



# نارسایی قلب



دکتر فرشاد روشن ضمیر

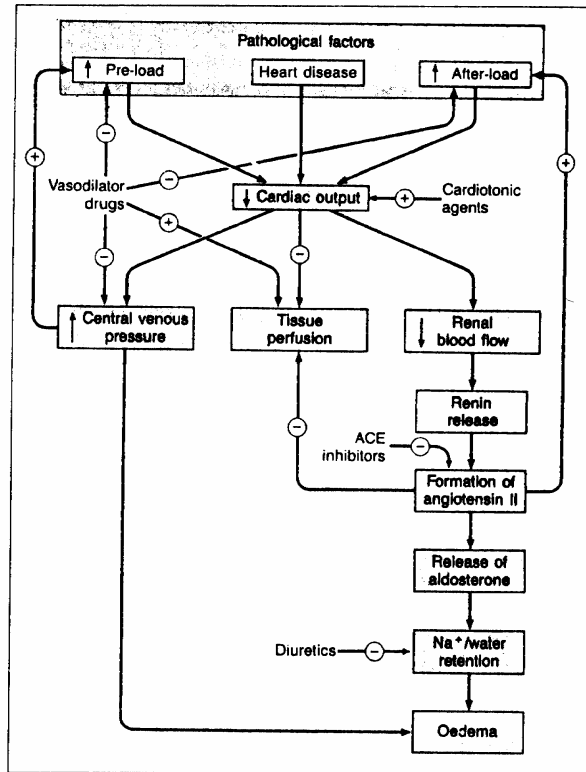
## تعریف

نارسایی قلب (Heart failure) را ناتوانی قلب در حفظ بازده کافی برای رفع نیازهای متابولیک بدن می‌دانند. بازده قلب (C.O.) حاصل ضرب حجم ضربه‌ای (مقدار خونی که با هر انقباض از قلب خارج می‌شود) در تعداد ضربانات قلب در یک دقیقه است، یعنی  $C.O = S.V \times HR$  با توجه به این‌که ضربانات قلب در یک دقیقه حدود ۷۰ و نیز میزان خون خارج شده در هر ضربه ۷۰ میلی لیتر می‌باشد بنابراین بازده قلب یک انسان سالم و بالغ در حالت استراحت حدود ۵۰۰۰ میلی لیتر یا ۵ لیتر خواهد بود. البته در صورت فعالیت بدنی یا در حالات روحی بروز هیجان این بازده بالا رفته حداکثر به ۱۵ لیتر در دقیقه هم می‌رسد، اما هنگامی که قلبی دچار نارسایی شد قادر به تأمین بازده کافی و مناسب نخواهد بود. در پی

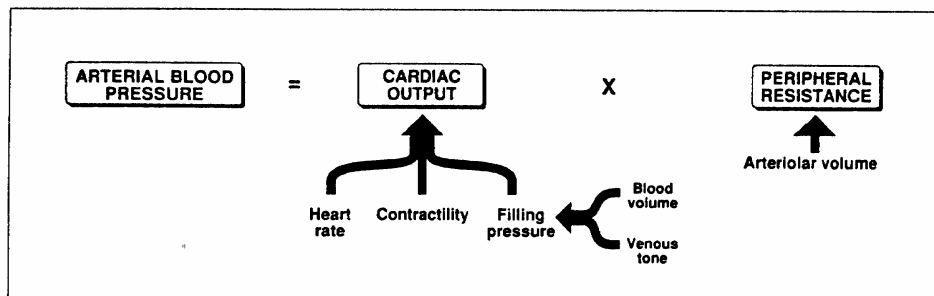
این عدم تأمین نیازهای متابولیک، مکانیسم‌هایی به قصد جبران و انطباق با شرایط جدید رخ خواهد داد:

- فعال‌تر شدن سیستم سمپاتیک (که موجب تاکیکاردی و نیز افزایش مقاومت عروقی می‌شود)
- افزایش حجم بطن چپ (گشاد شدن بطن) و توده سلول‌های بطن (هیپرتروفی بطن)
- فعال‌تر شدن سیستم رنین-آنژیوتانسین - آلدوسترون (RAA)

مکانیسم‌های فوق ممکنست در کوتاه مدت موجب رفع نسبی اختلال ایجاد شده در عمل پمپاژ قلب و اکسیژن رسانی اندام‌ها بشود اما در دراز مدت همه عوامل فوق موجب وخیم‌تر شدن وضعیت بیمار خواهند گردید.



شکل ۱- پاتوژنز نارسایی قلب



شکل ۲- عوامل مؤثر بر فشار خون (ضربانات قلب، فشار پرشوندگی قلب و قابلیت انقباض)

## تظاهرات بالینی HF

- ۱- خستگی زودرس هنگام فعالیت‌های بدنی و عدم تحمل ورزش
- ۲- کاهش حجم ادرار به دلیل افت بازده قلب و کاهش پرفیوژن کلیوی
- ۳- ظهور ادم در دست و پا که با پیشرفت بیماری به ادم احتقانی ریه خواهد انجامید
- ۴- بروز سرفه و دشواری تنفس خصوصاً هنگام استراحت (دیسپنه و اورتوپنه)
- ۵- ظهور مشکلات مغزی مثل کونفوزیون و لتارژی به علت کم شدن بازده قلب

میان سالمندان (افراد بالای ۷۵ سال) تا حدود ۱۰ درصد افزایش پیدا می‌کند.

در حضور سندرم نارسایی قلب شانس زندگی به نحو چشمگیری کاهش پیدا می‌کند و در مواردی میزان مرگ و میر ظرف ۵ سال به حدود ۵۰ درصد می‌رسد. علت مرگ پیشرفت نارسایی پمپ قلب در نیمه و بروز مرگ ناگهانی بر اثر آریتمی در نیم دیگر گزارش شده است. میزان ابتلا و نیز مرگ و میر در مردان و زنان تفاوت چشمگیری با هم ندارد.

## اقدامات درمانی

گذشته از تجویز داروهای مناسب، برای مبتلایان به نارسایی قلب «اقدامات غیر دارویی» را نیز توصیه کرده‌اند که اهم آنها عبارتند از: کاهش فعالیت بدنی و استراحت در بستر، اجتناب از استرس‌های عاطفی، کاهش وزن، کاهش سدیم مصرفی همراه با غذا (کمتر از ۲ گرم  $Na^+$  در هر روز)، کاهش مایعات مصرفی در روز (کمتر از ۱/۵ لیتر در روز) و عدم استفاده از داروهایی که دارای اثر اینوتروپیک منفی هستند (مثل: بتابلاکرها، وراپامیل و دیلتیازم). علاوه بر اقدامات فوق مصرف داروهای زیر - بنا به تشخیص پزشک معالج و شرایط بیمار - نیز توصیه می‌شود.

**الف - مدرها:** استفاده از داروهای مدر همراه با محدود کردن نمک و مایعات مصرفی اغلب موجب بهبود بالینی بیمار می‌شود (در

## سبب‌شناسی (اتیولوژی)

پر فشاری خون و بیماری کرونهای قلب از عمده‌ترین علل نارسا شدن قلب می‌باشند. در کنار این عوامل اصلی، ناهنجار بودن عضله قلب یا دریچه‌های آن و نیز بیماری‌های پریکاردا می‌توان برشمرد. نوعی دیگری از نارسایی قلب نیز وجود دارد که آن را نارسایی قلب با بازده بالا نامیده‌اند در حالت اخیر بالا رفتن نیاز بدن عامل بهم خوردن عدم تعادل در رفع نیازهای متابولیک بدن به شمار می‌آید: آنمی شدید، تیروتوکسیکوز، بری بری و گهگاه حاملگی موجب بروز این نوع نارسایی می‌شوند.

## شیوع و پیش‌آگهی

در کشورهای صنعتی شیوع HF را از ۴/۰ تا ۲ درصد برآورد کرده‌اند. البته این میزان در



شامل هایپراوریسمی، هیپوکسمی، سمیت گوشه و دانه‌های جلدی خواهد بود.

۳- مدرهای نگهدارنده پتاسیم (اسپیرنولاکتون - تریامترن): اثر مدری این داروها ضعیف است اما معمولاً آنها را همراه با مدرهای تیازیدی تجویز می‌کنند (یا ندرتاً با مدرهای لوپ)، حسن چنین تلفیقی آنست که مانع بروز هیپوکالمی می‌شود. در صورتی که بیمار ناگزیر از مصرف داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) باشد و از مدرهای نگهدارنده پتاسیم نیز استفاده کند، ناگزیر بایستی پتاسیم سرومی بیمار را تحت کنترل قرار داد چرا که خطر افزایش پتاسیم جدی خواهد بود.

#### ب- داروهای وازودیلاتور:

از آنجا که در نارسایی قلب پیش بار (Preload) و نیز پس بار (Afterload) قلب افزایش یافته موجب زیادتیر شدن کار و نیز بار قلب می‌گردند طبیعی است که کم نمودن این دو مقوله جایگاهی در درمان نارسایی قلب داشته باشد. به طوری که از جدول شماره ۱ برمی‌آید از داروهای متعددی چون: نیترو- وازودیلاتورها (مثل ایزوسورباید و نیتروگلیسرین)، داروهای مسدود کانال کلسیم (نیفدیبین)، آلفا- بلاکرها (پرازوسین- لابتالول، که علاوه بر خاصیت  $\alpha_1$  بلاکری، توان بتابلاکری نیز دارد)، گشاینده کانال پتاسیم (Nicorandil) استفاده می‌شود اما اصلی‌ترین داروهای این گروه عبارتند از: مهارکننده‌های ACE (کاپتوپریل - انالاپریل - کیناپریل - لیزینوپریل)، آنتاگونیست

نارسایی‌های قلبی خفیف تا متوسط). هدف اصلی از تجویز داروهای مدر کاهش حداکثر روزانه نیم یا یک لیتر از مایعات بدن بیمار خواهد بود. نفع بیشتر از این حد مایع، تخلیه حجم درون عروقی را موجب خواهد شد. گرفتاری‌های استفاده از مدرها به شرح زیر خواهد بود:

هیپوکالمی، هیپوناترمی و کاهش شدید حجم مایعات درون عروقی. در صورتی که بیماری تحت درمان با دیگوکسین باشد، وقوع هیپوکالمی می‌تواند جان بیمار را تهدید نماید. مهم‌ترین داروهای مدر عبارت خواهند بود از:

۱- مدرهای تیازیدی (هیدروکلروتیازید - کلر تالیدون) که در آغاز درمان برای بیمارانی که عملکرد کلیوی طبیعی دارند تجویز می‌شود.

۲- مدرهای مؤثر بر قوس هنله (لوپ) (فورسماید - اتاکرینیک اسید) این گروه از مدرها برای بیمارانی سودمند خواهد بود که نیاز به تخلیه سریع حجم مایعات درون عروقی دارند و یا در کسانی که عملکرد کلیه آنها کاهش یافته است. فورسماید موجب کاهش پیش بار (Preload) قلب از طریق اثر وازودیلاتوری مستقیم در صورت تجویز وریدی می‌گردد. از این دارو معمولاً در نارسایی شدید قلبی و ادم‌های حاد ریوی استفاده می‌کنند. نارسایی‌های مزمن قلبی می‌توانند به مدرهای خوراکی مقاومت نشان دهند که دلیل آن کاهش جذب دارو از راه گوارش به دلیل احتقان روده خواهد بود. مشکلات و عوارض عمده ناشی از تجویز مدرهای لوپ

جدول شماره ۱- فهرست داروهای رک کشا (وازدیلاتور) که در فارماسی قلب کاربرد دارند

مکانیسم اثر	کاهش پس بار (اتساع شریانها)	کاهش پیش بار (اتساع وریدها)	گروه دارویی- نام دارو
			<b>الف: نیترو- وازودیلاتورها</b>
تولید نیتریک اکساید (NO)	+	+++	- نیتروگلیسرین (GTN)
تولید نیتریک اکساید (NO)	+	+++	- ایزوسوباید دی نترات
تولید نیتریک اکساید	+++	+++	- سدیم نیتروپروساید
			<b>ب- مهارگرهای آنزیم مبدل (ACEI'S)</b>
* مهار آنزیم مبدل و جلوگیری از تولید آنژیوتانسین II	++	++	- کاپتوپریل
* کاهش متابولیسم برادی کینین	++	++	- انالاپریل
	++	++	- لیزینوپریل
			<b>ج- مسدود کننده آنژیوتانسین II</b>
انسداد گیرنده AT1 (از گیرنده های آنژیوتانسین II)	++	++	- لوسارتان (Losartan)
			<b>د- بازدارنده های آنزیم فسفودی استراز (PDEI'S)</b>
جلوگیری از تجزیه cAMP توسط آنزیم PDE-III	++	++	- آمرینون
	++	++	- میلرینون



جدول شماره ۱- فهرست داروهای رک کشا (وازودیلاتور) که در نارسایی قلب کاربرد دارند (ادامه)

مکانیسم اثر	کاهش پس بار (اتساع شریانها)	کاهش پیش بار (اتساع وریدها)	
			<b>ه- وازودیلاتورهای با اثر مستقیم</b>
به درستی مشخص نیست	+++	+	-هیدرالازین
گشایش کانال پتاسیم و هیپرپلاریزه کردن سلول عضلات صاف عروق	+++	++	- Nicorandil
			<b>و- مسددهای گیرنده های آدرنرژیک</b>
انسداد گیرنده $\alpha_1$	++	+++	-پرازوسین
انسداد گیرنده های آلفا ( $\alpha_1$ و $\alpha_2$ )	++	++	-فنترولامین
انسداد گیرنده های $\alpha_1$ و $\beta$	++	+	-لابتالول
			<b>ز- مسددهای کانال کلسیم</b>
مهار کانال کلسیم حساس به ولتاژ نوع (L)	+++	+	-نیفدیپین
			<b>ح- داروهای مقلد سمپاتیک</b>
اگونیست گیرنده $\beta$ در قلب و عروق	++	+	-دوبوتامین



گیرنده آنژیوتانسین II (Losartan) و مهارکننده‌های آنزیم فسفودی استراز (آمرینون -میلرینون).

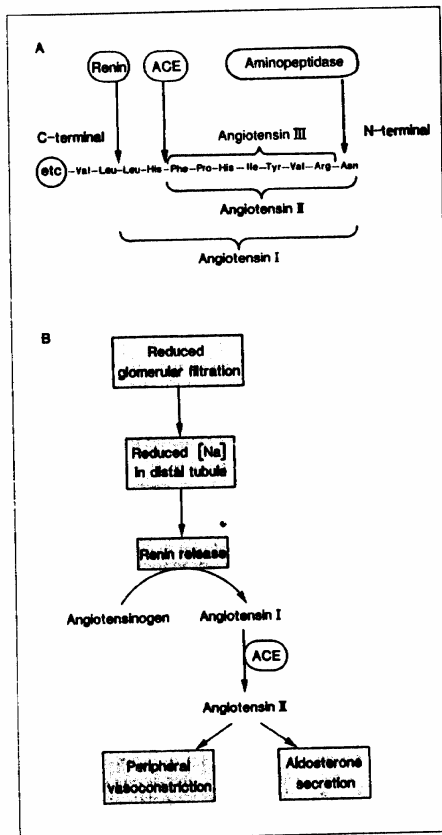
### مهارکننده‌های آنزیم مبدل (ACEI's)

قبل از پرداختن به داروهای این گروه که تدریجاً برای خود جایگاهی هم‌طراز گلیکوزیدهای قلبی در نارسایی قلب پیدا می‌کنند اشاره مختصری به سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون می‌شود که به عنوان بخشی از مکانیسم‌های جبرانی در صدد ترمیم توان انقباضی از دست رفته قلب برمی‌آیند.

بدیهی است وقتی بازده قلب (C.O) کاهش پیدا کند، فشار خون نیز که حاصل بازده قلب و مقاومت عروقی است ( $BP = C.O \times PR$ ) کم می‌شود که نتیجه آن از یک سو فعال شدن مرکز وازوموتور و پرکار کردن سمپاتیک است، عملی که به صورت تاکیکاردی خود را نشان می‌دهد و از سوی دیگر تقلیل میزان تصفیه خون در گلومرولهاست که حساسه‌های کلیوی نسبت به این امر با آزاد ساختن آنزیم رنین از سلول‌های جاگستاگلومرولار (JG) پاسخ می‌دهند. رنین آزاد شده از کلیه با اثر گذاری بر آنژیوتانسینوژن (که از کبد آزاد شده است) آن را به دکاپتیدی به نام آنژیوتانسین یک (AG-I) تبدیل می‌کند آن گاه نوبت آنزیم مبدل است که از این سو استرا، آنژیوتانسین دو (AG-II) را که یک اکتاپتید است. تولید نماید (شکل مقابل).

AG-II به تنهایی یک عامل وازوکنستریکتور

قدرتمند است به علاوه می‌تواند موجب آزاد شدن آلدوسترون از غده فوق کلیه شده از این طریق مانع دفع سدیم و نهایتاً آب از کلیه‌ها بشود. بر اثر فعال شدن سیستم R-A-A حجم مایع درون عروقی بالا رفته قدرت انقباضی روی دیواره رگها افزایش می‌یابد امری که در کوتاه مدت موجب افزایش بازگشت وریدی به قلب می‌شود



اما به دلیل آن که مشکل اصلی کاهش توان انقباضی عضله قلب است این امر نهایتاً به زیان



نگهدارنده پتاسیم نیز استفاده می‌کند) می‌توان آن را تحت نظر قرار داد.

اخیراً اولین آنتاگونیست گیرنده AG-II یعنی لوسارتان به عنوان یک عامل رگ گشا اجازه مصرف یافته است که می‌توان در موارد ضروری از آن نیز در نارسایی قلب بهره‌برداری نمود.

### مهارکننده‌های آنزیم فسفودی استراز (PDEI'S)

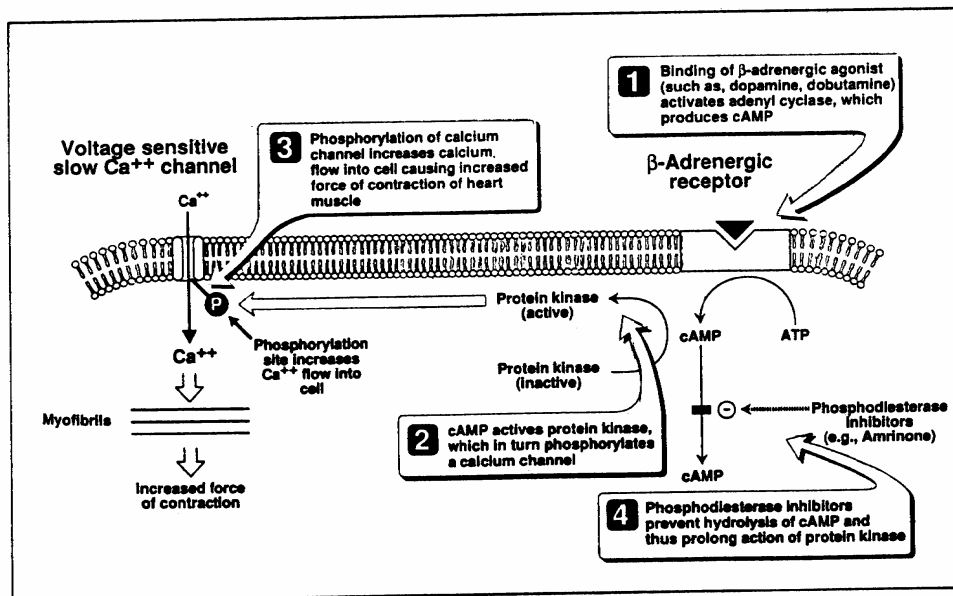
با توجه به این امر که قابلیت انقباض میوکارد به میزان کسسیم درون سلولی آنها بستگی دارد و این امر را می‌توان از طریق افزایش cAMP سلول‌های عضله قلب عملی ساخت، یکی از راه‌های بالا بردن پیام رسان ثانوی فوق مهار آنزیم خنثی کننده آن یعنی PDE است. در داخل سلول‌های میوکارد نوع خاصی از PDE وجود دارد که آن را PDE-III نامیده‌اند ظرف دو دهه اخیر تعدادی دارو با توان مهار این آنزیم مورد بررسی قرار گرفته و روشن شده که این داروها علاوه بر افزایش توان انقباض قلب، دارای خاصیت اتساع عروق محیطی نیز می‌باشند. تلفیق این دو اثر کارآئی این گروه از داروها را از نظر تئوریک بالا برده است.

آمرینون و میلرینون هر دو از مشتقات بسی‌پریدین بوده برای مصارف بالینی در دسترس قرار دارند، (شکل ۳). آمرینون به صورت تزریقی به کار می‌رود، دوز اولیه ۰/۷۵ میکروگرم به ازاء هر کیلو وزن بیمار است که ظرف دو سه دقیقه به صورت یک باره (bolus)

قلب نارسا تمام می‌شود. حال با شناخت سیستم R-A-A می‌توان جایگاه‌های کلیدی برای مهار آن را پیش‌بینی نمود. عمده‌ترین جایگاه، آنزیم مبدل (ACE) است که مهار آن مانع تبدیل شکل غیر فعال AG-I به شکل فعال AG-II می‌شود و نیز به علت آزاد نشدن آلدوسترون احتباس آب و نمک که موجب بروز ادم در اندام‌های انتهایی (دست و پا) و نیز ریه می‌شود رخ نخواهد داد، رگ‌ها تنگ نخواهند شد و بار اضافی توسط کاهش پیش بار و نیز پس بار از دوش قلب ناتوان برداشته خواهد شد. از داروهای مهار کننده ACE دو دارو در کشور ما وجود دارد اولی انالاپریل است که توسط کارخانه داروسازی عبیدی ارائه می‌گردد و دومی کاپتوپریل است که توسط کارخانه داروسازی داروپخش و لرستان تولید می‌شود. هر چند جایگاه اصلی این گروه از داروها کنترل پرفشاری خون است اما برای بیماران با قلب نارسا نیز تجویز می‌گردند. عوارض قابل ذکر این داروها بروز سرفه است که علت آن را مهار آنزیم کی‌نیناز توسط مهارگرهای ACE می‌دانند. آنزیم مورد اشاره مسئول تبدیل و تخریب برادی‌کینین است و مهار آن موجب تجمع برادی‌کینین می‌گردد که از سویی توان اتساع عروقی دارد (امری که به نفع بیمار تمام می‌شود).

اما از سوی دیگر تجمع برادی‌کینین در مجاری تنفسی موجبات تحریک آن نواحی را فراهم آورده ایجاد سرفه می‌کند. عارضه قابل توجه دیگر هیپرکالمی است که از طریق پایش پتاسیم سرم (خصوصاً اگر بیمار از مدرهای





شکل ۳- چگونگی اثر آمرفینون و نیز بتا- آگونیستها (مثل: دوبوتامین)

مستقیم دارو بر انبارک کلسیم درون سلولی یعنی رتیلولوم سارکوپلاسمیک (RS) است که منجر به رها شدن مقادیری کلسیم از انبار به درون سیتوپلاسم سلول می‌شود و توان ماشین انقباضی درون سلولی را افزایش می‌دهد.

میلرینون به صورت خوراکی و تزریقی عرضه شده است. میزان جذب داروی خوراکی ۸۵-۸۰ درصد و نیمه عمر پلاسمایی آن کمتر از یک ساعت است. بخش عمده دارو بدون تغییر شکل از راه کلیه دفع می‌شود.

کاربردهای تأیید شده: درمان کوتاه مدت انواعی از نارسایی قلب که به سایر شیوه‌های درمانی پاسخ نداده است.

تجویز می‌شود و پس از آن با اینفوژیون ممتد دارو (۲.۵-۵ mcg/ Kg/min) ادامه پیدا می‌کند. اگر بیماری قبلاً داروی آزدیلاتور دریافت نموده باشد با مصرف این داروها امکان وقوع هیپوتانسیون وجود دارد. از عوارض دیگر دارو تاکیکاردی، آریتمی دهلیزی و بطنی، ترومبوسیتوپنی (به علت کاهش دوام پلاکتها) قابل ذکر هستند، امکان وقوع ترومبوسیتوپنی با طولانی شدن اینفوژیون ارتباط دارد و شاید کاهش دوز یا حتی قطع مصرف دارو را ایجاب نماید.

میلرینون نیز همانند آمرفینون عمل می‌کند. بررسی‌های انجام شده البته یک مکانیسم اثر اضافی برای این داروها مطرح نموده و آن اثر



پس از هیدرولیز قلبیایی «دز-لانوزید» و پس از یک هیدرولیز ثانوی (آنزیماتیک) «دیگوکسین» که معروفترین و پر مصرفترین گلیکوزید قلبی است به دست می‌آید.

هیدرولیز قلبیایی Lanathoside - c → D.L  
هیدرولیز Digoxin → Deslanoside  
آنزیماتیک

#### مکانیسم اثر

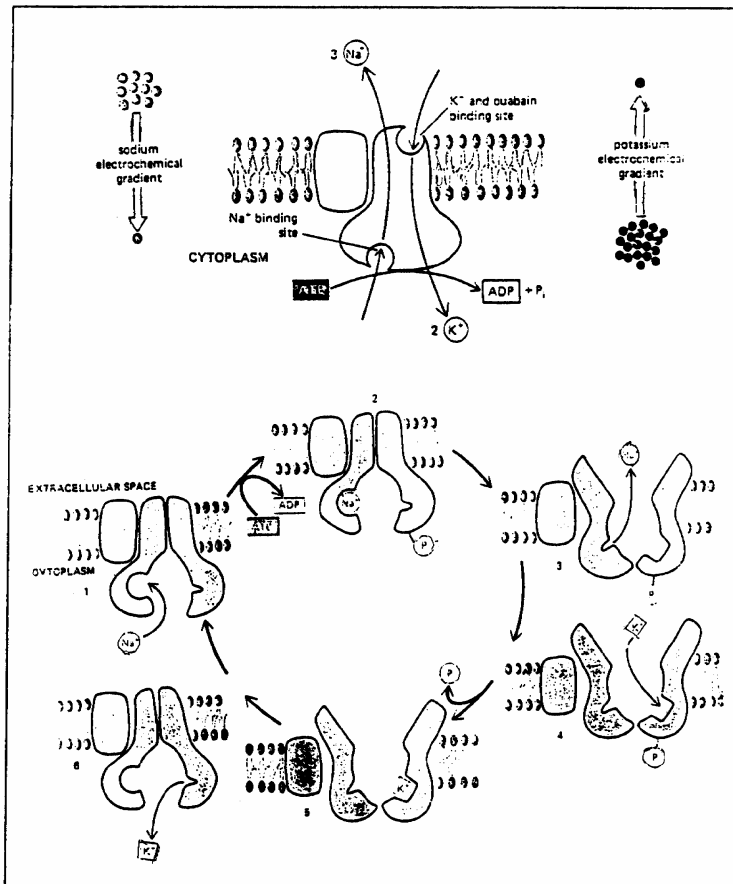
فعالیت قلب که می‌تواند طی مراحل سیستول و دیاستول خون را به تمام نواحی بدن پمپ کند حاصل ایجاد «پتانسیل عمل» در سلول‌های میوکارد است که به طور طبیعی از گره SA (که ضربان ساز قلب است) منشأ می‌گیرد و همه سلول‌ها را به گونه هماهنگ به فعالیت وامی‌دارد. می‌دانیم که در داخل سلول‌ها یون پتاسیم ( $K^+$ ) و در خارج سلول‌ها یون سدیم ( $Na^+$ ) دارای غلظت بالایی می‌باشند به گونه‌ای که از نظر الکتریکی وضعیت داخل به خارج سلول دهها میلی ولت منفی‌تر است. با فعال شدن سلول کانال‌های سدیمی غشاء سلول گشوده شده ظرف مدت کوتاهی -مرحله دیپلاریزاسیون- مقادیر قابل توجهی یون سدیم بنا بر تبعیت از شیب غلظتی وارد سلول می‌شود. آنگاه نوبت کانال‌های پتاسیم است که باز شده و معادل بار یون‌های سدیم وارد شده به سلول، در مرحله بعد -مرحله روپلاریزاسیون- یون پتاسیم از سلول خارج می‌شود و با این عمل وضعیت الکتریکی سلول مثل سابق می‌گردد هر چند آرایش یونی غیر طبیعی است (مقادیری سدیم در داخل و پتاسیم

نارسایی حاد قلب بخصوص در مواردی که بازده قلب سقوط می‌کند. توجه شود که مصرف دراز مدت این داروها هنوز تأیید نگردیده است.

#### ج- گلیکوزیدهای قلبی

قدیمی‌ترین و در عین حال جا افتاده‌ترین درمان دارویی برای نارسایی قلب استفاده از گلیکوزیدهای قلبی است. این داروها در اصل منشأ گیاهی داشته‌اند و از قرن‌ها پیش از جوشانده دیژیتال یا «گل انگشتانه» برای درمان نارسایی قلب استفاده می‌شده است. در سال ۱۷۷۵ ویلیام ویترینگ پزشک و گیاه شناس انگلیسی متوجه شد که بیماران گرفتار نارسایی قلبی به وسیله جوشانده چندین گیاه کنترل می‌شوند. با تأمل و تعمق در اجزاء گیاهی مذکور او نهایتاً به گل انگشتانه دست یافت و متوجه شد که اثر اصلی مربوط به این گیاه است. بعد از تجربیاتی چند مقاله‌ای درباره اثرات این گیاه نوشت و به چاپ رسانید. در آن مقاله که هنوز به عنوان یک نوشته کلاسیک از اعتبار علمی نیز برخوردار است خاطر نشان کرد که: «چنان اثر شگفت‌انگیز و قدرتمندی در این گیاه و عصاره آن هست که در هیچ ترکیب دیگری دیده نشده است». از آن زمان تاکنون استفاده از گل انگشتانه و گلیکوزیدهای موجود در آن (که در واقع ماده مؤثره گیاه هستند) ادامه دارد.

گل انگشتانه به صورت کرکدار (*Digitalis Lanata*) و ارغوانی (*Digitalis Purpurea*) مورد استفاده قرار می‌گیرد. از گل انگشتانه کرکدار ابتدا «لاناتوزید -C» یا سدیلازید به دست می‌آورند.



۴- A - استقرار پمپ

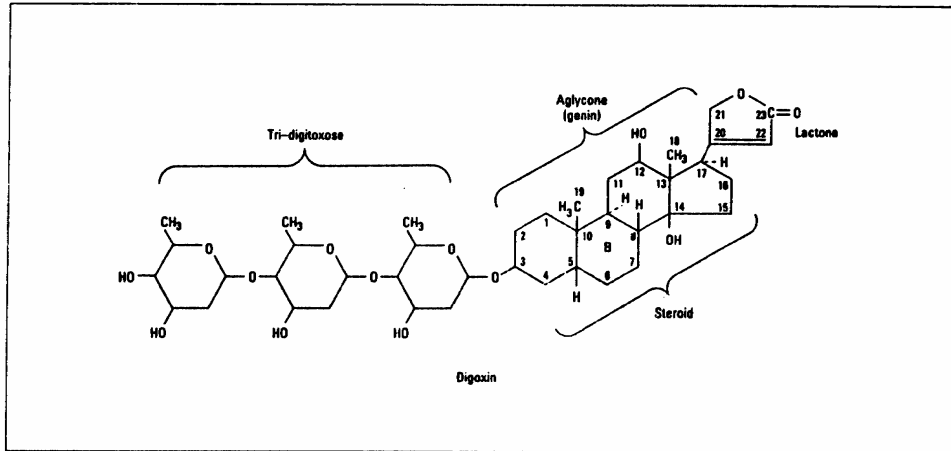
سدیم در غشاء سلول. با تجزیه ATP، انرژی لازم برای اخراج  $3Na^+$  از سلول و باز گرداندن  $2K^+$  به داخل سلول فراهم می‌شود

۴- B - مراحل مختلف

اعمال پمپ سدیم در جهت اخراج یون سدیم و ورود یون پتاسیم

در شکل (۴، A و B) چگونگی این نقل و انتقال فعال را ملاحظه می‌فرمائید. لازم به ذکر است که قسمت برون سلولی این پمپ و در واقع جایگاه اتصال  $k^+$  برای انتقال به داخل سلول، محل اتصال گلیکوزیدهای قلبی می‌باشد، با این اتصال پمپ توان تجزیه ATP و کسب انرژی ضروری برای تبادل یونی را از دست می‌دهد و به عبارت

در خارج سلول قرار دارد). برای باز گرداندن این وضع غیر عادی نوبت پمپ سدیم یا  $Na^+ - K^+ / ATPase$  است که با کسب انرژی از ATP تولید شده توسط میتوکندری سلول، سدیم را به خارج سلول انتقال داده در بازگشت پتاسیم را به داخل سلول بازگرداند. معمولاً ۳ یون سدیم با دو یون پتاسیم مبادله می‌شود.



### ساختمان دیگوسین

می‌پردازد به عبارتی سدیم‌های وارد شده در جریان دیپلاریزاسیون سلول، با کلسیم تعویض می‌شوند، (شکل ۵)، زیاد شدن کلسیم درون سلولی با توجه به این که کلسیم یون مؤثر در انقباض است، توان انقباض میوکارد یا توان درگیر شدن قدرتمندانه پروتئین‌ها انقباضی

ساده‌تر بخشی از پمپ‌های سدیم مستقر در غشاء سلول‌های میوکارد از کار می‌افتند. حاصل این عمل تجمع سدیم در داخل سلول خواهد بود. اما از آنجا که وجود یون سدیم در داخل سلول امری عادی و طبیعی تلقی نمی‌شود یک مبادله‌گر مستقر در غشاء به تبادل سدیم در ازاء کلسیم

جدول ۲ - مقایسه شاخص‌های کینتیکی کلیکوزندهای نلی

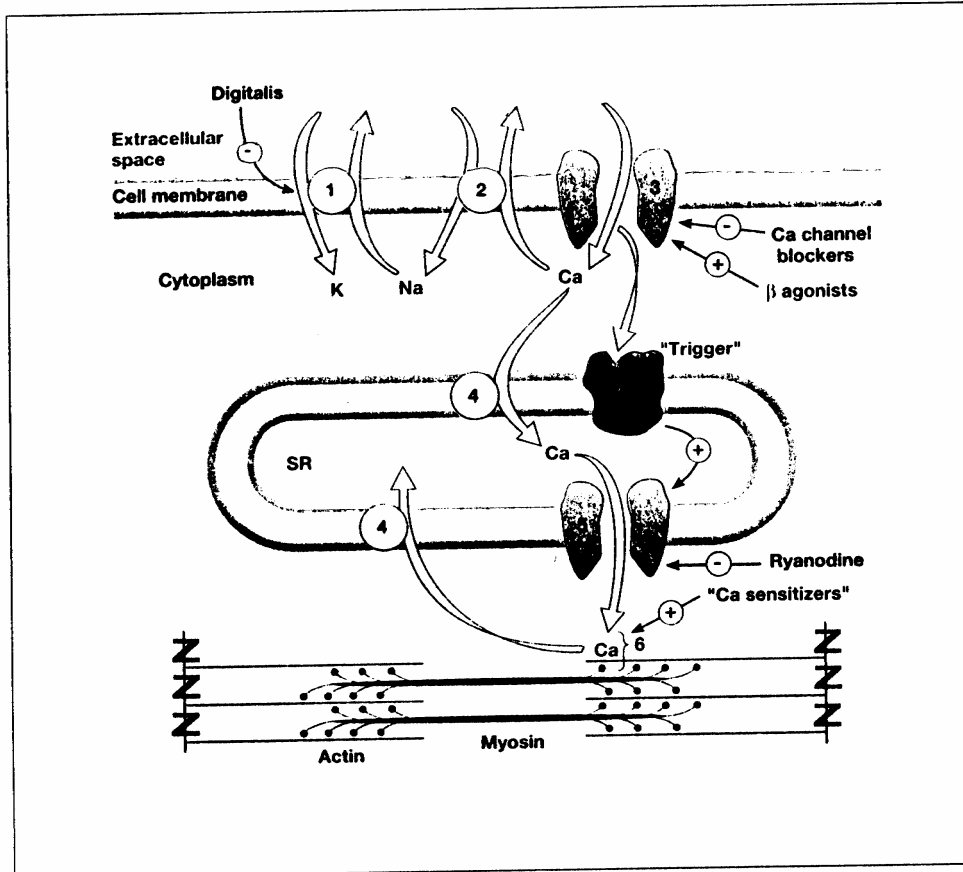
Digitoxin	Digoxin	Ovabain	
بالا	میانه	اندک	حلالیت در چربی
> 90	75	0	میزان جذب خوراکی %
168	40	21	نیمه عمر دارو در بدن (h)
> 90	20-40	0	درصد اتصال به پروتئین
> 80	< 20	0	درصد متابولیسم
بعد از متابولیسم کبدی: ادرار	کلیه	کلیه	دفع (مسیردفعی)

قندی تشکیل شده است. قسمت اخیر حاوی یک هسته استروئیدی و یک حلقه لاکتون در موقعیت ۱۷ می باشد. اگر گروه هیدروکسیل مستقر بر روی کربن ۱۲ ملکول دیگوکسین برداشته شود، دیژیتوکسین به دست می آید که به علت همین تغییر مختصر حلالیت آن در چربی بالا رفته

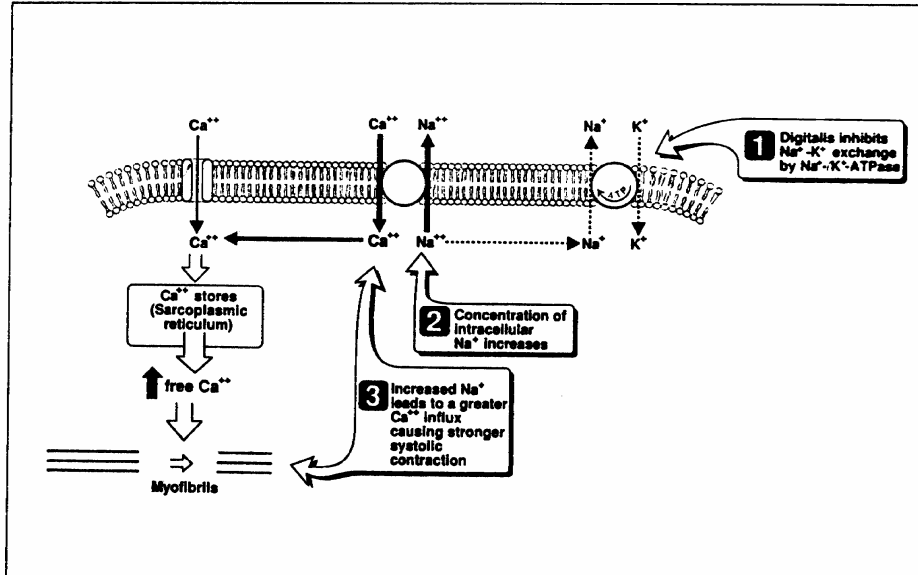
درون سلول یعنی اکتین و میوزین را افزایش می دهد.

### ساختمان گلیکوزیدهای قلبی

گلیکوزید قلبی از یک قسمت قندی (که به کربن شماره ۳ متصل می شود) و یک قسمت غیر



شکل ۵- ۱- پمپ سدیم، ۲- مبادله گر سدیم / کلسیم، ۳- کانال کلسیم حساس به ولتاژ، ۴- پمپی که کلسیم را به داخل SR می فرستد... ۵- کانال کلسیم مستقر در غشا SR که ماشه فعال شدن آن توسط Trigger غشاء SR چکانیده می گردد.



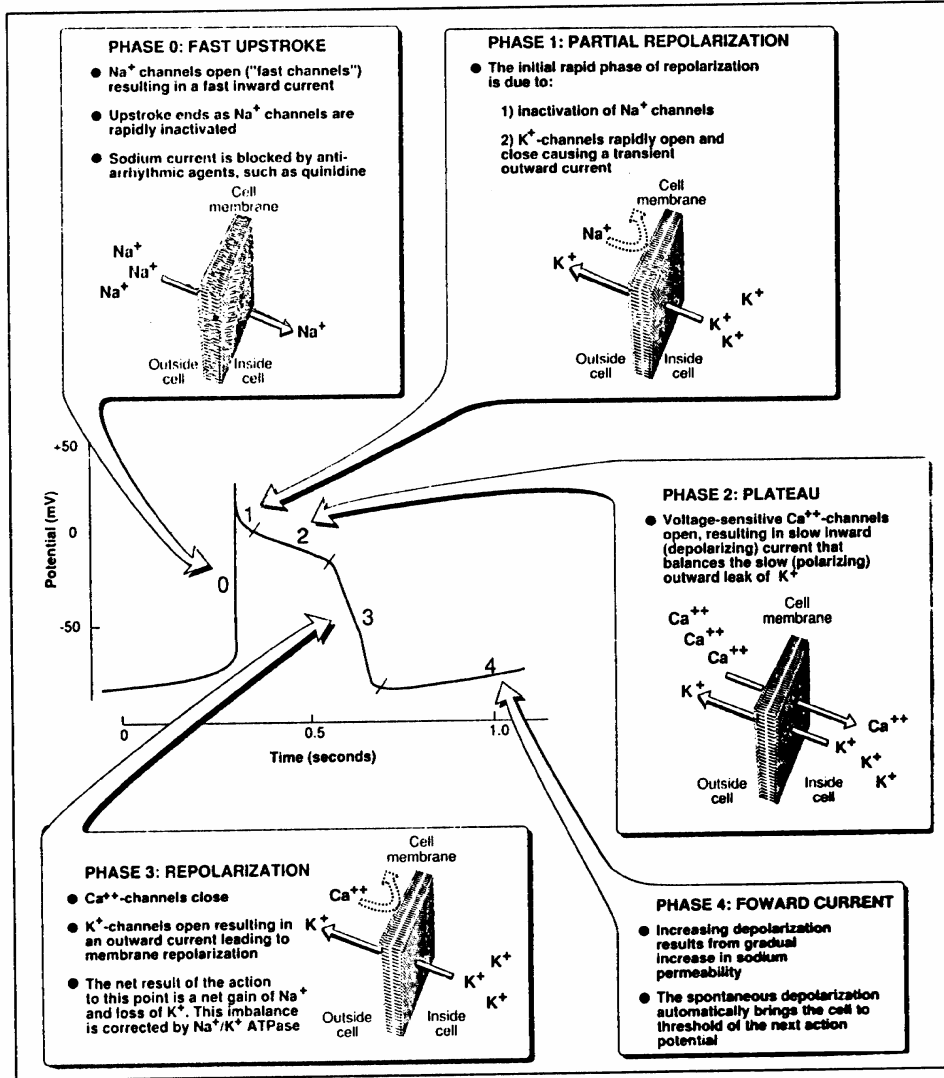
قلب قدرتمندانه انقباضات خود را انجام می‌دهد و خون را به نقاط مختلف بدن می‌رساند. زیاد شدن بازده قلب به شرحی که گفته شد موجب تضعیف یا حذف مکانیسم‌های جبرانی در قلب نارسا می‌شود مثل حذف فعالیت اضافی سمپاتیک (رفع تاکیکاردی و کاهش تون عروقی) و افزایش تصفیه گلوامرولی که ادامه فعال بودن سیستم R-A-A را مستقیماً می‌سازد و در نتیجه دیورز برقرار (افزایش حجم ادرار) و احتیاس آب و نمک (عامل ایجاد خیز) برطرف می‌شود.

به علت بالا رفتن میزان کلسیم در هر واحد (سلول) میوکارد، توان هر سلول تا حدودی بالا می‌رود. حاصل این عمل مدتی پس از تثبیت درمان کوچک شدن قلبی است که در اثر نارسایی

جذب گوارشی آن تا حدود ۹۵ درصد بالایی رود. تفاوت‌های کینتیکی این دو دارو علاوه بر جذب گوارشی بیشتر دیژیتوکسین، نیمه عمر طولانی‌تر داروی اخیر است که علت آن دفع دارو از طریق صفرا و جذب مجدد آن (به دلیل حالیت بالا در چربی) در روده است. در جدول صفحه قبل مقایسه شاخص‌های کینتیکی دو دارو انجام گرفته است.

### آثار قلبی دیژیتال

گلیکوزیدهای قلبی قدرت انقباضی از دست رفته قلب نارسا را به آن باز می‌گردانند که مکانیسم آن زیاد کردن کلسیم در سیتوپلاسم سلول‌های میوکارد است. با این مکانیسم پمپ



شکل - چگونگی وقوع پتانسیل عمل در فیبر پورکنز قلب:

- فاز ۰ - ورود سریع سدیم به داخل سلول بر اثر باز شدن ناگهانی کانال‌های سدیم (fast)
- فاز ۱ - آغاز سریع اما کم دوام فاز رپلاریزاسیون به علت: غیر فعال شدن کانال‌های سدیم و نیز گشوده شدن کانال‌های پتاسیم (که البته دوام زیادی ندارد)
- فاز ۲ - کانال‌های کلسیم حساس به ولتاژ باز می‌شوند و ورود آهسته کلسیم به داخل سلول که معادل با خروج آهسته  $\text{K}^+$  از سلول است.
- فاز ۳ - بسته شدن کانال کلسیم، گشودن شدن کانال‌های  $\text{K}^+$
- فاز ۴ - نشت تدریجی سدیم به داخل سلول و رسانیدن آن به ولتاژ آستانه



دانسته‌اند). برای اجتناب از وقوع مسمومیت انجام پایش غلظت پلاسمایی یا TDM توصیه شده است، عمده‌ترین عواملی که بروز مسمومیت با این داروها را محتمل می‌سازند عبارتند از: هیپوکالمی، افزایش کلسیم پلازما، کاهش منیزیم، مصرف داروهای مدر (تخلیه کننده‌های پتاسیم سروم) و بروز حالاتی چون اسهال و استفراغ

جهت کنترل و درمان مسمومیت بر حسب شدت و ضعف مسمومیت اقدامات زیر توصیه شده است: حذف مصرف گلیکوزید، حذف داروی مدر، تجویز پتاسیم جایگزین، درمان آریتمی و بالاخره در موارد خطرناک: تجویز آنتی بادی دیژیتال (که با نام تجاری Digibind در دسترس قرار دارد).

#### نشانه‌های مسمومیت

در دستگاه گوارش: بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ، اسهال و دردشکمی

در دستگاه عصبی: سردرد، بی‌قراری، تحریک پذیری، افسردگی، کنفیوژن، بی‌خوابی، سایکوز و تشنج

در قلب: آغاز برادیکاردی، آغاز تاکیکاردی (برادیکاردی در ابتدای مسمومیت و تاکیکاردی در تشدید مسمومیت دیده می‌شود)، بی‌نظمی قلب، ضربان دوتایی در بطن، تاکیکاردی بطنی و بلوک گره AV

در چشم: تاری دید با رویت نقاط زردرنگ، دیدن جرقه‌های نورانی، دیدن نقاط رنگی

بزرگ شده بود (کاردیومگالی)، به این اثر گلیکوزید قلبی، «تونوتروپیسیم» مثبت می‌گویند دیژیتال با حذف تون اضافی و جبرانی سمپاتیک موجب رفع تاکیکاردی قلب می‌گردد. بنابراین گفته می‌شود که این داروها دارای خاصیت «کرونوتروپیسیم» منفی می‌باشند. هدایت قلبی یا «درموتروپیسیم» به وسیله گلیکوزیدها کاهش پیدا می‌کند. از این خاصیت گلیکوزیدها برای کنترل فیبریلاسیون دهلیزی و ممانعت از تبدیل آن به نوع خطرناک بطنی استفاده می‌شود.

علاوه بر اینها دیژیتال موجب افزایش تحریک پذیری (باتموتروپیسیم مثبت) در سلول‌های میوکارد می‌شود. البته این خاصیت با دوزهای درمانی دیده نمی‌شود اما در دوزهای سمی تمایل به خودکاری را در سلول‌های عضله قلب بیدار می‌کند. دوتایی شدن نبض و بروز ضربانات اکتوپیک (ناجبا) از اولین نشانه‌های مسمومیت قلبی دیژیتال به شمار می‌آیند.

#### دوز روزانه و مسمومیت‌های ناشی از دارو

دوز روزانه دیگوکسین 0.125-0.25 میلی‌گرم و دیژیتوکسین 0.05-0.1 میلی‌گرم است اما به دلیل باریک بودن حریم درمانی گلیکوزیدهای قلبی فاصله میان غلظت درمانی پلازما و غلظت سمی آن حدود ۲۰ درصد است از این رو احتمال وقوع مسمومیت‌های دارویی در افراد تحت درمان با این داروها بسیار زیاد است (حدود ۳۰ درصد مسمومیت‌های دارویی را به علت مصرف گلیکوزیدهای قلبی





## درمان مسمومیت با دیژیتال

### الف - توقف تجویز دیژیتال

در صورت بروز نشانه‌های جدی مسمومیت، ادامه تجویز دیژیتال می‌تواند مخاطره‌آمیز و حتی مهلک باشد لذا اولین اقدام پزشک در مقابله با چنین وضعیتی توقف مصرف دیژیتال خواهد بود.

### ب - پایش وضعیت بیمار

گرفتن نوار قلب (ECG) برای بررسی وضعیت بسیار اهمیت دارد زیرا اختلالات ریتم قلب (دیس ریتمی) متعاقب مسمومیت با دیژیتال بروز خواهد کرد. البته تصمیم‌گیری در مورد درمان بیمار مشکوک به مسمومیت با دیژیتال بر اساس تنها یک الکتروکاردیوگرام منطقی نیست بنابراین برای یک دوره مناسب زیر نظر گرفتن ECG ضرورت خواهد داشت.

### ج - توقف تجویز داروهای مدر

برای بعضی از مبتلایان به نارسایی قلب ممکن است از داروهای مدر نیز برای تخلیه سدیم اضافی و رفع ادم استفاده شود. در صورت بروز مسمومیت با دیژیتال بایستی مصرف داروی مدر قطع شود زیرا کاهش پتاسیم سرم (که در اثر مصرف داروهای مدر رخ می‌دهد) از عوامل تشدید کننده مسمومیت‌ها دیژیتال است و در چنین شرایطی افزایش غلظت پتاسیم خارج سلولی موجب تضعیف ضربانات نابه‌جای ناشی از دیژیتال می‌شود. در کارهای تجربی پایین آوردن غلظت پتاسیم خارج سلولی و سپس تجویز دیژیتال به حیواناتی که دچار هیپوکالمی

شده‌اند، منجر به بروز دیس ریتمی سمی خواهد گردید.

بنابراین در بیماری که سطح سرمی دیژیتال بالایی همراه با شواهدی از دیس ریتمی با اختلال هدایتی دارد اگر سطح پتاسیم سرم با تجویز داروهای مدر کاهش یابد، ممکن است مشکلات جدی رخ بدهد. تجویز گلوکز و انسولین (به دلیل انتقال گلوکز و همراه با آن  $K^+$  به داخل سلول و کاهش شدیدتر  $K^+$  سرم) و یا انجام همودیالیز در شرایطی که قبلاً ذکر شد (سطح سرمی بالای دیژیتال و ظهور شواهد مسمومیت با آن) بروز مسمومیت جدی با دیژیتال را موجب خواهد گردید. حتماً باید از تجویز گلوکز بدون استفاده از پتاسیم اجتناب نمود زیرا سطح پتاسیم بیرون سلولی ممکنست توسط گلوکز - همانند تجویز داروهای مدر - کاهش پیدا کند گلوکز با جابجایی پتاسیم از خارج به داخل سلول، کاهش غلظت پتاسیم بیرون سلولی را موجب خواهد شد و لذا بر احتمال تشدید مسمومیت ناشی از دیژیتال خواهد افزود. اینفوژیون یک لیتر گلوکز ۵ درصد همراه با  $20 \text{ mEq/L}$  کلرور پتاسیم طی یک دوره ۸ ساعته ممکنست منجر به کاهش (و نه افزایش) پتاسیم بیرون سلولی بشود.

### د - ارزیابی عوامل تأثیرگذار بر کینتیک دیژیتال

علت مسمومیت با دیژیتال را اغلب می‌توان با بررسی عوامل مؤثر بر کینتیک دیژیتال پیدا کرد عملکرد تغییر یافته کبد یا کلیه بیماران، تغییر توده بدون چربی بدن (Lean body) آنان،

استفاده کنند. ریشه‌یابی این امور با طرح سؤالات متعدد از بیمار امکان‌پذیر می‌شود. در صورت آگاهی از این امر باید اقدام به راهنمایی بیمار نمود و مشاوره‌های لازم را به زبانی ساده و قابل فهم با او انجام داد.

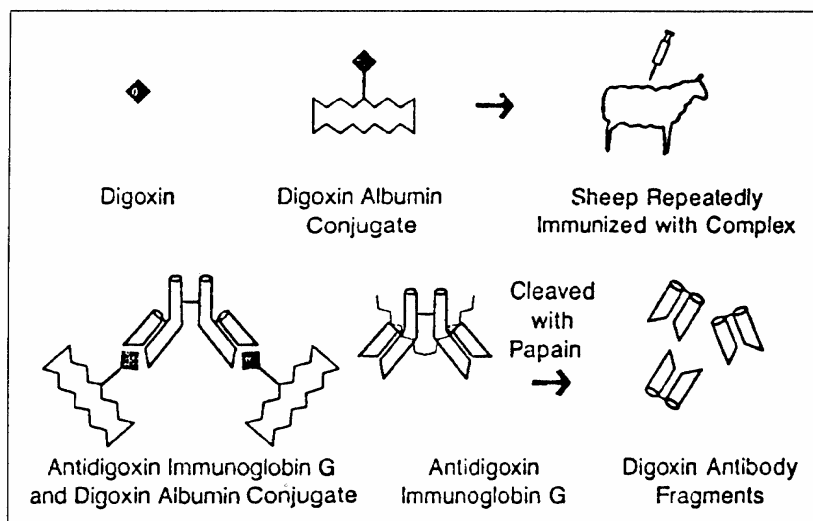
#### و- درمان ویژه

بیشتر بیمارانی که با مقادیر اضافی دیژیتال تدریجاً مسموم شده‌اند با انجام اقدامات پیش گفته با موفقیت بهبود می‌یابند اما در مورد بیمارانی که مسمومیت آنها جدی‌تر بوده، بروز دیس ریتمی زندگی آنها را تهدید می‌کند نیاز به درمان ویژه خواهد بود. وجود تاکیکاردی بطنی با ضربانات نابه‌جای بطنی چند کانونی، تاکیکاردی دهلیزی همراه با بلوک و بالاخره بلوک قلبی پیشرفته به طور عام از موارد کاربرد درمان خاص (ویژه) ضد آریتمی محسوب می‌شوند.

وضعیت الکترولیت‌های سرم، مصرف همزمان داروهای دیگر (تداخلات دارویی) هم باید مورد بررسی مجدد قرار گیرند، این ارزیابی برای پیشگیری از عود مجدد عارضه ضروری خواهد بود.

#### ه- سر در کم شدن بیمار در اثر مصرف اقلام فراوان دارویی

پزشکان یا داروسازان از این که بسیاری از بیماران حتی باهوش، قادر به درک کامل دستورات در مورد مصرف صحیح اقلام متعدد داروهای مصرفی خود نیستند نباید شکفت زده شوند گاهی علت مسمومیت با دیژیتال مصرف بیش از حد دارو می‌تواند باشد. این امر زمانی تشدید می‌شود که بیماران از داروهای تجویز شده توسط پزشک (که بدون اطلاع از داروهای تجویز شده توسط پزشک دیگر صورت گرفته)



### استفاده از آنتی بادی دیگوکسین

یک پیشرفت عمده در درمان مسمومیت‌های مهلک با دیژیتال، دسترسی یافتن به Digibind یا Digoxin-immune Fab می‌باشد که حاصل استخراج آنتی بادی‌های ضد دیگوکسین از گوسفندانی است که با دیگوکسین کونژوگه شده به آلبومین انسان (به عنوان هاپتن) ایمن شده‌اند. در شکل صفحه قبل، ملکول دیگوکسین به جهت کوچکی نمی‌تواند سیستم ایمنی گوسفند را برانگیخته کند اما با اتصال آن به آلبومین انسانی، ملکول بزرگی حاصل می‌شود که با تزریق به گوسفند، موجب تولید ایمونوگلوبولین G آنتی دیگوکسین خواهد گردید. با خالص سازی این IgG و سپس شکستن بخش Fab آن توسط پاپائین (Papain) جزء دیگوکسینی آنتی بادی یا Digibind به دست می‌آید.

این دارو در موارد مسمومیت‌های خطرناک ناشی از دیگوکسین نجات بخش است. ظرف یک ساعت یا کمتر نشانه‌ها و علائم مسمومیت با دیژیتال بهبود خواهد یافت. تمایل دیژیتال - بایند برای دیگوکسین بیشتر از تمایل دیگوکسین برای پمپ سدیم ( $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATPase}$ ) است که گیرنده این دارو به شمار می‌آید. کمپلکس جزء Fab و دیگوکسین در خون تشکیل و به وسیله کلیه دفع می‌شود.

در بیمارانی که عملکرد کلیه شان طبیعی است، نیمه عمر زیستی دارو ۲۰-۱۵ ساعت است. این دارو هر چند به طور اختصاصی برای دیگوکسین تهیه شده اما آن را با موفقیت در

موارد مسمومیت‌های خطرناک ناشی از مصرف مقادیر اضافی دیژیتال نیز به کار برده‌اند. تنها مورد عمده منع مصرف دیژیتال - بایند، مصرف قبلی آن خواهد بود. بنابراین بایستی آن را با احتیاط زیاد در کسانی که قبلاً از این دارو استفاده کرده‌اند به کار برد. در چنین وضعیتی بالینی نادری، انجام تست جلدی قبل از تجویز ضروری خواهد بود.

Digoxin-immune Fab (دیژیتال - بایند) را از راه وریدی و طی ۳۰ دقیقه تجویز می‌کنند. اگر احتمال وقوع ایست قلبی وجود داشته باشد، می‌توان دارو را به صورت یک جا (bolus) تزریق کرد.

مسمومیت شدید با دیژیتال می‌تواند موجب هیپرکالمی بشود که علت اصلی آن مهار پمپ‌های سدیم فراوان است. تجویز پتاسیم برای چنین بیمارانی می‌تواند خطرناک باشد (ایست قلبی ایجاد کند). بهر حال پس از درمان با دیژیتال - بایند، پتاسیم سرم بیمار سریعاً پایین می‌افتد. بنابراین بایستی میزان پتاسیم سرم در چند ساعت ابتدای درمان مکرراً اندازه‌گیری شود. اگر چه سطح قبل از درمان دیگوکسین بایستی به دست آید اما سطح سرمی دیگوکسین پس از درمان به صورت کاذب تا زمانی که جزء Fab از بدن خارج شود فوق‌العاده بالاست - سطح سرمی دیگوکسین تا چند روز پس از درمان با دیژیتال - بایند نباید بالا برود. در بیمارانی با کلیه نارسا، زمان از سرگیری تجویز دیژیتال حدود یک هفته خواهد بود.



## لیدوکائین

لیدوکائین در درمان آریتمی‌های ناشی از دیژیتال مؤثر است و در تاکی-آریتمی ناشی از دیژیتال داروی انتخابی تلقی می‌شود. این دارو در درمان تاکی آریتمی تجربی ناشی از دیژیتال، از کینیدین و پروکائین آمید مؤثرتر است. این امر در پرتو دانش ما در مورد مکانیسم تداخل دیگوسکین-کینیدین قابل فهم بوده تجویز کینیدین در صورت وجود مسمومیت ناشی از دیژیتال منع شده است چرا که کینیدین با جدا کردن دیگوسکین از جایگاه اتصالش در بسیاری از بافتها، موجب بالا بردن غلظت پلاسمایی دیگوسکین می‌شود. از مزایای مصرف لیدوکائین به آغاز سریع اثر و نیز کوتاه بودن طول اثر آن باید اشاره کرد که برای پزشک معالج امکان بررسی اثر دارو را با ایمنی کامل فراهم می‌کند. دوز آغازین لیدوکائین به صورت تجویز وریدی یک باره  $1\text{mg/kg}$  خواهد بود که پس از ۱۵ دقیقه با یک دوز  $0.5\text{ mg/kg}$  ادامه پیدا می‌کند. در همان زمان اینفوژیون ۲-۴ میلی‌گرم در دقیقه لیدوکائین آغاز می‌گردد. اگر میزان اینفوژیون به بیش از ۴ میلی‌گرم در دقیقه برسد عوارض سمی لیدوکائین بخصوص نشانه‌هایی مثل خواب آلودگی، پاراستزی، تویج عضلانی، اختلال در جهت یابی و تشنج ظاهر خواهد شد. نیمه عمر توزیعی لیدوکائین ۱۰ دقیقه است و بیانگر دلیل تجویز لیدوکائین بولوس قبل از اینفوژیون برای بالابردن غلظت لیدوکائین تا حد سطح درمانی است.

نیمه عمر وضعیت ثابت (steady state)

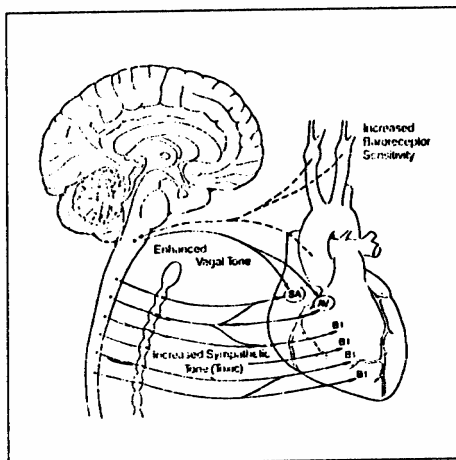
لیدوکائین ۱۰۰ دقیقه بوده به متابولیسم کبدی آن بستگی خواهد داشت. بنابراین، نارسایی کبدی یا شرایطی که موجب کاهش جریان خون کبدی می‌شود (مثل شوک یا نارسایی احتقانی قلب) موجب طولانی‌تر کردن نیمه عمر سرمی لیدوکائین شده ممکنست منجر به بروز واکنش‌های سمی با دوزهایی از دارو شود که به طور معمول به خوبی تحمل می‌شوند.

## پتاسیم

پتاسیم را معمولاً برای درمان بیمارانی که در اثر مصرف دیژیتال دچار ضربانات نابجا (اکتوپیک) یا تاکی‌کاردی شده‌اند، تجویز می‌نمایند. پتاسیم، درمانی انتخابی برای بیماران هیپوکالمیک خواهد بود. پتاسیم موجب خنثی کردن دیس ریتمی‌های ناشی از دیژیتال خواهد شد بدون این‌که موجب تضعیف قابلیت انقباض میوکارد بشود.

تاکی‌کاردی بطنی، ضربانات پیش‌رس و تاکی‌کاردی دهلیزی بابلوک، معمولاً به درمان با پتاسیم پاسخ می‌دهند. اگر عارضه قلبی چشمگیر مسمومیت ناشی از دیژیتال، بلوک قلبی باشد، تجویز پتاسیم ممکنست منع مصرف داشته باشد زیرا پتاسیم موجب بدتر شدن تضعیف هدایتی ناشی از دیژیتال خواهد شد.

پتاسیم را می‌توان به صورت خوراکی از محلول‌های ۱۰ تا ۲۰ درصد برای درمان



Neural effects of digitalis intoxication. At higher doses, digitalis increases sympathetic outflow from the central nervous system, a factor in digitalis toxicity.

تبدیل می‌نماید. به موجب این یافته‌ها، تجویز بتابلاکرها ممکنست در برخی از تاکیکاردی‌های ناشی از دیژیتال مثل تاکی‌کاردی بطنی، سودمند باشد.

### آتروپین

بیشتر تأخیر در هدایت ایجاد شده در گره AV، در مسمومیت با دیژیتال، از طریق عصب واگ وساطت می‌شود. بنابراین در بسیاری از بیماران مسموم شده با دیژیتال که بلوک قلبی عارض شده باشد، تجویز آتروپین سولفات وریدی سودمند خواهد بود. (۰/۵-۲mg). این درمان ممکنست منجر به افزایش تعداد ضربانات قلب بشود و ضرورت قرار دادن موقت ضربان ساز (Pacemaker) را ایجاد نماید. به هر حال با توجه به عوارض جانبی آتروپین، نمی‌توان

ضربانات اکتوپیک بطنی نامکرر که بر اثر مصرف دیژیتال اضافی رخ می‌دهد، تجویز نمود. درجات بالاتر تحریک بطنی یا تاکیکاردی دهلیزی بابلوک، معمولاً نیاز به درمان وریدی دارند که به میزان ۰/۵mEq در دقیقه در نرمال سالین (به شرط آن که از ۶۰mEq/L تجاوز نکند) تجویز می‌گردد.

### منیزیوم

کاهش منیزیوم سرم موجب بدتر شدن مسمومیت با دیژیتال خواهد گردید. هیپومگنزمی به دفعات همراه با هیپوکالمی دیده شده است. استفاده از سولفات منیزیوم ممکنست در بعضی از بیماران مسموم شده با دیژیتال کاربرد پیدا کند. معمولاً ۱۰ سی سی از محلول ۲۰ درصد سولفات منیزیوم ظرف یک دقیقه به صورت وریدی به بیمار تزریق می‌شود و پس از آن هر ۴ ساعت ۱ mEq منیزیوم به ازاء هر کیلو وزن بیمار در عضله تزریق می‌شود. این کار را می‌توان تا ۵ مرتبه تکرار کرد.

### بتابلاکرها

در مدل‌های تجربی Gillis و همکارانش با ثبت فعالیت عصب نشان دادند که دیژیتال می‌تواند بر فعالیت عصب سمپاتیک قلب تأثیر بگذارد. در مقادیر سمی، دیژیتال فعالیت سمپاتیک را زیاد می‌کند که این فعالیت اضافی مرتبط با تاکی آریتمی بطنی من جمله فیبریلاسیون بطنی می‌گردد. تجویز پروپرانولول موجب کاهش هیپراکتیویته عصبی ناشی از دیژیتال شده معمولاً آریتمی بطنی را به ریتم سینوسی



جدول ۳ - عمده‌ترین تداخلات دارویی دیگوکسین در دو زمینه کینتیکی و دینامیکی

میزان تغییر سطح سرمی دیگوکسین	مکانیسم اثر	نام دارو
۲۵ درصد کاهش	کاهش جذب	تداخلات فارماکوکینتیکی کلستیرامین نئوماپسین سولفاسالازین آنتاسیدها سبوس (Bran)
۲۵ درصد کاهش	کاهش جذب	
۲۵ درصد کاهش	کاهش جذب	
۲۵ درصد کاهش	کاهش جذب	
۲۵ درصد کاهش	کاهش جذب	
۱۰۰-۷۵ درصد افزایش در سطح سرمی دیگوکسین	کاهش کلیرانس کلیوی دیگوکسین، حجم توزیع یا هر دو	کینیدین وراپامیل آمیودارون
کاهش متفاوت سطح سرمی دیگوکسین	افزایش حجم توزیع و کلیرانس کلیوی	تیروکسین
۱۰۰-۴۰ درصد افزایش سطح سرمی دیگوکسین	افزایش جذب دیگوکسین	اریترومایسین آمپرازول تتراسیکلین
افزایش متفاوت سطح سرمی دیگوکسین	کاهش خفیف و متفاوت در کلیرانس دیگوکسین و یا حجم توزیع	کاپتوپریل دیلتیازم نیفدیپین
افزایش متفاوت سطح سرمی دیگوکسین	کاهش عملکرد کلیه و به‌طور غیر مستقیم کلیرانس دیگوکسین	سیکلو‌سپورین
	کاهش هدایت گره SA یا AV یا خودکاری	تداخلات فارماکودینامیکی بتا-بلاکرها وراپامیل-دیلتیازم
	کاهش پتاسیم سرم، افزایش خودکاری و ترغیب مهار پمپ سدیم توسط دیگوکسین افزایش خودکاری قلب (اوتوماتیسیته)	مدرهای دافع پتاسیم (Kaliuretic) داروهای سمپاتومیমে تیک



آن را برای دوره‌های طولانی مورد استفاده قرار داد.

### داروهای متفرقه

**دوبوتامین:** با تحریک مستقیم گیرنده بتا قلب موجب افزایش cAMP میوکارد شده این سکند مسنجر (پیام رسان ثانویه) از طریق فعال کردن پروتئین کیناز خاص خود (PKA) موجب فسفور یله کردن کانال کلسیم حساس به ولتاژ غشاء سلول قلبی شده آن را باز می‌کند حاصل کار افزایش کلسیم درون سلولی و قدرتمند شدن ماشین انقباضی درون سلولی خواهد بود اشکال داروی اخیر بالابردن مصرف اکسیژن در قلب نارسا خواهد بود، امری که در دراز مدت به نفع بیمار نیست. از این رو فقط در موارد فوریت‌های پزشکی و فقط برای بیماران بستری از این دارو استفاده می‌شود.

**Flosequinan:** داروی جدیدی است که با مکانیسم متفاوت موجب شل شدن عضلات صاف عروق شده از این طریق می‌تواند طبق توصیه FDA در مواردی که CHF به درمان‌های رایج مقاوم باشد با دوز حداکثر ۵۰ میلی‌گرم در روز به کار گرفته شود. نیمه عمر این دارو ۱/۵ ساعت است اما نیمه عمر متابولیت فعال آن به ۳۷ ساعت می‌رسد به همین دلیل مصرف یکبار در روز آن توصیه شده است. عوارض عمده دارو: سردرد، طپش قلب و اختلال

در حس چشایی (به علت ترشح دارو در بزاق) گزارش گردیده است نام تجارتي این دارو Manoplax بوده قیمت هر قرص ۵۰ میلی‌گرمی آن ۱/۳ پوند می‌باشد که همین گرانی بیش از حد از عوامل عمده محدود کننده مصرف دارو به شمار می‌آید.

**Sulmazol:** این دارو نیز با مکانیسمی منحصر به فرد و از راه حساستر نمودن فیبرهای انقباضی میوکارد به کلسیم موجود در سلول، توان انقباضی سلول‌های قلب را افزایش می‌دهد.

### منابع:

1. Wetzel B. , Havel N. New Cardiotoxic agents a Promising approach for treatment of Heart failure TIPS 1988 May, (9) 166-170
2. Lee J. Calcium Sensitisers a new approach to increasing The Strength of the heart BMJ 1990 (March 3) (300) 521-2
3. Andreoli T.E Introduction: Modern Aspects of CHF Hospital Practice April 15 1991 7-8
4. Afnold o. The role of PDE inhibitors in Heart Failure Pharmac. Ther 1993 (57) 161-170
5. Cohn J.M. Vasodilators in Heart Failure Drugs 47 (Suppl.4): 1994 47-58
6. Rector T.S Prognosis in CHF Annv. Rev. Med 1994 45: 341-50
7. Rang H.P. , Dale M.M. , Ritter J.M. Pharmacology 3 th Ed. 1995 283-286
8. Katzung B.G. Basic & Cliniced Pharnalology 6 th Ed. 1995 188-202
9. EWY G.A. Cardiovascular Drugs and the Management of Heart Disease second Ed. 1992 33-83 Raven press New York
10. Kelber F.X. Wensel R. Current Guidelines for the Treatment of CHF Drugs 51 1996 89-96