر از بقیه می‌تواند

فسفودی‌استراز، غلظت آن را افزایش می‌دهد و مشابه آگونیست‌های گیرنده  $\beta$  باعث افزایش کلسیم داخل سلول‌های قلبی می‌شوند. مهارکننده‌های فسفودی‌استراز هم چنین باعث وازودیلاتاسیون می‌شوند که مسئول قسمت عمده‌ای از اثرات سودمند آنها است. در غلظت‌هایی که به اندازه کافی بالا هستند این داروها می‌توانند حساسیت سیستم پروتئینی انقباض را به کلسیم افزایش دهند. این داروها نباید در نارسایی مزمن استفاده شود زیرا نشان داده شده که ناتوانی و مرگ و میر را افزایش می‌دهند.

**F. وازودیلاتورها (سازکننده‌های سربایی)**

درمان با وازودیلاتورهایی مانند **نیتروپروساید** و **نیتروگلیسرین** اغلب در نارسایی شدید حاد همراه با احتقان کاربرد دارد. کاربرد این داروها بر پایه کاهش اندازه قلب، و بهبود کارایی است که با تنظیم مناسب بازگشت وریدی (پیش‌بار) و کاهش مقاومت در برابر خروج بطنی (پس‌بار) به دست می‌آید. درمان با وازودیلاتورها می‌تواند اثرات بسیار سودمندی داشته باشد خصوصاً در مواردی که افزایش پس‌بار یک عامل اصلی ایجادکننده نارسایی است (به عنوان مثال ادامه فشارخون در بیماری که به تازگی انفارکتوس داشته است).

پپتید ناتریوریتیک دهلیزی (ANP) و پپتید ناتریوریتیک مغزی (BNP) از دهلیز قلبی و سایر بافت‌ها آزاد شده و سطوح پلاسمایی آن در نارسایی قلبی افزایش می‌یابد. سطوح پلاسمایی BNP کاهش اوقات جهت ارزیابی میزان شدت نارسایی و پایش میزان پاسخ دارویی بکار می‌رود. نپریلیزین آنزیمی است که مسئول غیر فعال سازی پپتید ناتریوریتیک می‌شود این آنزیم همچنین آنژیوتانسین II و برادی کینین و چند پپتید دیگر را غیر فعال می‌کند. **نسیریتید** یک داروی تجاری است که پپتید دفع‌کننده سدیم است (natriuretic) عمدتاً از طریق ایجاد وازودیلاتاسیون عمل می‌کند؛ اگرچه که باعث دفع سدیم از ادرار هم می‌شود. این دارو به صورت تزریقی و فقط در نارسایی حاد استفاده می‌شود. این دارو سمیت کلیوی قابل توجهی دارد و باید عملکرد کلیوی را پایش نمود. **ساکوبیتریل** یک مولکول پیش دارو است که با والزارتان ترکیب می‌شود. ساکوبیتریل یک مهارکننده نپریلیزین است و سبب افزایش BNP می‌شود. مطالعات بالینی نشان می‌دهد که ترکیب دو داروی فوق عمر فرد را افزایش داده و مدت بستری شدن را در نارسایی حاد قلبی کاهش می‌دهد.

**اهداف**

پس از پایان این فصل شما باید بتوانید:

- ☐ تفاوت بین HFpEF و HFrEF را بیان کنید.
- ☐ استراتژی‌های درمانی و گروه‌های دارویی اصلی مورد استفاده در درمان نارسایی قلبی و نارسایی مزمن را نام ببرید.
- ☐ مکانیسم احتمالی عمل دیژیتال و اثرات عمده آن را شرح دهید. نشان دهید که چرا دیژیتال دیگر داروی خط اول درمان نارسایی مزمن قلب نیست.
- ☐ طبیعت و مکانیسم اثرات سمی دیژیتال را روی قلب شرح دهید.
- ☐ داروهای اینوتروپ مثبت به غیر از دیگوکسین را که در نارسایی قلبی استفاده می‌شوند نام ببرید.
- ☐ اثرات مفید دیورتیک‌ها، وازودیلاتورها، مهارکننده‌های ACE و سایر داروهای را که اثرات اینوتروپ مثبت ندارند را در نارسایی قلب شرح دهید.

**پاسخ مهارت‌یابی: محاسبه دوز نگهدارنده**

(فصل ۳ را مشاهده نمایید)

دوز نگهدارنده برابر است با  $CL \times C_p \div F_{50}$   
 دوز نگهدارنده برای بیمار با کارکرد طبیعی کلیوی

$$= VL/h \times \ln g/mL \div 0.17 = VL/h \times \ln mcg/L \div 0.17$$

$$= 1.0 mcg/h \times 24 h/d = 24 \cdot mcg/d = 0.124 mg/d$$

ولی کلیه این بیمار ۳۰٪ کارکرد کلیه طبیعی را دارد پس

$$CL(کل) = 0.13 \times CL(کلیوی) = 0.13 \times CL(کل) + CL(کبدری)$$

$$CL(کل) = 0.13 \times 0.14 \times VL/h + 0.14 \times VL/h$$

$$CL(کل) = 1/24 L/h + 2/18 L/h = 3/06 L/h$$

$$= 4/06 L/h \times \ln mcg/L \div 0.17$$

$$= 5/18 mcg/h = 139 mcg/d = 0.114 mg/d$$

\* این تقریب،  $\beta_1$  بلوکرها،  $\beta_2$  آلدوستین‌ها و دیورتیک‌های هایپو‌کالمیک کننده، نباید همزمان با دیگوکسین تجویز شوند

**جدول خلاصه دارویی: داروهای مصرفی در نارسایی قلبی**

زیرگروه	مکانیسم عمل	مصارف بالینی	فارماکوکینتیک	مسمومیت، تداخلات
<b>دیورتیک‌ها</b>				
فورزماید	کاهش پیش‌بار و ادم با اثر قوی	نارسایی قلبی حاد و مزمن، به	خوراکی، وریدی	اتوتوکسیسته و هایپوولمی،
سایر دیورتیک	دیورتیکی در قسمت صعودی ضخیم لوله هنله. اثر گشادکننده عروقی در عروق ریوی	خصوص ادم ریوی حاد، سایر وضعیت‌های ادم دهنده، هیپرکلمی (فصل ۱۵ را ببینید)	طول اثر: ۲-۴ ساعت	هیپوکالمی
اسپرینولاکتون	آتاگونست آلدوسترون در کلیه به علاوه کاهش خیلی خفیف در مرگ و میر	نارسایی قلبی مزمن، آلدوسترونیسم	خوراکی طول اثر: ۲۴ تا ۴۸ ساعت	هیپرکالمی، ژنیکوماستی

پلرتون: مشابه اسپرینولاکتون اما فاقد اثرات ژنیکوماستی

فلوزین: امپا گلیفلوزین، داپا گلیفلوزین، کانا گلیفلوزین: مهارکننده SGLT2 که در کاهش خطر مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی و عروقی در دیابت تیپ ۲ موثر هستند اخیراً مشخص شده که در HFrEF در غیاب دیابت مؤثرند.

**مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین**

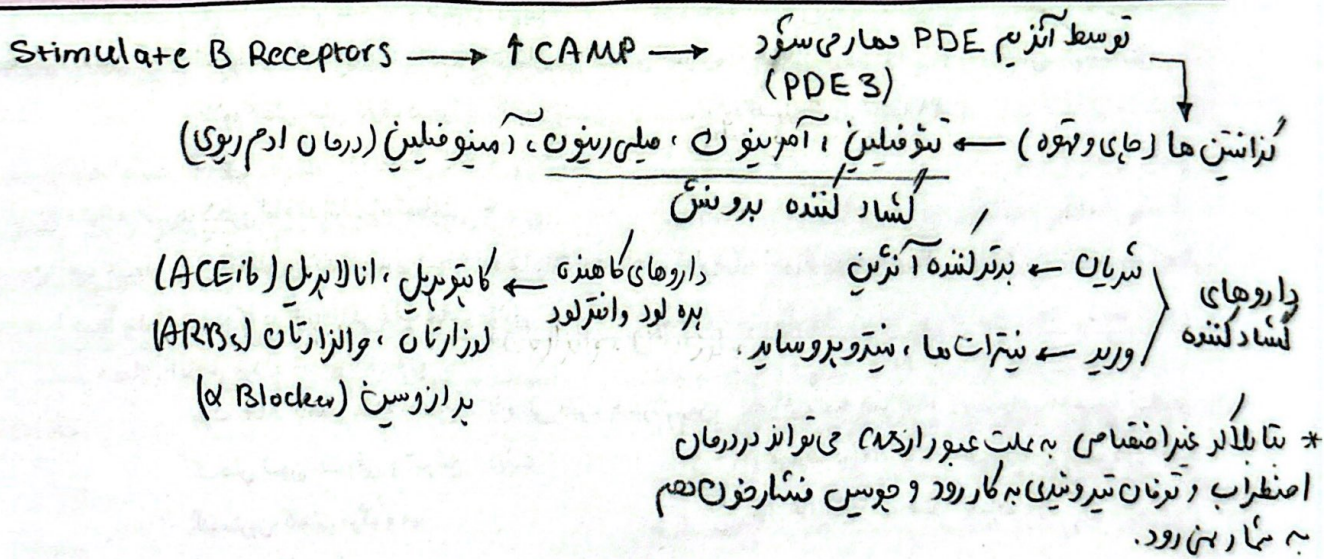
کاپتوپریل	بلوک ACE، کاهش همه سطوح، کاهش تون عروقی و ترشح آلدوسترون، کاهش مرگ و میر	نارسایی قلبی، هیپرتانسیون، دیابت	خوراکی، نیمه عمر کوتاه در مصرف دوزهای بالا.	سرفه، آسیب کلیوی، هیپرکالمی، در بارداری منع مصرف دارد
-----------	--	----------------------------------	---	---

بنازپریل، انالاپریل، غیره: همانند کاپتوپریل

لوسارتان، کاندسارتان و غیره: بلوک‌کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین (فصل ۱۱ را ببینید). سودمندی آنها به اندازه مهارکننده‌های ACEI به اثبات نرسیده است. ساکوبیتریل: مهارکننده نپریلیزین؛ افزایش سطح BNP، در ترکیب با والزارتان برای نارسایی قلبی کاربرد دارد.

جدول خلاصه دارویی: داروهای مصرفی در نارسایی قلبی (ادامه)

زیرگروه	مکانیسم عمل	مصارف بالینی	فارماکوکینتیک	مسمومیت، تداخلات
<b>داروهای اینوتروپ مثبت</b> ← <b>هایپرملی، هایپوکالمی و هایپومگنزی با عت افزایش ریسک مسمومیت می شود</b>				
گلیکوزیدهای قلبی، دیگوکسین	مهار $Na^+/K^+/ATPase$ از و افزایش سدیم داخل سلولی، کاهش خروج $Ca^{2+}$ افزایش انقباض پذیری قلبی	نارسایی قلبی، آریتمی های گرهی	خوراکی، وریدی طول اثر: ۴۰ ساعت	آریتمی ساز، تهوع، استفراغ، اسهال، تغییرات بینایی (نادر)
مقلدهای انتخابی $\beta$ سمپاتیک	افزایش cAMP و قدرت انقباض (اینوتروپ مثبت)	نارسایی قلبی حاد	وریدی طول اثر: چند دقیقه	$\downarrow TPR, \uparrow CO, \downarrow HR, \downarrow PCWP$ $\downarrow QT Interval, T Invert, \downarrow ST$ آریتمی
<b>بلوک کننده های بتا</b>				
کارودیلول، متوپرولول، بیزوپرولول	کاهش کم مرگ و میر، احتمالاً با کاهش شکل گیری مجدد کاهش (Remodeling)	نارسایی قلبی مزمن	خوراکی، تنوع طول اثر (فصل ۱۰ را ببینید)	سرکوب قلبی (فصل ۱۰ را ببینید)
<b>گشادکننده های عروقی</b>				
نیتروپروساید	اتساع عروقی سریع و قوی، کاهش پیش بار و پس بار	نارسایی جبران نشده شدید و حاد	فقط IV طول اثر چند دقیقه	هیپوتانسیون شدید مسمومیت تیوسیانات و سیانید
هیدرالازین + ای-زوسورباید	کاهش کم مرگ و میر	نارسایی قلبی در سیاهپوستان	خوراکی	سر درد، تاکی کاردی
دی نترات				
نزیرتاید	وازدیدلاتور پپتیدی عروقی، دیورتیک	نارسایی جبران نشده شدید و حاد	وریدی طول اثر: چند دقیقه	آسیب کلیوی، هیپوتانسیون
ساکوبیتریل + لوزارتان	مهارکننده نپریلیزین + ARB	نارسایی احتقانی قلبی	خوراکی محلول اثر: ساعت ها	افت فشارخون، آنژیوادم



دارو (استیل ملی) ← دیوبتالین، ای تقریباً  $(\beta_2 + \beta_1)$  ، اینزوپرینول (فصل ۲ و ۳)  $\alpha_1$

اینوتروپ (ایزرات) = به قدرت قوی اثر / به قدرت نیازمند تنظیم دوز اند / به سرعت اثر می رسند

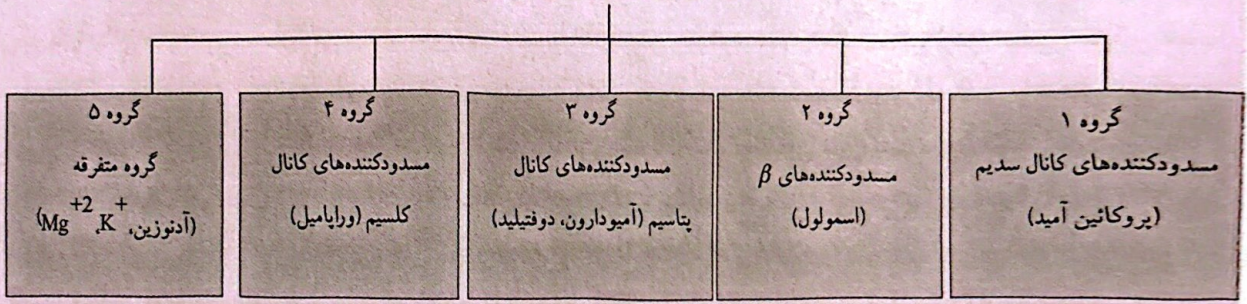
علت = به علت عدم خون‌رسانی مایه سلول  
 برای جانشین تقاضا سلول مصرف انرژی توسط  
 پمپ Na/K است و به همین علت ←  
**داروهای ضد آریتمی**  
 در باعث اسلیم تپانیل مثبت ترن مشاهده شود.

\* در بافت‌های آریتموژن چون تپانیل امرات  
 مثبت تر می‌شود، این کانال‌های سدیمی که در ایجاد  
 تپانیل عمل دفعیله انزبه نرم غیرفعال (Inactive)  
 در می‌آیند و دفعیله اصلی را کانال‌های کلسیم برعهده  
 می‌گیرند. (ویژگی SA)

اصلی تقسیم می‌شوند. اغلب این داروها اندکس درمانی خیلی پایینی دارند و در صورت امکان، درمان‌های غیردارویی (کاردیوورژن، ضربان‌ساز [pacemaker] و دفیبریلاتورهای کاشتنی) ترجیح داده می‌شوند. علاوه بر این در شرایط خاص برخی آریتمی‌ها به ویژه افزایش خطر ترومبوآمبولی در فیبریلاسیون دهلیزی بایستی درمان‌هایی صورت پذیرد که از داروهای ویژه‌ای همچون ضد انعقادها استفاده می‌شود.

آریتمی‌ها شایع‌ترین علت مرگ در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد (MI) یا مراحل انتهایی نارسایی قلبی هستند. آریتمی‌ها از لحاظ شیوع در سالمندان و افراد مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی بسیار بیشتر هستند. آریتمی‌ها جدی‌ترین تظاهر مسمومیت با دیژیتال هستند و اغلب با پروسه‌های بیهوشی، پرکاری تیروئید و اختلالات الکترولیتی همراه می‌باشند. داروهای مورد استفاده در درمان آریتمی به پنج گروه یا طبقه

داروهای مورد استفاده در آریتمی قلبی



حذف تعریف می‌شوند، یعنی هر ریتمی که ریتم سینوسی طبیعی نیست، یک آریتمی است.

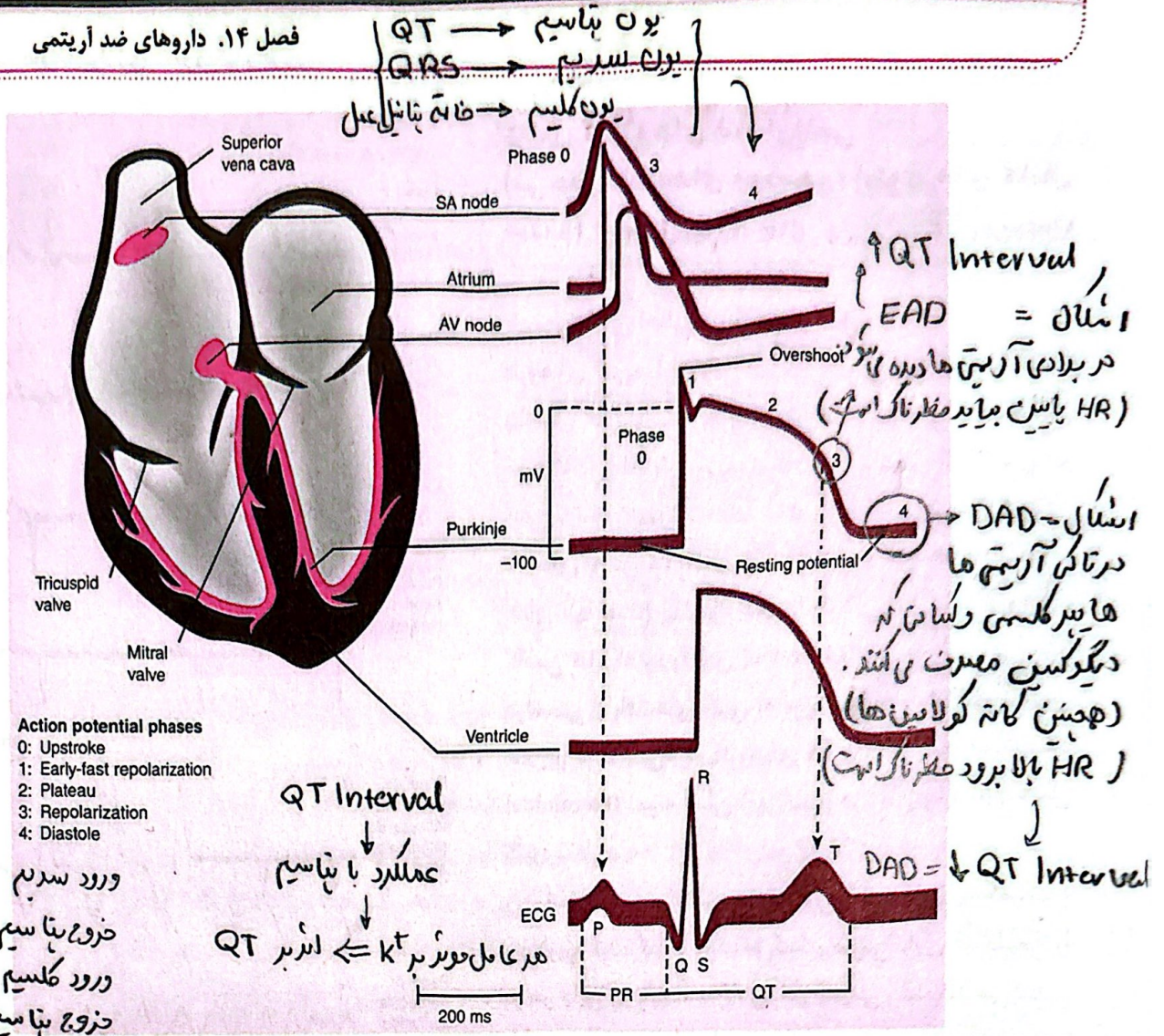
**اتوماتیسیته** (خودکاری) غیرطبیعی و انتقال غیرطبیعی (ورود مجدد) دو مکانیسم عمده آریتمی هستند. ناهنجاری‌ها و اختلالات هدایتی شامل هدایت ورود مجدد و تا حدودی بلوک کامل می‌باشد. تعدادی از آریتمی‌هایی که از لحاظ بالینی مهم هستند شامل **فلوتر دهلیزی**، **فیبریلاسیون دهلیزی (AFib)**، **ورود مجدد به گره AV** (نوع شایعی از تاکی‌کاردی فوق‌بطنی [SVT])، **ضربان زودرس بطنی (PVBs)**، **تاکی‌کاردی بطنی (VT)** و **فیبریلاسیون بطنی (VF)** می‌باشند. نمونه‌هایی از الکتروکاردیوگرافی (ECG) ریتم طبیعی سینوسی و تعدادی از این آریتمی‌های شایع در شکل ۲-۱۴ نشان داده شده است. AFib اصلی‌ترین آریتمی جدی و خطرناک است و همانگونه که

**پاتوفیزیولوژی**

**A. طبیعت آریتمی**  
 کارکرد الکتریکی نرمال قلب (ریتم نرمال سینوسی، NSR) به تولید جریان در ضربان‌ساز طبیعی (گره سینوسی دهلیزی (SA)) و انتقال آن به عضلات بطنی از طریق عضلات دهلیزی، گره دهلیزی - بطنی (AV) و سیستم هدایتی پورکنز، بستگی دارد (شکل ۱-۱۴). در حالی که نهایتاً تمام میوسیت‌ها را فعال می‌کند، ایمپالس جدید بایستی در گره SA و برای پتانسیل عمل بعدی ایجاد شود. ضربان‌سازی و انتقال طبیعی نیاز به پتانسیل عمل طبیعی (که بستگی به فعالیت کانال‌های سدیم، کلسیم و پتاسیم دارد) دارد که تحت کنترل متناسب اتونوم می‌باشد. بنابراین آریتمی‌ها (که دیس‌ریتمی هم نامیده می‌شوند) به روش

واژه‌های مفید

فعالیت ضربان‌سازی (pacemaker) که از هر جایی به جز گره سینوسی دهلیزی منشأ بگیرد. انتقال جریان که از مسیر مشخص شده در شکل ۱-۱۴ تبعیت نمی‌کند و یا اینکه مجدداً وارد بافتی که قبلاً تحریک شده می‌شود.	اتوماتیسیته غیر طبیعی انتقال غیر طبیعی
یک آریتمی که شامل ورود مجدد سریع و حرکات آشفته جریان‌ها در بافت دهلیز یا بطن است. فیبریلاسیون بطنی (و نه دهلیزی) در صورتی که در عرض چند دقیقه پایان داده نشود، کشنده خواهد بود.	فیبریلاسیون دهلیزی، بطنی (AFib, VF)
روشی برای طبقه‌بندی داروهای ضد آریتمی که گاهی طبقه‌بندی Singh Vaughan Williams هم نامیده می‌شود، به طور آزادانه براساس کانال یا گیرنده درگیر پایه‌گذاری شده است.	گروه دارویی ۱، ۲، ۳، ۴ (I, II, III و IV)
آریتمی‌های ناشی از انتقال غیر طبیعی؛ شامل حرکات تکراری یک جریان درون بافت‌هایی که قبلاً توسط همان جریان تحریک شده بودند.	آریتمی‌های ورود مجدد
زمانی که پس از قسمت صعودی یک جریان انتقال یافته در قسمتی از قلب، باید بگذرد قبل از اینکه پتانسیل عمل جدیدی بتواند در آن سلول یا بافت منتشر شود.	دوره تحریک‌ناپذیری مؤثر
توانایی عده خاصی از داروها در سرکوب کردن انتخابی قسمت‌هایی از غشا تحریک‌پذیر که بیشتر از بقیه مستعد هستند، سایر قسمت‌ها را تقریباً دست‌نخورده باقی می‌گذارند.	سرکوب انتخابی
آریتمی ورود مجدد که از طریق گره AV عبور می‌کند؛ این آریتمی ممکن است از طریق بافت دهلیز به عنوان قسمتی از مسیر عبور مجدد، عبور کند.	تاکی‌کاردی فوق بطنی (SVT)
آریتمی بسیار شایع که اغلب با انفارکتوس میوکارد همراه است؛ تاکی‌کاردی بطنی ممکن است شامل اتوماتیسیته غیر طبیعی یا انتقال غیر طبیعی باشد، معمولاً برون‌ده قلبی را مختل می‌کند و ممکن است به فیبریلاسیون بطنی پیشرفت کند، به همین دلیل باید سریعاً درمان شود.	تاکی‌کاردی بطنی (VT)
* علت بیش از نصف برین گره SA این است که اولاً کانال‌های کلسیمی آن فعال و کانال‌های سدیمی آن غیرفعالند (چون پتانسیل استراحت آن ۶۰- است و بر این ولتاژ، کانال‌های سدیمی به فرم inactive درمی‌آیند.	
انتقالی است. این فرآیندها در شکل ۳-۱۴ نشان داده شده‌اند. در بیشتر قسمت‌های قلب، جریان سدیم (I <sub>Na</sub> ) در قسمت بالارونده نمودار (فاز ۰) پتانسیل عمل (AP) غالب است و مهم‌ترین عامل تعیین‌کننده در سرعت انتقال آن است. پس از یک فعالیت بسیار کوتاه، جریان سدیم وارد یک دوره طولانی‌تر تحریک‌ناپذیری می‌شود. بخش کوچکی از کانال‌های سدیم به کندی غیر فعال شده و ممکن است در پتانسیل عمل طولانی سلول‌های پورکنژ و بطنی مؤثر باشد. در گره AV جریان کلسیم (I <sub>Ca</sub> ) از طریق کانال کلسیمی (Ca <sup>2+</sup> ) نوع L در قسمت صعودی غالب است. در قسمت کفه (فاز ۲) پتانسیل عمل، جریان کلسیم (I <sub>Ca</sub> ) و جریان رپولاریزاسیون پتاسیم (ارجاع به گروهی مشابه I <sub>K</sub> ) غالب هستند و سرعت انتقال پتانسیل عمل در انتهای قسمت کفه، I <sub>K</sub> باعث رپولاریزاسیون سریع می‌شود (فاز ۳).	اشاره شد در بیماران سالمند شدیدتر است. این نوع آریتمی اغلب علامتی بوده و ممکن است با نارسایی قلبی تشدید شود. <b>تورسودوپوئن (Torsade de points)</b> یک آریتمی بطنی است که اهمیت فارماکولوژیک زیادی دارد زیرا این آریتمی اغلب به وسیله داروهای ضد آریتمی و سایر داروهایی که شکل پتانسیل عمل را تغییر داده و فاصله QT را طولانی می‌کنند، القاء می‌شود. این آریتمی در الکتروکاردیوگرافی به صورت تاکی‌کاردی بطنی چند شکلی (polymorphic) است و اغلب دامنه QRS متناوباً کم و زیاد می‌شود. این آریتمی هم چنین با سندرم QT طولانی که طولانی‌شدن غیرطبیعی ارثی فاصله QT است و به علت موتاسیون در کانال‌های مولکولی I <sub>Na</sub> یا I <sub>K</sub> ایجاد می‌شود، همراهی دارد.
زمان تحریک‌ناپذیری اکثر سلول‌های قلبی (سلول‌های وابسته به سدیم) وابسته به این است که کانال‌های سدیمی، با چه سرعتی از تحریک‌ناپذیری خارج شوند. رهاشدن از مرحله	B. فعالیت الکتریکی طبیعی در سلول‌های قلبی پتانسیل عمل سلولی که در شکل ۱-۱۴ نشان داده شده است حاصل عبور یون‌ها از کانال‌های وابسته به ولتاژ و مکانیسم‌های



شکل ۱-۱۴. نمایش شماتیک قلب و فعالیت الکتریکی طبیعی آن (ثبت داخل سلولی از نواحی نشان داده شده و ECG). ECG نمایش سطح بدن از موج های دپولاریزاسیون و رپولاریزاسیون قلب است. موج P به وسیله دپولاریزاسیون دهلیزها ایجاد می شود، QRS به وسیله دپولاریزاسیون عضله بطن و موج T به وسیله رپولاریزاسیون بطنی ایجاد می شوند. فاصله PR مقیاسی از زمان انتقال از دهلیز تا بطن از طریق گره AV است و زمان QRS نشان دهنده زمان لازم برای فعال شدن همه سلول های بطنی است (یعنی زمان انتقال داخل بطنی). فاصله

QT طول مدت پتانسیل عمل بطنی را منعکس می کند. SA: گره سینوسی - دهلیزی. \* ها یون کالیم باعث افزایش سیب خارج چارن مودر و یک رسک ناگهانی است - اسدروز باعث تحزیب کانال ها می شود.

روی گیرنده آدرنژیک  $\beta$  که این جریان ها را تنظیم می کنند اثر می کنند.

**C. طبقه بندی داروها**

داروهای ضد آریتمی معمولاً با استفاده از روشی که اساس آن کانال یا گیرنده درگیر است طبقه بندی می شوند. همان طور که در شکل صفحه اول فصل نشان داده شد، این روش ۴ گروه یا کلاس دارویی و نیز یک گروه متفرقه را معین می کند (جدول ۱-۱۴ و جدول خلاصه دارویی در انتهای فصل).

۱. بلوک کننده های کانال سدیم  $I_{Na}, I_{Ca}, I_K$  ← اثر بر فاز ۰ و بعد
۲. بلوک کننده های گیرنده آدرنژیک  $\beta$  ← اثر بر فاز ۰ و ۴

تحریک ناپذیری به پتانسیل غشا که برحسب زمان رپولاریزاسیون و غلظت پتاسیم خارج سلولی تغییر می کند، به عملکرد داروهایی که به کانال سدیمی متصل می شوند (به عنوان مثال بلوک کننده های کانال سدیم) بستگی دارد. به طور مشابه در گره AV که وابسته به کلسیم است، مدت دوره تحریک ناپذیری، مستقل از سرعت برگشت کانال های کلسیمی از حالت غیرفعال است. فرآیندهای ناقل (پمپ سدیم و مبادله کننده سدیم - کلسیم) در شکل پتانسیل عمل سهم کمی دارند (ولی این فرآیندها در حفظ گرادیان یونی که جریان سدیم، کلسیم و پتاسیم به آن وابسته اند، حیاتی هستند). داروهای ضد آریتمی روی یک یا تعداد بیشتری از سه جریان اصلی ( $I_{Na}, I_{Ca}, I_K$ ) و یا

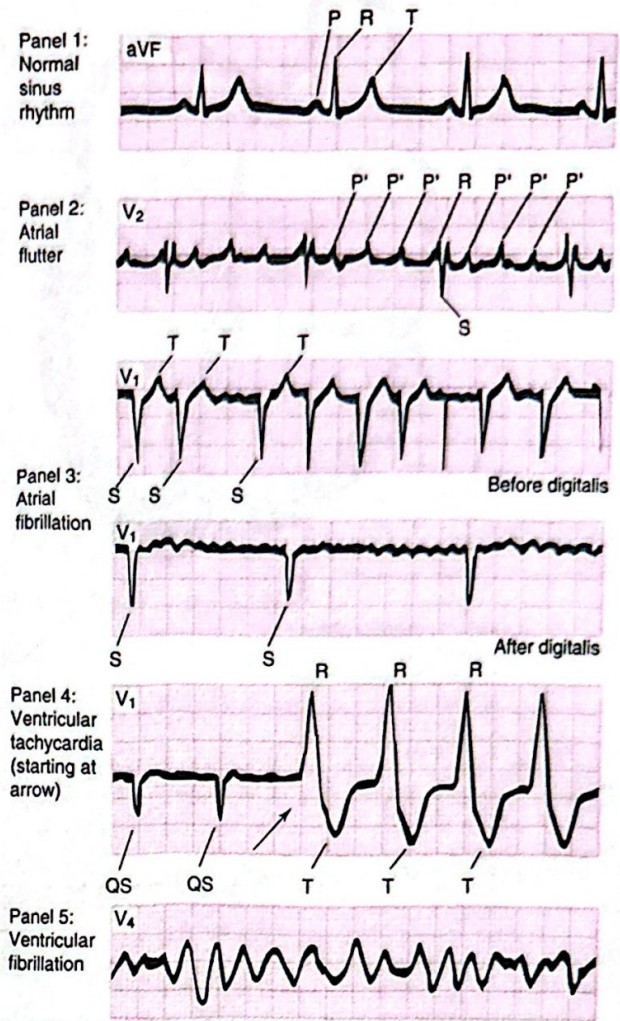
## کلاس I داروهای ضد آریتمی (بی‌حس‌کننده‌های موضعی) (بلوکرهای کانال سدیم) Voltage, frequency, use dependence

### A. نمونه‌های اصلی و مکانیسم عمل

داروهای گروه ۱ ویژگی بی‌حس‌کنندگی موضعی داشته و پتانسیل عمل وابسته به سدیم را کند نموده و اغلب طول دوره QRS را افزایش می‌دهد. کلاس 1 براساس اثراتشان بر زمان پتانسیل عمل مجدداً تقسیم می‌شوند (شکل ۴-۱۴). داروهای کلاس 1A (که پروکائین آمید [procaïnamide] نمونه اصلی آنها است) پتانسیل عمل را طولانی می‌کنند. داروهای کلاس 1B (که لیدوکائین [Lidocaine] نمونه اصلی آنها است) در بعضی از بافت‌های قلبی به ویژه سلول‌های پورکنر پتانسیل عمل را کوتاه می‌کنند. داروهای کلاس 1C (که فلکائینید [Flecainide] نمونه اصلی آنها است) در زمان پتانسیل عمل تأثیری ندارند.

همه داروهای کلاس 1 انتقال را در سلول‌های ایسکمیک و دیپولاریزه شده، کند یا بلوک می‌کنند و ضربان‌سازی غیرطبیعی را در هر جایی که وابسته به کانال‌های سدیمی باشد، کند می‌کنند و یا از بین می‌برند. داروهایی که انتخابی‌تر هستند (داروهای کلاس 1B) اثرات قابل توجهی روی کانال‌های سدیمی در بافت ایسکمیک سرکوب شده و حداقل اثر را روی کانال‌های بافت‌های طبیعی دارند. در مقابل داروهای کمتر انتخابی کلاس 1 (کلاس 1A و 1C)، باعث کاهش  $I_{Na}$  حتی در سلول‌های طبیعی هم می‌شوند.

داروهای سودمند بلوک‌کننده کانال‌های سدیمی وقتی کانال باز یا غیرفعال است خیلی راحت‌تر به گیرنده‌هایشان متصل می‌شوند تا وقتی که کانال کاملاً رپولاریزه است و در حال استراحت است. بنابراین، این داروهای ضد آریتمی کانال‌های بافت‌های غیرطبیعی را مؤثرتر از کانال‌های بافت‌های طبیعی بلوک می‌کنند. بنابراین بلوک‌کننده‌های سدیمی ضد آریتمی، در عملشان وابسته به استفاده یا وابسته به وضعیت هستند (یعنی بافتی را که مرتباً دیپولاریزه می‌شود [مثلاً در حین یک تکی‌کاردی سریع]، یا بافتی را که در زمان استراحت نسبتاً دیپولاریزه است [مثلاً به علت هایپوکسی]، به طور انتخابی سرکوب می‌کنند). اثرات داروهای اصلی کلاس 1 در جدول ۱-۱۴ و شکل ۴-۱۴ خلاصه شده است.



شکل ۲-۱۴. ECGهای تیبیک از ریتم طبیعی سینوسی و تعدادی از آریتمی‌های شایع. موج‌های اصلی (P, Q, R, S و T) در هر ECG نشان داده شده‌اند به جز در قسمت ۵ که در آن فعالیت الکتریکی کاملاً از هم گسیخته است و هیچ کدام از این منحنی‌ها قابل شناسایی نیستند.

۳. بلوک‌کننده‌های کانال پتاسیم ← اثر برناز 3

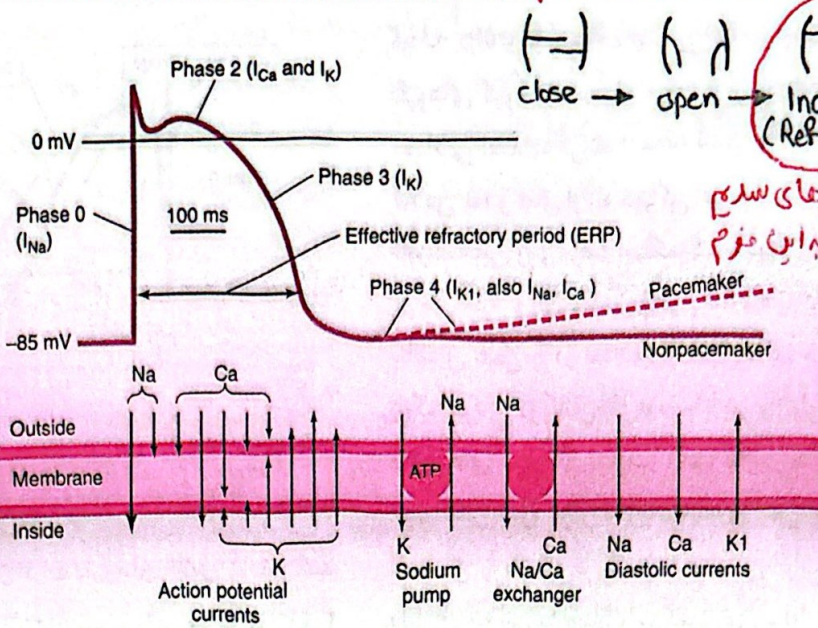
۴. بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم ← اثر برناز 2

گروه متفرقه شامل آدنوزین، یون پتاسیم و یون منیزیم است. + ای نفرین ردیلو لین و آتروپین

### D. سایر داروها

با توجه به اینکه سکتة مغزی و آمبولی ریوی جزء اصلی‌ترین عوارض فیبریلاسیون دهلیزی است لذا ضد انعقادها در درمان بیماران مبتلا به آریتمی‌ها بسیار با اهمیت هستند. این داروها در فصل ۳۴ بحث شده‌اند.

ترومبوسیتوزی پورپورا  
(والس مسایستی تیپ 3)  
کینیدین (لیزیدلاتی -  
ضد ریزی زیر پوست)



کانال سدیم: close → open → Inactive (Refractory)

در بافت ایسکمیک کانال های سدیم به علت افزایش پتانسیل به این فرم در می آیند

شکل ۳-۱۴. اجزاء تشکیل دهنده پتانسیل عمل غشاء در یک سلول تیپیک پورکنز یا بطن. منحنی های پتانسیل عمل، که به صورت فاز ۰-۳ نشان داده شده اند، به وسیله جریان های یونی متعددی ایجاد می شوند. اعمال پمپ سدیم و مبادله کننده سدیم - کلسیم نقش عمده ای در سطح ثابت یونی حین فعالیت تکرار شونده دارند. توجه داشته باشید که جریان های کوچک ولی با اهمیتی، علاوه بر فعالیت پمپ و مبادله کننده، در حین دیاستول (فاز ۴) رخ می دهند. در سلول های غیر ضربان ساز، جریان خروجی پتاسیم در فاز ۴ برای حفظ پتانسیل استراحت منفی پایدار کافی است که این امر به وسیله خط توپر در انتهای سمت راست شکل نشان داده شده است. در سلول های ضربان ساز، جریان پتاسیم کوچک تر است و جریان های دیپولاریزه کننده (سدیم، کلسیم یا هر دو آنها) در فاز ۴ آن قدر بزرگ هستند که سلول را حین دیاستول تدریجاً دیپولاریزه کنند (این امر با خط تیره در شکل نشان داده شده است).

T-Recovery - زمانی که کانال سدیم از دست دارو خلاص می شود (بیاثر شدن دارو) و هر چه سیم با مدت طولانی انتخاب آفریند \* داروهای 1a معمولاً انتخاب آفرین چون باعث مهار طولانی Conduction می شوند تسایل به بافت سالم را ایسکمیک → 1a  
\* داروهای 1b طول اثر کوتاهی دارند → در VT استفاده می شوند تسایل به بافت ایسکمیک → 1b

جدول ۱-۱۴. خصوصیات نمونه های اصلی داروهای ضد آریتمی. لیدوکائین در آریتمی دهلیزی اثر می ندارد بنا برین

دارو	گروه (کلاس)	اثر بر فاصله PR	اثر بر طول مدت QRS	اثر بر فاصله QT
پروکائین آمید، دیزوپیرامید، کینیدین	1A	↑ یا ↓ <sup>a</sup>	↑↑	↑↑
لیدوکائین، مگزیتین، فتیلاتین	1B	-	- <sup>b</sup>	↓ (طبیعی و س)
فلکائینید، اتانائید، مرسیزین، پروپانفیلون	2	↑ (جزئی)	↑↑	-
پروپرانولول، اسمولول	3	↑↑	↑↑	↑↑↑↑*
امیودارون [سیسین (افزایش QT)]، 1A، 3، 2، 4	3, 2, 4	↑	↑↑	↑↑↑↑*
ایبوتیلید، دوفتیلید	3	-	-	↑↑↑
سوتالول	3, 2	↑↑	-	↑↑↑
وراپامیل	4	↑↑	-	-
آدنوزین	متفرقه	↑↑↑	-	-

احتمال آریتمی ضد شکلی  
ترساده برونیت  
درمان با بک کانه لول  
اصح مثل اینزوپرنول  
(↓ APD)

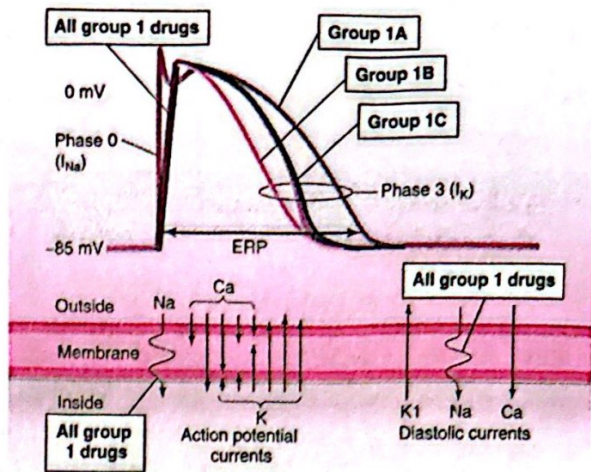
a فاصله PR ممکن است در اثر اعمال ضد موسکارینی کاهش و یا در اثر اعمال بلوک کننده کانالی افزایش یابد.

b. لیدوکائین، مکسیلتین، و بعضی دیگر از داروهای کلاس 1B سرعت هدایت را در سلول های بطنی ایسکمیک و دیپولاریزه شده، کاهش می دهند اما این عمل را در بافت طبیعی انجام نمی دهند.

\* درمان عوارض داروهای 1a { 1) افزایش مدت پتانسیل عمل ← بتا آگونیست (ایزوپرنول)  
2) کاهش احتمال E.A.D. ← بتا آنتاگونیست و هینزیم

**۲. داروهای با اعمال کلاس IB - لیدوکائین نمونه اصلی**

داروهای گروه IB است و منحصرأ از راه داخل وریدی یا داخل عضلانی استفاده می‌شود. **مکسیتین (Mexiletine)** یک داروی کلاس IB و فعال از راه خوراکی است. لیدوکائین و این داروها به طور انتخابی روی بافت ایسکمیک یا دیپولاریزه پورکنز و بطن‌ها اثر می‌گذارد و اثرات کمی روی بافت دهلیز دارد؛ این دارو زمان پتانسیل عمل را در تعدادی از سلول‌ها کم می‌کند (احتمالاً با بلوک جریان در کانال‌های سدیم تاخیری) ولی چون رهاشدن کانال‌های سدیمی از زمان غیرفعال را کند می‌کند، باعث کوتاه‌شدن دوره مؤثر تحریک‌ناپذیری نمی‌شود (و حتی ممکن است آن را طولانی‌تر بکند). مکسیتین اثرات مشابهی دارد. به دلیل اینکه این داروها اثرات کمی روی سلول‌های قلبی طبیعی دارند، اثرات کمی روی ECG دارند (جدول ۱-۱۴). **فنی توئین** که یک ضد تشنج است و بی‌حس‌کننده موضعی واقعی نیست، گاهی اوقات به عنوان عضوی از کلاس IB داروهای ضد آریتمی طبقه‌بندی می‌شود (زیرا می‌توان از آن برای از بین بردن آریتمی ناشی از دیژیتال استفاده کرد) این دارو از لحاظ نداشتن اثرات قابل توجه روی ECG طبیعی، مشابه لیدوکائین است.



**شکل ۴-۱۴.** شکل شماتیک از اثرات داروهای کلاس ۱. دقت کنید که همه داروهای کلاس ۱ جریان‌های سدیم را در هر دو فاز ۰ و ۴ در سلول‌های حساس کاهش می‌دهند (این امر با خطوط موج‌دار نشان داده شده است). داروهای کلاس ۱A جریان پتاسیم (I<sub>K</sub>) فاز ۳ را هم کاهش می‌دهند و مدت پتانسیل عمل را هم طولانی می‌کنند. این امر منجر به طولانی‌شدن قابل توجه دوره مؤثر تحریک‌ناپذیری (ERP) می‌شود. داروهای کلاس ۱B و ۱C اثر متفاوت (یا بدون اثر) روی جریان پتاسیم دارند و بنابراین زمان پتانسیل عمل را کوتاه می‌کنند یا روی آن اثری ندارند. با این حال، همه داروهای گروه ۱، ERP را از طریق کندکردن بیرون‌آمدن کانال‌های سدیمی از حالت غیرفعال، طولانی می‌کنند.

داروی هیدرورکین کلرین هم همین اثرات را دارد. **لینیدین** ← اینترتروپ منفی، توهم بینایی

**۱. داروهای با اعمال کلاس ۱A - پروکائین آمید نمونه اصلی کلاس ۱A است.** سایر داروهایی که اثرات کلاس ۱A را دارند شامل کینیدین و دیژوپیرامید هستند. **آمیودارون (Amiodarone)** که اغلب در کلاس ۳ طبقه‌بندی می‌شود هم اثرات تیبیک کلاس ۱A را دارد. این داروها در هر دوی آریتمی‌های دهلیزی و بطنی اثر می‌کنند. این داروها I<sub>Na</sub> را بلوک می‌کنند و در نتیجه سرعت انتقال را در دهلیز، رشته‌های پورکنز و سلول‌های بطن، کند می‌کنند. در دوزهای بالا این داروها ممکن است هدایت AV را نیز کند کنند. داروهای این گروه همچنین ممکن است جریان رپولاریزاسیون K<sup>+</sup> را مسدودنموده و طول دوره پتانسیل عمل را افزایش دهند. این اثرات در جدول ۱-۱۴ نشان داده شده است. **آمیودارون** اثرات مشابهی روی جریان سدیم (بلوک کانال یونی سدیمی [I<sub>Na</sub>]) دارد و بیشترین اثر طولانی‌کنندگی پتانسیل عمل را دارد (بلوک کانال یونی پتاسیم [I<sub>K</sub>]).

**۳. داروهای با اعمال کلاس IC - فلکائینید نمونه اصلی**

داروهای با اعمال کلاس IC است. سایر اعضای این گروه در خارج ایالت متحده استفاده می‌شوند و ممکن است در شرایط خاصی یافت شوند. این داروها اثری روی زمان پتانسیل عمل بطنی یا فاصله QT ندارند. با این حال این داروها دپرس‌کننده‌های قوی جریان سدیم هستند و می‌توانند سرعت انتقال را در سلول‌های دهلیزی و بطنی به طور چشم‌گیری کم کنند. این داروها زمان QRS را در ECG افزایش می‌دهند.

**B. فارماکوکینتیک و کاربرد بالینی و عوارض**

فارماکوکینتیک داروهای اصلی در جدول خلاصه دارویی در انتهای فصل آورده شده است.

**۱. داروهای کلاس ۱A - پروکائین آمید را می‌توان در همه**

انواع آریتمی‌ها استفاده کرد: آریتمی‌های دهلیزی و بطنی به این دارو پاسخ می‌دهند. **کینیدین و دیژوپیرامید (disopyramide)** اثرات مشابهی دارند ولی بسیار کمتر استفاده می‌شوند. پروکائین آمید هم چنین به‌طور شایعی در آریتمی‌های فاز حاد انفارکتوس میوکارد (MI) استفاده می‌شود.

\* پروکائین آمید را روی این تری است، انت و نارگون را نیز تری است، منفی کمتری دارد و دیژوپیرامید هم همین گونه است ولی اثر بلوک کننده

۳. **داروهای کلاس IC - فلکانید** در آریتمی‌های دهلیزی و بطنی مؤثر است ولی استفاده از آن فقط برای تاکی‌کاردی بطنی مقاوم و انواع خاصی از آریتمی‌های فوق‌بطنی بهبودناپذیر، تأیید شده است. (فلکانید و داروهای مشابه آن بیشتر از بقیه داروهای ضد آریتمی احتمال دارد که باعث آریتمی شوند یا آریتمی را تشدید کنند (اثر پروآریتمیک)) این سمیت در مطالعه سرکوب آریتمی قلبی (CAST)، که یک مطالعه بزرگ بالینی درباره اثرات پیش‌گیرانه داروهای کلاس IC به افراد نجات‌یافته از انفارکتوس میوکارد است، به طور واضحی نشان داده شده است. نتایج این مطالعه نشان داد که داروهای کلاس IC بیشتر از پلاسبو مرگ و میر را افزایش دادند. به همین دلیل استفاده از داروهای کلاس IC، به درمان آریتمی‌های مقاوم که به سایر داروها پاسخ نداده‌اند، محدود شده است. داروهای گروه IC هم‌چنین باعث سمیت CNS مشابه بی‌حس‌کننده‌های موضعی می‌شوند. هایپرکالمی سمیت قلبی این داروها را افزایش می‌دهد.

حییلی  
و دهم

\* **التری دربان فلاتر - ابتدا I سبب کلاس Ia کلاس 2 داروهای ضد آریتمی (بتا بلوکرها)**

**A. نمونه‌های اصلی، مکانیسم عمل و اثرات**

بتا بلوکرها با جزئیات بیشتر در فصل ۱۰ شرح داده شده‌اند. پروپرانولول و اسمولول نمونه‌های اصلی  $\beta$  بلوکرهای ضد آریتمی هستند. مکانیسم عمل آنها در آریتمی به طور اولیه شامل بلوک گیرنده‌های آدرنرژیک  $\beta$  قلب و کاهش cAMP است، که باعث کاهش جریان‌های سدیم و کلسیم و مهار ضربان‌سازهای غیرطبیعی pacemaker می‌شود. به طور خاص، گره AV نسبت به  $\beta$  بلوکرهای حساس است؛ معمولاً فاصله PR با داروهای کلاس 2 طولانی می‌شود (جدول ۱-۱۴). در شرایط خاص، این داروها ممکن است اثرات مستقیم بی‌حس‌کنندگی موضعی (بلوک کانال سدیمی) در قلب داشته باشند ولی احتمالاً این امر در غلظت‌هایی که در بالین به دست می‌آید نادر است. **سوتالول و آمیودارون** که معمولاً در کلاس 3 طبقه‌بندی می‌شوند، اثرات بلوک‌کنندگی  $\beta$  کلاس 2 را هم دارند.

\* **علاوه بر  $\beta$ ، کانال کلسیم را هم مهار می‌کنند - عارضه تور تور سار**

**B. کاربرد بالینی و عوارض** - درمان تاکی‌آریتمی‌ها و فلاتر دهلیزی اسمولول که یک  $\beta$  بلوکر بسیار کوتاه‌اثر است و به صورت داخل وریدی استفاده می‌شود، منحصرأ در آریتمی حاد کاربرد دارد. پروپرانولول، متوپرولول و تیمولول به طور رایج به عنوان داروی

پروکائین امید می‌تواند باعث هایپوتانسیون (خصوصاً وقتی تزریقی استفاده می‌شود) و یک سندرم قابل برگشت مشابه لوپوس اریتماتو شود. کینیدین (ایزومرکینین) باعث سینکونیزم (سر درد، سرگیجه، وزوز گوش)، دپرسیون قلبی، ناراحتی دستگاه گوارش و واکنش‌های اتوایمون (مثلاً پورپورای ترومبوسیتوپنیک) می‌شود. همان طور که در فصل ۱۳ گفته شد، کینیدین کلیرانس دیگوکسین را کم می‌کند و می‌تواند غلظت سرمی این دارو را به طور چشم‌گیری افزایش دهد. دیزوپیرامید اثرات آنتی‌موسکارینی قابل توجه دارد و می‌تواند نارسایی قلبی را تشدید کند. همه داروهای کلاس IA ممکن است باعث یک آریتمی جدید بشوند. آریتمی تورسودپوئن خصوصاً با کینیدین و سایر داروهایی که زمان پتانسیل عمل را طولانی می‌کنند (به جز آمیودارون)، همراهی دارد. عوارض آمیودارون در زیر بحث شده است.

هایپرکالمی معمولاً سمیت قلبی داروهای کلاس 1 را تشدید می‌کند. در صورت لزوم، درمان موارد مصرف بیش از حد این داروها اغلب با لاکتات سدیم (برای درمان آریتمی ناشی از دارو) و مقلدهای سمپاتیک افزایشنده فشارخون (جهت درمان هایپوتانسیون ناشی از دارو) انجام می‌گیرد. **ایزوپترنول**

عارضه‌ها = تورسار، هایپرکالمی، APD طولانی، هایپرلیسی، RFS

۲. **داروهای کلاس IB - لیدوکائین** در درمان آریتمی‌های بطنی ایسکمیک حاد (به عنوان مثال به دنبال انفارکتوس میوکارد) سودمند است. آریتمی‌های دهلیزی به لیدوکائین پاسخ نمی‌دهند مگر اینکه ناشی از دیژیتال باشند. **مکسیلوتین** اثرات مشابه دارد و از راه خوراکی جهت درمان آریتمی‌های مزمن و انواع خاصی از دردهای نوروپاتیک استفاده می‌شود. لیدوکائین معمولاً به صورت داخل وریدی مصرف می‌شود ولی تزریق عضلانی آن هم امکان‌پذیر است. این دارو هیچ وقت خوراکی مصرف نمی‌شود زیرا اثر گذر اول بسیار بالایی دارد و متابولیت‌های آن بالقوه برای قلب سمی هستند.

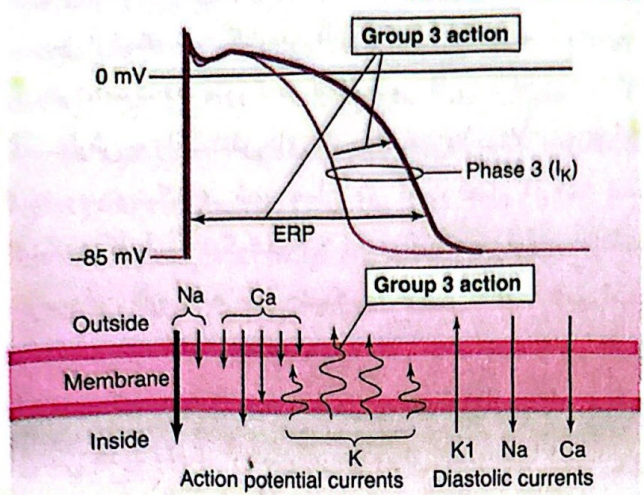
لیدوکائین و مکسیلوتین به ندرت باعث عوارض تیبیک مسومیت با بی‌حس‌کننده‌های موضعی (تحریک CNS، شامل تشنج)، دپرسیون قلبی عروقی (معمولاً خفیف) و آلرژی (معمولاً راش ولی ممکن است به آنافیلاکسی تبدیل شود) می‌شوند. هم‌چنین این داروها ممکن است باعث آریتمی شوند که البته احتمال آن نسبت به داروهای کلاس IA خیلی کمتر است. هایپرکالمی سمیت قلبی را افزایش می‌دهد.

\* **تترین سرب (لیتوراسین) باعث disinhibition سیستم مهارتی گابا و رگلسین می‌شود و باعث تشنج می‌شود.**

\* بتا بلاکرها در افراد آسمان، دیابت، افراد مسن و در موارد جله ای انتخاب خوبی نیستند

پیش گیری کننده در بیماری که انفارکتوس میوکارد داشته اند، استفاده می شوند.

در این موارد CCB ها دقت دارند



مهارت یابی: خصوصیات بتا بلوکرها (فصل ۱۰ را مشاهده نمایید)  
 زیرگروه های مهم بتا بلوکرها و خصوصیات اصلی فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک آنها را شرح دهید. پاسخ در انتهای فصل آمده است.

شکل ۵-۱۴. شکل شماتیک از اثرات داروهای کلاس ۳ همه داروهای کلاس ۳ از طریق کاهش خروجی پتاسیمی در فاز ۳ (رپولاریزان) باعث طولانی شدن پتانسیل عمل در سلول های حساس می شوند (IK، خطوط موج دار) اثر اصلی طولانی کردن دوره مؤثر تحریک ناپذیری است. توجه کنید که جریان پتاسیم دیاستولی در فاز ۴ (IK) تحت تأثیر این داروها قرار نمی گیرد.

سمیت بتا بلوکرها در بیماران مبتلا به آریتمی مشابه سمیت آنها در افراد با سایر بیماری ها است (فصل ۱۰ و جدول خلاصه دارویی). در حالی که بیماران مبتلا به آریتمی اغلب نسبت به بیماری که قلب طبیعی دارند بیشتر مستعد کاهش برون ده قلبی ناشی از بتا بلوکرها هستند، باید به این نکته توجه کرد که استفاده عاقلانه از این داروها پیشرفت نارسایی مزمن قلب را کاهش می دهد (فصل ۱۳) و بروز آریتمی های بالقوه کشنده را در این بیماران کاهش می دهد.

\* آمیودارون باعث EAD می شود  
 کلاس ۳ داروهای ضد آریتمی (بلوک کننده های IK کانال پتاسیم)

\* آمیودارون ← کلسیم / پتاسیم / سدیم مثل بلاکرها + بتا بلاکرها

می شود و توانایی قلب در پاسخ دادن به تاکی کاردی سریع یا فیبریلاسیون را کاهش می دهد. سوتالول، ایبوتیلید، دوفتیلید و آمیودارون و داروهای گروه IA که در مبحث قبل دیدید (و کینیدین؛ بحث قبلی را ببینید) این اثر را روی اکثر سلول های قلب ایجاد می کنند؛ بنابراین اثر این داروها به صورت افزایش فاصله QT در ECG واضح خواهد بود (جدول ۱-۱۴).

A. نمونه های اصلی، مکانیسم ها و اثرات. **دوفتیلید** و **ایبوتیلید** داروهای تیپیک کلاس ۳ هستند. **سوتالول** یک ترکیب کایرال (Chiral) است (به این معنی که دو ایزومر فوری دارد). یک ایزومر آن یک بتا بلوکرها مؤثر است و هر دو ایزومر آن در اثر آنتی آریتمی (از طریق مهار کانال پتاسیم) نقش دارند. ترکیب مورد استفاده در بالین حاوی هر دو ایزومر است. **آمیودارون** معمولاً در گروه ۳ طبقه بندی می شود زیرا این دارو کانال های پتاسیمی را هم به خوبی کانال های سدیم بلوک می کند و به طور چشم گیری طول مدت پتانسیل عمل را طولانی می کند. **درون دارون** (Dronedaron) یک داروی جدید است، که مشابه آمیودارون می باشد اما کارایی و نیز عوارض کمتری دارد.

B. کاربرد بالینی و عوارض

جدول خلاصه داروها را ببینید. به دلیل شیوع بیش از حد AFib و کارایی این داروها در این نوع آریتمی داروهای گروه و کلاس ۳ به صورت رایج مصرف می شوند AFib آریتمی است که اغلب با precataneous ablation درمان می شود زیرا این نوع درمان بر عکس درمان های فارماکولوژیک نتیجه بهتری دارد.

شاخص عمل داروهای کلاس ۳، طولانی کردن زمان پتانسیل عمل است. این طولانی شدن پتانسیل عمل به وسیله بلوک IK کانال های پتاسیمی که مسؤول رپولاریزه کردن پتانسیل عمل هستند، ایجاد می شود (شکل ۵-۱۴). طولانی شدن پتانسیل عمل منجر به افزایش دوره مؤثر تحریک ناپذیری

\* صرف نهم عمر آن بالا ۶ حجم توزیع آن بالاست برر اورگانیسم  
 C. آمیودارون: یک مورد خاص عوارض آن بلند مدت است

آمیودارون در اغلب انواع آریتمی مؤثر است و به عنوان مؤثرترین داروی ضد آریتمی در نظر گرفته می شود. علت آن احتمالاً این است که این دارو وسیع الطیف است: آمیودارون کانال های

۱۴۱۳ (پوست، ادم، نفاذ با دیگولین)

**B. کاربرد بالینی و عوارض**

بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم برای تبدیل ورود مجدد دهلیزی بطنی گرهی (که عنوان تاکی‌کاردی گرهی هم شناخته می‌شود) به ریتم سینوسی طبیعی، مؤثر هستند. استفاده اصلی آن در جلوگیری از این آریتمی گرهی در بیمارانی است که مستعد بازگشت این آریتمی هستند. این داروها از راه خوراکی فعال هستند و برای استفاده تزریقی هم در دسترس می‌باشند (جدول خلاصه دارویی). مهم‌ترین سمیت این داروها اثرات فارماکولوژیک شدید است زیرا انقباض‌پذیری قلب، هدایت دهلیزی بطنی (AV) و فشارخون ممکن است به طور چشم‌گیری افت کنند. از این داروها باید در تاکی‌کاردی بطنی پرهیز نمود. برای بحث بیشتر در مورد سمیت این داروها به فصل ۱۲ مراجعه کنید. آمیودارون فعالیت بلوک‌کنندگی کانال کلسیم متوسطی دارد.

حرف ریزی زیر پوستی - هدایت رگولین (لیندین) داروهای ضد آریتمی متفرقه

**A. آدنوزین (اثر بر لبرنده های کولینرژیک PZK)**

آدنوزین از ترکیبات طبیعی بدن است ولی وقتی دوزهای بالا (۶-۱۲mg) به صورت بولوس وریدی داده می‌شود، احتمالاً به وسیله هایپرپلاریزه کردن گره دهلیزی بطنی (از طریق افزایش I<sub>K</sub>) و با کاهش جریان کلسیم، به صورت چشم‌گیری هدایت این گره را کم کرده یا کاملاً بلوک می‌کند (جدول ۱-۱۴). آدنوزین در خاموش نمودن آریتمی‌های گره AV بسیار مؤثر است و به علت عارضه بسیار کم، به داروی انتخابی این آریتمی تبدیل شده است. آدنوزین طول اثر بسیار کمی (حدود ۱۵ ثانیه) دارد. عارضه شامل گرگرفتگی و هایپوتانسیون است ولی به علت طول اثر کوتاهشان این عوارض، استفاده از دارو را محدود نمی‌کنند. درد قفسه سینه و تنگی نفس گذرا (احتمالاً به علت انقباض برونش‌ها) هم ممکن است اتفاق بیفتد.

Drug of Choice PSVT = T دوزین

**B. یون پتاسیم**

پتاسیم ضربان‌سازهای نابه‌جا از جمله آنهایی که ناشی از مسمومیت با دیژیتال هستند را سرکوب می‌کند. هایپوکالمی خصوصاً در بیمارانی که دیژیتال می‌گیرند با افزایش بروز آریتمی همراه است. بالعکس، سطوح بیش از حد پتاسیم انتقال را سرکوب می‌کنند و می‌توانند باعث آریتمی ورود مجدد (reentry) شوند. بنابراین هنگام درمان آریتمی، پتاسیم سرم

سدیمی، کلسیمی و پتاسیمی و گیرنده‌های  $\beta$  آدرنرژیک را بلوک می‌کند. با این حال به علت سمیتش، آمیودارون عمدتاً برای درمان آریتمی‌هایی که به سایر داروها مقاوم هستند تأیید شده است. با این وجود این دارو به علت تأثیر زیادش به طور بسیار گسترده‌ای، بدون عنوان (off label)، در انواع آریتمی‌ها استفاده می‌شود. **اصولالان کبری (میل مدیم والهروات)**

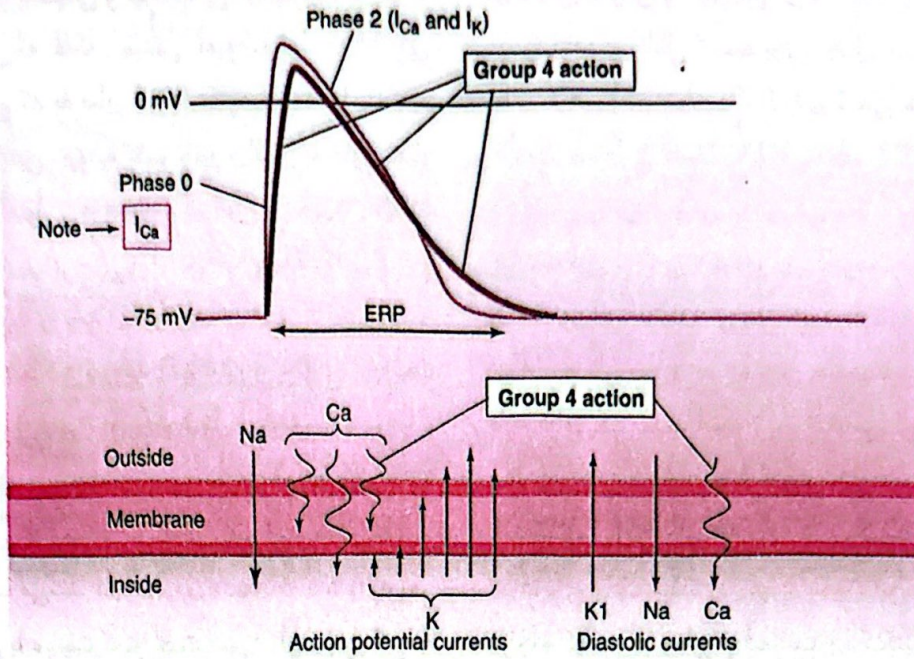
آمیودارون باعث رسوب میکروکریستال‌ها در قرنیه و چشم و پوست، اختلال عملکرد تیروئید (کم‌کاری یا پرکاری تیروئید)، پارستزی، لرزش و (فیبروز ریوی) می‌شود. آمیودارون به ندرت باعث آریتمی جدید می‌شود که شاید علت آن این است که این دارو هم کانال‌های کلسیمی و گیرنده  $\beta$  و هم کانال‌های سدیمی و پتاسیمی را بلوک می‌کند. **درون‌دارون (Dronedarone)** که یک آنالوگ آمیودارون با سمیت کمتر است، مورد تأیید قرار گرفته است. همانند آمیودارون این دارو نیز بر کانال‌های سدیمی، پتاسیم و کلسیمی اثر می‌کند اما در حال حاضر این دارو تنها برای درمان فیبریلاسیون یا فلوتر دهلیزی تأیید شده است. به نظر می‌رسد که درون‌دارون به اندازه آمیودارون کارآمد نیست اما اثرات سمی کمتری دارد.

فیبروز ریوی اختصاصی آمیودارون است. **کلاس 4 داروهای ضد آریتمی (بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم نوع I)**

۱ میلی‌دین و تی‌سیسین اثرات عروقی دارند نه قلبی **A. نمونه اصلی، مکانیسم‌ها و اثرات (وراپامیل / دیلتیازم)**

**وراپامیل** نمونه اصلی است. **دیلتیازم** هم یک داروی ضد آریتمی مؤثر است. نیفیدین و سایر دی‌هیدروپیریدین‌ها به عنوان داروی ضد آریتمی مفید نیستند، این امر احتمالاً به این علت است که فشار شریانی را آن قدر پایین می‌آورند که باعث افزایش جبرانی تحریک سمپاتیک در قلب می‌شوند. این اثر بیشتر از اینکه آریتمی را مهار کند آن را تسهیل می‌کند.

وراپامیل و دیلتیازم در درمان آریتمی‌هایی مؤثر هستند که باید از بافت‌های قلبی وابسته به کلسیم [به عنوان مثال گره دهلیزی - بطنی (AV)] عبور کنند. این داروها باعث دپرسیون انتخابی وابسته به مرحله و وابسته به استفاده در جریان کلسیم، می‌شوند (شکل ۶-۱۴). این داروها سرعت انتقال دهلیزی بطنی را کاهش می‌دهند و دوره مؤثر تحریک‌ناپذیری را افزایش می‌دهند. به طور منطقی فاصله PR هم افزایش می‌یابد (جدول ۱-۱۴).



**شکل ۶-۱۴.** شکل شماتیک از اثرات داروهای کلاس ۴ روی یک سلول قلبی وابسته به کلسیم در گره AV (دقت کنید که قسمت صعودی نمودار پتانسیل عمل در این شکل عمدتاً ناشی از جریان کلسیم است). داروهای کلاس ۴ جریان ورودی کلسیم را حین پتانسیل عمل و حین فاز ۴ کاهش می‌دهند (خطوط موج‌دار). در نتیجه، سرعت انتقال در گره AV کند می‌شود و دوره تحریک‌ناپذیری طولانی می‌شود. دیپولاریزاسیون ضربان‌ساز هم اگر به وسیله جریان بیش از حد کلسیم ایجاد شده باشد، در فاز ۴ کند می‌شود. ERP: دوره تحریک‌ناپذیری مطلق. \* آرنوزین مثل آتروپین باید سریع‌تر تزریق شود و گرنه توسط RBC ها لیز می‌شود. \* آدنوزین با تیوفیلین و دی‌هیدامول (پرزانتین) تداخل دارد.

### درمان غیردارویی آریتمی

باید توجه داشته باشید که روش‌های الکتریکی (غیردارویی) درمان آریتمی اهمیت زیادی پیدا کرده‌اند. این روش‌ها شامل: (۱) دفیبریلاتور خارجی (۲) دفیبریلاتور کاشته شده (۳) ضربان‌ساز کاشته شده (۴) از بین بردن کانون آریتمی به وسیله رادیوفرکانس از طریق کاتتر است.

### سوالات

**سوالات ۱-۲.** برای یک بیمار کارگر بازنشسته ۷۶ ساله مبتلا به آرتروز روماتوئید و نارسایی مزمن قلبی با علائم آریتمی قلبی جهت درمان پروکائین‌آمید مدنظر است. بیمار در حال حاضر یک مهارکننده ACE و دیگوکسین، هیدروکلروتیازید برای بیمار قلبی‌اش می‌گیرد.

۱. کدام یک از موارد زیر در تصمیم‌گیری برای درمان این بیمار با پروکائین‌آمید درست‌تر است؟

(A) تداخل دارویی احتمالی با دیگوکسین مطرح‌کننده این است که سطح خونی دیگوکسین قبل و بعد از شروع

باید اندازه‌گیری شود و در صورت غیرطبیعی بودن، طبیعی شود. \* منیزیم به جای کلسیم وارد سلول می‌شود و از آزارسازی نرورترانسپورته جلوگیری می‌کند)  
**C. یون منیزیم** (پره‌املاسی، سنج)  
 ناهنجاری‌ها در غلظت منیزیم به صورت رایج مثل هایپو یا هایپرکالمی رخ نمی‌دهد به نظر می‌رسد تجویز وریدی منیزیم اثرات سرکوب‌کنندگی مشابه پتاسیم روی آریتمی‌های القاء شده توسط دیژیتال داشته باشد. منیزیم همچنین در بعضی از موارد آریتمی توروپوئین هم مؤثر است. به نظر می‌رسد هایپرمنیزیمی سبب ضعف یا فلجی عضلات شود.

### D. رانولازین و ایوبادین

این داروها جهت مصرف در آنژین ساخته شده و در فصل ۱۲ بحث شده‌اند. اثرات آنان بر جریان یون‌های قلبی در این فصل بحث شده و در حال بررسی اثرات در آریتمی قلبی هستند.

داروی های بلوک کننده کانال سدیم به فرم Inactive کانال تعامل بتری دارند  
 Voltage, frequency and use dependency

داروها اتصال انتخابی دارند و به بافت بیمار تعامل بتری دارند  
 بافت بیمار (آرتریوز) در واد زمان بتر کانال های سدیم آن به فرم open, inactive هستند (استفاده از این کانال ها بسته است) پس دارو بسته به آن ها متصل می شود

Frequency (use) dependency

بافت که آرتریوز است پتانسیل اترامبتری دارند و این دارو هم تعامل بتری به آن ها دارد  
 Voltage dependency

Drug of Choice → (مثال ریتین پطنی) آریتمی های کوتاه مدت = 1b

\* کانال های پتاسیم هم تا حدودی توسط داروهای فاز 1a بلاک می شود پس فاز سه ضعیف  
 دیر تمام می شود پس پتانسیل عمل طولانی می شود (↑ QT Interval) ← فاز را در معرض  
 E.A.D. قرار می دهد (بتا 2 آگونیست ها ← طولانی ↑ ← استولین ↑ ← هایپوکالمی)

Reverse use dependency

\* چهار لکنده های کانال پتاسیم ←  
 هر چه استفاده از کانال کمتر باشد، تعامل دارو و بلاک بتر است و احتمال آریتمی ناشی از E.A.D. بتر است.

پس مورفینم زنگنه بر الگوی عوارض جانبی داروها اثر می گذارد.  
 متابولیم لبری ← فاز 1: استیل پروکائین / امیا / هیدروکسی  
 فاز 2: استیلین، گلوکوکورتیکوئیدها

N-acetyl procain amide → استیل پروکائین آمید

Date:

Sub:

بنا سیم جنل بلاگر

هر چه استیلین زودتر و بیشتر باسد ← *Fast acetylator* ←  $\uparrow$  NAPA ← عارضه آریتی فورسا دیوسیت  
 هر چه استیلین دیرتر و کمتر باسد ← پروکامین آسید ←  $\uparrow$  عارضه سببه SLA ← *Slow acetylator*

مثل دهیدرالازین

\* این الکتری پلی مورفیم رتی بر عملکرد داروی پلاویکس هم دیده می شود. (فشارکنده ATP)  
 و این پلاویکس که یک پمپ داروست توسط CYP2C19, CYP2C10 به داروی اصلی تبدیل می شود. (بنتو پرازول این دو آنتی بیوتیک را دچار می کند و داروی پلاویکس را بی اثر می کند)  
 لے این اثر پلی مورفیم رتی در اینز وینا زید هم دیده می شود.

این تقرین ۸ ← مفید هم در ایست قلبی و هم در تاشی کاردی  
 داروهای که چند گیرنده را تحریک می کنند مثل این تقرین ↓ (*dose dependency صادق است*)  
 { گیرنده آکفا < 20mg/kg    گیرنده بتا 5-10mg/kg    گیرنده دوپامین < 5mg/kg }

\* اگر نارسایی قلبی به علت نارسایی قلبی باشد از دوز پایین استفاده می کنیم تا مگر یان های  
 فزائتیک متع شود و خون رسانی به قلبی برقرار شود  
 \* سوک های کاردیورژنیک و آسیتول ← نیاز به تحریک گیرنده بتا ← دوز متوسط  
 هر چه دوز بالاتر برود چون گیرنده آنرا تحریک می کند و  $\uparrow$  Afterload ، هفتر هم هست.  
 \* دوزهای بالاتر برای سوک های هورژنیک و VT (به علت بردی کاردی ریفلکس) خوب  
 است. (تحریک گیرنده  $\alpha$ )

آتروپین ← پاراسمپاتولایتیک ← افزایش HR ← چون اثر معناداری بر TPR  
 و SV ندارد اثری بر فشار خون ندارد.  
 در حان بلاگر قلبی

(چون بر خلاف این تقرین ، دوز بر گیرنده اثر ندارد و همچنین بر TPR اثر ندارد مفید است)

Date:

Sub:

دیگولسین ← آنتی آدرنالیک بتا بلسیم (هار پمپ  $Na^+/K^+ ATPase$ ) ← اینوتروپ مثبت

↓ HR (کروئوتروپ و دروئوتروپ منفی)

\* افزایش فاصله PR Interval ، کاهش QT Interval ، معکوس شدن قله ST

موارد مصرف = فیبریلاسیون دهلیزی و SVT

درمان مسمومیت با دیگولسین = قطع مصرف ، مصرف بتا بلسیم (خوردگی) ، لیدوکائین و وراپامیل

\* دیگولسین خطر DAD (اضطلال در فاز 4) را زیاده از حد

کاهش پهنی سیگنال ناظم از دیگولسین را بیشتر می کند

\* دیگولسین به علت نیم عمر بالا در PSVT استفاده نمی شود

(Initial)

SVT → آدنوزین ، پروپانولول ، پروکائین آمید

(Long Term)

SVT → هیپو ، پروپانولول ، دیگولسین

(Initial)

VT → لیدوکائین و پروکائین آمید

(Long Term)

VT → لیدوکائین ، پروکائین آمید / بتا بلاکرها

جدول خلاصه دارویی: داروهای ضد آریتمی

زیر گروه	مکانیسم عملکرد	مصارف بالینی	فارماکوکینتیک	مسمومیت، تداخلات
<b>گروه 1A</b>				
پروکائین آمید	بلوک کانال‌های سدیمی I <sub>Na</sub> وابسته به مصرف و مقدار؛ بعضی‌ها بلوک I <sub>K</sub> کاهش سرعت انتقال و فعالیت ضربان‌سازی، طولانی‌کردن پتانسیل عمل و دوره استراحت	آریتمی‌های بطنی و دهلیزی، به خصوص بعد از انفارکتوس میوکارد	خوراکی و وریدی، انواع خوراکی با رهایش آهسته فراهم است. طول اثر: ۲-۳ ساعت	افزایش آریتمی، هیپوتانسیون، سندرم شبه لوپوس
دی‌زوپرامید: مشابه پروکائین آمید اما طول اثر طولانی‌تر با مسمومیت شامل اثرات آنتی‌موسکارینی و نارسایی قلبی کینیدین: مشابه پروکائین آمید اما مسمومیت شامل سینکونیسیم (تینیتوس (وزوز گوش)، سردرد، اختلالات گوارشی) و ترومبوسیتوپنی است.				
<b>گروه 1B</b>				
لیدوکائین	خیلی انتخابی، بلوک وابسته به مصرف و مقدار کانال‌های I <sub>Na</sub> ، اثرات کم در بافت طبیعی، بدون اثر بر I <sub>K</sub>	آریتمی‌های بطنی بعد از انفارکتوس میوکارد و آریتمی‌های القا شده با دیگوکسین	وریدی و عضلانی طول اثر: ۱ تا ۲ ساعت	آرام‌بخشی و هیجان در CNS <i>* فنی توین سرریز لیدوکائین از درجه ۱ به درجه ۵ می‌کند و سرریز لیدوکائین می‌شود و فرد دچار عوارض می‌شود.</i>
مکسیلتین: مشابه لیدوکائین اما فعالیت خوراکی دارد و طول اثرش طولانی‌تر است. <i>t recovery ↓</i>				
<b>گروه 1C</b>				
فلکائینید	بلوک انتخابی وابسته به مصرف و مقدار I <sub>Na</sub> ، کاهش سرعت انتقال و فعالیت ضربان‌سازی	آریتمی‌های رفراکتوری	خوراکی نیمه عمر ۲۰ ساعت <i>t recovery ↑↑</i>	افزایش آریتمی‌ها، تحریک CNS
پروپافنون مشابه فلکائینید است.				
<b>گروه ۲</b>				
پروپرانولول	بلوک گیرنده‌های β <sub>1</sub> کندکردن فعالیت ضربان‌سازی	بعد از انفارکتوس میوکارد به عنوان پیشگیری از مرگ ناگهانی و فیبریلاسیون بطنی، تیروتوکسیکوز	خوراکی، وریدی طول اثر: ۴ تا ۶ ساعت	برونکواسپاسم، سرکوب قلبی، بلوک دهلیزی - بطنی، هیپوتانسیون (فصل ۱۰)
متوپرولول: مشابه پروپرانولول اما انتخابی برای β <sub>1</sub> است. اسمولول: بلوک انتخابی گیرنده β <sub>1</sub> طول اثر ۱۰ دقیقه. مصرف در آریتمی‌های پیش از عمل و آریتمی تیروتوکسیکوز				
<b>گروه ۳</b>				
آمیودارون	بلوک قوی I <sub>K</sub> ایجادکننده طولانی‌شدن واضح در پتانسیل عمل و دوره رفراکتوری. فعالیت گروه ۱، سرعت انتقال را کند می‌کند، فعالیت گروه ۲ و ۴ ایجاد فعالیت اضافی ضد آریتمی می‌کند.	آریتمی‌های رفراکتوری ● در بسیاری از آریتمی‌ها مصرف دارد (طیف گسترده اثر درمانی)	خوراکی، وریدی نیمه عمر و طول اثر: ۱ تا ۱۰ هفته	ناهنجاری‌های تیروئید، رسوب در قرنیه و پوست، فیبروز ریوی، نوریت اپتیک ● آریتمی torsade با آمیودارون نادر است
سوتالول	بلوک I <sub>K</sub> و بلوک گیرنده‌های آدرنرژیک β	آریتمی بطنی و فیبریلاسیون دهلیزی	خوراکی طول اثر: ۷ ساعت	تورسادوپونن وابسته به دوز ● سرکوب قلبی
ایبوتیلید	بلوک انتخابی I <sub>K</sub> ● طولانی‌شدن پتانسیل عمل و فواصل QT	درمان فیبریلاسیون دهلیزی حاد	ایبوتیلید فقط وریدی است طول اثر: ۶ ساعت	تورسادوپونن

جدول خلاصه دارویی: داروهای ضد آریتمی — ادامه

زیرگروه	مکانیسم عملکرد	مصارف بالینی	فارماکوکینتیک	مسمومیت، تداخلات
دوفتیلید	مانند ایبوتیلید	درمان و پیش‌گیری از فیبریلاسیون دهلیزی	خوراکی طول اثر: ۷ ساعت	تورسادیون
گروه ۴				
وراپامیل	بلوک وابسته به مصرف و مقدار کانال‌های $Ca^{2+}$ کندکننده هدایت در گره AV و فعالیت ضربان‌سازی، طولانی‌کردن فاصله PR	آریتمی‌های گره AV، به خصوص در پروفیلاکسی	خوراکی، وریدی طول اثر: ۷ ساعت	سرکوب قلبی، یبوست، هیپوتانسیون
دیلتیازم	مثل وراپامیل	کنترل ضربان در فیبریلاسیون دهلیزی	خوراکی، وریدی طول اثر: ۶ ساعت	مثل وراپامیل
دی‌هیدروپیریدین: بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم که در آریتمی مفید نیستند، گاهی اوقات آن را تشدید می‌کنند.				
متفرقه				
آدنوزین	افزایش در $I_K$ دیاستولیک گره AV که باعث هیپرپلاریزاسیون واضح و بلوک هدایتی است. کاهش $Ca^{2+}$	تاکی‌کاردی گره‌ای حاد	فقط IV طول اثر: ۱۰ تا ۱۵ دقیقه	گرگرفتگی، برونکواسپاسم، درد قفسه سینه، سردرد
یون پتاسیم	افزایش تمام جریان‌های پتاسیم، افزایش خودکاری، کاهش مسمومیت دیژیتال‌ها	مسمومیت با دیژیتال‌ها و سایر آریتمی‌ها اگر پتاسیم سرم کم است	خوراکی یا وریدی	هم هیپوکالمی و هم هیپرکالمی همراه با آریتموژنیسته هستند. هیپرکالمی شدید، ایست قلبی می‌دهد
یون منیزیم	شناخته نشده، احتمال افزایش فعالیت $Na^+/K^+ATPase$	آریتمی‌های دیژیتال‌ها و سایر آریتمی‌های همراه با کاهش Mg	وریدی	ضعف عضلانی، هیپرمنیزمی شدید می‌تواند باعث فلج تنفسی شود.

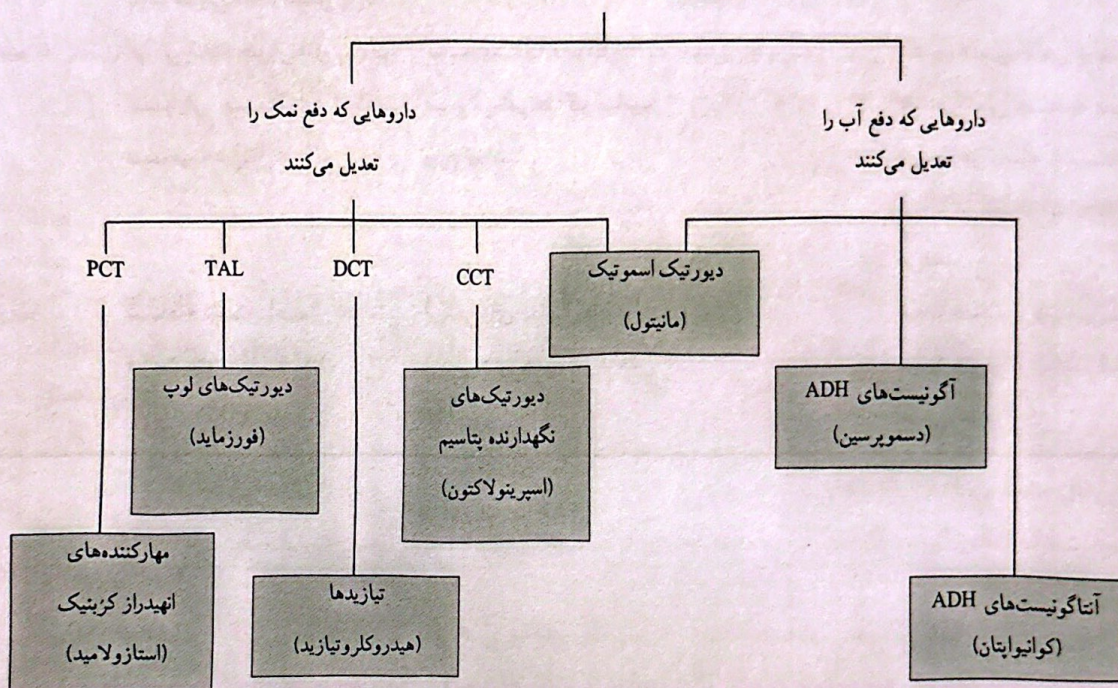
← علت اینکه آریتمی تورسادیون کمتر ریزی دهد این است که آن عارضه (ویرمی) reverse use dependency را ندارد (این مترادف در وی کلاس  $Ca$ )

## دیورتیک‌ها و سایر داروهای مؤثر بر کلیه‌ها

سدیم و سایر یون‌ها دارند. تقسیم‌بندی زیرگروه‌های دیورتیک دفع‌کننده سدیم براساس این محل‌ها و فرآیندها طبقه‌بندی می‌شود. چندین داروی دیگر ممکن است دفع آب را تغییر دهند. اثرات عوامل دیورتیک با دانش کارکرد قسمتی از نفرون که این داروها بر آن اثر می‌کنند، قابل پیش‌بینی است.

داروهای مؤثر بر کلیه‌ها کاربردهای مهمی در اختلالات کلیوی، قلب و عروق و آندوکروینی دارند. این اختلالات ممکن است هوموستاز جذب سدیم و آب را مختل کند. هر بخش از نفرون، توپول‌های پیچیده پروگزیمال (PCT)، بخش صعودی ضخیم قوس هنله (TAL)، توپول پیچیده دور (DCT) و توپول جمع‌کننده قشری (CCT) مکانیسم‌های مختلفی برای جذب

داروهای مورد استفاده در اختلالات کلیوی



جهت بازجذب یون‌ها و آب در قسمت‌های مختلف نفرون در شکل ۱-۱۵ نشان داده شده‌اند. از آنجا که مکانیسم‌های بازجذب نمک و آب در هر کدام از ۴ قسمت اصلی توپولی متفاوت است، دیورتیک‌هایی که در این قسمت‌های مختلف مؤثرند هر کدام دارای مکانیسم عمل جداگانه‌ای می‌باشند. اکثر دیورتیک‌ها در سمت لوله‌ای غشا (سمت لومینال) اثر دارند. استثناء این داروها،

### مکانیسم‌های انتقال کلیوی و گروه‌های دارویی دیورتیک‌ها

کلیه‌ها آب و نمک پلاسما را در گلوبول‌ها با سرعت بسیار زیاد (۱۸۰L/day) فیلتر می‌کنند و باید درصد واضحی از این مواد را قبل از ترشح در ادرار بازجذب نمایند. مکانیسم‌های انتقال اصلی

## واژه‌های مفید

دیورتیکی که به طور انتخابی دفع بیکربنات سدیم را افزایش می‌دهد. مثال: مهارکننده‌های کربنیک انیدراز

دیورتیک‌های بی‌کربناتی

قسمتی از نفرون که ماده حل شده را بدون تغییر در آب، بازجذب می‌کند؛ قسمت ضخیم صعودی و لوله پیچیده دور قسمت‌هایی هستند که به طور فعال نمک جذب می‌کنند و به آب تراوا نیستند. تغییری در تعادل pH و الکترولیت‌های بدن که شامل افزایش کلراید، کم‌شدن غلظت بی‌کربنات و کاهش pH خون است. نتیجه تیپیک دیورز با بی‌کربنات است.

قسمت رقیق‌کننده

اسیدوز متابولیک

هایپروکلرمیک

آلکالوز متابولیک

هایپوکالمیک

دیابت بی‌مزه نفروژنیک

تغییری در تعادل pH و الکترولیت‌های بدن که شامل کاهش پتاسیم سرم و افزایش pH خون است. نتیجه تیپیک عملکرد دیورتیک‌های قوس هنله و تیاژیدها است. از بین رفتن قدرت تغلیظ ادرار در کلیه که ناشی از فقدان پاسخ به ADH است (ADH طبیعی یا بالاتر از طبیعی است)

دیابت بی‌مزه هیپوفیزی

از بین رفتن قدرت تغلیظ ادرار در کلیه که ناشی از فقدان ADH است (ADH کم است یا وجود ندارد) دیورتیکی که تعویض پتاسیم به جای سدیم را در لوله جمع‌کننده کاهش می‌دهد؛ دارویی که دفع سدیم را افزایش و دفع پتاسیم را کاهش می‌دهد. مثال: آنتاگونیست‌های آلدوسترون

دیورتیک‌های نگهدارنده

پتاسیم

دیورتیکی که ترشح اسید اوریک را افزایش می‌دهد و معمولاً این کار را از طریق مهار بازجذب اسید اوریک در لوله نزدیک انجام می‌دهد. مثال: اتاکرینیک اسید

دیورتیک‌های دفع‌کننده

اسید اوریک

• چون بازجذب در PCT ایزوتونیک است داروهای موثر بر PCT خیلی موثر نیستند.

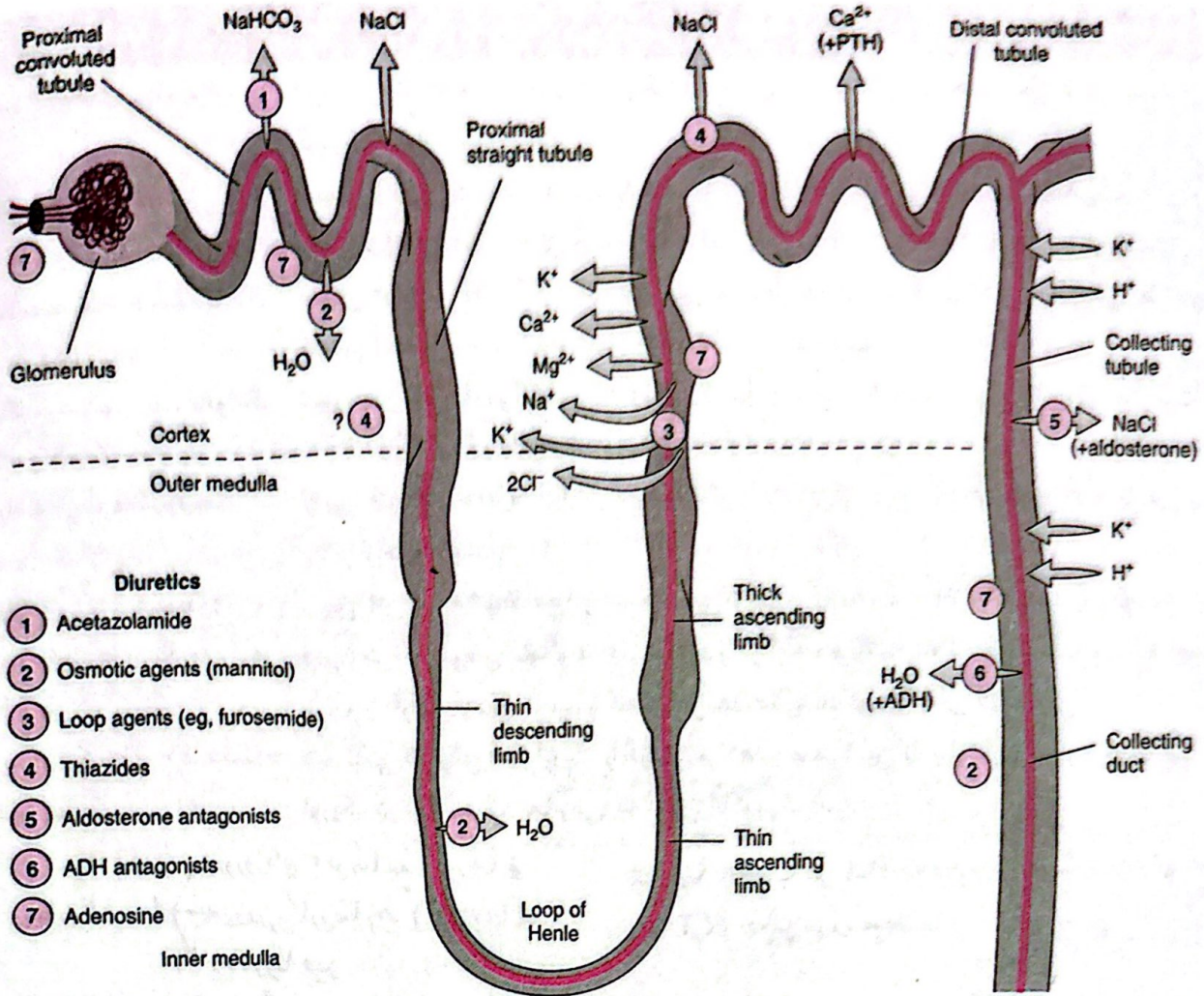
نوروزماز، برمانند، تورساید  
سولفونامیدها  
← هیدروکلریتاژید (تیاژیدها)  
ستازولا میر

عمده بازجذب کلرید سدیم و بیکربنات سدیم است. لوله پروگزیمال مسؤول ۷۰-۶۰٪ از بازجذب کلی سدیم است. هیچ‌کدام از داروهایی که در حال حاضر در دسترس هستند مستقیماً روی بازجذب NaCl در توبول پروگزیمال عمل نمی‌کنند. مکانیسم بازجذب بی‌کربنات در شکل ۲-۱۵ نشان داده شده است. خود بی‌کربنات از غشا لومن به طور ضعیف بازجذب می‌شود ولی تبدیل بی‌کربنات به دی‌اکسید کربن از طریق اسید کربنیک، باعث بازجذب فوری دی‌اکسید کربن می‌شود. بی‌کربنات بعداً می‌تواند در سلول توبولی مجدداً از دی‌اکسید کربن تولید شده و به فضای بینابینی منتقل شود. سدیم به صورت جداگانه و به شکل معاوضه با یون هیدروژن (حامل NHE3) از لومن بازجذب می‌شود و به وسیله پمپ سدیم - پتاسیم (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase) به فضای بینابینی پمپ می‌شود. کربنیک انیدراز، که آنزیم لازم برای فرآیند بازجذب بی‌کربنات در حاشیه مسواکی (brush border) و سیتوپلاسم است، هدف دیورتیک‌های مهارکننده کربنیک انیدراز است. ترشح و بازجذب فعال اسید و بازهای ضعیف هم در لوله پروگزیمال صورت می‌گیرد. انتقال اکثر اسیدهای ضعیف در قسمت مستقیم S<sub>2</sub>، دورتر از قسمت پیچیده اتفاق می‌افتد. انتقال اسید اوریک اهمیت

گروه آنتاگونیست‌های گیرنده آلدوسترون (مثل اسپرینولاکتون و اپلنون) هستند که از سمت قاعده‌ای و طرفی (basolateral) وارد سلول‌های لوله جمع‌کننده می‌شوند و به گیرنده رسپتورهای آلدوسترون اتصال می‌یابند. کلیه حاوی گیرنده‌های آدنوزین و رسپتورهای پروستاگلاندین است. آگونیست‌ها و آنتاگونیست این گیرنده‌ها می‌توانند عملکرد کلیه‌ها را تغییر داده و پاسخ به داروهای دیورتیک را کنترل کنند. پروستاگلاندین‌ها نقش مهمی در پاسخ به عوامل دیورتیکی دارند. (در شرایطی که سنتز پروستاگلاندین‌ها مهار می‌شود، برای مثال با داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی (NSAIDs، فصل ۳۶) کارایی اغلب دیورتیک‌ها کاهش می‌یابد.) در طول بارداری کلیه‌های جنین به طور معنی‌داری به کاهش مایع آمنیوتیک پس از هفته ۲۰ پاسخ می‌دهند. (NSAIDها را نباید در خانم‌های باردار در شرایط حضور یا عدم حضور دیورتیک‌ها مصرف نمود.)

### لوله پیچیده نزدیک (PCT)

این قسمت بازجذب ایزواسموتیک آمینواسیدها، گلوکوز و تعداد بیشماری از کاتیون‌ها را انجام می‌دهد. این محل هم‌چنین محل



شکل ۱-۱۵. سیستم انتقال توبولی و محل‌های اثر دیورتیک‌ها. دایره‌های همراه با فلش، کوترانسپورترهای یونی شناخته شده‌ای که هدف دیورتیک‌ها (که با عدد نشان داده شده‌اند) هستند را مشخص می‌کنند. علامت‌های سؤال پیشنهاد‌های اولیه یا کاملاً مستند نشده را برای محل اثر دارو‌ها نشان می‌دهد. ADH: هورمون آنتی‌دیورتیک؛ PTH: هورمون پاراتیروئید.

کار اصلی استازولامید ← فلج‌کننده کردن اررار ← درمان آکالوز (و سنج = پیراسام) / قطره‌های مهبی درازولامید ←

کربنیک انیدراز همچنین در سایر بافت‌ها یافت می‌شود و نقش مهمی در ترشح مایع مغزی نخاعی و مایع شفاف زلالیه بازی می‌نماید. مهار کربنیک انیدراز به وسیله استازولامید در تمام بافت‌های بدن رخ می‌دهد.

**B. اثرات دیورز + نائیریز + دفع پتاسیم**

اثر اصلی کلیوی، دیورز بی‌کربنات است (به این معنی که بی‌کربنات سدیم دفع می‌شود)، در نتیجه بی‌کربنات بدن کم می‌شود و اسیدوز متابولیک ایجاد می‌شود. با توجه به اینکه سدیم افزایش یافته به لوله جمع‌کننده قشری می‌رسد، مقداری از سدیم اضافی بازجذب می‌شود و پتاسیم ترشح می‌شود که منجر به "تلف شدن" قابل توجه پتاسیم می‌شود (جدول ۱-۱۵). در نتیجه کم شدن بی‌کربنات، دفع بی‌کربنات سدیم - حتی با ادامه

خاصی دارد و به وسیله تعدادی از دارو‌ها که در درمان نقرس به کار می‌روند مورد هدف قرار می‌گیرد (فصل ۳۶). بازهای ضعیف در قسمت‌های S<sub>1</sub> و S<sub>2</sub> منتقل می‌شوند. کوترانسپورتر سدیم - گلوکز (SGLT2) مسئول بازجذب گلوکز در توبول پروگزیمال بوده و مهارکننده‌هایی موجود هستند که این ترانسپورتر را مهار نموده و قند خون را در دیابت کاهش می‌دهند.

**مهارکننده‌های کربنیک انیدراز**

**A. نمونه‌های اصلی و مکانیسم عمل**

استازولامید نمونه اصلی است. این دیورتیک‌ها از مشتقات سولفونامید هستند. مکانیسم عمل آنها مهار کربنیک انیدراز در حاشیه مسواکی سلول و سیتوپلاسم است (شکل ۱-۲). استازولامید ← دیاموکس

صاف عروقی

جدول ۱-۱۵. تغییرات الکتریکی ایجاد شده به وسیله دیورتیکها

گروه	مقدار در ادرار			pH بدن
	K <sup>+</sup>	NaHCO <sub>3</sub>	NaCl	
مهارکننده های کربنیک انیدراز	↑ <sup>a</sup>	↑↑↑ <sup>a</sup>	↑ <sup>a</sup>	اسیدوز <sup>b</sup>
دیورتیک های قوس هنله	↑	-	↑↑↑↑	آکالوز
تیازیدها	↑	- و ↑	↑↑	آکالوز
دیورتیک های نگهدارنده پتاسیم	↓	-	↑	اسیدوز

a. خود محدودشونده (۲ تا ۳ روز)

b. غیر خود محدودشونده

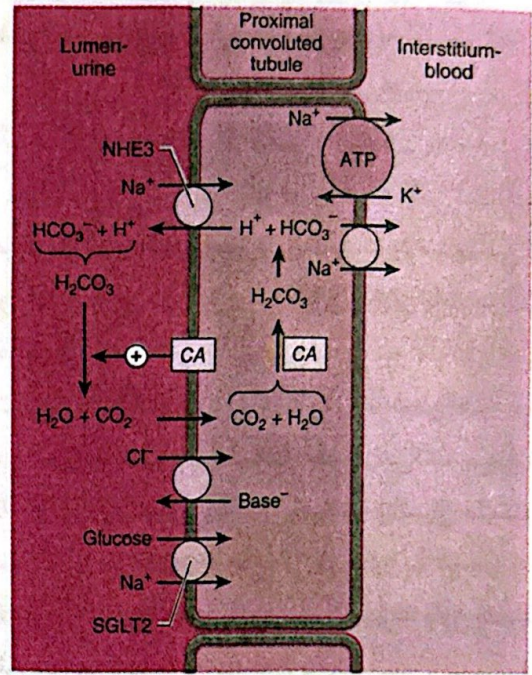
\* همت نرولی قوس هنله صاف با جذب آب را انجام می دهد و دیورتیک مونو ربر صفت نرولی لوله هنله نه تنها بر فشار خون موثر نیست بلکه ممکن است باعث افزایش فشار خون هم بشوند.

لرزه زلزل، ملولول (بریز تراپی یا تریپ با تپولول)، درما ادم مفری دربر

C. کاربرد های بالینی و عوارض

\* استفاده استازولامید به صورت تزریقی در درمان گلوکوم شدید و حاد است (جدول ۲-۱۰). همچنین استازولامید به صورت خوراکی نیز استفاده می شود ولی آنالوگ های موضعی آن برای استفاده چشمی در دسترس هستند (دورزولامید و برینزولامید). از مهارکننده های کربنیک انیدراز برای جلوگیری از بیماری حاد کوهستان (ارتفاع زیاد) هم استفاده می شود (این دارو فقط در شرایطی برای اثرات دیورتیکی استفاده می شوند که ادم با آکالوز متابولیک واضح همراه باشد).

خواب آلودگی و پارسازی به طور شایعی پس از درمان خوراکی گزارش شده اند. آلرژی زایی متقاطع بین این داروها و سایر مشتقات سولفونامید (سایر دیورتیک های سولفونامیدی، داروی پایین آورنده قند خون، سولفونامید های آنتی باکتریال) ناشی است ولی اتفاق می افتد. (قلیایی شدن ادرار با این داروها ممکن است باعث رسوب املاح کلسیم و تشکیل سنگ های کلیوی شود) تلف شدن پتاسیم از کلیه ممکن است چشم گیر باشد. بیماران مبتلا به نارسایی کبدی اغلب مقادیر زیادی از آمونیاک را به داخل ادرار به شکل یون آمونیوم ترشح می نمایند. اگر به این بیماران استازولامید داده شود، قلیایی شدن ادرار (آلکالیزیشن) از تبدیل آمونیاک به یون آمونیوم جلوگیری می کند، و در نتیجه ممکن است این بیماران به علت افزایش باز جذب آمونیاک و هیپیر آمونیمی دچار انسفالوپاتی کبدی شوند) \* مهارکننده های انیدراز کربنیک ممکن است سبب دفع پتاسیم و فسفر شوند.



شکل ۲-۱۵. مکانیسم باز جذب بی کربنات سدیم و گلوکز در سلول های لوله نزدیک. NHE3، مبادله گر Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>، CA کربنیک انیدراز SGLT2 سدیم - گلوکز ترانسپورتر ۲. برعکس هیپروکلریمیا نیز

↓ HCO<sub>3</sub> ↓ K<sup>+</sup> در این بین کربنات به هم رود است.

مصرف دیورتیک - کند می شود و دیورز در عرض ۲-۳ روز خود به خود محدود می شود. ترشح بی کربنات از اپی تلیوم مژگانی چشم به درون مایع زلالیه و نیز ترشح بی کربنات از شبکه کروئید به درون مایع مغزی نخاعی، کاهش می یابد. در چشم، کاهش فشار داخل چشم که اثر سودمندی است حاصل می شود. در CNS اسیدوز مایع مغزی نخاعی، منجر به هایپروتیلیاسیون می شود که در برابر بیماری ارتفاع زیاد (High altitude sickness) اثر محافظتی دارد. اثرات بر مایع چشمی و مایع مغزی نخاعی، خود محدودشونده نیستند.

\* در CSF مایع زلالیه، کربنات انیدراز صاف مخالف با صفت آن در مایع است.

استازولامید / نرورزولامید / تیازیدها } بلند شدن پتاسیم - Hypokalemia  
برای CHF در دریا با ریلوسین صاف است

## دیورتیک‌های قوس هنله (لوپ)

### A. نمونه‌های اصلی و مکانیسم عمل

**فورزماید** نمونه اصلی داروهای قوس هنله است. فورزماید، بومتانید (bumetanide) و **تورسماید** (Turseמיד) از مشتقات سولفونامید هستند. **اتاکرینیک اسید** از مشتقات اسید فنوکسی استیک است؛ این دارو سولفونامید نیست ولی با مکانیسم مشابهی عمل می‌کند. دیورتیک‌های قوس هنله کوترانسپورت سدیم، پتاسیم و کلرید را مهار می‌کنند (NKCC2، شکل ۳-۱۵). این داروها نسبتاً کوتاه‌اثر هستند (دیورز معمولاً طی یک مرحله ۴ ساعته پس از مصرف دارو اتفاق می‌افتد).

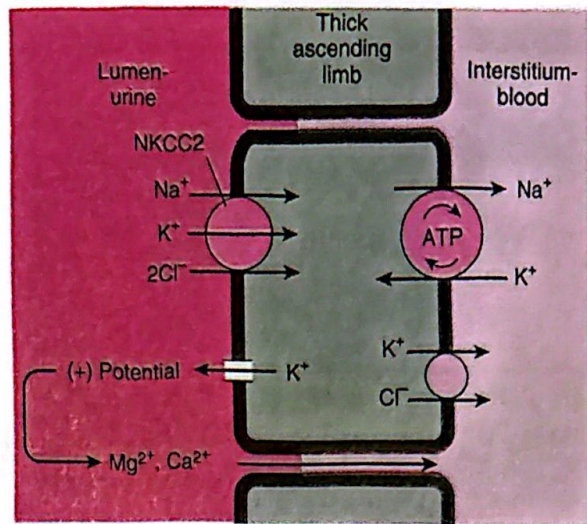
### B. اثرات ← دیورتیک + ناتریورتیک

یک دوز کامل از یک دیورتیک قوس هنله اگر فیلتراسیون گلومرولی طبیعی باشد (باعث دیورز شدید کلرید سدیم می‌شود و ممکن است حجم خون به میزان بارزی کاهش یابد) در صورتی که خونرسانی بافت کافی باشد، مایع ادم به سرعت دفع می‌شود. قدرت رقیق‌کنندگی نفرون کم می‌شود، زیرا قوس هنله محلی است که ادرار را به طور واضحی رقیق می‌کند. مهار ناقل  $Na^+/K^+/2Cl^-$  هم چنین باعث از بین رفتن پتانسیل مثبت لومن می‌شود که به نوبه خود بازجذب کاتیون‌های با دو بار مثبت (divalent) را کم می‌کند. در نتیجه دفع کلسیم به طور چشم‌گیری افزایش پیدا می‌کند. اگر حجم خون برقرار باشد، اتاکرینیک اسید یک داروی دفع‌کننده اسید اوریکی با تأثیر متوسط است. رسیدن مقادیر زیادی سدیم به لوله جمع‌کننده، منجر به اتلاف چشم‌گیر پتاسیم و دفع یون هیدروژن می‌شود و آلکالوز متابولیک ممکن است رخ دهد (جدول ۱-۱۵). (دیورتیک‌های قوس هنله اثرات قوی گشادکننده عروقی در ریه دارند که مکانیسم آن ناشناخته است.)

درمان: اورژانس فشارخون / هایپرکلمیا / عدم پاسخ‌دهی به داروهای دید

### C. کاربردهای بالینی و عوارض

کاربرد اصلی دیورتیک‌های قوس هنله در درمان شرایط ادماتو است (مثلاً نارسایی قلبی، آسیت و ادم حاد ریوی). گاهی اوقات در درمان فشارخون اگر پاسخ به تiazیدها، کافی نباشد از این دارو استفاده می‌شود، ولی در این شرایط طول اثر کوتاه دیورتیک‌های قوس هنله یک اشکال به حساب می‌آید. یکی دیگر از کاربردهای کمتر شایع ولی مهم این داروها در درمان هایپرکلسمی شدید است. این وضعیت تهدیدکننده حیات را اغلب



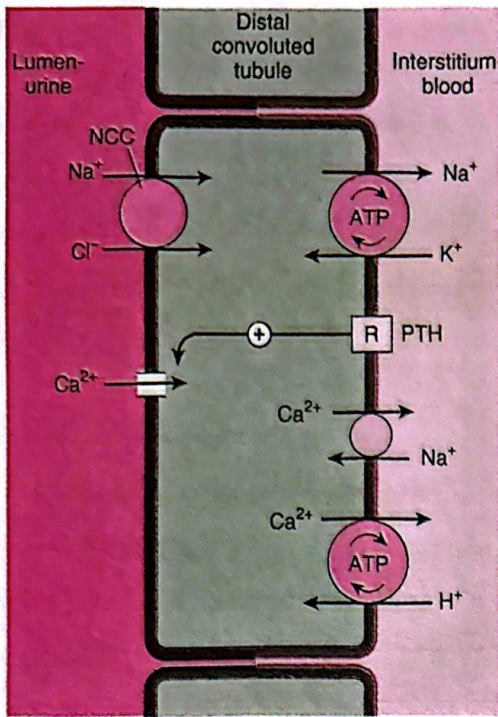
**شکل ۳-۱۵.** مکانیسم بازجذب سدیم، پتاسیم و کلرید به وسیله ناقل NKCC2 در قسمت ضخیم صعودی قوس هنله. دقت کنید که پمپ‌کردن پتاسیم به داخل سلول هم از لومن و هم از قسمت بینابینی، منجر به غلظت‌های غیرفیزیولوژیک بالای  $K^+$  درون سلول‌ها می‌شود. از این امر به وسیله جابه‌جایی  $K^+$  به درون لومن در جهت گرادیان غلظت، جلوگیری می‌شود و به همراه آن بار مثبت اضافی هم حمل می‌شود. این بار مثبت بازجذب کلسیم و منیزیم را تحریک می‌کند.

\* چون فورزماید اسیدی است و اسید اوریکی هم اسیدی است این دو در تریوبل رقابت می‌کنند و باعث عدم بازجذب اسید اوریکی می‌شوند و هایپرکلمیا و هیپوناترمی از هایپر اوریسمی رخ می‌دهد.

### قسمت ضخیم صعودی قوس هنله (TAL)

این قسمت سدیم، پتاسیم و کلرید را به بیرون از لومن و به داخل بافت بینابینی کلیه پمپ می‌کند. این قسمت همان طور که در شکل ۳-۱۵ نشان داده شده است، محل عمده بازجذب کلسیم و منیزیم هم هست. بازجذب سدیم، پتاسیم و کلرید همگی توسط یک ناقل واحد  $(Na^+/K^+/2Cl^-)$  یا NKCC2 انجام می‌شود که هدف دیورتیک‌های قوس هنله است. این کوترانسپورتر قسمتی از گرادیان غلظتی برای مکانیسم تغلیظ درخلاف جهت جریان را در کلیه فراهم می‌کند و مسؤول بازجذب ۳۰-۲۰٪ از سدیم فیلتر شده در گلومرول است. به علت اینکه پتاسیم هم از قسمت لومینال و هم از قسمت بازال به داخل سلول پمپ می‌شود، راهی برای خروج باید تعبیه شود. این کار به وسیله کانال انتخابی پتاسیم در لومن انجام می‌شود. با توجه به اینکه انتشار پتاسیم از طریق این کانال‌ها با انتشار یون دیگری همراه نیست یک بار کلی مثبت در لومن برقرار می‌شود. پتانسیل مثبت بازجذب کلسیم و منیزیم را تحریک می‌کند.

\* هیپرکلمیا با رید سل فورزماید از قطعه ۵۲ لوله نزدیک (PCT) وارد ریه می‌شوند.



شکل ۴-۱۵. مکانیسم بازجذب سدیم و کلرید به وسیله ناقل NCC در لوله پیچیده دور. مکانیسم بازجذبی جداگانه‌ای، که از طریق هورمون پاراتیروئید تنظیم می‌شود، برای جابه‌جا کردن کلسیم از ادرار به داخل سلول وجود دارد. این کلسیم باید از طریق مبادله‌کننده سدیم - کلسیم به داخل خون برگردانده شود. R، گیرنده PTH

\* مدارک اثرات پایین آورنده فشارخون در داروهای تیازیدی در روزهای پایین‌تر از دور لازم برای مدارک اثرات دیورتیکی رخ می‌دهد.  
طولانی‌تر از اغلب دیورتیک‌های قوس هنله می‌باشد.  
کلروتیازیدها تنها تیازیدهای در دسترس برای مصرف تزریقی هستند.  
\* فرورزهای مثل هیدروکلروتیازید باعث هایپرکلسیمی می‌شود ← برای سندرم متابولیک مفید است.

**B. اثرات**

در دوز کامل، تیازیدها باعث دیورز متوسط ولی مداوم سدیم و کلرید می‌شوند. آلكالوز متابولیک هایپوکالمیک ممکن است ایجاد شود (شکل ۱-۱۵). کاهش انتقال سدیم از لومن به داخل سلول لوله، سدیم داخل سلولی را کاهش می‌دهد و مبادله سدیم - کلسیم در غشا با ولترال را افزایش می‌دهد (در نتیجه، بازجذب کلسیم از ادرار افزایش می‌یابد و محتوای کلسیم ادرار کم می‌شود).  
که اثری عکس اثر دیورتیک‌های قوس هنله است. به علت اینکه این داروها در قسمت رقیق‌کننده نفرون اثر می‌کنند، می‌توانند دفع آب را کم کرده و باعث هایپوناترمی ناشی از رقیق شدن (dilutional hyponatremia) بشوند. تیازیدها فشارخون، را هم کم می‌کنند و حداکثر اثرات پایین‌آورنده

می‌توان با دوزهای بالای فرورزهای همراه با مایعات تزریقی و مکمل‌های الکترولیتی (کلرید سدیم و پتاسیم) درمان کرد. باید توجه کرد که دیورز بدون جایگزینی مایع منجر به تغلیظ خون می‌شود که در این صورت غلظت کلسیم سرم کم نمی‌شود و حتی ممکن است بیشتر هم بشود.

دیورتیک‌های قوس هنله اغلب باعث القای آلكالوز متابولیک هایپوکالمیک می‌شوند (جدول ۱-۱۵). به علت اینکه مقادیر زیادی سدیم به لوله‌های جمع‌کننده می‌رسد، اتلاف پتاسیم ممکن است شدید باشد. دیورتیک‌های قوس هنله به این علت که بسیار مؤثر عمل می‌کنند می‌توانند باعث هایپوولمی و مشکلات قلبی - عروقی شوند. سمیت گوشه (ototoxicity) یکی از اثرات سمی مهم دیورتیک‌های قوس هنله است. سولفونامیدهای این گروه می‌توانند باعث آلرژی تیپیک نسبت به سولفونامیدها شوند.

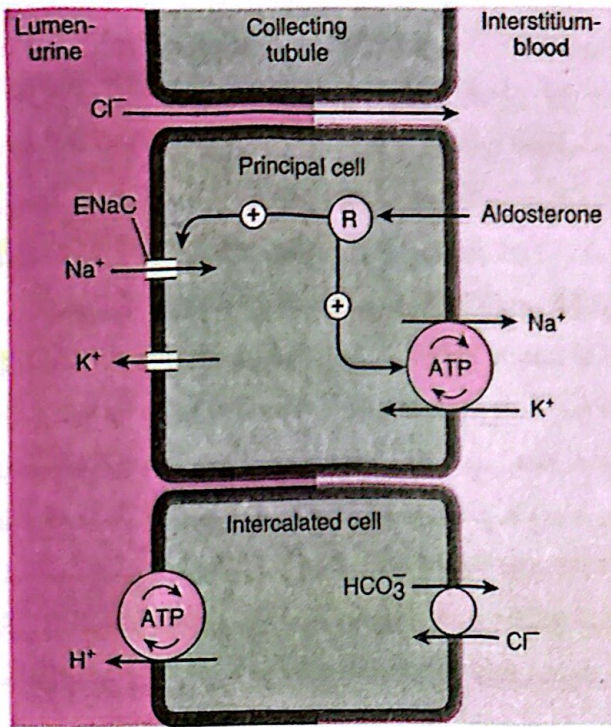
**لوله پیچیده دور (DCT) فرورزهای بسیار قوی‌تر است و کمتر در فشارخون استفاده می‌شود**

این قسمت سدیم و کلرید را به وسیله ناقل  $Na^+/Cl^-$  (NCC) که در شکل ۴-۱۵ نشان داده شده است، به صورت فعال به خارج از لومن نفرون پمپ می‌کند. این کوترانسپورتر هدف دیورتیک‌های تیازیدی است. لوله پیچیده دور (دیستال) (DCT) مسؤوَل حدود ۸-۵٪ از بازجذب سدیم است. کلسیم هم در این قسمت تحت کنترل هورمون پاراتیروئید (PTH) بازجذب می‌شود. برای برگرداندن کلسیم بازجذب شده به داخل خون به فرآیند تعویض سدیم - کلسیم که در فصل ۱۳ شرح داده شده است، نیاز می‌باشد.

**dilutional Hyponatremia => (نازیورز < دیورز) دیورتیک‌های تیازیدی ← اثر اصلی = نازیورز با دیورز**

**A. نمونه‌های اصلی و مکانیسم عمل**

هیدروکلروتیازید که نمونه اصلی این گروه است و سایر اعضای این گروه، از مشتقات سولفونامید هستند. تعداد کمی از مشتقات هستند که حلقه تیازیدی تیپیک را در ساختارشان ندارند، ولی با این حال اثرات مشابه تیازیدها را دارند و بنابراین مشابه تیازیدها در نظر گرفته می‌شوند. عمل اصلی تیازیدها مهار انتقال کلرید سدیم در قست ابتدایی لوله پیچیده دور است (NCC، شکل ۴-۱۵). تیازیدها از راه خوراکی فعال بوده و طول مدت اثری معادل ۶ تا ۱۲ ساعت دارند که به طور قابل توجهی



شکل ۵-۱۵. مکانیسم جابه‌جایی سدیم، پتاسیم و یون هیدروژن در سلول‌های لوله جمع‌کننده. سنتز  $Na^+/K^+$  ATPase و کانال‌های اپیتلیالی سدیم (ENaC) و کانال‌های پتاسیم تحت کنترل آلدوسترون است. آلدوسترون قبل از وارد شدن به هسته به گیرنده داخل سلولی R متصل می‌شود.

ناقل) صورت می‌گیرد و با از دست رفتن مقادیر مساوی از یون هیدروژن یا پتاسیم همراه است. بنابراین لوله جمع‌کننده محل اولیه اسیدی کردن ادرار و آخرین جایگاه دفع پتاسیم است. گیرنده آلدوسترون و کانال‌های سدیمی محل اثر **دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم** هستند. بازجذب آب در لوله جمع‌کننده مرکزی و تحت کنترل هورمون ضد ادرار (ADH) انجام می‌شود.

### دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم

#### A. نمونه‌های اصلی و مکانیسم عمل

اسپرینولاکتون و اپلرنون مشتقات استروئید هستند و به عنوان آنتاگونیست‌های فارماکولوژیکی آلدوسترون در لوله‌های جمع‌کننده عمل می‌کنند. این داروها با ترکیب شدن با گیرنده داخل سلولی آلدوسترون و مهار آن، بیان شدن ژن کنترل‌کننده سنتز کانال‌های سدیم (ENaC) و  $Na^+/K^+$ -ATPase اپیتلیوم راه، کم می‌کند. **آمیلوراید** (Amiloride) و **تریامترن** (Triamterene) از طریق بلوک کردن کانال سدیم اپیتلیالی در قسمت مشابهی از

فشارخون در دوزهای پایین‌تر از دوز لازم برای حداکثر اثرات دیورتیکی رخ می‌دهد (فصل ۱۱). مهار سنتز کلیوی پروستاگلاندین، کارایی تیازیدها را کاهش می‌دهد. **کلروتالیدون** بسیار طولانی‌اثرتر از هیدروکلروتیازید بوده و می‌تواند در پرفشاری خون ارزشمند باشد، وقتی تیازیدها با یکی از دیورتیک‌های قوس هنله مصرف شوند، اثر تقویت‌کنندگی بر یکدیگر دارند و به همراه آن دیورز واضح رخ می‌دهد.

#### C. کاربرد بالینی و عوارض

کاربرد اصلی تیازیدها در درمان فشارخون است، طولانی‌اثر بودن و شدت عمل متوسط این داروها در درمان این بیماری بسیار سودمند است. درمان طولانی‌مدت بیماری‌های ادماتو (مانند نارسایی قلبی خفیف) کاربرد دیگر این داروها است؛ اگرچه که معمولاً در این شرایط دیورتیک‌های قوس هنله ترجیح داده می‌شوند. گاهی اوقات می‌توان سنگ‌سازی مزمن سنگ‌های کلسیمی کلیوی را، با تیازیدها کنترل کرد. زیرا این داروها می‌توانند غلظت کلسیم ادرار را کم می‌کنند. تیازیدها همچنین در درمان دیابت نفروژنیک به کار می‌روند.

دیورز شدید سدیم همراه با هایپوناترمی یکی از اثرات اولیه ناشایع ولی خطرناک تیازیدها است. درمان طولانی‌مدت اغلب با اتلاف پتاسیم همراه است که علت آن افزایش حجم سدیم ارائه شده به لوله‌های جمع‌کننده است؛ لوله‌های جمع‌آوری‌کننده قشری با این اثر از طریق بازجذب سدیم و ترشح پتاسیم مقابله می‌نمایند. بیماران دیابتی ممکن است دچار هایپرگلیسمی چشم‌گیر شوند. در بعضی افراد سطوح سرمی اسید اوریک و چربی هم بالا می‌رود. ترکیب این داروها با دیورتیک‌های مؤثر بر قوس هنله سبب تشدید هیپوولمی و کلاپس قلبی و عروقی می‌شوند. تیازیدها سولفونامید بوده و در آلرژی‌زایی بالقوه سولفونامیدها شریک هستند. (صاست معطاع)

#### لوله جمع‌کننده قشری (CCT)

قسمت انتهایی نفرون آخرین محل توبولی بازجذب سدیم است و توسط آلدوسترون (هورمونی استروئیدی که از قشر غده فوق کلیه ترشح می‌شود) کنترل می‌شود (شکل ۵-۱۵). این قسمت مسؤول بازجذب ۵-۲٪ از کل سدیم فیلتره شده است. (این مقدار تحت شرایط طبیعی است؛ با افزایش آلدوسترون بیشتر می‌شود) بازجذب سدیم از طریق کانال‌ها (ENaC) و نه

مهارت‌یابی: ترکیب دیورتیک‌ها و دیورتالیس‌ها  
(فصل ۱۳ را مشاهده نمایید)

توافقات ممکن بین کلیکوزیدهای قلبی (دیگلوکسین) و گروه‌های اصلی دیورتیک‌ها را شرح دهید. پاسخ در انتهای فصل آورده شده است.

\* عواملی که بازذب  $Na^+$  را ترمیمی توانسته به طور ثانویه سبب انزایش ترشح  $H^+$  و بازذب  $HCO_3^-$  شوند.

### دیورتیک‌های اسموتیک

همچنین ببینید

A. نمونه‌های اصلی و مکانیسم عمل ← اثر بر قسمت پایین روده

**مانیتول (manitol)** که نمونه اصلی دیورتیک‌های اسموتیک است به صورت داخل وریدی داده می‌شود. سایر داروهایی که همراه مانیتول طبقه‌بندی می‌شوند (ولی به ندرت استفاده می‌شوند) شامل گلیسرین، ایزوسورباید (ایزوسورباید دی‌نیترات از این دسته نیست) و اوره هستند. مانیتول آزادانه در گلومرول فیلتر می‌شود ولی به طور ضعیفی از لوله بازذب می‌گردد، در نتیجه در لومن باقی مانده و آب را با خاصیت اثر اسموتیک "حمل" می‌کند. محل اصلی این عمل در لوله پیچیده نزدیک است. بازذب آب در قسمت نزولی قوس هنله و لوله جمع‌کننده

هم کاهش می‌یابد. دفع آب ← هایپرناترمی ← افزایش فشار

B. اثرات ← در حاد سم ← به همراه آن فرورزاید تجزیه شود

حجم ادرار افزایش می‌یابد. اکثر مواد حل شده فیلتر شده در مقادیر زیاد دفع می‌شوند مگر اینکه به طور فعال بازذب شوند. دفع سدیم معمولاً زیاد می‌شود زیرا سرعت عبور ادرار از لوله بسیار زیاد می‌شود و ناقل‌های سدیم از پس از این حجم بالا بر نمی‌آیند. مانیتول حجم مغز و فشار داخل مغزی را هم با خارج کردن اسموتیک آب از بافت‌ها به خوبی کاهش می‌دهد. اثر مشابهی در چشم اتفاق می‌افتد.

C. کاربرد بالینی و عوارض  
هایپرناترمی ایجاد شده می‌تواند باعث سردی  $Ca^{2+}$  شود

این داروها برای برقرار کردن جریان زیاد ادرار به کار می‌روند (به عنوان مثال وقتی که جریان خون کلیه کم شده است و در شرایط افزایش بیش از حد مواد محلول ناشی از همولیز و رابدومیولیز شدید). مانیتول و عوامل اسموتیک متعدد دیگری در کاهش فشار داخل چشم در گلوکوم حاد و نیز کاهش فشار داخل مغزی در بیماری‌های نورولوژیک سودمند هستند.

تغیرون عمل می‌کنند (شکل ۵-۱۵). این داروها کانال‌های  $Na^+$  را در غشاهای تحریک‌پذیر بلوک نمی‌کنند. اسپرینولاکتون و اپلرون شروع و خاتمه اثر آهسته‌ای (۷۲-۲۴ hr) دارند. آمیلوراید و تریامترن طول اثر ۲۴-۱۲ ساعت دارند.

\* آلدوسترون ترشح  $H^+$  در سلول‌های اینترنال  
نوع A را در مجاری دفع کند، قریب می‌کند.

B. اثرات همه داروهای این گروه کلیرانس سدیم را افزایش می‌دهند و دفع پتاسیم و یون هیدروژن را کاهش می‌دهند و بنابراین به عنوان دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم نامیده می‌شوند. این داروها ممکن است باعث اسیدوز متابولیک هایپرکالمیک شوند (جدول ۱-۱۵). \* آمپول پتاسیم ملایم با رصم در سرم رصم سرد.

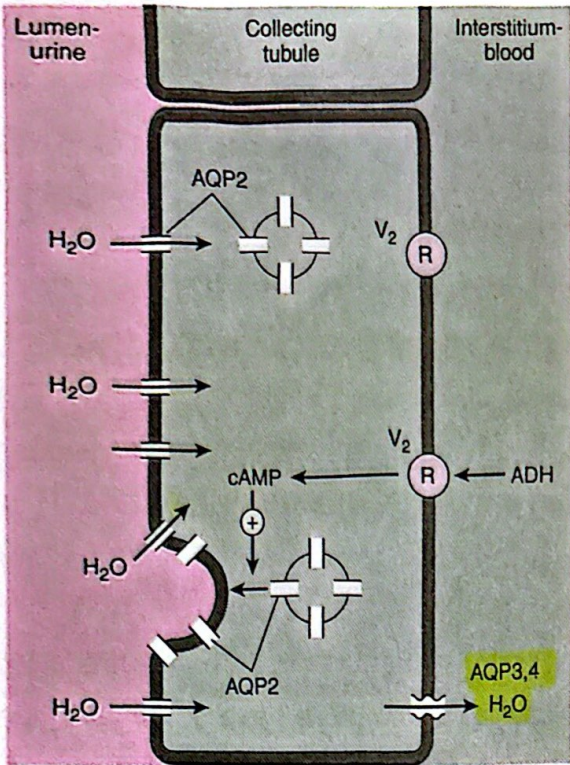
C. کاربرد بالینی و عوارض سیب رانلرو آملید  
اتلاف پتاسیم ناشی از درمان طولانی‌مدت با دیورتیک‌های قوس هنله یا تیازیدها در صورتی که، با مکمل‌های غذایی پتاسیم کنترل نشود، معمولاً به این داروها پاسخ خواهد داد. این داروها در همراهی با تیازیدها به صورت یک قرص ترکیبی وجود دارند.

آلدوسترون‌نیم (به عنوان مثال، افزایش سطح سرمی آلدوسترون که در سیروز اتفاق می‌افتد) از موارد مهم مصرف اسپرینولاکتون است. آلدوسترون‌نیم از خصوصیات نارسایی قلبی هم هست و نشان داده شده که اسپرینولاکتون و اپلرون فواید طولانی‌مدت چشم‌گیری در این بیماری دارند (فصل ۱۳). برخی از این اثرات کمتر شناخته شده ممکن است در قلب رخ دهد.

مهم‌ترین اثر سمی داروهای نگهدارنده پتاسیم، هایپرکالمی است. این داروها هیچ نباید همراه با مکمل‌های پتاسیم مصرف شوند. سایر آنتاگونیست‌های آلدوسترون (مانند مهارکننده‌های ACE و بلوک‌کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین [ARBs]) در صورتی که استفاده می‌شوند (استفاده همزمان با این داروها) باید با احتیاط به کار روند. اسپرینولاکتون می‌تواند مشکلات اندوکراین شامل ژنیکوماستی و اثرات ضد آندروژنی ایجاد کند. به نظر می‌رسد که اپلرون تمایل کمتری برای گیرنده‌های استروئیدی دارد.

Amiloride → Rash / Headaches  
برای اختلالات تارکلی، هیپرسوسیم یا لعلی بالوری مردانه مفید است.

\* در حاد ادم ناشی از سوز (ادم راسیت) = اسپرینولاکتون داروی بهتری است.



**شکل ۶-۱۵.** مکانیسم انتقال آب از غشا سلول‌های مجاری جمع‌کننده. کانال‌های آبی ۲ و ۴ (AQP2,4) به طور طبیعی در غشا بازولترال حضور دارند ولی کانال آب لومینال (AQP2) فقط در حضور ADH یا پپتیدهای ضد ادراری مشابه که روی گیرنده‌های V<sub>2</sub> وازوپرسین عمل می‌کنند، در غشا قرار داده می‌شود.

✳ لیتم در CNS اثرات مشابه ADH در کلیه اثرات مخالف با ADH دارد.

بلوک‌کننده انتخابی تر V<sub>2</sub> با کارایی کمتر بر V<sub>1</sub> است. دمکلو سایکلین و لیتم عمل ADH را در محل دورتری از تولید cAMP مهار می‌کنند و احتمالاً با قرارگرفتن کانال‌های آبی درون غشا تداخل می‌نمایند.

**B. اثرات و کاربردهای بالینی**

**۱. آگونیست‌ها** — ADH و دسموپرسین حجم ادرار را کم می‌کنند و غلظت آن را افزایش می‌دهند. ADH و دسموپرسین در درمان دیابت بی‌مزه هیپوفیزی (سندرم ترشح نابه‌جا و ناکافی ADH) مؤثر هستند. این داروها در فرم کلیوی این بیماری هیچ ارزشی ندارند، ولی محدودیت نمک، محدودیت آب، تیازیدها و دیورتیک‌های قوس هنله ممکن است در این مورد استفاده شوند. این درمان‌ها حجم خون را کم می‌کنند که این امر که یک محرک بسیار قوی برای بازجذب در لوله پروگزیمال

حرکت آب از کمپارتمان داخل سلولی به خارج سلولی ممکن است باعث هایپوناترمی و ادم ریوی شود. با دفع آب ممکن است هایپرناترمی اتفاق بیفتد. سردرد، تهوع و استفراغ شایع هستند. **درمان با فرورنمایید**

**آنتاگونیست‌ها SGLT2**

ترانسپورتر نوع ۲ سدیم و گلوکز در باز جذب گلوکز از کلیه‌ها مؤثر هستند. داپاگلیفلوزین<sup>۱</sup>، کاناگلیفلوزین<sup>۲</sup> و امپاگلیفلوزین<sup>۳</sup> وایپراگلیفلوزین<sup>۴</sup> (در ژاپن) از جمله مهارکننده‌های SGLT2 هستند که در درمان دیابت مؤثر هستند. این داروها بازجذب فعال گلوکز فیلترشده را در توبول پروگزیمال کاهش داده و دفع آن را ۳۰ تا ۵۰ درصد افزایش می‌دهند. اگرچه این داروها حجم ادرار را افزایش می‌دهند اما دیورتیک نیستند (یعنی به عنوان دیورتیک تأیید نشده‌اند)، البته به جز افراد مبتلا به دیابت و نارسایی قلبی (offlable). مشاهدات اخیر پیشنهاد می‌کنند که این داروها در کاهش مرگ و نرخ بستری شدن ناشی از نارسایی قلبی حتی در بیماران دیابتی نیز مؤثرند. افزایش غلظت گلوکز در ادرار ممکن است سبب عفونت مجاری ادراری شوند.

V<sub>2</sub> Antagonist → Tolvaptan

**آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های هورمون ضد ادراری (ADH)**

**A. نمونه‌های اصلی و مکانیسم عمل**

**هورمون ضد ادراری (ADH) و دسموپرسین (desmopressin)** نمونه‌های اصلی آگونیست‌های ADH هستند. این داروها پپتیدی بوده و باید تزریقی استفاده شوند. **کونیوآپتان (Conivaptan) و تولوآپتان (tolvaptan)** آنتاگونیست‌های ADH هستند. دمکلو سایکلین قبلاً به این منظور (به عنوان آنتاگونیست ADH) استفاده می‌شد. لیتم اثرات آنتاگونیستی ADH دارد ولی هیچ وقت برای این منظور استفاده نمی‌شود. ADH با فعال کردن گیرنده‌های V<sub>2</sub>، که از طریق پروتئین G<sub>s</sub> آدنیلیل سیکلاز را تحریک می‌کنند، بازجذب آب از لوله‌های جمع‌کننده را تسهیل می‌نمایند. افزایش cAMP باعث می‌شود تا کانال‌های آبی (aquaporin) AQP2 بیشتری در غشاء لومینال این قسمت از لوله قرار داده شود (شکل ۶-۱۵). کونیوآپتان مهارکننده ADH در گیرنده‌های V<sub>1</sub> و V<sub>2</sub> است. تولوآپتان یک

1- Dapagliflozin  
2- Canagliflozin  
3- Empagliflozin  
4- Ipragliflozin

□ گروهی از داروها را شرح دهید که بازجذب گلوکز در نفرون را کاهش داده و سبب اثرات دیورتیکی نیز می‌شوند.  
 □ کاربردها و عوارض اصلی تیازیدها، دیورتیک‌های قوس هنله و دیورتیک‌های اتلاف‌کننده پتاسیم را نام ببرید.

□ درمانی برای هایپرکلسمی شدید در بیماری که کارسینوم پیشرفته دارد شرح دهید.  
 □ روشی برای کاهش حجم ادرار در دیابت بی‌مزه نفروژنیک شرح دهید.  
 □ روشی برای افزایش دفع آب در SIADH شرح دهید.

و نلوماسین (امینوگلیکوزیدها)  
 فوروزماید  
 اسبکتوماسین } Otototoxicity

جدول خلاصه دارویی: داروهای دیورتیک

زیرگروه	مکانیسم عملکرد	مصارف بالینی	فارماکوکینتیک	مسمومیت، تداخلات
<b>مهارکننده‌های کربنیک انیدراز</b>				
استازولامید	مهار کربنیک انیدراز، در لوله نزدیک بازجذب بی‌کربنات بلوک شده و سدیم (Na <sup>+</sup> ) همراه با HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ترشح می‌شود. در گلوکوم، ترشح مایع زلالیه کاهش می‌یابد و در بیماری حرکت اسیدوز متابولیک تنفسی را افزایش می‌دهد.	گلوکوم، بیماری حرکت، ادم همراه با آلکالوز	خوراکی، وریدی، دیورز آن خودمحدود است، اما اثرات در گلوکوم و بیماری حرکت پایدار هستند.	اسیدوز متابولیک، آرام‌بخشی، پاراستزی، هیپرآمونمی در سیروز
دورزولامید، برینزولامید: مهارکننده‌های موضعی کربنیک انیدراز صرفاً جهت گلوکوم				

باعث اسیدوز می‌شود  
 (ضراب آلودگی رر ضوت)  
 \* قلبی شدن ادرار باعث تشکیل سنگ‌های کلسیمی می‌شود

دیورتیک‌های قوس هنله

فورزماید، همچنین بومتانید، تورسمید	مهار ناقل Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> /2Cl <sup>-</sup> در قسمت ضخیم صعودی قوس هنله. باعث دیورز قوی و افزایش ترشح Ca <sup>2+</sup> می‌شود.	نارسایی قلبی، ادم ریوی، هیپرتانسیون، شدید، سایر اشکال ادم، هایپرکلسمی	خوراکی، وریدی	آلکالوز متابولیک هیپوکالمیک، سمیت شنوایی، هیپوولمی، کارایی به وسیله NSAIDها کم می‌شود. آلرژی به سولفونامیدها (نادر) هایپرکلسمی
اتاکرنیک اسید: همانند فورزماید اما یک سولفونامید نیست و کمی اثرات اوریکوزوریک دارد.				

ارتوستاتیک هایپرمتن

دیورتیک‌های تیازیدی

هیدروکلروتیازید، کلروتالیدون (مشابه تیازید) بسیاری از انواع دیگر تیازیدها	مهار ناقل Na <sup>+</sup> /Cl <sup>-</sup> در لوله پیچیده دور. باعث دیورز متوسط و کاهش ترشح کلسیم می‌شود.	هیپرتانسیون، نارسایی قلبی خفیف، هیپرکلسمی اوری همراه با سنگ؛ دیابت بی‌مزه نفروژنیک	خوراکی	آلکالوز متابولیک هیپوکالمیک، هیپوناترمی زودرس، افزایش گلوکز سرم، لیپیدها، اسید اوریک، کارایی در مصرف NSAIDها کم می‌شود. آلرژی به سولفونامید (نادر) - هایپرکلسمی
* چون هایپرکلسمی می‌دهد می‌تواند در درمان برخی استخوان‌هضم مصرف شود.				

دیورتیک‌های حفظ‌کننده پتاسیم

اسپرینولاکتون، اپلرنون	مهار استروئیدی گیرنده سیتوپلاسمی آلدوسترون در مجاری جمع‌کننده قشری، کاهش ترشح پتاسیم	از دست دادن شدید K <sup>+</sup> خوراکی در مصرف سایر دیورتیک‌ها؛ نارسایی قلبی؛ آلدوسترون‌نیم	خوراکی	هیپرکالمی، ژنیکوماستی (فقط اسپرینولاکتون)
------------------------	--	---	--------	---

کلسیم، نارسایی دیورتیک‌ها؛ نارسایی قلبی؛ آلدوسترون‌نیم

جدول خلاصه دارویی: داروهای دیورتیک — ادامه

زیرگروه	مکانیسم عملکرد	مصارف بالینی	فارماکوکینتیک	مسمومیت، تداخلات
آمیلوراید	مهار کانال‌های سدیمی اپیتلیالی ENaC در مجاری جمع‌آوری کننده قشری، کاهش بازجذب سدیم و ترشح پتاسیم	از دست دادن شدید $K^+$ در مصرف دیگر دیورتیک‌ها، معمولاً در ترکیب با تیازیدها	خوراکی	هیپرکالمی
تریامترن: مثل آمیلوراید اما قدرت کمتری دارد				
<b>مهارکننده‌های SGLT2</b>				
کانا گلیفلوزین	مهارکننده کوترانسپورتر سدیم - گلوکز در توپول پروگزیمال به صورت معنی‌داری دفع گلوکز را افزایش می‌دهد	دیابت، نارسایی احتقانی قلبی (HF)	خوراکی	عفونت مجاری ادراری
دایا گلیفلوزین				
امپا گلیفلوزین				
<b>دیورتیک‌های اسموتیک</b>				
مانیتول	احتباس اسمزی آب در توپول از طریق بازجذب در لوله نزدیک، قسمت نزولی قوس هنله، و مجاری جمع‌آوری کننده، در محیط، مانیتول باعث ترشح آب از سلول‌ها می‌شود.	افزایش بار رقیق شدن در راب-دومبولیز، همولیز، ادم مغزی در کوما؛ گلوکوم حاد، سندرم لیز تومور	داخل وریدی، طول اثر کوتاه	هیپوناترمی، سردرد، تهوع، هیپوناترمی، سردرد، تهوع، استفراغ
<b>آگونیست‌های ADH</b>				
دس-موپرین، وازوپرسین	آگونیست‌های $V_1$ و $V_2$ گیرنده‌های ADH، ورود کانال‌های آبی آکوپورین به طریق فعال به مجاری جمع‌آوری کننده را ایجاد می‌نمایند؛ انقباض عروقی، کاهش ترشح آب	دیابت بی‌مزه هیپوفیزی	زیرجلدی، داخل بینی	هیپوناترمی، هیپرتانسیون
<b>آنتاگونیست‌های ADH</b>				
کونیوپتان	آنتاگونیست در گیرنده‌های $V_{1a}$ و $V_2$		داخل وریدی	واکنش در محل تزریق

سردرد، درد سینه، بدتر شدن CHF

\* بتا ۲ رالوینت‌ها ← افزایش اثرات هایپرکالمی  
\* بتابلالرها ← افزایش اثرات هایپرکالمی

سندرم هایپرکالمی ناشی از داروهای ندر دارنده پتاسیم

فوزرماید  
تیازیدها

NSAID ها ← کاهش اثر بخشی ACEi و ARBها  
با کاهش تولید پروستاگلندین‌ها

سیرتریم با امپروپیلوزین ← ایجاد Cast ← Pre renal AKI (در PCT)

نایپولسن انتخاب بهتری است

ADH: هورمون ضد ادراری؛ SIADH: سندرم ترشح نابه‌جای هورمون ضد ادراری؛ SGLT2: ترانسپورتر نوع ۲ سدیم-گلوکز

درمان ندرولیتایزین ← هیدروپلورتیازید  
عامل ندرولیتایزین ← loop diuretics (فوزرماید)، تریامترن  
تداخلات دارویی }  
Loop Diuretics }  
Warfarin  
NSAIDs  
Lithium ↓ (سدیم ↑) ← به اثر  
0.4-1.4 mEq/Lit

لیندین ← هایپرکالمی ← تورسادیونیت  
دیگلوکسین ← نباید هایپرکالمی شوند  
پدینزولون واسه واید ها ← کاهش اثر ریورسبک‌ها  
لیتیم ← سدیم ↓ لیتیم ↑ (مسمومیت، نوروپاتی)