

به نام خدا

اصول پایه داروشناسی

مبحث: داروهای مورد استفاده در آنژین قفسه ی صدری

تهیه کنندگان: نازیلا روان تاب ، هیام زارع ، صهیب غفوری

ویراست نهایی: فهیمه باقرزاده

استاد: دکتر محمود امیدی



هوشبری 404

آنژین قفسه صدری در حقیقت یکی از بیماری های ایسکمیک قلب است که در کشور های توسعه یافته از شیوع بسیار بالایی برخوردار است.

***در واقع نام آنژین صدری به معنای درد قفسه ی سینه ناشی از تجمع متابولیت های ایسکمیک میوکارد است که روی عروق کرونر به وجود می آید.**

وظیفه ی عروق کرونر: اکسیژن رسانی و خون رسانی به میوکارد قلب (به عبارت دیگر انرژی و اکسیژن لازم برای فعالیت انقباضی قلب را فراهم میکنند). حال اگر این عروق به هر دلیلی دچار انسداد یا التهاب شدید شود سبب عدم توازن بین اکسیژن مصرفی و اکسیژن مورد نیاز بافت میوکارد قلب می شوند .

در نتیجه این عدم اکسیژن رسانی یک سری متابولیت های ناشی از عدم انسداد به وجود می آید که به صورت درد قفسه ی سینه است که به سمت گردن و فک و قسمت چپ بدن انتقال پیدا میکند و سبب ایجاد درد های آنژینی می شود . پس علت این دردها کاهش اکسیژن رسانی است .در حقیقت بافت قلب اکسیژنی کمتر از اکسیژن مورد نیازش را دریافت می کند (به دلیل انسداد و التهاب عروق کرونر)

تعریف آنژین : در نتیجه ی فعالیت بدنی شدید و هیجانات روحی روانی به وجود می آید و کار قلب را زیاد می کند . زمانی که استرس و اضطراب زیاد شود سبب تحریک سیستم سمپاتیکی می شود و به واسطه ی نوروترانسمیترهایش با اثر بر روی گیرنده ی B1 باعث افزایش قدرت انقباضی قلب , افزایش ضربان قلب و افزایش هدایت پذیری الکتریکی در گره های لنفی می شود(گروه SA,AV و فیبر پورکنژ)

در بیماری آنژین برون ده قلبی زیاد می شود و کار قلب افزایش پیدا می کند و با کمبود O2 مواجه می شود که این امر می تواند سبب حملات آنژینی در نتیجه ی کاهش اکسیژن رسانی به بافت میوکارد قلب شود .

***عدم توازن آنژین در پی عدم توازن اکسیژن رسیده به قلب و اکسیژن مورد نیاز آن است!**

* دوره های زمانی حملات آنژیینی از 15 ثانیه تا 15 دقیقه می تواند متغیر باشد . به صورتی است که سبب مرگ سلول های قلبی نمی شود اما گاهی اوقات در آنژین ناپایدار که معمولاً در حالت استراحت بیشتر رخ می دهد طول مدت ، شدت و فرکانس آنژیینی قلب به شدت افزایش پیدا می کند.

*راه های اصلاح :

1" تغییر سبک زندگی

2" دارو درمانی

3" (اگر دو روش اول جواب نداد) جراحی عروق کرونر (که عروق کرونر بازسازی و جراحی می شوند)

*ریز فاکتور ها :

1" سن (آقایان ≤ 55 و خانم ها ≤ 65)

2" مصرف دخانیات (سیگار , قلیان و ..)

3" دیابت شیرین

4" چربی خون

5" سابقه خانوادگی

6" فشار خون بالا (که سبب افزایش کار قلب می شود)

7" بیماری های کلیوی

8" چاقی

9" عدم فعالیت بدنی مناسب

انواع آنژین ها

1" آنژین نوع اول: کلاسیک ، پوششی یا پایدار

_ بیش از 90% آنژین ها را شامل میشود.

_ شایع ترین نوع محسوب میشود.

_ **تعریف:** نوع اول آنژین (پایدار) به ترکیباتی که متسع کننده ی عروق هستند مانند قرص زیر زبانی نیتروگلیسرین به خوبی جواب می دهند یعنی در حقیقت استفاده از متسع کننده های عروق کرونری و مدیریت استرس و اضطراب و استراحت می توانند در تسکین این نوع آنژین که شایع ترین است کمک کننده باشد.

2" آنژین نوع دوم: Unstable angine، آنژین ناپایدار ، سنروم حاد کرونری

_ معمولا در حالت استراحت رخ می دهد و ممکن است در حالت خواب رخ دهد (سکته) که اورژانس پزشکی محسوب می شود یعنی به طور متداول به دارو های در دسترس و اکسیژن رسانی و ... جواب نمی دهد و فرد را باید به مرکز درمانی مجهز انتقال دهیم تا بتوانیم مداخلات پزشکی لازم را برای آن شخص بجا آوریم.

*این نوع آنژین **خطرناک ترین نوع آنژین** است که فرد باید حتما در مرکز درمانی مجهز پذیرش شود که این آنژین وضعیتی بین آنژین پایدار و سکته ی قلبی است که احتمال اینکه فرد در صورت نرسیدن به شرایط درمان جان خود را از دست بدهد بسیار زیاد است .

3* آنژین نوع سوم: Prizmetal or variant or vasospastic angina

_ این نوع آنژین بیشتر در نتیجه ی اسپاسم عروق کرونر رخ می دهد اما در این دسته از افراد نیز امکان دارد این آنژین در نتیجه ی التهاب یا انسداد عروق کرونر باشد (احتمال التهاب بیشتر است) معمولا این نوع آنژین به **nitroglycerine** و دارو های **calcium channel blockers** (دارو های مهار کننده کانال کلسیمی) به خوبی جواب می دهد.

کلسیم بلاکر ها هم قدرت **انقباضی** (کار) قلب را کم می کنند و هم سبب **اتساع عروق کرونر** در بیماری آنژین می شوند. بنابراین از طرفی سبب کاهش کار قلب شده و از طرفی خون رسانی به بافت میوکارد به واسطه ی عروق کرونری را افزایش می دهد .

نکته"این نوع آنژین(نوع سوم) معمولاً به بتابلایکرها که داروهای مورد استفاده در آنژین هستند جواب نمی دهد.

4* آنژین نوع چهارم Mixed form of angina

* بسیار کمیاب و نادر است و معمولاً آنژین هارا همان 3 نوع در نظر میگیریم.

* هم در حالت استراحت و هم در حالت فعالیت می توند رخ دهد.

* در این نوع آنژین هم انسداد عروق کرونر و هم آسیب بافت اندوتلیال بستر عروق هست که میتواند باعث این نوع آنژین ترکیبی شود اما شیوع زیادی ندارد.

دارو هایی که به عنوان دارو های ضد آنژینی مورد استفاده قرار میگیرند:

نیترات های آلی

بتا بلاکرها

کلسیم چنل بلاکرها

*** نیترات های آلی مثل**

Isosorbide dinitrate

Isosorbide mononitrate

Nitroglycerine (قرص زیر زبانی)

***بتا بلاکرها**

مهمه داروهایی که با پسوند آلول هستند با این تفاوت که بتا بلاکرها هایی که در بیماری آنژین استفاده می کنیم با آنهایی که در مدیریت فشار خون استفاده میکنیم کمی متفاوت است. در بیماری آنژین حتما باید از بتا 1 بلاکرها استفاده شود(جنرال نباشند که هم بتا 1 و هم بتا 2 را مهار کنند).

***اگر دارویی مثل پروپرانولول را در بیماری آنژین استفاده کنیم چه اتفاقی رخ می دهد??**

علاوه بر کاهش قدرت انقباضی قلب یک اثر به شدت منفی را در بیماری آنژین به وجود می آورد یعنی سبب انقباض برونش ها می شود به عبارتی قلبی که خودش در شرایط کمبود اکسیژن است ما با استفاده از بتابلایکرها جنرال و مهار گیرنده ی بتا2 در واقع باعث می شویم اکسیژن کمتری به قلب برسد در نتیجه سبب تشدید بیماری آنژین قفسه ی صدری میشویم.

***کلسیم چنل بلاکر**

با توجه به اینکه اثرات انقباضی آنها روی عروق باشد یا حد واسط باشد از انواع مختلفی _ از دارو ها استفاده می شود

هم قدرت انقباضی و هم هدایت پذیری الکتریکی قلب را کم می کنند و ضربام قلب را _ کاهش می دهند از طرفی سبب اتساع عروقی می شوند به طول خلاصه کار قلب را کاهش و خون رسانی به آن را افزایش می دهند

Amlodipine , Diltiazem , Felodipine , Nifedipine Veropamil
از این قبیل دارو ها هستند.

***دسته ی اول دارو های ضد آنژینی (نیتрат های آلی Organic nitrates)**

*دارای ساختار گلیسرولی هستند که داری پیوند های استری هستند . این دسته از دارو ها می توانند به سرعت سبب کاهش نیاز بافت **میوکارد قلبی** به اکسیژن شوند و از طریق اثرات متسع کنندگی روی عروق کرونری می توانند خون رسانی به بافت میوکارد قلب را در شرایط ایسکیمیک تسهیل کنند.

*معمولا در همه ی انواع آنژین ها مورد استفاده قرار میگیرد اما بیشتر در **آنژین کلاسیک** (پایدار , پوششی) مورد استفاده قرار میگیرد . بهتر است برای آنژین ناپایدار فرد سریعاً به مرکز درمانی مجهز رفته اما در مسیر رسیدن به مراکز درمانی ممکن است این دارو ها تزریق شود.

مکانیسم عمل داروهای نیترات آلی "

این دارو ها سبب کاهش اسپاسم و انقباض عروق کرونری می شود . این ترکیبات سبب تبدیل نیترات ها می شوند , نیترات ها تبدیل به نیتریک اسید می شوند (این ترکیب ها سبب اتساع عروق میشوند).

cGMP با اتساع عروق افزایش پیدا میکند و این افزایش سبب فسفر زدایی کیناز های زنجیره سبک میوزین میشود در نتیجه اکتین و میوزین به درستی در جایگاه خود قرار نمیگیرند و نمیتوانند سبب انقباض شوند.

***از لحاظ شروع اثر و طول مدت اثر دارو های نیتراتی با یکدیگر متفاوت است .** مثلا برای آنژینی که به صورت حاد به وجود می آید می توانیم از قرص یا اسپری زیر زبانی نیتروگلیسرین استفاده کنیم که خیلی سریع درد های آنژینی را تسکین می دهد .

***این نوع داروها سبب اتساع سیاه رگ های بزرگ می شود و سبب ذخیره سازی خون در مویرگ های ذخیره ساز می شود و کار قلب را کاهش می دهد .** در حقیقت با اکسیژن رسانی بهینه تر در کنار کاهش کار قلبی این دارو در دسته دارو های خوب در شرایط اورژانسی قرار میگیرد.

شروع اثر این دارو از **یک دقیقه تا یک ساعت** بسته به فرمولاسیون دارویی و نوع دارو می تواند متفاوت باشد.

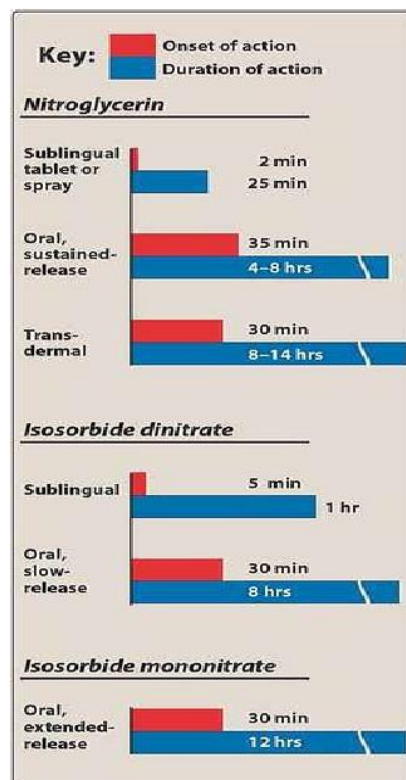
یکی از این ایاردات بسیار بزرگ مربوط به این دسته های دارویی متابولیسم وسیع کبدی است . بافت کبد که عمده ترین بافت متابولیزه کننده است سبب **خاتمه ی اثر این دارو ها** می شود . به عبارت دیگر چون به سرعت متابولیزه می شوند مقاومت دارویی به این داروها خیلی زیاد است . به همین دلیل متخصصین قلبی عروقی زمانی که این دارو ها را تجویز میکنند **یک دوره مصرفی و عدم مصرفی** را برای اینکه مقاومت دارویی ایجاد نشود برای بیماران در نظر میگیرند. به این صورت که دوماه دارو مصرف شود و یک هفته قطع مصرف و مجددا مصرف دارو از سر گرفته شود تا گیرنده ها حساسیت لازم را بدست بیاورند تا بدون نیاز به افزایش دوز دارو سبب اثربخشی دارو ها شود .

"Isosorbide mononitrate"

در بین داروهای نیتراتی بیشترین مقاومت را در برابر متابولیزه شدن دارد.

"Isosorbide denitrate"

یک پیش دارو است یعنی حتما باید وارد کبد شود و آنزیم های کبدی آن را به صورت دوتا ایزوسورباید نیترات آماده می کنند تا بتوانند اثرات دارویی داشته باشند .



در این شکل رنگ قرمز به معنی شروع اثر است و رنگ آبی به معنای طول مدت اثر است. برای مثال برای قرص زیر زبانی نیتروگلیسرین شروع اثر برابر 2 دقیقه و طول مدت اثر برابر 25 دقیقه است.

"Sustained release" : به معنای تغییر دادن دارو جهت افزایش زمان اثر

(نیمه عمر بالاتر)

"Trans dermal" : کاشت دارو زیر پوست

* پس از کاشت دارو زیر پوست ، دارو از طریق عروق زیر پوستی به آرامی وارد جریان خون سیستمیک میشود.

مزیت این روش:دارو به آرامی وارد جریان خون شده و توسط کبد متابولیزه نمیشود.

عوارض جانبی:

• شایع‌ترین عارضه: سردردهای ضربان‌دار.

• در دوزهای بالا: افت فشار خون وضعیتی، برافروختگی صورت، تاکی‌کاردی.

نکته بالینی: تاکی‌کاردی ایجاد شده از نوع جبرانی است؛ یعنی دارو با اتساع عروق کرونر، اثر بازدارندگی نسبی روی قلب دارد و قلب برای جبران، ضربان خود را افزایش می‌دهد.

تداخل دارویی مهم:

مصرف همزمان داروهای نیتراتی با Sildenafil که برای مشکلات نغوظ در آقایان استفاده میشود و سبب افزایش خون رسانی به آلت تناسلی میشود دارای منع مصرف مطلق است ، زیرا ترکیب این دو باعث کاهش شدید عملکرد قلبی و احتمال سکته می‌شود.



دسته دوم داروهای ضد آنژی "β-Blockers"

مکانیسم اثر:

- با کاهش ضربان قلب و نیروی انقباض، نیاز میوکارد به اکسیژن را کاهش می‌دهند.
- با بلوک گیرنده‌های β_1 ، از فعال شدن سمپاتیک قلب جلوگیری کرده و ضربان قلب، کار قلب، هدایت پذیری الکتریکی و قدرت انقباضی قلب را کاهش می‌دهند.
- همچنین تا حدودی ورود کلسیم به سلول‌های قلبی را کم می‌کنند به همین دلیل در بیماری آنژین "به خصوص نوع پایدار و ناپایدار" مورد استفاده قرار می‌گیرند.

موارد مصرف:

- به عنوان داروهای ضد آنژی به خصوص برای نوع پوششی "کلاسیک، پایدار" مورد استفاده قرار می‌گیرد.
- پس از انفارکتوس میوکارد، بقای عمر را افزایش می‌دهد.
- می‌توانند همراه با نیتрат‌ها برای افزایش تحمل فعالیت مصرف شوند.

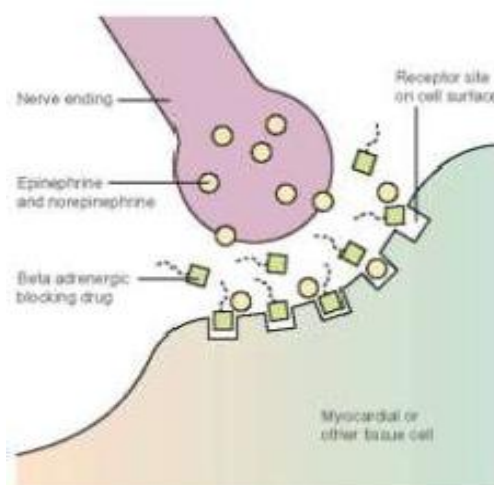
انتخاب دارو:

- پروپرانولول داروی شاخص است اما قلبی انتخابی نیست.
- داروهای انتخابی: متوپرولول، آتنولول، بیزوپرولول و نبیولول [Nebivolol] (جدیدترین داروی تأیید شده توسط سازمان غذا و دارو آمریکا).
- در آنژین واریانت (vasospastic) که ناشی از التهاب و اسپاسم عروق است، بتا بلاکرها ممنوع هستند (تشدیدکننده حملات). در این نوع آنژین از داروهای حد واسط قلبی-عروقی استفاده می‌شود. مانند دیلتیازم

موارد منع مصرف:

- آسم (به خصوص بتا بلاکرهاى جنرال و غیرانتخابی که هم B1 و هم B2 را هم مهار کرده و انقباض برونش می‌دهند)
- * در افرادی که دچار آسم نیستند فقط B1 بلاکرها استفاده شوند مثل ایمپروزول و نبیولول
- دیابت (مصرف طولانی مدت در دوز درمانی سبب افزایش قند خون می‌شود)
- برادی کاردی شدید
- بیماری مزمن انسدادی ریه (COPD)

هشدار قطع دارو: قطع ناگهانی دارو ممنوع است. زیرا ممکن است سبب بحران فشار خون قطع ناگهانی ممنوع! ممکن است باعث بحران فشار خون شود. **قطع طی 10 تا 14 روز**



Arrhythmias



Broncho-constriction



Sexual dysfunction



دسته سوم داروهای ضد آنژی: مسدودکننده‌های کانال کلسیم (CCB)

مکانیسم اثر:

در شرایط ایسکمی، سلول‌های میوکارد دیپولاریزه شده (میتواند سبب نکروز سلول‌های قلبی و آسیب بافتی بسیار شدید شود) و ورود کلسیم به داخل آنها افزایش می‌یابد. این امر:

- فعالیت آنزیم‌های مصرف‌کننده ATP را افزایش می‌دهد.
- قدرت انقباضی را به اشتباه بالا می‌برد.
- نیاز به اکسیژن را بیشتر می‌کند.

CCB ها با مهار ورود کلسیم:

- قدرت انقباضی، ضربان قلب و هدایت AV را کاهش می‌دهند.
- عروق کرونر را متسع می‌کنند (اثر Vasodilatory).
- بنابراین هم کار قلب کم می‌شود و هم اکسیژن‌رسانی بهبود می‌یابد.

تقسیم‌بندی داروها بر اساس اثر:

Verapamil.

اثر غالب: قلب (کاهش rate، قدرت انقباضی، هدایت AV)
*اثر اینوتروپیک (قدرت انقباضی قلب) منفی قوی؛ در سکنه اخیر بهتر است استفاده نشود

دی‌نفیدپین و هیدروپیریدین‌ها (آملودیپین، نیکاردیپین، فلودیپین)
اثر غالب: عروق (اتساع آرتریول‌ها از طرق ورود کلسیم به عضلات صاف بستر اندوتلیوم)
*اثر کم روی قلب؛ ممکن است باعث تاکی‌کاردی رفلکسی شود

Diltiazem.

اثر غالب: حد واسط (هم قلب، هم عروق)
*بسیار مؤثر در آنژین واریانت

نکات بالینی مهم:

• مصرف همزمان بتابلرها و CCB ها (به خصوص وراپامیل یا دیلتیازم) اکیداً ممنوع است و می‌تواند باعث بلوک کامل قلبی و مرگ شود.



• دی هیدروپیریدین‌های کوتاه اثر در بیماری عروق کرونر باید اجتناب شوند.



• وراپامیل سطح دیگوکسین را افزایش می‌دهد (تداخل مهم).



عوارض جانبی شایع CCB ها:



• بی‌بخت (شایع‌ترین عارضه)

• سرگیجه (vertigo)



• سردرد

• خستگی (کاهش خون‌رسانی به بافت‌ها)

• افت فشار خون

• برافروختگی صورت و ادم محیطی

متابولیسم و دفع:

معمولاً به صورت خوراکی با فرمولاسیون طولانی‌اثر (یکبار در روز). متابولیسم کبدی گسترده و دفع از طریق ادرار دارند.

"سایر داروهای نسل جدید"

رانولازین (Ranolazine) – "مهارکننده p Fox Inhibitor":

• جریان تأخیری سدیم را مهار کرده و از دیپولاریزاسیون مداوم سلول جلوگیری می‌کند.

• اکسیداسیون اسیدهای چرب (که در هنگام کاهش ذخایر گلوکز به دلیل نبود گلوکز ایجاد میشود) را مهار کرده و متابولیسم را به سمت گلوکز می‌برد (نیاز به اکسیژن کمتر).

• در شرایط اورژانسی استفاده نمی‌شود؛ برای آنژین‌های مقاوم به سایر داروها به کار

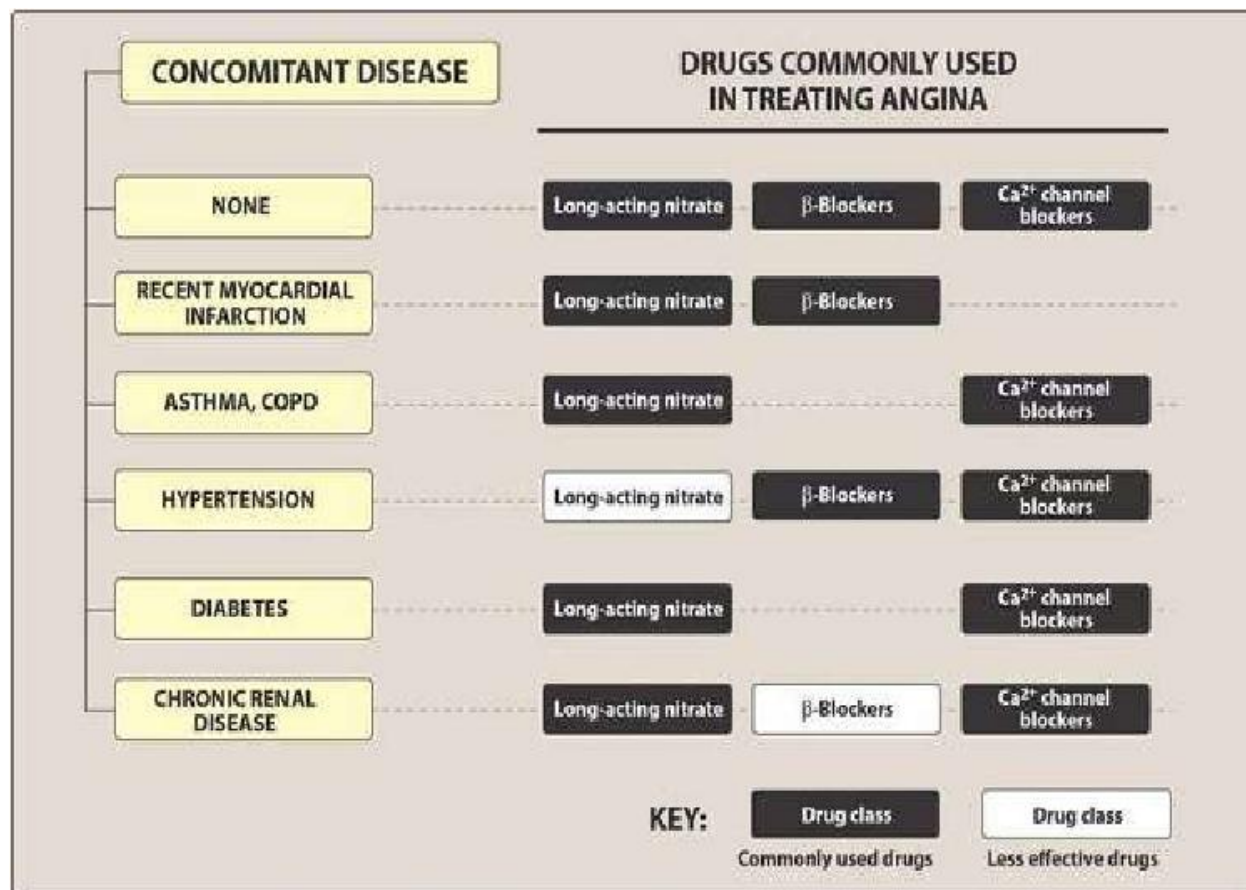
می‌رود.

نیکوراندیل (Nicorandil):

• شل‌کننده عضلات صاف عروق کرونر از دو راه:

1. تحریک گوانیلیل سیکلاز و افزایش cGMP.
2. باز نگه داشتن کانال‌های پتاسیمی → هیپرپلاریزاسیون و استراحت سلول → کاهش مصرف اکسیژن.

دی‌پیریدامول (Dipyridamole): یکی دیگر از داروهای نسل جدید با اثرات گشادکنندگی عروق کرونری



در این شکل بیماری آنژین در کنار بیماری‌های زمینه‌ای دیگر آمده و گفته شده اگر آنژین همراه با بیماری‌های دیگری بود کدام داروها ارجعیت مصرف دارند.

*داروهای درون کادر مشکی رنگ یعنی می‌توانند استفاده شوند و داروهای نوشته نشده

ممنوعیت مصرف دارند
*داروهایی که به رنگ سفید در آمده یعنی بهتر است استفاده نشود.

توضیحات جدول:

(۱) none: افراد بدون بیماری زمینه و فقط دچار آنژین

(۲) recent myocardial infarction: افرادی که اخیراً سکته داشته
*افرادی که سکته کردن درجاتی از کاهش فعالیت را دارند و تزریق کلسیم چنل بلاکر
میتواند سبب بلاک قلبی شود.

(۳) asthma, COPD: افراد دچار آسم و انسداد مزمن راه هوایی
*چرا بتا بلاکر ها استفاده نمیشوند؟ زیرا سبب تشدید وضعیت هایپوکسی بواسطه ی ریه ها
میشوند.

(۴) hypotension: افراد دچار هایپرتنشن
*بهتر است از نیترات ها استفاده نشود اما اگر داروی دیگری در دسترس نبود ممکن است از
داروی زیرزبانی برای مدیریت آنژین استفاده می‌کنیم
(۵) diabetes: افراد دیابتی

*مصرف طولانی مدت بتا بلاکر ها به دلیل فعالیت سمپاتومیمتیک سبب کاهش سوخت و ساز
بدن میشود و باعث میشود گلوکز زودتر مصرف شود و قند خون افزایش یابد
(۶) chronic renal disease: در افراد دچار بیماری مزمن کلیوی بهتر است از بتا بلاکر ها
استفاده نشود.

تکلیف: مصرف همزمان دیگوکسین و وراپامین چه اثراتی دارد و چرا نباید مصرف شوند؟

مصرف همزمان این دو عوارض جدی ای میتواند داشته باشد که از عوارض آن میتوان به افزایش غلظت خونی، افزایش خطر مسمومیت با دیگوکسین، برادی کاردی شدید، اختلال در هدایت پذیری قلبی و ...

*وراپامین با کاهش دادن دفع کلیوی و کلیرانس دیگوکسین به علاوه تشدید کردن اثرات منفی آن سبب شده این دو دارو دارای ممنوعیت مصرف همزمان باشند.

"سربلند و پیروز باشید"