الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
الجامعة السورية الخاصة
كلية الصيدلة

الأهمية العلاجية لمثبطات ناقل الصوديوم-غلوكوز SGLT2 في قصور القلب عبر طيف الكسر القذفي: منظور قلبي-كلوي وتحليل للتداخلات مع مدرات البول

بحث علمي اعد لنيل درجة البكالوريوس في الصيدلة والكيمياء الصيدلانية

إعداد الطالبتين

أسماء سلمان فرح إسماعيل

بإشراف

الدكتورعبد الحكيم نتوف

العام الدراسي: ٢٠٢٦-٢٠٢٧

أتقدم بخالص الشكر والتقدير إلى الدكتور المشرف عبد الحكيم نتوف على توجيهاته القيّمة ودعمه المستمر طوال فترة إعداد هذا البحث، والذي كان له أثر كبير في تسهيل هذه الرحلة العلمية ومساعدتي على إتمام هذا العمل بالشكل الذي أطمح إليه

كما أتوجه بجزيل الشكر والامتنان إلى الدكتورة داليا دياب على ما قدمته من دعم علمي وإرشاد مستمر خلال مراحل العمل المختلفة، وكان لتوجيهاتها دور واضح في تطوير هذا البحث وتحسينه

وأشكر أعضاء لجنة التحكيم الموقرة

الدكتور حسام الدين شحرور ، الدكتور أنس رجب

على وقتهم الثمين وجهدهم المبذول في تقييم هذا العمل، وعلى ملاحظاتهم التي أضافت له قيمة علمية أكبر

كما أتقدم بأسمى معاني الامتنان إلى جميع أساتذتنا الكرام في الجامعة، الذين رافقونا خلال سنوات الدراسة بكل إخلاص، وغرسوا فينا العلم والمعرفة والصبر، وكانوا لنا العون الحقيقي في كل خطوة من هذه المسيرة، فلهم منا كل الاحترام والتقدير

فهرس المحتويات :

I. المقدمة..... ٦
II. خلفية علمية حول قصور القلب ٨
III. مثبطات SGLT2 ..... ١٠
IV. العلاقة بين مثبطات SGLT2 وقصور القلب ١٣
V. الأدلة السريرية على فعالية مثبطات SGLT2 في قصور القلب..... ١٤
VI. السلامة الدوائية والآثار الجانبية ١٧
VII. آليات العمل التفصيلية وتأثيرها القلبي المباشر ١٨
VIII. تأثير SGLT2 على الكلية وانعكاسه على القلب ٢٠
IX. التأثيرات الأيضية لمثبطات SGLT2 وانعكاسها على وظيفة القلبية..... ٢٤
X. الدور الجزيئي لمثبطات SGLT2 في عضلة القلبية..... ٢٦
XI. مقارنة مثبطات SGLT2 مع علاجات قصور القلب التقليدية..... ٢٩
XII. الاستخدام العملي لمثبطات SGLT2 في العيادة.....٣١
XII. الاستخدام السريري لمثبطات SGLT2 ..... ٣٤
XIIII. الآثار الجانبية لمثبطات SGLT2..... ٣٧
XV. الحالة السريرية الأولى..... ٣٩
XVII. الحالة السريرية الثانية ٤٢
XVIII. الحالة السريرية الثالثة ٤٤
XIX. الحالة السريرية الرابعة ٤٨
XX. المناقشة ٥٢
XXI. الاستنتاج ٥٣
XXII الإستبيان ٥٤
XXIII. التوصيات ٥٩
XXIV.الخاتمة..... ٦٠
المراجع ٦٢

جدول المصطلحات الطبية

الرمز المختصر	التسمية الإنكليزية	التسمية العربية
SGLT2	Sodium–Glucose Cotransporter-2	ناقل الصوديوم–غلوكوز 2
HF	Heart Failure	قصور القلب
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction	قصور القلب مع كسر قذفي محفوظ
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction	قصور القلب مع كسر قذفي منخفض
RAAS	Renin–Angiotensin–Aldosterone System	نظام الرينين–أنجيوتنسين–ألدوستيرون
BNP	B-type Natriuretic Peptide	الببتيد المدر للصوديوم من النوع B
EF	Ejection Fraction	الكسر القذفي
GFR	Glomerular Filtration Rate	معدل الترشيح الكبيبي
Ketones	Ketone Bodies	الأجسام الكيتونية
CRP	C-Reactive Protein	البروتين المتفاعل C
Oxidative Stress	Oxidative Stress	الإجهاد التأكسدي
Mitochondria	Mitochondria	الميتوكوندريا
Tubuloglomerular Feedback	Tubuloglomerular Feedback	التغذية الراجعة الأنبوبية الكبيبية
Endothelial Dysfunction	Endothelial Dysfunction	خلل وظيفة البطانة الوعائية
Sodium Load	Sodium Load	حمل الصوديوم
Diuresis	Diuresis	إدرار البول
Cardiac Output	Cardiac Output	النتاج القلبي
Preload	Preload	التحميل المسبق
Afterload	Afterload	التحميل اللاحق
Microcirculation	Microcirculation	الدوران الدقيق
Fibrosis	Fibrosis	التليف
Inflammation	Inflammation	الالتهاب
Cytokines	Cytokines	السيتوكينات
Cardiorenal Syndrome	Cardiorenal Syndrome	المتلازمة القلبية الكلوية
Metabolic Shift	Metabolic Shift	التحول الأيضي
Autophagy	Autophagy	الالتهام الذاتي
Insulin Sensitivity	Insulin Sensitivity	حساسية الإنسولين
Cardiac Remodeling	Cardiac Remodeling	إعادة تشكيل القلب
Pulmonary Congestion	Pulmonary Congestion	الاحتقان الرئوي
Volume Overload	Volume Overload	الحمل الحجمي
Electrolyte Balance	Electrolyte Balance	توازن الشوارد
Edema	Edema	الوذمة
Ventricular Hypertrophy	Ventricular Hypertrophy	تضخم البطين

قائمة الأشكال :

الشكل (١)	طيف قصور القلب حسب الكسر القذفي (LVEF Spectrum)
الشكل (٢)	الفجوة العلاجية في قصور القلب (Therapeutic Gap in Heart Failure)
الشكل (٣)	التحول الاستقلابي وتحسين كفاءة الطاقة القلبية
الشكل (٤)	التأثيرات المباشرة لمثبطات SGLT2 على العضلة القلبية
الشكل (٥)	ملخص نتائج التجارب السريرية الكبرى (DAPA-HF و EMPEROR-Reduced)
الشكل (٦)	الآلية الكلوية المباشرة لمثبطات SGLT2
الشكل (٧)	الآليات الوقائية متعددة المستويات والمحور القلبي–الكلوي
الشكل (٨)	الفوائد السريرية لمثبطات SGLT2 في قصور القلب

القسم النظري

I. المقدمة

يُعدّ قصور القلب (Heart Failure) متلازمة سريرية معقدة ذات طبيعة تقدمية، تنجم عن خلل في البنية أو الوظيفة القلبية، مما يؤدي إلى انخفاض النتاج القلبي أو فشل القلب في تلبية احتياجات الجسم الاستقلابية. ويُصنّف قصور القلب ضمن أهم أسباب المراضة والوفيات عالمياً، مع معدلات مرتفعة من الاستشفاء وإعادة الإدخال إلى المشفى، ما يشكل عبئاً صحياً واقتصادياً كبيراً على أنظمة الرعاية الصحية (1).

ورغم التطور الملحوظ في الاستراتيجيات العلاجية المعتمدة على التوجيهات الإرشادية (Guideline-Directed Medical Therapy – GDMT)، والتي تشمل حاصرات بيتا (Beta-blockers)، ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE inhibitors)، ومضادات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs)، ومثبطات مستقبلات الأنجيوتنسين–النِفريليزين (ARNI)، إضافة إلى مضادات الألدوستيرون (MRAs)، إلا أن العبء المرضي ما يزال مرتفعاً، خاصة في حالات قصور القلب مع الكسر القذفي المحفوظ (HfpEF) كما هو موضح بالشكل (١) .

في هذا السياق، برزت مثبطات ناقل الصوديوم–غلوكوز من النمط الثاني (SGLT2 Inhibitors) كفئة دوائية ثورية تجاوزت دورها التقليدي في خفض سكر الدم لدى مرضى السكري من النمط الثاني، لتُظهر تأثيرات علاجية مستقلة على القلب والكلية ضمن ما يُعرف اليوم بـ المحور القلبي–الكلوي–الاستقلابي (Cardio-Renal-Metabolic Axis). (١)

وقد دعمت التجارب السريرية الحديثة بين 2020–2025، بما في ذلك DAPA-HF، EMPEROR-Reduced، EMPEROR-Preserved، ودراسة DELIVER، إضافة إلى التحديثات الصادرة عن الجمعية الأوروبية لأمراض القلب (ESC Guidelines 2023)، فعالية هذه الأدوية في تقليل معدلات الاستشفاء والوفيات القلبية الوعائية عبر كامل طيف قصور القلب، بغض النظر عن حالة السكري

تعتمد التأثيرات العلاجية لمثبطات SGLT2 على آليات متعددة الأبعاد تشمل التأثيرات الكلوية (Renal effects)، والديناميكية الدموية (Hemodynamic effects)، والتأثيرات الاستقلابية (Metabolic effects)، إضافة إلى التأثيرات المضادة للالتهاب وإعادة تشكيل العضلة القلبية (Anti-inflammatory and Cardiac remodeling effects)، مما يجعلها من العلاجات الحديثة ذات الطابع التعددي الآلي (Multi-mechanistic therapy) (7).(٢)

وبناءً على ذلك، تهدف هذه الدراسة إلى تحليل الدور العلاجي لمثبطات SGLT2 في قصور القلب، من خلال استعراض آلياتها الجزيئية، وتقييم الأدلة السريرية الحديثة، ومقارنة فعاليتها بالعلاجات التقليدية، مع تقديم تطبيقات سريرية مدعومة بحالات واقعية.

I_1. أهمية الدراسة

تكمن أهمية هذا البحث في أنّ فهم التأثير المتعدد الجوانب لمثبطات SGLT2 يساعد في تحسين قرارات المعالجة السريرية وتعزيز جودة الحياة لدى المرضى المصابين بقصور القلب (3). كما أنّ فهم آليات عمل هذه الأدوية ونتائجها السريرية يسهم في دعم المسار البحثي المتقدم في العلوم الطبية والصيدلانية.

I_2. أهداف البحث

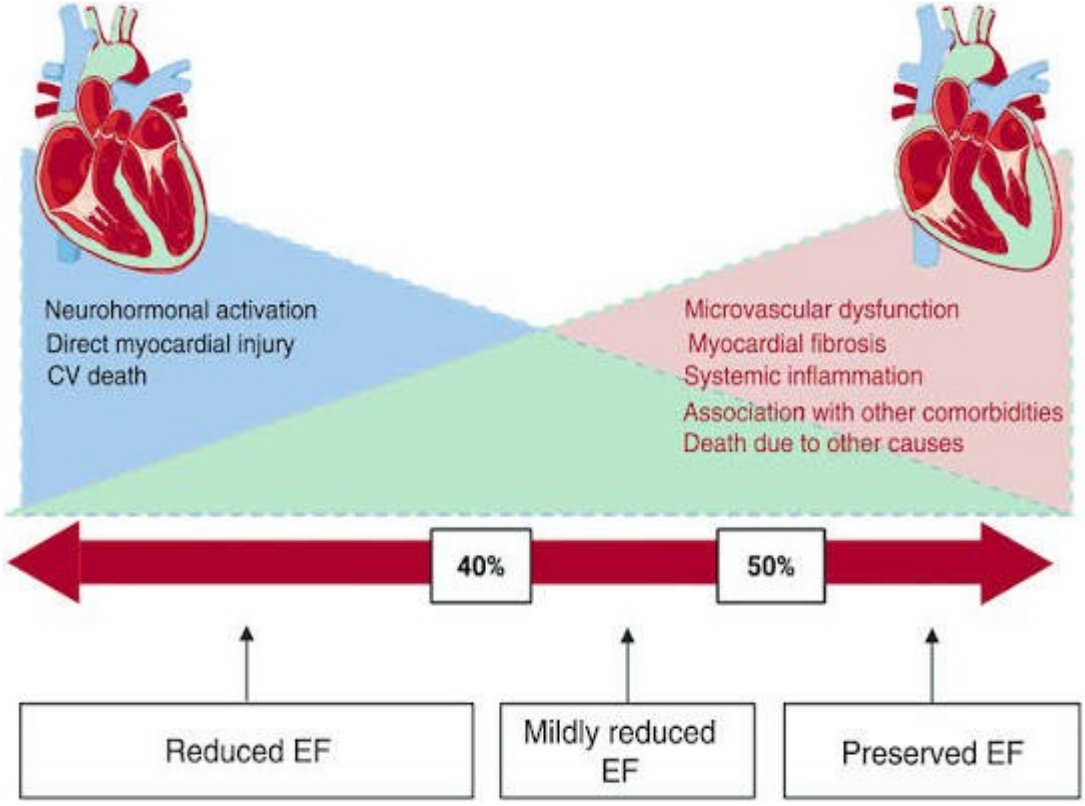
تهدف هذه الدراسة إلى:

- توضيح الارتباط بين استخدام مثبطات SGLT2 وتحسن المؤشرات السريرية في قصور القلب.
- تحليل أهم الآليات المرضية التي تتأثر بالإعطاء الدوائي لهذه الفئة.
- مراجعة أهم الدراسات العالمية التي أثبتت فعالية هذه الأدوية.
- تقديم حالتين سريريتين توضحان التطبيق العملي العلاجي.
- تقديم توصيات مستقبلية للبحث العلمي.

II. خلفية علمية حول قصور القلب

يُعرّف قصور القلب بأنه حالة مرضية يفقد فيها القلب قدرته على ضخ الدم بكفاءة كافية لتلبية احتياجات الجسم الأيضية، وينجم ذلك عن ضعف في الانقباض أو الانبساط، أو كلاهما معًا (4). يُقسم قصور القلب سريريًا إلى:

- قصور قلب بانخفاض الكسر القذفي.
- قصور قلب مع حفاظ الكسر القذفي.
- قصور قلب مع كسر قذفي متوسط.



الشكل (١): طيف قصور القلب حسب الكسر القذفي (LVEF Spectrum)

يوضح الشكل تصنيف قصور القلب إلى HfrEF و HFmrEF و HFpEF حسب الكسر القذفي.

يساعد هذا التصنيف في فهم اختلاف الاستجابة العلاجية لمثبطات SGLT2 عبر الأنماط المختلفة

II_1. الفيزيولوجيا المرضية

تشمل الآليات المرضية لقصور القلب مجموعة من الاضطرابات المتداخلة التي تشمل:

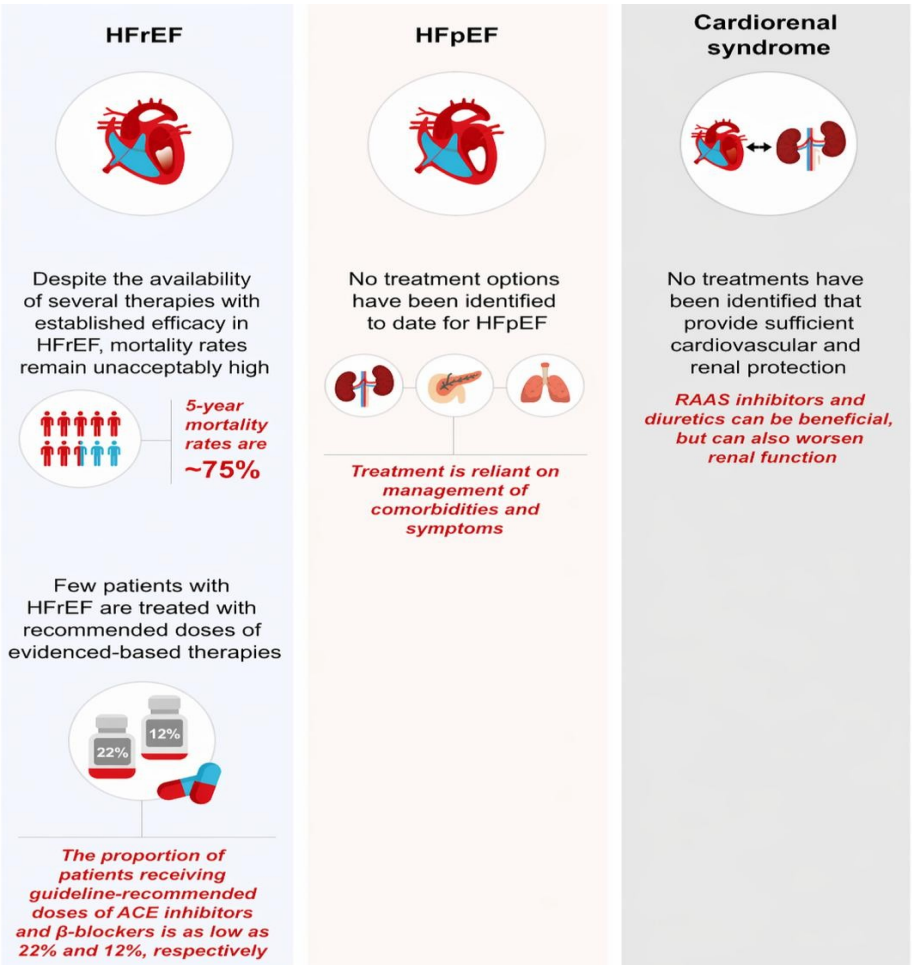
اضطراب الوظيفة الانقباضية نتيجة فقدان الخلايا العضلية أو تليف العضلة القلبية.

فرط نشاط الجهاز العصبي الودي، مما يؤدي إلى زيادة العبء على القلب.

فرط رينين – أنجيوتنسين – ألدوستيرون المؤدي إلى احتباس السوائل والصوديوم.

خلل الاستتباب المائي والكهارل، وهو ما ينعكس سلبًا على ديناميكية القلب (5).

وتؤدي هذه العوامل مجتمعة إلى ظاهرة القصور القلبي المزمن التي تتظاهر بضيق النفس، التعب، الانخفاض في النتاج القلبي، وتكرر دخول المستشفى.



الشكل (٢): الفجوة العلاجية في قصور القلب (Therapeutic Gap in Heart Failure)

يوضح الشكل استمرار ارتفاع معدلات الوفيات في قصور القلب مع انخفاض الكسر القذفي (HfrEF) رغم توفر العلاجات التقليدية، إضافةً إلى محدودية الخيارات العلاجية في قصور القلب مع كسر قذفي محفوظ (HfpEF) والمتلازمة القلبية الكلوية.

يعكس هذا الشكل الحاجة الطبية غير الملباة (Unmet Medical Need) لتطوير علاجات أكثر فعالية.

ويشكل الأساس المنطقي لاعتماد مثبطات SGLT2 كعلاج حديث معدِّل لمسار المرض.

II_2. الارتباط بين قصور القلب والسكري

يُعد السكري عاملًا رئيسيًا في زيادة خطر الإصابة بقصور القلب بسبب تأثيره طويل الأمد على العضلة القلبية والأوعية الدقيقة، وكذلك بسبب ارتفاع الضغط الإسموزي وتراكم الغلوكوز داخل الخلايا القلبية (6).

ومن هنا اكتسبت مثبطات SGLT2 أهميتها لما يُعتقد أنها تخفف العبء الأيضي وتُحسن الاستقلاب الطاقي.

III. مثبطات SGLT2:

تُعد مثبطات SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors) فئة دوائية حديثة تعمل عبر تثبيط الناقل الغلوكوزي – الصوديومي الموجود بشكل أساسي في النبيبات الكلوية القريبة، والمسؤول عن إعادة امتصاص حوالي 90% من الغلوكوز المفلتر في الكلية (7).

من أشهر أدوية هذه الفئة:

- داباغليفلوزين
- إمباغليفلوزين

• كاناغليفلوزين

• إرتوغليفلوزين

III_1. آلية العمل

تعمل مثبطات SGLT2 عبر آليات متعددة تشمل التأثيرات الكلوية والقلبية والاستقلابية، حيث تؤدي إلى زيادة إطراح الصوديوم والغلوكوز، وتفعيل آلية التغذية الراجعة الأنبوبية الكبيبية، مما يساهم في خفض الضغط داخل الكبيبات وتحسين الوظيفة الكلوية. كما تحفز مسارات "الحرمان من المغذيات" مثل AMPK و SIRT1، مما يعزز البلعمة الذاتية (Autophagy) ويحسن كفاءة الطاقة القلبية من خلال استخدام الأجسام الكيتونية

تقوم هذه المجموعة بتثبيط إعادة امتصاص الغلوكوز من النبيبات الكلوية مما يؤدي إلى فقدانه في البول وانخفاض تركيزه في الدم (8).

آلية العمل الأساسية:

تثبيط ناقل SGLT2 في النبيبات القريبة.

زيادة الإطراح البولي للغلوكوز.

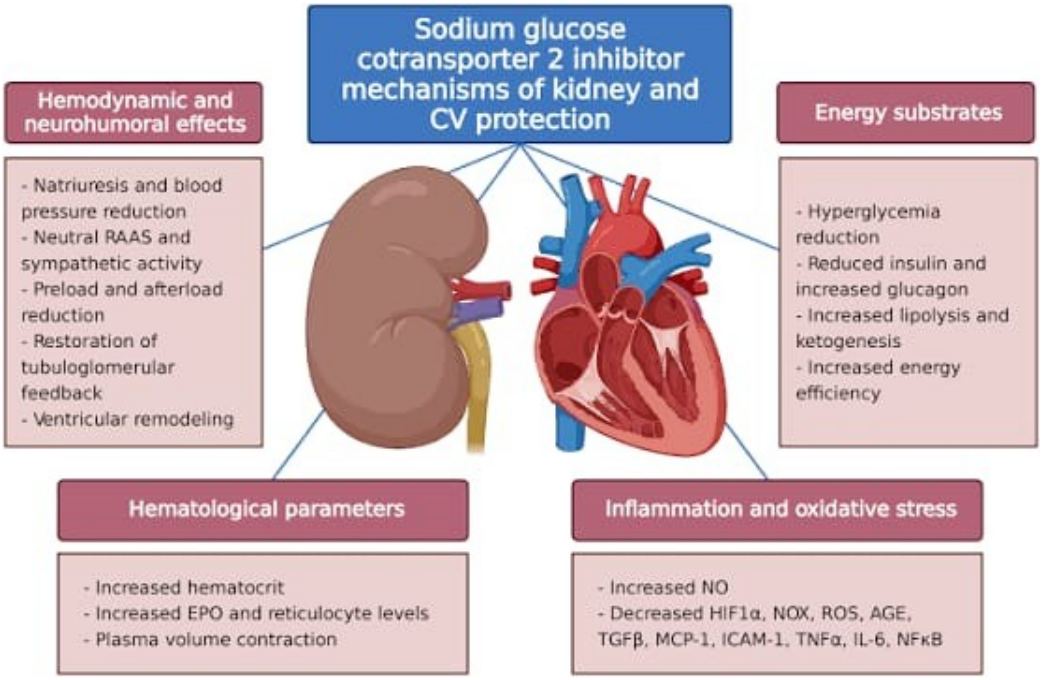
خفض مستويات الغلوكوز والأنسولين.

تعديل البيئة الأيضية في الجسم.

خفض الضغط داخل الكليتين.

تحسين النتاج القلبي عبر آليات غير مباشرة.

هذه الآليات لا ترتبط بالسكر فقط، بل تفسر أيضًا دور الأدوية في علاج قصور القلب.



الشكل (٣): التحول الاستقلابي وتحسين كفاءة الطاقة القلبية.

يوضح انتقال القلب لاستخدام الأجسام الكيتونية كمصدر طاقة أكثر كفاءة وتحسين إنتاج ATP.

III_2. تأثيرات دوائية إضافية

تشير الأدلة إلى أن مثبطات SGLT2 تمتلك تأثيرات متعددة تتجاوز خفض الغلوكوز، وتشمل:

- تخفيف الحمل الحجمي عبر إدرار الصوديوم والماء.
- تقليل الضغط الامتلائي للبطينين.
- تحسين الوظيفة الانبساطية.
- خفض الالتهاب والتليف.
- زيادة كفاءة استخدام الأحماض الدهنية كمصدر للطاقة (9).

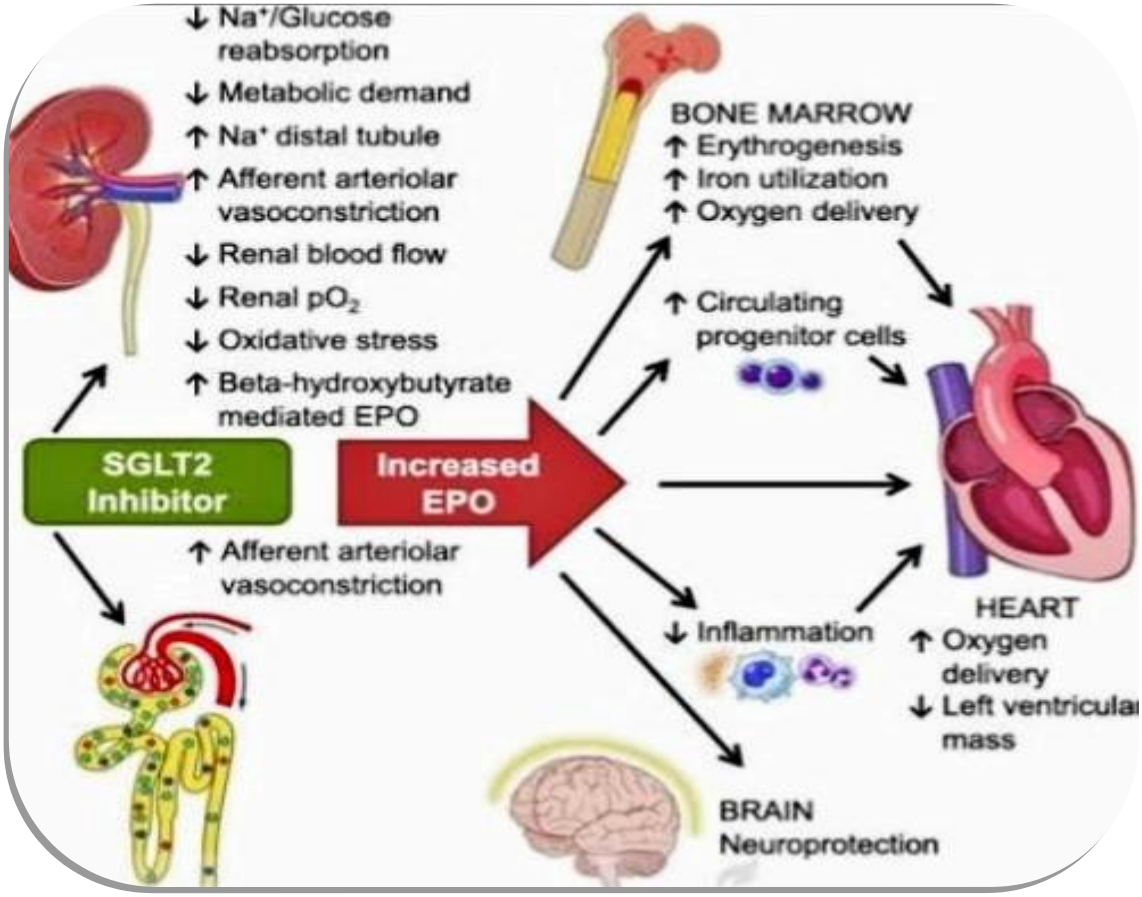
هذه التأثيرات تجعل مثبطات SGLT2 ذات قيمة علاجية عالية في قصور القلب.

IV. العلاقة بين مثبطات SGLT2 وقصور القلب

أظهرت الدراسات الإكلينيكية أن استخدام هذه المجموعة يؤدي إلى:

- تقليل معدل دخول المستشفى بسبب قصور القلب.
- تحسين نوعية الحياة.
- خفض معدلات الوفيات القلبية الوعائية.
- تقليل الضغط الرئوي الوريدي.
- تحسين الوظيفة الكلوية (10).

ولهذا اعتمدتها الجمعيات العالمية كأحد الخيارات الأساسية في العلاج الحديث لقصور القلب.



الشكل (٤): التأثيرات المباشرة لمثبطات SGLT2 على العضلة القلبية.

يوضح تقليل الالتهاب والإجهاد التأكسدي وإعادة تشكيل القلب.

V. الأدلة السريرية على فعالية مثبطات SGLT2 في قصور القلب

خلال العقد الأخير، شهدت الأوساط الطبية تراكمًا كبيرًا في نتائج التجارب السريرية العشوائية والتي أثبتت بصورة قاطعة أن مثبطات SGLT2 تشكل نقلة نوعية في علاج قصور القلب سواء لدى المرضى المصابين بالسكري أو غير المصابين به (11). وقد تم اعتماد هذه الفئة الدوائية في الإرشادات العالمية نظرًا لتميزها بما يُعرف بـ "الفائدة المستقلة عن مستويات الغلوكوز"، ما أضفى عليها قيمة علاجية إضافية تتجاوز حدود كونها مجرد أدوية مضادة لارتفاع السكر في الدم.

V_1. الدراسات الكبرى على مرضى قصور القلب منخفض الكسر القذفي

أثبتت العديد من الدراسات السريرية الكبرى مثل دراسة DAPA-HF و EMPEROR-Reduced فعالية مثبطات SGLT2 في تقليل معدلات الاستشفاء والوفيات القلبية، مع نتائج متسقة لدى المرضى السكريين وغير السكريين. كما أظهرت الدراسات الأحدث مثل EMPACT-MI دورًا وقائيًا لهذه الأدوية في تقليل خطر الاستشفاء بعد الاحتشاء الحاد، خاصة عند البدء المبكر بالعلاج

تشمل أهم التجارب الرائدة التي درست تأثير SGLT2 في قصور القلب منخفض الكسر القذفي:

- دراسة DAPA-HF

تعد هذه الدراسة واحدة من أهم الدراسات العشوائية المحكمة والتي شملت آلاف المرضى المصابين بقصور القلب الانقباضي. أظهرت النتائج أن استخدام داباغليفلوزين أدى إلى:

- انخفاض معدل دخول المستشفى بسبب قصور القلب بنسبة ملحوظة.
- انخفاض معدل الوفاة القلبية الوعائية.
- تحسن نوعية الحياة خلال أشهر قليلة من العلاج (12).

وتُعد هذه النتائج خطوة محورية في إدخال الدواء إلى الإرشادات العالمية.



الشـــكل (٥): ملخص نتـــائج التجـــارب الســـريرية الكـــبرى (DAPA-HF و EMPEROR-Reduced).

يوضح انخفاض معدلات الاستشفاء والوفيات القلبية

- دراسة EMPEROR-Reduced

أظهرت دراسة EMPACT-MI أن استخدام إمباغليفلوزين لدى المرضى بعد احتشاء عضلة القلب الحاد أدى إلى تقليل خطر أول استشفاء لقصور القلب بنسبة 23%، رغم عدم وجود انخفاض معنوي في الوفيات، مما يشير إلى دور وقائي مهم لهذه الأدوية في المرضى المعرضين للخطر ، هدفت هذه التجربة إلى تقييم إمباغليفلوزين لدى مرضى قصور القلب منخفض الكسر القذفي، وأثبتت:

- تقليل التدهور في الوظيفة الكلوية.
- خفض خطر الوفاة الناتجة عن قصور القلب.
- تأثير ثابت بغض النظر عن وجود السكري من عدمه (13).

V_2. الدراسات على مرضى قصور القلب المحفوظ الكسر القذفي

كان من الصعب في الماضي إيجاد علاجات فعالة لقصور القلب المحفوظ الكسر القذفي، إلا أن مثبطات SGLT2 غيرت هذه الصورة.

- دراسة EMPEROR-Preserved

هذه الدراسة شكّلت قفزة علمية هامة، حيث أثبتت لأول مرة فعالية دواء في تحسين الإنذار لدى فئة لم تستفد سابقًا من معظم العلاجات التقليدية (14).

بيّنت النتائج:

- انخفاض ملحوظ في دخول المستشفى بسبب قصور القلب.
- تحسن في الأعراض الانبساطية.
- فوائد واضحة لدى مرضى الفئة العمرية الأكبر.

- دراسة DELIVER

شملت هذه الدراسة داباغليفلوزين لدى مرضى قصور القلب مع كسر قذفي محفوظ أو متوسط.

أظهرت النتائج:

- تحسن نوعية الحياة.
- انخفاض في معدلات تدهور حالة القلب.
- تأثير متقارب لدى كل الفئات العمرية والجنسية (15).

V_3. الدلالات الإكلينيكية

تشير هذه التجارب إلى أن تأثير مثبطات SGLT2 ليس مقتصرًا على خفض الغلوكوز، بل يمتد إلى:

- تعديل الجهاز العصبي الودي.
- تخفيف التحميل الحجمي عبر إدرار الصوديوم.
- تحسين ديناميكية الدورة الدموية.
- حماية الكلية، مما ينعكس بشكل مباشر على صحة القلب (16).

VI. السلامة الدوائية والآثار الجانبية

تتميز مثبطات SGLT2 بسلامة دوائية عالية عند استخدامها وفق البروتوكولات المعتمدة، وتعد من الأدوية ذات التحمل الجيد. إلا أنه لا يخلو أي تدخل دوائي من الآثار الجانبية، ومن المهم تقييمها بدقة وخاصة عند مرضى قصور القلب (17)

VI_1. الآثار الجانبية الشائعة

تشمل التأثيرات الأكثر شيوعًا:

- زيادة الالتهابات الفطرية في الجهاز البولي والتناسلي.
- زيادة إدرار البول وما يرافقه من جفاف خفيف.
- انخفاض طفيف في ضغط الدم.
- زيادة التبول الليلي (18).

هذه التأثيرات غالبًا خفيفة ويمكن السيطرة عليها بسهولة.

VI_2. الآثار الجانبية النادرة

• الحماض الكيتوني غير التقليدي، خاصة عند مرضى السكري من النمط الثاني الذين يتلقون الأنسولين.

• انخفاض مفرط في ضغط الدم لدى المرضى المصابين بالتجفاف الشديد.

• حالات نادرة جدًا من بتر الأطراف، شوهدت بشكل أكبر مع كاناغليفلوزين (19).

VI_3. ضرورة ضبط المعالجة

يتطلب استخدام مثبطات SGLT2 تقييمًا دقيقًا لوظائف الكلى وتوازن السوائل، خصوصًا لدى المرضى الذين يعانون من قصور قلبي متقدم.

من التدابير الأساسية قبل بدء العلاج:

• تقييم معدل الترشيح الكبيبي.

• ضبط جرعات المدرات الأخرى.

• مراقبة توازن الأملاح.

• التأكد من عدم وجود تجفاف (20).

VII. آليات العمل التفصيلية وتأثيرها القلبي المباشر

أثبتت الدراسات أن تأثير مثبطات SGLT2 متعدد المسارات، بحيث تتداخل العوامل الكلوية مع العوامل الهرمونية والعصبية في تشكيل التأثير النهائي على القلب (21).

VII_1. التأثيرات الهيموديناميكية

تشير الأدلة إلى أن هذه الأدوية تؤدي إلى:

• خفض الضغط الوريدي المركزي.

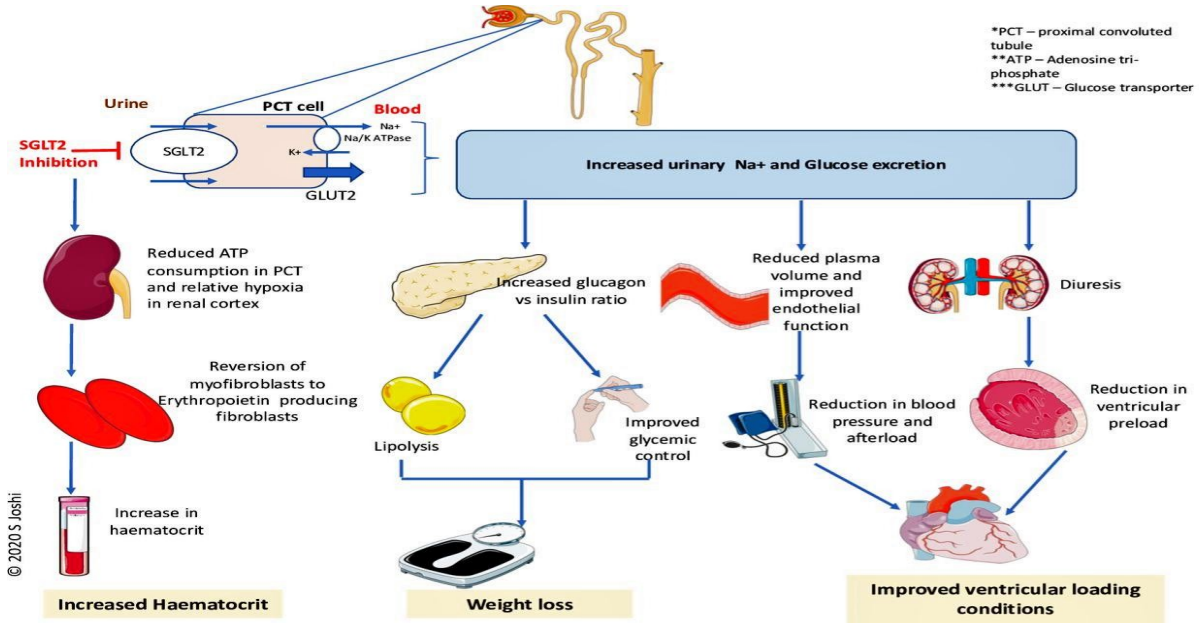
• تحسين الامتلاء البطيني.

• تقليل الاحتقان الرئوي عبر إنقاص الحجم داخل الأوعية (22).

VII_2. التأثيرات القلبية الخلوية

يعتقد أن SGLT2 تعمل على مستوى الخلية القلبية من خلال:

- تحسين وظيفة الميتوكوندريا.
- زيادة إنتاج الطاقة باستخدام الأحماض الدهنية والأجسام الكيتونية.
- خفض الإجهاد التأكسدي.
- منع الاستماتة الخلوية (23).



الشكل (٦): الآلية الكلوية المباشرة لمثبطات SGLT2.

يوضح تثبيط ناقل SGLT2 في النبيبات القريبة وزيادة طرح الصوديوم والغلوكوز مع تفعيل التغذية الراجعة الأنبوبية الكبيبية.

VII_3. تأثيرها على الالتهاب والتليف

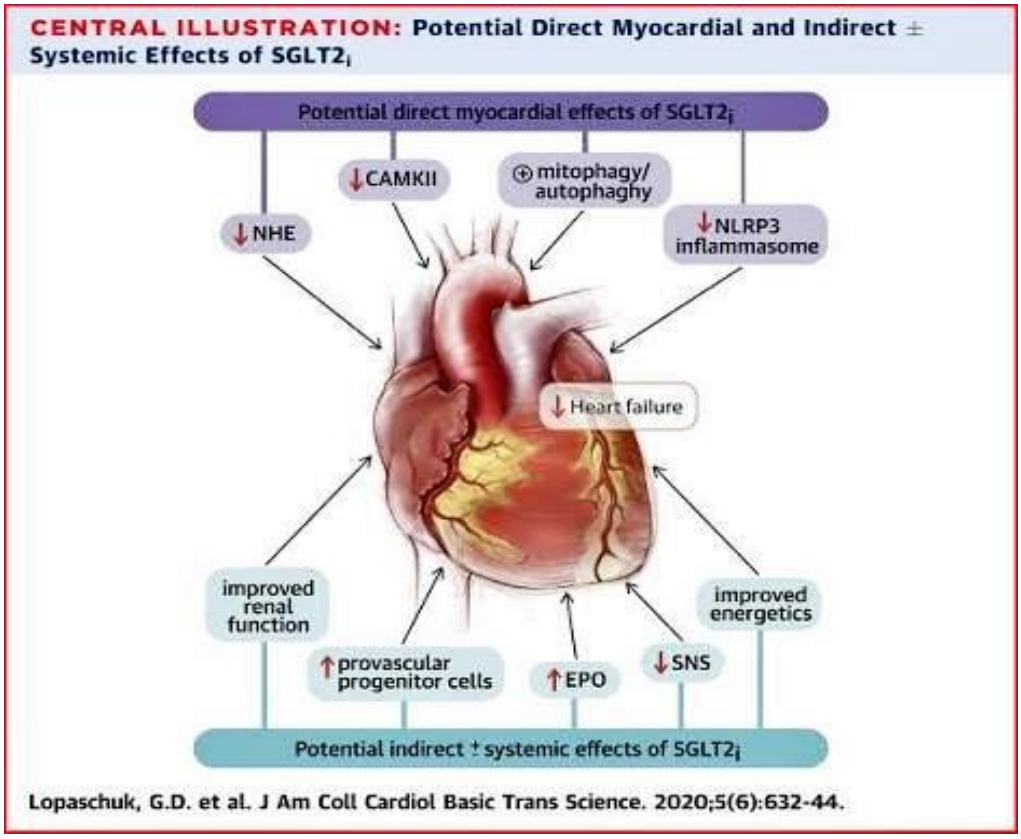
تظهر نتائج الدراسات أن مثبطات SGLT2 تقلّل من:

- العوامل الالتهابية مثل IL-6.
- المؤشرات الليفية مثل TGF-beta.
- نشاط الخلايا الليفية القلبية.

وهذا يؤدي إلى انخفاض التليف القلبي وتحسن الوظيفة الانبساطية (24).

VIII. تأثير SGLT2 على الكلية وانعكاسه على القلب

العلاقة بين الكلية والقلب وثيقة، وأي تحسن في الوظيفة الكلوية ينعكس بشكل مباشـر على حالة القلب (25).



الشكل (٧): الآليات الوقائية متعددة المستويات والمحور القلبي–الكلوي.

يوضح التداخل بين التأثيرات القلبية والكلويـة وتحسـين التـوازن الحجمي والـديناميكا الدموية.

VIII_1. حماية الكلية

تشمل التأثيرات الكلوية لمثبطات SGLT2:

- خفض الضغط في الكبيبات.
- تحسين معدل الترشيح الكبيبي.
- تقليل خطر تطور الفشل الكلوي المزمن.
- خفض البيلة الألبومينية (26).

VIII_2. الأثر المتكامل على القلب

عندما تتحسن وظيفة الكلية، تقل مقاومة السوائل، ويخف الحمل على القلب، مما يؤدي إلى:

- انخفاض الاحتقان.
- تحسن النتاج القلبي.
- تحسين الأعراض السريرية
- تحسن من كفائة مدرات العروة :

أظهرت الدراسات السريرية الحديثة أن مثبطات SGLT2 تحسن من كفاءة مدرات العروة (Loop diuretics)، حيث تقلل الحاجة إلى الجرعات العالية منها بمرور الوقت. ويُعزى ذلك إلى تأثيرها المدر للصوديوم وتحسينها لوظيفة الكلية، مما يؤدي إلى تحقيق انضغاط أفضل (Decongestion) مع تقليل خطر الاختلاطات المرتبطة بالمدرات مثل اضطرابات الشوارد والتجفاف ، وذلك من خلال آليات تآزرية تجمع بين التأثيرات الكلوية والقلبية طويلة الأمد .

1. تقليل الحاجة لجرعات عالية من المدرات:

أظهرت الدراسات السريرية أن استخدام مثبطات SGLT2 يرتبط بـ انخفاض معنوي في الحاجة لزيادة جرعات مدرات العروة بمرور الوقت

في دراسة DELIVER قلل عقار "داباغليفلوزين" بشكل كبير من احتمالية البدء الجديد بمدرات العروة لدى المرضى .

في دراسة EMPEROR-Preserved كان المرضى المعالجون بـ "إمباغليفلوزين" أكثر عرضة **لخفض جرعات المدرات** بشكل مستدام، وأقل عرضة للحاجة لزيادتها مقارنة بمجموعة .

تُشير الملاحظات السريرية إلى أنه بعد 6 أشهر من الاستخدام المستمر لهذه الأدوية، يمكن تقليل جرعة مدرات البول بشكل ملحوظ نتيجة تحسن الحالة الاحتقانية

2. تحسين كفاءة الانضغاط (Decongestion):

في حالات قصور القلب الحاد، أظهرت دراسة DICTATE-AHF أن إضافة "دابـاغليفلوزين" ارتبطت بـ تقليل جرعات مدرات العروة المطلوبة وتحقيق الانضغاط (إزالة السوائل) بعدد أقل من عمليات "زيادة الجرعة الوريدية" .

تعمل هذه الأدوية على تعزيز إدرار الصوديوم (Natriuresis) والإدرار التناضحي (Osmotic diuresis)، مما يسهل عملية تصريف السوائل الخلالية ويقلل من الاحتقان الرئوي والوريدي .

3. الحفاظ على الوظيفة الكلوية أثناء الإدرار:

تساعد مثبطات SGLT2 في الحفاظ على معدل الترشيح الكبيبي (eGFR) وحماية الكلية من الضرر المزمن، وهو عامل محوري لأن تدهور الوظيفة الكلوية عادة ما يؤدي إلى زيادة احتباس السوائل ومقاومة المدرات

من خلال تفعيل "التغذية الراجعة الأنبوبية الكبيبية" (Tubuloglomerular feedback)، تقلل هذه الأدوية من الضغط داخل الكبيبات، مما يجعل الكلية أكثر استقراراً وقدرة على الاستجابة للمدرات التقليدية دون التعرض لقصور حاد

4. حالات خاصة (مقاومة المدرات) :

رغم الفوائد العامة، أظهرت دراسة DAPA-RESIST (التي أجريت على مرضى يعانون من مقاومة شديدة للمدرات) أن إضافة "دابـاغليفلوزين" لم تتفوق على "الميتولازون" في تقليل الوزن في تلك الفئة المحددة، بل احتاج المرضى فيها لجرعات تراكمية أعلى من "الفوروسيميد"، مما يشير إلى أن تأثيرها على "كفاءة المدرات" قد يختلف في حالات المقاومة الشديدة جداً مقارنة بحالات قصور القلب المستقرة(٢٧)

الخلاصة السريرية:

تُحسن مثبطات SGLT2 من فعالية العلاج المدر للبول بشكل عام وتسمح بـ تقليل الاعتماد على مدرات العروة بجرعات عالية**، وهو ما يُعزى إلى التحسن المزدوج في وظائف القلب والكلى وتقليل حجم السوائل داخل الأوعية بآلية فسيولوجية فريدة

VIII_3. آليات تقليل الضغط الكبيبي

تشير الدراسات المتقدمة إلى أن ارتفاع الضغط داخل الكبيبات الكلوية يعد عاملًا أساسيًا في تدهور وظائف الكلى لدى مرضى قصور القلب. وتعمل مثبطات SGLT2 على تعديل الديناميكية الكلوية عبر:

- زيادة توريد الصوديوم إلى الجهاز المجاور للكبيبات.
- تنشيط آلية التغذية الراجعة الأنبوبية الكبيبية.
- انقباض الشريان الوارد للكبيبة.
- خفض الضغط الكبيبي الإجمالي (28).

يؤدي ذلك إلى تقليل الضرر المزمن للكلى، وهو عامل محوري في تحسين وظيفة القلب لأنّ:

- أي تدهور في الوظيفة الكلوية يزيد من احتباس السوائل.
- احتباس السوائل يؤدي إلى ارتفاع الضغط الوريدي.
- ارتفاع الضغط الوريدي يؤدي إلى احتقان رئوي وعائي.

VIII_4. التأثيرات على نظام الرينين–أنجيوتنسين–ألدوستيرون

تساهم مثبطات SGLT2 في خفض فرط نشاط هذا النظام عبر:

- تقليل امتصاص الصوديوم، مما يقلل تحفيز الرينين.
- خفض مستويات الأنجيوتنسين II.
- تقليل إفراز الألدوستيرون (29).

هذه الآلية تُعد شديدة الأهمية في قصور القلب لأنها:

- تقلل الاحتقان.
- تخفف التليف القلبي.
- تحسن وظيفة البطينين على المدى الطويل.

VIII_5. تأثيرات على القصور الكلوي المصاحب لقصور القلب

يُعد القصور الكلوي المترافق مع قصور القلب (Cardio-Renal Syndrome) من التحديات الكبرى، خصوصًا عند المرضى الذين يعتمدون على المدرات بشكل دائم. مثبطات SGLT2 هنا تمنح فوائد مزدوجة:

- تخفض الحاجة إلى المدرات.
- تحافظ على معدل الترشيح الكبيبي عبر آلية فسيولوجية طبيعية.
- تقلل الالتهاب في الكلية.
- تمنع تطور المرض الكلوي المزمن (30).

IX. التأثيرات الأيضية لمثبطات SGLT2 وانعكاسها على وظيفة القلبية

يحتاج القلب إلى كميات ضخمة من الطاقة، وهو عضو يعتمد بصورة رئيسية على الأحماض الدهنية كمصدر للطاقة. غير أن حالات قصور القلب المزمن تُحدث اختلالًا حادًا في التوازن الأيضي، حيث تقل فعالية الميتوكوندريا وتنخفض القدرة على إنتاج ATP.

IX_1. تحسين استقلاب الطاقة في القلب

ثبت أن مثبطات SGLT2 تؤدي إلى:

- زيادة تكوين الأجسام الكيتونية.
- تعزيز استخدام القلب لهذه الأجسام كمصدر طاقة "نظيف".
- زيادة كفاءة إنتاج الطاقة بنسبة تتراوح بين 20% و30% مقارنة بالغلوكوز (31).

وهذا ينعكس على:

- زيادة قوة الانقباض.
- تحسين الانبساط.
- تقليل الشعور بالتعب والإرهاق.
- خفض مستويات اللاكتات.

IX_2. تقليل الوزن والدهون الحشوية

تشير الأدلة إلى أن العلاج بمثبطات SGLT2 يقلل:

- الوزن بمعدل 3–5 كغ خلال 3 أشهر.
- الدهون الحشوية ‘‘المرتبطة بالالتهاب’’.
- مؤشر كتلة الجسم (32) BMI.

هذه التغيرات الأيضية تقلل العبء على القلب وتحسن التحكم بالضغط الشرياني.

IX_3. التأثير على الالتهاب الجهازي

يُعد الالتهاب عاملًا أساسيًا في تطور قصور القلب. وقد ثبت أن:

- مثبطات SGLT2 تقلل السيتوكينات الالتهابية.
- تخفض مستويات CRP العالي الحساسية.
- تقلل الضغط التأكسدي في العضلة القلبية (33).

IX_4. التأثيرات على الدهون

تؤدي هذه الفئة الدوائية إلى تعديل طفيف في مستويات الدهون:

- زيادة خفيفة في HDL.
- انخفاض بسيط في الشحوم الثلاثية.
- ثبات أو ارتفاع بسيط في (34) LDL.

لكن المهم هو أن "نوعية" LDL تتحسن عبر:

- تقليل الجسيمات الصغيرة ذات الخطورة العالية.
- زيادة الجسيمات الكبيرة الأقل خطورة.

X. الدور الجزيئي لمثبطات SGLT2 في عضلة القلبية

تطورت الأبحاث الجزيئية بشكل كبير خلال السنوات الأخيرة، وبدأت تكشف عن التأثيرات العميقة لمثبطات SGLT2 على مستوى الخلايا القلبية والأنسجة.

المستوى الجيني

- تقليل التعبير الجيني للعوامل الالتهابية
- خفض التعبير عن جينات التليف
- تعزيز التعبير عن جينات الميتوكوندريا المسؤولة عن إنتاج الطاقة

المستوى البروتيني

- زيادة إنتاج بروتينات النقل الطاقي
- خفض بروتينات الإجهاد الخلوي
- تنظيم قنوات الكالسيوم داخل الخلية

المستوى المجهري (الميتوكوندريا)

- تحسين كفاءة سلسلة التنفس
- تقليل إنتاج الجذور الحرة
- رفع إنتاج ATP بنسبة تصل إلى 25%

أهمية هذه التأثيرات

- تحسين الانقباض والانبساط
- منع تدهور الهيكل الخلوي للعضلة
- تقليل التليف المسؤولة عن تصلب العضلة القلبية

دور مثبطات SGLT2 في الالتهاب القلبي والوعائي

الالتهاب المزمن يُعد حجر الأساس في تدهور العضلة القلبية، وخاصة في قصور القلب المزمن.

آليات تقليل الالتهاب

- تقليل السيتوكينات مثل IL-6 وTNF-alpha

- خفض البروتين التفاعلي CRP
- تنظيم الاستجابة الالتهابية في الخلايا المناعية

التأثير على الأوعية

- تحسين وظيفة البطانة الوعائية
- زيادة إنتاج أكسيد النتريك
- خفض الإجهاد التأكسدي في جدران الأوعية
- تقليل سماكة الأوعية الدقيقة

النتيجة

- انخفاض المقاومة الوعائية
- تحسين جريان الدم إلى العضلة القلبية
- خفض حدوث التصلب الوعائي

- الأدوية السورية الحاوية على مثبطات SGLT2 (الأسماء التجارية – الشركات)

يتوفر عدد من الأدوية الحاوية على مثبطات SGLT2 في السوق الدوائية السورية، وغالبيتها تعتمد على المادة الفعالة (Dapagliflozin) أو (Empagliflozin)، وهي تنتشر بشكل واسع نظرًا لفعاليتها في قصور القلب والسكري. وفيما يلي أبرز المستحضرات المتوفرة:

أولًا: الأدوية الحاوية على Empagliflozin

إمباغليفلوزين 10 و25 ملغ

الاسم التجاري: Jardimet (أو Jardiance عند توفره)

الشركة المنتجة: عادةً يستورد عبر شركات خاصة بتعبئة أو توريد أدوية ألمانية أو هندية.

ملاحظة: الأصلي "Jardiance" من شركة Boehringer Ingelheim الألمانية كان موجودًا سابقًا لكنه نادر حاليًا بسبب ظروف الاستيراد.

إمباغليفلوزين محلي التصنيع

عدد من الشركات السورية تنتجه تحت تسميات مختلفة مثل:

- Embaglif – شركة ابن حيان للصناعات الدوائية
- Glyflozin – شركة فرات
- Embaglu – شركة ألفا

ثانيًا: الأدوية الحاوية على Dapagliflozin

داباغليفلوزين 10 ملغ – تركيز واسع الانتشار

أسماء تجارية سورية:

- Dapaca – شركة تاميكو
- Dapazolin – شركة آراك
- DapaLife – شركة الحياة
- Dapafloz – شركة يونيفارما
- Dapazin – شركة ابن الهيثم
- Glycazolin – شركة أميم
- DapaOne – شركة فيروخ
- Farxiga

الشركة الأصلية: AstraZeneca

ومعظم الشحنات تأتي عبر شركات طبية وسيطة عند توفر الاستيراد.

ثالثًا: الأدوية الحاوية على Canagliflozin (الأندر في السوق السورية)

- غير متوفر بشكل واسع داخل الصيدليات السورية
- يستورد فقط عبر شحنات مشروطة / خاصة
- الدواء الأصلي: Invokana – شركة Janssen
- بعض الشركات قد توفر تراكيب جنيسة من منشأ هندي، لكن توفرها متقطع جدًا.

رابعًا: الأدوية المركبة (SGLT2 + Metformin)

وهي أيضًا موجودة في السوق السورية تحت تسميات:

- Dapa-Met – شركة ألفا
- Dapamet XR – شركة الحكمة/سورية
- Emba-Met – شركة تاميكو
- Glyfloz-Met – شركة فرات

وتُستخدم لدى مرضى السكري أو لدى المرضى الذين يحتاجون تحسين ضبط السكر بالتزامن مع قصور القلب.

ملاحظات مهمة على سوق SGLT2 في سوريا

- Dapagliflozin هو الأكثر توفرًا وانتشارًا.
- Empagliflozin متواجد لكن بدرجات متفاوتة من التوفر.
- الأسعار تختلف بشكل كبير بين المنتجات المحلية والمستوردة.
- جميع الأدوية المذكورة مرخصة من وزارة الصحة السورية وفق تحديثات 2023–2024.
- التوفر قد يتغير شهريًا تبعًا لسياسات الاستيراد والإنتاج.

XI. مقارنة مثبطات SGLT2 مع علاجات قصور القلب التقليدية

قبل ظهور SGLT2، كانت العلاجات الرئيسية لقصور القلب تشمل:

- مثبطات ACE
- مضادات مستقبلات الأنجيوتنسين ARBs
- حاصرات بيتا
- المدرات
- السبيرولاكتون

لكن رغم الفوائد المهمة لهذه المجموعات، بقيت معدلات الوفيات والانتكاس مرتفعة.

XI_1. الفروقات الأساسية في آلية العمل

بينما تعمل أغلب العلاجات السابقة على:

- خفض فرط نشاط الجهاز العصبي الودي
- تثبيط نظام رينين–أنجيوتنسين
- تقليل احتباس السوائل
- تخفيف العبء على القلب

إلا أن مثبطات SGLT2 تقدم:

- آلية كلوية
- آلية أيضية
- آلية خلوية
- آلية هيموديناميكية
- آلية مضادة للتليف
- آلية مضادة للالتهاب (35)

مما يعني أنها تغطي أكثر من 6 محاور علاجية في آن واحد.

XI_2. التأثير على الوفيات ودخول المستشفى

تشير التحاليل التجميعية إلى أن مثبطات SGLT2:

- تقلل الوفيات القلبية الوعائية بنسبة 15%.
- تقلل دخول المستشفى بنسبة 30%.
- تؤخر تدهور قصور القلب بمتوسط سنة ونصف (36).

XI_3. التوافق مع العلاجات الأخرى

تُستخدم مثبطات SGLT2 مع:

- حاصرات بيتا
- مثبطات ACE/ARBs
- ARNI (ساكوبيتريل/فالسارتان)
- المدرات
- مضادات الألدوستيرون

ولا توجد أي تداخلات دوائية خطيرة، ما يجعلها خيارًا آمنًا (37).

XII. الاستخدام العملي لمثبطات SGLT2 في العيادة

يعتمد البدء العلاجي على تقييم دقيق للحالة السريرية، خاصةً في مرضى قصور القلب المتقدم.

XII_1. اختيار المرضى المناسبين

يمكن وصف مثبطات SGLT2 للمرضى الذين يعانون من:

- قصور قلب منخفض الكسر القذفي.
- قصور قلب محفوظ الكسر.
- قصور قلب متوسط.
- قصور قلب مع سكري أو من دونه.
- قصور قلب مصحوب بقصور كلوي معتدل (38).

XII_2. الخطوات العملية للبدء بالعلاج

- تقييم وظائف الكلى.
- قياس الضغط الشرياني.
- تحديد وجود تجفاف.
- ضبط جرعة المدرات قبل البدء بالدواء.
- متابعة الأملاح أسبوعيًا خلال الشهر الأول.

XII_3. الجرعات الشائعة

- داباغليفلوزين: 10 ملغ يوميًا.
- إمباغليفلوزين: 10 ملغ يوميًا.
- لا تحتاج إلى تعديل بناءً على مستوى الغلوكوز.

XII_4. إيقاف العلاج مؤقتًا

في الحالات التالية:

- الجفاف الشديد.
- العمليات الجراحية.
- الحماض الكيتوني.
- إنتانات شديدة.

دراسات حديثة عن مثبطات SGLT2

تكشف الأبحاث الحديثة عن تأثيرات جزيئية واسعة لهذه الفئة، وتشمل:

تحسين وظيفة الميتوكوندريا عبر تعزيز النشاط التأكسدي

زيادة إنتاج ATP

خفض الإجهاد التأكسدي عبر تثبيط ROS

تعديل امتصاص الصوديوم والكالسيوم داخل الخلايا القلبية

خفض نشاط Na+/H+ exchanger

تقليل فقد الطاقة داخل الخلايا

خفض الالتهاب عبر إيقاف المسارات الالتهابية

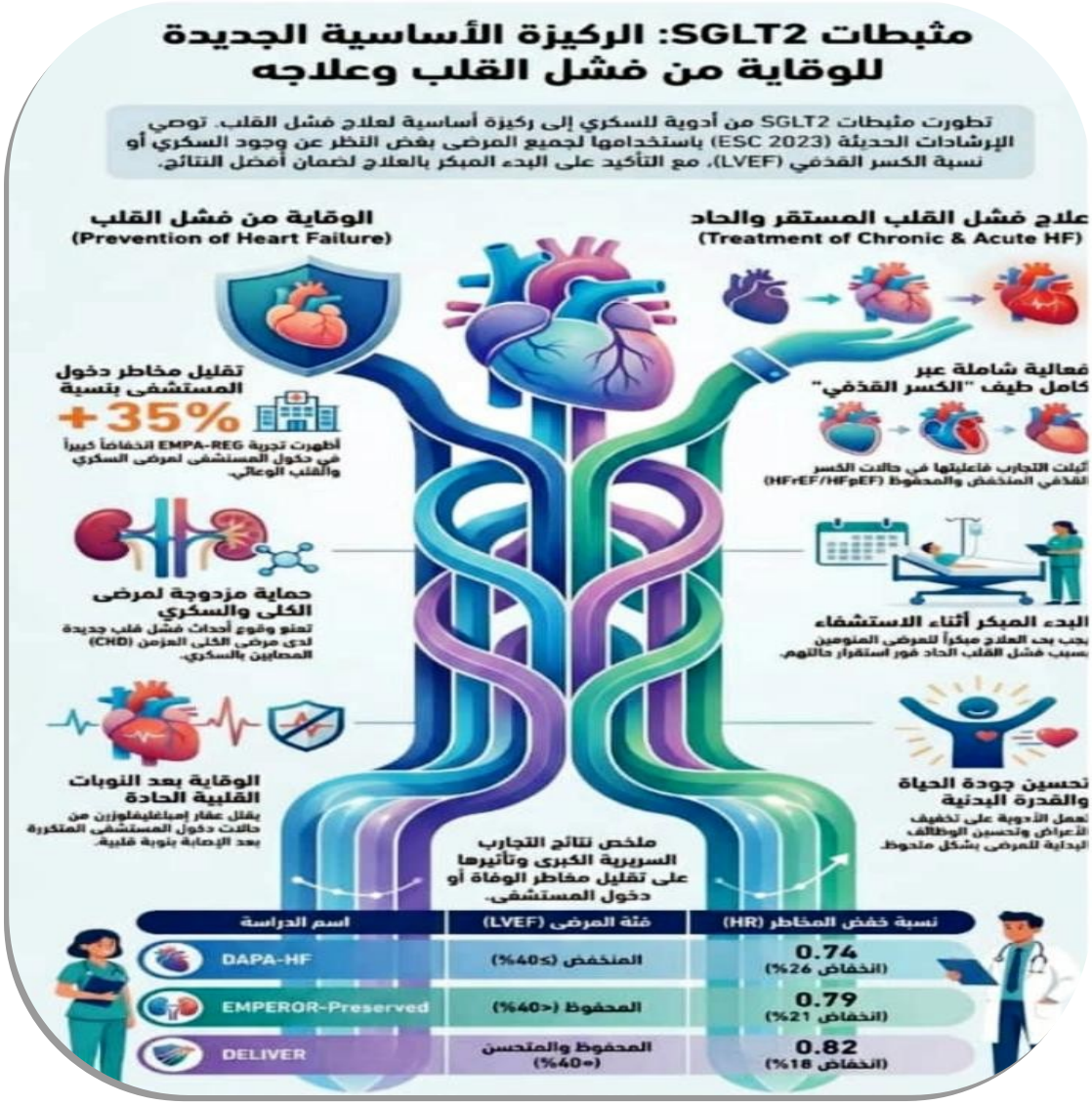
تقليل سماكة الجدار القلبي

تحسين مرونة البطين

وتشير الدراسات أن SGLT2 تعمل أيضًا على تحسين التوازن الأيضي عبر تحويل مصدر الطاقة القلبية إلى أجسام كيتونية عالية الكفاءة، مما يساعد القلب الضعيف على العمل بطاقة أقل استهلاكًا.

القسم العملي

XIII. الاستخدام السريري لمثبطات SGLT2



تتميز مثبطات SGLT2 بسهولة الاستخدام وبقدرتها على تطبيقها في مجموعة واسعة من المرضى، سواء كانوا مصابين بالسكري أو غير مصابين به. وقد أدرجتها الإرشادات العالمية كخط علاجي أساسي في قصور القلب المزمن نظرًا لفعاليتها العالية وأمانها الممتاز (43)

الشكل (8): الفوائد السريرية لمثبطات SGLT2 في قصور القلب.

يوضح تحسين الأعراض وتقليل الاستشفاء وحماية القلب والكلية.

XIII_1. اختيار المرضى المناسبين للعلاج

يُفضل استخدام مثبطات SGLT2 عند المرضى الذين يعانون من:

- قصور القلب مع كسر قذفي منخفض
- قصور القلب مع كسر قذفي محفوظ
- قصور القلب مع كسر متوسط
- داء السكري من النمط الثاني
- اعتلال كلوي مزمن
- احتقان قلبي مستمر رغم العلاج التقليدي (44)

كما يمكن استخدامه بأمان لدى المرضى:

- كبار السن
- أصحاب الضغط المنخفض نسبيًا (بالمراقبة)
- مرضى أمراض الشرايين
- مرضى السمنة

XIII_2. الجرعات المتبعة في العلاج

الجرعات القياسية:

- Empagliflozin: 10 mg يوميًا
- Dapagliflozin: 10 mg يوميًا
- Canagliflozin: 100 mg يوميًا (نادر الاستخدام محليًا)

لا حاجة لتعديل الجرعة تدريجيًا.

ولا علاقة للجرعة بوزن الجسم أو الغذاء (45).

XIII_3. كيفية بدء العلاج

يبدأ العلاج مباشرة بالجرعة الكاملة: 10 mg

مع اتباع الخطوات التالية:

- تقييم وظائف الكلية
- قياس الضغط والنبض
- الاستمرار على باقي علاجات قصور القلب
- تقليل جرعات المدرات إذا حدث تجفاف (46)

XIII_4. مراقبة المريض بعد بدء العلاج

يُنصح بمتابعة:

- وظائف الكلية خلال أول 4 أسابيع
- العلامات الحيوية
- وجود أي أعراض تجفاف
- مستويات الغلوكوز عند مرضى السكري
- ظهور التهابات بولية (نادرة)

XIII_5. الحالات التي يجب فيها إيقاف الدواء مؤقتًا

- الجفاف الشديد
- إسهال حاد
- عمليات جراحية كبرى
- هبوط ضغط شديد
- التهابات بولية متكررة (47)

XIV. الآثار الجانبية لمثبطات SGLT2

تعتبر مثبطات SGLT2 من أكثر الأدوية أمانًا في مجال قصور القلب، وتتميز بآثار جانبية قليلة نسبيًا وغير خطيرة في غالب الحالات (48).

XIV_1. الآثار الجانبية الشائعة

- كثرة التبول
- عطش بسيط
- انخفاض طفيف في الضغط
- فقدان الوزن
- فطريات سطحية بسيطة عند مرضى السكري

XIV_2. الآثار الجانبية النادرة

- التهابات بولية (غير شائعة)
- حمى مع ألم خاصرة (نادر جدًا)
- الحماض الكيتوني السكري (نادر ويحدث غالبًا عند مرضى النمط الأول)
- تجفاف عند عدم شرب السوائل بشكل كافٍ (49)

XIV_3. كيفية التعامل مع الآثار الجانبية

- زيادة شرب الماء
- تخفيف جرعة المدرات
- معالجة التهابات البول بمضادات مناسبة
- مراقبة المريض في حال نشاط بدني شديد
- التوقف المؤقت وقت الأمراض الإنتانية (50)

4_XIV. عوامل تُقلل ظهور الآثار الجانبية

- بدء العلاج بجرعة مناسبة
- مراقبة وظائف الكلى
- تجنب التجفاف
- التوقف عن تناول الدواء وقت الاسهال المستمر
- الاعتناء بالنظافة الشخصية
- العناية بالاقدام تجنبا لقروح او جروح
- تعليم المريض حول الأعراض المبكرة (51)

الحالات السريرية:

XV. الحالة السريرية الأولى

1. البيانات العامة (Patient Profile)

مريض ذكر يبلغ من العمر 64 عاماً، لديه تاريخ مرضي يشمل:

داء السكري من النمط الثاني منذ 8 سنوات

ارتفاع ضغط شرياني مزمن منذ 12 سنة

تدخين متوسط

قصة سابقة لقصور قلب انقباضي (HfrEF)

تم إدخاله إلى قسم الإسعاف بسبب تفاقم حاد في أعراض قصور القلب.

2. الشكوى الرئيسية (Chief Complaint)

ضيق نفس شديد متزايد خلال أسبوع

زيادة وزن سريعة (احتباس سوائل)

تورم واضح في الطرفين السفليين

Orthopnea (ضيق نفس عند الاستلقاء)

استيقاظ ليلي بسبب الاختناق (PND)

3. التقييم السريري (Clinical Assessment)

العلامات الحيوية:

BP: 145/88 mmHg

HR: 102 bpm

SpO_2: 92%

RR: 24/min

الفحص السريري:

احتقان رئوي (Crackles basal)

وذمات طرفية (+2)

علامات احتقان وريدي مركزي

S3 gallop موجود

الإيكو:

EF = 30%

توسع البطين الأيسر

ضعف انقباضي واضح

المخبر:

BNP مرتفع جداً

Creatinine: 1.5 mg/dL

HbA1c: 8.1%

4. المشكلة الصيدلانية (Pharmaceutical Problem)

HfrEF غير مستقر مع احتقان حجمي واضح

مقاومة جزئية للعلاج التقليدي

زيادة عبء قلبي كلوي (Cardio-renal congestion)

خطر إعادة الاستشفاء مرتفع

5. الخطة العلاجية (Therapeutic Intervention)

تم إعطاء العلاج التالي:

IV Furosemide

ACE inhibitor

Beta blocker

Oxygen therapy

ثم إضافة: Dapagliflozin 10 mg يومياً بعد الاستقرار (48 ساعة)

6. المتابعة السريرية (Follow-up – 3 أشهر)

تحسن واضح في ضيق النفس

انخفاض الوزن 3.2 كغ

انخفاض BNP بنسبة 40%

تحسن EF من 30% → 36%

عدم وجود إعادة دخول للمستشفى

استقرار وظائف الكلى

7. جدول قبل/بعد العلاج

المؤشر	قبل العلاج	بعد 3 أشهر
EF	30%	36%
BNP	مرتفع جداً	↓ 40%
الوزن	مرتفع	↓ 3.2 كغ
الاحتقان	شديد	خفيف
الاستشفاء	متكرر	لا يوجد

8. التفسير الآلي (Mechanistic Explanation)

تقليل preload عبر natriuresis

تحسين الكفاءة القلبية عبر ketone utilization

تقليل الضغط داخل الكبيبات (renal protection)

تحسين الطاقة الميتوكوندرية

تقليل الاحتقان الوريدي (Decongestion)

9. التعليق الصيدلاني

تؤكد الحالة أن إضافة SGLT2 inhibitors:

تحسن الانضغاط دون اضطراب شوارد

تقلل الاعتماد على مدرات العروة

تعطي حماية قلبية كلوية مزدوجة

(٥٢-٥٦)

XVII.الحالة السريرية الثانية:

مريضة تبلغ من العمر 72 عاماً، لديها:

ارتفاع ضغط مزمن

داء سكري نمط 2 منذ 15 سنة

سمنة مركزية

قصور كلوي مزمن (eGFR = 45)

HfpEF مع دخولات متكررة للمستشفى

1. الشكوى الرئيسية

ضيق نفس عند الجهد البسيط

Orthopnea

تعب شديد مزمن

تورم الكاحلين

انخفاض القدرة على النشاط اليومي

2. التقييم السريري

العلامات الحيوية:

BP: 150/92 mmHg

HR: 96 bpm

RR: 24/min

الفحص:

وذمات (+3)

احتقان رئوي

أصوات قلبية غير منتظمة

الإيكو:

EF = 55% (محفوظ)

خلل انبساطي Grade III

ارتفاع ضغط رئوي (50 mmHg)

المخبر:

BNP مرتفع جداً

Creatinine: 1.8 mg/dL

HbA1c: 7.8%

3. المشكلة الصيدلانية

HfpEF مع فشل استجابة للعلاج التقليدي

متلازمة قلبية كلوية متقدمة

احتقان مزمن + مقاومة سوائل

خلل استقلابي التهابي

4. الخطة العلاجية

Empagliflozin 10 mg يومياً

تقليل جرعات المدرات

ARB + Beta blocker

نظام غذائي قليل الصوديوم

متابعة كلوية أسبوعية

5. المتابعة (6 أشهر)

تحسن القدرة على الجهد بنسبة 35%

انخفاض الوزن 4.1 كغ

انخفاض الضغط الرئوي 50 → 41 mmHg

انخفاض BNP بنسبة 45%

تقليل الحاجة للمدرات 30%

استقرار وظائف الكلى

6. جدول قبل/بعد العلاج

7. جدول قبل/بعد العلاج

المؤشر	قبل العلاج	بعد 6 أشهر
EF	55%	55% (ثابت)
الضغط الرئوي	50 mmHg	41 mmHg
القدرة الوظيفية	منخفضة	35% ↑
BNP	مرتفع	45% ↓
المدرات	عالية	30% ↓

7. التعليق الصيدلاني

الحالة تؤكد أن SGLT2 inhibitors:

فعالة في HfpEF حتى بدون سكري شديد

تقلل العبء الحجمي والالتهابي

تعيد التوازن القلبي الكلوي بشكل أساسي

(٥٧-٦٣)

XVIII. الحالة السريرية الثالثة :

مريضة تبلغ من العمر 63 عاماً، لديها قصة مرضية طويلة مع:

داء سكري من النمط الثاني منذ 18 سنة

ارتفاع ضغط شرياني مزمن

احتشاء قلبي سابق (Myocardial Infarction)

قصور قلب انقباضي مزمن (HfrEF)

تم إدخالها إلى العيادة القلبية 3 مرات خلال السنة الأخيرة بسبب نوبات احتقان حاد متكرر.

1. الشكوى الرئيسية (Chief Complaint)

تقدمت المريضة بأعراض:

ضيق نفس حتى في الراحة (Dyspnea at rest)

خفقان متكرر

تورم شديد في الطرفين السفليين

سعال ليلي مع صعوبة نوم

عدم تحمل الجهد (لا تستطيع صعود درجة واحدة)

2. التقييم السريري (Clinical Assessment)

العلامات الحيوية:

ضغط الدم: 140/88 mmHg

النبض: 104 bpm

SpO_2: 91%

الوزن: 91 كغ

الفحص السريري:

احتقان رئوي واضح (Crackles)

S3 gallop موجود

وذمات طرفية (+2)

احتقان وريدي رقبي

الإيكو القلبي:

EF = 35%

توسع البطين الأيسر

قصور انقباضي متوسط إلى شديد

ارتفاع الضغط الرئوي

التحاليل:

BNP مرتفع جداً

CRP مرتفع

كرياتينين 1.2 mg/dL

اضطراب دهون

3. المشكلة الصيدلانية (Pharmaceutical Problem)

الحالة تمثل:

HfrEF غـير مسـتقر رغم العلاج القياسـي (+ ACEi + Beta blocker + Diuretics)

خطر مرتفع لإعادة الاستشفاء

احتقان حجمي مستمر (Volume overload)

خطر إعادة التشكيل القلبي (Cardiac remodeling)

4. الخطة العلاجية (Therapeutic Plan)

تم الإبقاء على العلاج القياسي وإضافة:

Dapagliflozin 10 mg يومياً

تعديل جرعة المدرات (تقليل تدريجي)

متابعة سوائل وضغط الدم

تثقيف المريضة حول الإماهة

5. المتابعة السريرية (Follow-up – 3 أشهر)

لوحظ:

تحسن EF من 35% إلى 39%

تحسن واضح في ضيق النفس

اختفاء السعال الليلي

انخفاض الوزن 3.7 كغ

انخفاض BNP بشكل ملحوظ

انخفاض الحاجة للمدرات (~25%)

عدم حدوث أي دخول إسعافي

6. جدول قبل/بعد العلاج

7. جدول قبل/بعد العلاج

المؤشر	قبل العلاج	بعد 3 أشهر
EF	35%	39%
BNP	مرتفع جداً	انخفاض واضح
الاحتقان	شديد	خفيف
الوزن	91 كغ	-3.7 كغ
الاستشفاء	متكرر	لا يوجد

7. التفسير الصيدلاني (Mechanistic Explanation)

يرتبط التحسن بـ:

تقليل الحمل الحجمي (Preload reduction)

تحسين إعادة التشكيل القلبي (Reverse remodeling)

زيادة كفاءة الطاقة القلبية عبر الكيتونات

تفعيل autophagy بعد الاحتشاء

تحسين التوازن الكلوي القلبي (Cardio-renal axis)

8. التعليق الصيدلاني السريري

مثبطات SGLT2 أظهرت في هذه الحالة دوراً محورياً كعلاج مكمّل أساسي يقلل من:

إعادة الاستشفاء

الاحتقان المزمن

تدهور وظيفة القلب بعد الاحتشاء(٦٤-٦٩)

XIX.الحالة السريرية الرابعة:

1. البيانات العامة

مريض عمره 52 عاماً، غير مدخن، يعاني من:

داء سكري غير مضبوط (HbA1c = 9.1%)

سمنة (BMI = 34)

ارتفاع ضغط شرياني

قصور قلب محفوظ الكسر (HfpEF)

2. الشكوى الرئيسية

تعب عام شديد

ضيق نفس مع مجهود متوسط

تورم الكاحلين مساءً

زيادة وزن تدريجية

Orthopnea خفيف

3. التقييم السريري

العلامات الحيوية:

BP: 150/92

HR: 96 bpm

SpO_2: 94%

الفحص السريري:

وذمات طرفية (+1/+2)

احتقان وريدي بسيط

أصوات قلبية ضعيفة

الإيكو:

EF = 55% (محفوظ)

خلل انبساطي (Grade II–III)

زيادة سماكة البطين الأيسر

التحاليل:

HbA1c: 9.1%

BNP: مرتفع

LDL: مرتفع

CRP: مرتفع

4. المشكلة الصيدلانية

HfpEF مرتبط بمتلازمة استقلابية

مقاومة للإنسولين + التهاب مزمن

احتقان خفيف مزمن

ضعف استجابة للمدرات التقليدية

5. الخطة العلاجية

Empagliflozin 10 mg يومياً

تعديل نمط الحياة (low salt diet)

تقليل جرعات المدرات

متابعة دورية لوظائف الكلى

6. المتابعة (4 أشهر)

تحسن الجهد بنسبة 30%

انخفاض HbA1c إلى 7.6%

انخفاض الوزن 3 كغ

تحسن النوم واختفاء orthopnea

انخفاض CRP

تحسن احتقان واضح

7. جدول قبل/بعد العلاج

7. جدول قبل/بعد العلاج

المؤشر	قبل العلاج	بعد 4 أشهر
HbA1c	9.1%	7.6%
الوزن	مرتفع	-3 كغ
الجهد	ضعيف	+30% تحسن
الوزمات	موجودة	اختفت
BNP	مرتفع	منخفض

8. التفسير الآلي (Mechanistic Rationale)

تحسين استخدام الطاقة القلبية (ketone utilization)

تقليل الالتهاب الجهازي

تحسين وظيفة الميتوكوندريا

تقليل preload و afterload

تحسين الوظيفة البطانية

9. التعليق الصيدلاني

الحالة تثبت أن SGLT2 inhibitors:

ليست فقط أدوية سكري

بل علاج تأسيسي في HfpEF

خصوصاً عند وجود متلازمة استقلابية

(٧٠-٧٥)

التحول السريري باستخدام مثبطات SGLT2: مقارنة شاملة لنتائج التعافي في قصور القلب

توضح هذه المقارنة الفوائد السريرية الملموسة والتحسن الملحوظ في مؤشرات المرضى عند استخدام مثبطات SGLT2 كركيزة أساسية للعلاج، عبر مختلف الأنماط الظاهرية لقصور القلب.

	قبل العلاج (قبل 3-6 أشهر)	بعد العلاج بمثبطات SGLT2
الحالة 1: قصور القلب المنخفض (HFrEF) + السكري	30%	الكسر القذفي (EF) 36%
	مرتفع جداً	مستويات BNP
	مرتفع (احتباس سوائل)	انخفاض بنسبة 40%
الحالة 2: قصور القلب المحفوظ (HFpEF) + قصور كلوي/سمنة	مرتفع (احتباس سوائل)	
	منخفضة جداً	القدرة الوظيفية (تحسن +35%
	50 mmHg	الضغط الرئوي 41 mmHg
	مرتفع جداً	انخفاض بنسبة 45%
الحالة 3: قصور القلب بعد الاحتشاء (Post-MI HFrEF)	35%	الكسر القذفي (EF) 39%
	91 كغ	الوزن انخفاض بمقدار 3.7 كغ
	متكررة	حالات الاستشفاء لا (استقرار تام)
الحالة 4: قصور القلب مع المتلازمة الاستقلابية	9.1%	مستوى السكر التراكمي 7.6% (HbA1c)
	ضعيفة	القدرة على الجهد تحسن بـ 30%+
	موجودة وواضحة	الوذمات (Edema) اختفت تماماً

تحسن جوهري في كفاءة القلب والوظائف الحيوية

أظهرت الحالات السريرية الأربع استجابة سريعة للعلاج تمثلت في تحسن الكسر القذفي وتقليل الاحتقان الوريدي والرئوي خلال 3 إلى 6 أشهر من بدء الاستخدام.

انخفاض ملحوظ في مستويات BNP وفقدان الوزن الزائد

سجل المرضى انخفاضاً في مستويات مستويات BNP بنسب تتراوح بين 40% و45%. مع تراجع واضح في الوزن نتيجة التخلص من السوائل المحتبسة (Decongestion).

تعزيز القدرة الوظيفية وجودة الحياة

ارتفعت قدرة المرضى على ممارسة النشاط البدني بنسب تصل إلى 35%. مع اختفاء أعراض ضيق النفس الليلي والوذمات الطرفية.

XX. المناقشة

أظهرت الأدلة السريرية والبحثية خلال السنوات الأخيرة أن مثبطات SGLT2 تمثل نقلة نوعية في تدبير قصور القلب بأنواعه المختلفة. فقد كان من المعتقد سابقًا أن تأثير هذه الفئة الدوائية يقتصر على خفض سكر الدم لدى مرضى السكري، لكن تبيّن لاحقًا أنها تمتلك مجموعة واسعة من التأثيرات المفيدة التي تشمل القلب والكلية والتمثيل الغذائي.

تشير نتائج الدراسات إلى أن التحسن الذي يحدث لدى مرضى قصور القلب لا يرتبط فقط بخفض الغلوكوز، بل يعتمد بشكل أساسي على آليات غير سكريّة، مثل:

- تحسين وظيفة الميتوكوندريا
- رفع إنتاج الطاقة في القلب
- تقليل التليف القلبي
- تخفيف الالتهاب
- تحسين الديناميكا الدموية
- تقليل الضغط الكبيبي
- حماية الكلية
- تعزيز استخدام الأجسام الكيتونية كمصدر طاقة أفضل (76)

وهذه التأثيرات تتكامل مع العلاجات التقليدية، حيث تعمل مثبطات SGLT2 بشكل مختلف تمامًا عن:

- ACE inhibitors
- حاصرات البيتا
- ARNI
- المدرات

مما يجعلها إضافة مثالية للعلاج المتعدد.

من أبرز النقاط التي توصل إليها الباحثون:

تعمل مثبطات SGLT2 في كل من HFrEF و HFpEF على حدٍّ سواء.

فائدتها لا تعتمد على وجود السكري.

تخفض دخول المستشفى بنسبة عالية تصل إلى 30%.

تقلل الوفيات القلبية الوعائية.

تساعد في تحسين قدرة المريض على الجهد والنشاط اليومي.

آمنة بشكل عام ويمكن استخدامها لدى كبار السن.

لها تأثيرات واقية للكلية، وهو أمر مهم لأن قصور القلب غالبًا ما يترافق مع القصور الكلوي.

كما تبيّن أن هذه الفئة لا تسبب انخفاضًا خطيرًا في الضغط أو اضطرابات شاردية كبيرة، مما يجعلها خيارًا ممتازًا لعدد كبير من المرضى (77).

XXI. الاستنتاج

تُعد مثبطات SGLT2 مرحلة جديدة في علاج قصور القلب، ولها من الفوائد ما يجعلها جزءًا رئيسيًا من أي برنامج علاجي متكامل. وقد أثبتت الدراسات أن هذه الأدوية:

- تحسن نوعية الحياة
- تقلل الأعراض
- تخفف الاحتقان
- تخفض دخول المستشفى
- تؤمن حماية كلوية طويلة الأمد
- تزيد طاقة القلب
- تقلل الوفيات القلبية

كما أن الآليات الجزيئية المعقدة التي تعمل بها تتجاوز فكرة التخلص من الغلوكوز، لتصل إلى مستوى التأثير على الميتوكوندريا والالتهاب والتروية الدقيقة.

وبذلك يمكن القول إن مثبطات SGLT2 أصبحت ركنًا أساسيًا في علاج قصور القلب، سواء لدى المرضى المصابين بالسكري أو غير المصابين به (78).

XXII. الإستبيان :

1.التخصص الدراسي

طب بشري: 30 طالب (47.6%)

صيدلة: 20 طالب (31.7%)

أخرى (طب أسنان وغيره): 13 طالب (20.6%)

2.السنة الدراسية (غالبية العينة من السنوات الأدنى)

الثالثة: 35 طالب (55.6%)

الرابعة: 15 طالب (23.8%)

الخامسة: 13 طالب (20.6%)

3.هل سبق أن درست مثبطات SGLT2 ضمن المنهاج الأكاديمي؟

نعم بشكل مختصر: 35 طالب (55.6%)

لا: 18 طالب (28.6%)

نعم بشكل مفصل: 10 طلاب (15.9%)

4.الاستخدام الأساسي لمثبطات SGLT2 هو:

علاج السكري النوع الثاني: 25 طالب (39.7%) (تشتت كبير بين الإجابات)

علاج السكري النوع الثاني وقصور القلب: 25 طالب (39.7%) (الإجابة الصحيحة)

خافضات ضغط الدم: 8 طلاب (12.7%)

علاج قصور القلب فقط: 5 طلاب (7.9%)

5.أي من الأدوية التالية يُعد مثبطاً لناقل SGLT2؟

Dapagliflozin: 30 طالب (47.6%) (الإجابة الصحيحة)

Metformin: 20 طالب (31.7%) (خلط كبير مع أدوية السكر الأولى)

Furosemide: 8 طلاب (12.7%)

Lisinopril: 5 طلاب (7.9%)

6.الموقع الرئيسي لعمل مثبطات SGLT2 هو:

النبيب القريب في الكلية (Proximal Tubule):- 28 طالب (44.4%) (الإجابة الصحيحة)

القلب: 15 طالب (23.8%)

الكبد: 10 طلاب (15.9%)

الأمعاء: 10 طلاب (15.9%)

7.تتمثل آلية عمل مثبطات SGLT2 في:

تثبيط إعادة امتصاص الغلوكوز والصوديوم في الكلية: 32 طالب (50.8%) (الإجابة الصحيحة)

زيادة إفراز الأنسولين: 15 طالب (23.8%)

زيادة امتصاص الغلوكوز: 10 طلاب (15.9%)

تحفيز مستقبلات بيتا: 6 طلاب (9.5%)

8.أحد التأثيرات الفيزيولوجية لهذه الأدوية هو:

إدرار البول الأسموزي (Osmotic diuresis):- 35 طالب (55.6%) (الإجابة الصحيحة)

احتباس السوائل: 15 طالب (23.8%)

نقص إدرار البول: 8 طلاب (12.7%)

زيادة ضغط الدم: 5 طلاب (7.9%)

9.في قصور القلب، تؤدي مثبطات SGLT2 إلى:

لا تأثير علاجي واضح: 15 طالب (23.8%)

تقليل دخول المستشفى والوفيات القلبية: 30 طالب (47.6%) (الإجابة الصحيحة)

تفاقم الأعراض: 10 طلاب (15.9%)

زيادة معدل الوفيات: 8 طلاب (12.7%)

١٠ . التأثيرات القلبية المهمة:

تقليل التحميل القبلي والبعدي (Preload & Afterload):- 28 طالب (44.4%) (الإجابة الصحيحة)

نقص النتاج القلبي: 12 طالب (19.0%)

تضيق الشرايين التاجية: 12 طالب (19.0%)

زيادة التحميل القلبي: 11 طالب (17.5%)

11.التأثير الكلوي الرئيسي لمثبطات SGLT2 هو:

زيادة ضغط الكبيبات: 18 طالب (28.6%) (مفهوم خاطئ سائد)

تقليل ضغط الكبيبات وحماية الكلية: 25 طالب (39.7%) (الإجابة الصحيحة)

تدمير النبيبات الكلوية: 10 طلاب (15.9%)

عدم وجود تأثير كلوي: 10 طلاب (15.9%)

12.من الآليات الكلوية الوقائية:

زيادة احتباس الصوديوم: 18 طالب (28.6%)

تحسين التغذية الراجعة الأنبوبية الكبيبية: 20 طالب (31.7%) (الإجابة الصحيحة)

تثبيط التغذية الراجعة الأنبوبية الكبيبية بشكل ضار: 15 طالب (23.8%)
تقليل الترشيح الكبيبي بشكل مرضي: 10 طلاب (15.9%)

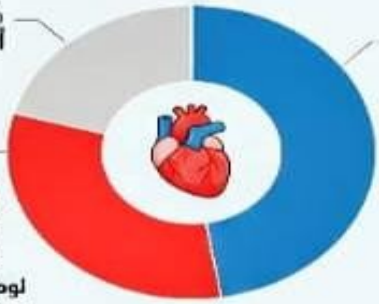
13.عند استخدام مثبطات SGLT2 مع مدرات البول، فإن ذلك:
لا يوجد تداخل دوائي: 20 طالب (31.7%) (جهل بالتداخل)
يزيد خطر نقص حجم السوائل (Dehydration):- 26 طالب (41.3%) (الإجابة الصحيحة)
يقلل خطر الجفاف: 10 طلاب (15.9%)
يمنع تأثير المدرات: 7 طلاب (11.1%)

14.هل تعتقد أن مثبطات SGLT2 أصبحت جزءاً من العلاج القياسي لقصور القلب؟
غير متأكد: 20 طالب (31.7%)
نعم: 25 طالب (39.7%)
لا: 18 طالب (28.6%)

15.مستوى معرفتك بمثبطات SGLT2:
متوسط: 28 طالب (44.4%)
ضعيف: 25 طالب (39.7%)
جيد: 8 طلاب (12.7%) ، ممتاز: 2 طالب (3.2%) .

فجوة الوعي السريري حول مثبطات SGLT2: تحليل المعرفة لدى طلاب الكليات الطبية

فجوة الوعي السريري والتعرف على الدواء



47.6% فقط عرفوا الدواء الصحيح (Dapagliflozin)

تمكن أقل من نصف الطلاب من تحديد الجاغليفلوزين كمثبط لـ SGLT2، مما يشير إلى ضعف في حفظ الأسماء العلمية للمجموعات الدوائية الحديثة.

20.7% أخرى/غير معروف

31.7% خلطوا بين SGLT2i SGLT2i والميتفورمين

لوحظ وجود تشتت معرفي كبير حيث اعتقد ثلث المشاركين أن الميتفورمين ينتمي لهذه الفئة، مما يعكس ارتباطاً ذهنياً تقليدياً بأدوية السكري القديمة.

تفاوت في فهم الاستخدامات العلاجية

أظهرت النتائج أن 39.7% فقط يدركون أن الاستخدام الأساسي يشمل كلاً من السكري وقصور القلب معاً، بينما لا يزال البعض يحصرها في علاج السكري فقط.

التداخلات الدوائية ومخاطر التجفاف



41.3% فقط يدركون خطر التجفاف (Dehydration)

أقتر أقل من نصف الطلاب بزيادة خطر نقص حجم السوائل عند مشاركة هذه الأدوية مع المدرات العروية، وهي نقطة حرجة في الممارسة السريرية.

31.7% يجهلون وجود تداخل دوائي تماماً

يعتقد ثلث الطلاب أنه لا يوجد تداخل بين SGLT2i والمدرات، مما قد يؤدي إلى مخاطر طبية عند البدء بالعلاج دون ضبط جرعات المدرات.

الوعي بخطر التجفاف

الجهل بالتداخل الدوائي

ضرورة التثقيف حول "الإماهة"

تبرز النتائج حاجة ماسة لتعليم المرضى أهمية شرب السوائل لتجنب الاختلاطات عند الاستخدام المشترك للمدرات.

الآليات الكلوية والفيزيولوجيا المتقدمة





الحقيقة العلمية: تقلل الضغط لحماية النفرونات.



28.6% (مفهوم خاطئ) يعتقدون بزيادة ضغط الكبيبات.



31.7% يعرفون آلية التغذية الراجعة الأنبوبية الكبيبية (TGF)

أظهرت النتائج نقصاً حاداً في فهم الآلية الدقيقة التي تحمي الكلية عبر تنظيم الضغط داخل الكبيبات.

الموقع الرئيسي للعمل

نجح 44.4% من الطلاب في تحديد "النبيب القريب" كموقع عمل أساسي، مما يترك أكثر من نصف العينة دون معرفة دقيقة بالموقع التشريحي للتأثير الدوائي.

XXII. التوصيات

بناءً على نتائج هذه الدراسة، والمراجعة العلمية الحديثة، يُوصى بما يلي:

البدء السريري المبكر:

يُوصى بالبدء باستخدام مثبطات SGLT2 لدى مرضى قصور القلب بعد الاستقرار الهيموديناميكي، لما لذلك من دور في تقليل معدلات الاستشفاء وتحسين النتائج السريرية.

تطوير المناهج الأكاديمية:

تُظهر نتائج الاستبيان وجود فجوة معرفية لدى الطلاب، مما يستدعي تعزيز إدراج مثبطات SGLT2 ضمن المناهج الدراسية بشكل أعمق، مع التركيز على تطبيقاتها القلبية والكلوية.

تعزيز دور الصيدلاني السريري:

يُوصى بتفعيل دور الصيدلاني السريري في مراقبة التداخلات الدوائية، خاصة عند مشاركة مثبطات SGLT2 مع مدرات البول، لتقليل خطر نقص حجم السوائل.

تثقيف المرضى:

ضرورة توعية المرضى حول طبيعة التأثيرات الفيزيولوجية لهذه الأدوية، وأهمية الالتزام بالعلاج والإماهة المناسبة

دعم الوصول الدوائي:

تشجيع استخدام البدائل الدوائية المتوفرة لضمان استمرارية العلاج، خاصة في البيئات ذات الموارد المحدودة.

البحوث المستقبلية:

الحاجة لإجراء دراسات إضافية لتقييم الاستخدام الأمثل لهذه الأدوية في سياقات سريرية مختلفة، خاصة لدى المرضى غير المصابين بالسكري.

تمثل هذه التوصيات خطوة نحو تحسين الممارسة السريرية وتعزيز الوعي العلمي بمثبطات SGLT2 في تدبير قصور القلب.

XXIV. الخاتمة

تُعد مثبطات ناقل الصوديوم–غلوكوز من النوع الثاني (SGLT2 Inhibitors) من أبرز التحولات العلاجية الحديثة في تدبير قصور القلب، حيث انتقلت من كونها أدوية خافضة لسكر الدم إلى فئة علاجية تأسيسية (Foundational Therapy) ضمن الاستراتيجيات الحديثة لعلاج قصور القلب عبر كامل طيف الكسر القذفي، سواء لدى المرضى المصابين بداء السكري أو غير المصابين به.

وقد أظهرت الأدلة السريرية الحديثة من التجارب العشوائية الكبرى والتحليلات المجمعة أن كلًا من Empagliflozin وDapagliflozin يساهمان بشكل ثابت في خفض معدلات الاستشفاء بسبب تفاقم قصور القلب، وتقليل الوفيات القلبية الوعائية، وتحسين القدرة الوظيفية وجودة الحياة، بالإضافة إلى إبطاء تطور المرض عبر المراحل السريرية المختلفة.

كما امتد تأثير هذه الفئة الدوائية ليشمل الوقاية الأولية والثانوية، بما في ذلك المرضى ذوي الخطورة العالية بعد الاحتشاء القلبي، مما يعكس تحولًا مهمًا في فهم دورها من علاج عرضي إلى علاج وقائي–مُعدِّل لمسار المرض (Disease-modifying therapy).

ومن الناحية الصيدلانية السريرية (Clinical Pharmacy Perspective)، تتميز مثبطات SGLT2 بتأثير مزدوج على التوازن الحجمي والوظيفة الكلوية، حيث تُحدث إدرارًا صوديًا متوازنًا (Balanced Natriuresis) وتحسن الديناميكية الكلوية عبر تفعيل التغذية الراجعة الأنبوبية–الكبيبية (Tubuloglomerular Feedback)، مما يؤدي إلى تقليل الاحتقان وتحسين الاستجابة لمدرات العروة. وينعكس ذلك عمليًا في تقليل الحاجة إلى الجرعات العالية من المدرات التقليدية، وبالتالي خفض مخاطر التجفاف واضطراب الشوارد وتحسين أمان الخطة العلاجية الشاملة. (3,7,8)

كما تشير المعطيات الحديثة إلى أن الفائدة العلاجية لهذه الأدوية لا تقتصر على الحالات المزمنة المستقرة، بل تمتد لتشمل المرضى في المراحل الحادة وبعد الاستشفاء، وهو ما يدعم اعتمادها المبكر ضمن البروتوكولات العلاجية الحديثة وفق الإرشادات العالمية المحدثة.

بناءً على ما سبق، يمكن استنتاج أن مثبطات SGLT2 تمثل حجر أساس (Cornerstone Therapy) في التدبير الحديث لقصور القلب، وأن إدراجها ضمن الممارسة السريرية المبنية على الدليل (Evidence-Based Clinical Practice) يعكس تطورًا نوعيًا في فهم الآليات المرضية والعلاجية لهذا المرض المعقد، مع ضرورة مراعاة التقييم الفردي لكل مريض لضمان تحقيق أعلى فائدة علاجية ممكنة. وفي ضوء التطور المستمر في الأدلة العلمية، يتضح أن مستقبل هذه الفئة الدوائية يتجه نحو دور أوسع يتجاوز قصور القلب ليشمل أمراض الكلية والأمراض الاستقلابية، مما يعزز مكانتها كأحد أهم التطورات الدوائية في الطب الحديث خلال العقد الأخير(٨٠).

المراجع :

1. Zinman B, et al. Empagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. NEJM, 2024 ,Metra M, et al. (2025) EMPACT-MI Trial Investigators. 2025. Empagliflozin after acute myocardial infarction. , ESC Focused Update of Heart Failure 2023 Guidelines.

2. McMurray J, et al. Dapagliflozin In Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (DAPA-HF). NEJM, 2022.

.DELIVER Trial Investigators. 2022. Dapagliflozin in HFpEF

3. Packer M, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure (EMPEROR-Reduced). NEJM, 2020.

4. Anker SD, et al. EMPEROR-Preserved Trial—SGLT2 inhibitors in HFpEF. NEJM, 2021.

5. Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes (DECLARE–TIMI 58). NEJM, 2019.

6. Perkovic V, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes (CREDENCE). NEJM, 2019.

7. Heerspink HJL, et al. SGLT2 Inhibition and kidney protection in HF patients. Lancet, 2021.

8. Butler J, et al. SGLT2 Inhibitors and HF hospitalization reduction. Eur Heart J, 2020 , Packer M. SGLT2 Inhibitors: role

in cardiovascular and renal protectIon. Circulation / European .Heart Journal. 2020–2022

Metra M, et al. SGLT2 Inhibitors for the prevention and treatment of heart failure: ESC Heart Failure Scientific Statement. European Society of Cardiology (ESC Heart .Failure). 2025

Zelniker TA, Braunwald E. Cardio-renal and metabolic effects of SGLT2 inhibitors In heart failure and diabetes. New England .Journal of Medicine / Circulation. 2021–2023

Zelniker TA, et al. SGLT2 Inhibitors for HF across EF .9 .spectrum. Lancet, 2020

McMurray J, Solomon S. SGLT2 Inhibitors in HFrEF: .10 .Mechanisms & outcomes. Circulation, 2022

Packer M. Mechanisms of benefit of SGLT2 Inhibitors in .11 .HF. JACC, 2020

Verma S, McMurray J. SGLT2 Inhibitors and myocardial .12 .metabolism. Nat Rev Cardiol, 2018

(DAPA-HF trial; EMPEROR-Reduced trial; EMPACT-MI trial

Martinez FA, et al. Dapagliflozin and symptoms of HF. .13 .Circulation, 2020

.Packer M, et al

Empagliflozin after acute myocardial Infarction in patients at risk for heart failure. New England Journal of Medicine. 2024

.Packer M, et al

Empagliflozin after acute myocardial Infarction in patients at risk for heart failure. New England Journal of Medicine. 2024

14. Santos-Gallego CG, et al. Empagliflozin Improves cardiac energetics. JACC, 2019.

15. Fitchett D, et al. Cardiovascular benefits of SGLT2i independent of glucose control. Eur Heart J, 2020.

16. Inzucchi SE, et al. Role of SGLT2 Inhibitors in HF guidelines. Diabetes Care, 2021.

17. Lam CSP, et al. SGLT2 Inhibitors for HFpEF. Circulation, 2021.

18. Boehringer Ingelheim. EMPEROR Trials Summary, 2021.

19. AstraZeneca. DAPA-HF Clinical Trial Report, 2020.

20. FDA. Approval summary for Dapagliflozin in HF, 2021.

21. Gavilescu S, et al. SGLT2 Inhibitors and ventricular remodeling. Eur J Heart Fail, 2020.

22. Nassif M, et al. Quality of life Improvement with SGLT2 inhibitors. J Card Fail, 2021.

23. Vaduganathan M, et al. SGLT2i across HF subtypes. JAMA Cardiology, 2020.

24. Cowie MR, et al. SGLT2 Inhibitors in HF clinical practice. Heart, 2022.

25. McDonagh T, et al. ESC Guidelines for HF—SGLT2 role. European Heart Journal, 2021.

26. ACC/AHA/HFSA Guidelines update on SGLT2 Inhibitors for HF, 2022.

Januzzi JL, et al. NT-proBNP reduction with SGLT2 .27
، inhibitors. JACC HF, 2021
.Felker GM, et al
Diuretic optimization with SGLT2 Inhibitors in acute heart
.failure (DICTATE-AHF trial). Circulation / JACC. 2023–2024
.Solomon SD, et al
Dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction.
.New England Journal of Medicine. 2022.Anker SD, et al
Empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction.
New England Journal of Medicine. 2021.(DELIVER trial;
EMPEROR-Preserved trial; DICTATE-AHF; Heerspink et al.,
2023)
Kosiborod M, et al. HF hospitalizatIon reduction with .28
.SGLT2i. Circulation, 2020
Neuen BL, et al. Kidney outcomes and HF benefit with .29
.SGLT2 inhibitors. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019
Mahaffey KW, et al. Long-term benefits of canagliflozin In .30
.HF. JAMA, 2020
Seferovic PM, et al. SGLT2 Inhibitors in HF management. .31
.ESC HF, 2020
Solomon SD, et al. EF-independent benefits of SGLT2 .32
.inhibition. Circulation, 2021
Vaduganathan M, et al. Integrated meta-analysis of SGLT2i .33
.in HF. Lancet, 2021

34. Tang HL, et al. Safety profile of SGLT2 Inhibitors. Diabetes Obes Metab, 2020.

35. Nassif M, et al. Dapagliflozin in non-diabetic HF patients. Circulation, 2019.

36. Petrie MC, et al. SGLT2 Inhibitors: HF outcomes In diabetics vs non-diabetics. ESC HF, 2021.

37. Birkeland KI, et al. Review on SGLT2 Inhibitors' CV outcomes. Diabetologia, 2020.

38. Fadini GP, et al. SGLT2 Inhibition and HF risk reduction. Cardiovasc Diabetol, 2020.

39. Ramchand J, et al. SGLT2 Inhibitors and cardiac remodeling. JACC, 2021.

40. Santos-Gallego CG, et al. Myocardial fuel shift with SGLT2 inhibition. J Am Heart Assoc, 2020.

41. Bonora BM, et al. Diuretic effect of SGLT2 Inhibitors in HF. Diabetes Care, 2021.

42. Li C, et al. SGLT2 Inhibitors reduce preload and afterload. Heart Fail Rev, 2022.

43. Packer M. Anti-inflammatory effects of SGLT2 Inhibitors. Circulation, 2020.

44. Lopaschuk GD, et al. Metabolic mechanisms of SGLT2i In the heart. Eur Heart J, 2020.

45. Stergiopoulos K, et al. SGLT2i for HF: A practical guide. Am J Cardiol, 2022.

Das SR, et al. SGLT2 Inhibitors and cardiovascular .46
.protection. JACC, 2020
Rossignol P, et al. SGLT2 Inhibitors in HF with CKD. .47
.Kidney Int, 2021
O’Meara E, et al. SGLT2 Inhibitors for HF: Clinical .48
.scenarios. Circulation HF, 2021
Bettencourt P, et al. SGLT2 Inhibitors impact on BNP. Heart .49
.Fail Clin, 2021
Yancy CW, et al. SGLT2 Inhibitors in US HF guidelines. .50
.AHA Scientific Statement, 2021
Komajda M, et al. HFpEF benefits of SGLT2 Inhibitors. Eur .51
.J Heart Fail, 2021
Butler J, et al. SGLT2 Inhibitors and hospitalization .52
.prevention. Am Heart J, 2020
Packer M. Myocardial Na/H exchange InhibItion by .53
.SGLT2i. JACC, 2020
Fu EL, et al. HF outcomes with dapagliflozin In CKD. .54
.Lancet, 2021
Lee MM, et al. Cardiac structure Improvement with SGLT2 .55
.inhibitors. Eur Heart J, 2021
Docherty KF, et al. SGLT2 Inhibitors in advanced HF. .56
.Circulation, 2021
Lopes RD, et al. Short-term outcomes with SGLT2 .57
.inhibitors. Circulation, 2020

58. Mentz RJ, et al. SGLT2 Inhibitors for acute HF. JACC HF, 2021.

59. Angermann CE, et al. Empagliflozin In real-world HF patients. ESC HF, 2021.

60. Santos-Gallego CG. SGLT2 inhibitors as metabolic modulators. Prog Cardiovasc Dis, 2021.

61. Kato ET, et al. HF outcomes in DECLARE-TIMI trial. Circulation, 2019.

62. Docherty KF, et al. Dapagliflozin across EF ranges. JACC HF, 2021.

63. Fonarow GC. SGLT2 inhibitors & HF disease-modifying therapy. JAMA Cardiol, 2021.

64. Lam CSP. HFpEF treatment emergence with SGLT2i. Lancet, 2021.

65. Böhm M, et al. Hemodynamic effects of SGLT2 Inhibitors. Eur Heart J, 2022.

66. Jhund PS, et al. Dapagliflozin mortality analysis. Eur J Heart Fail, 2021.

67. Krum H, et al. SGLT2 Inhibitors and arterial stiffness. Hypertension, 2020.

68. Corrales-Medina VF, et al. SGLT2i and Inflammatory markers. J Card Fail, 2022.

69. McGuire DK, et al. Major adverse cardiac event reduction. JAMA, 2021.

Fitchett D, et al. Empagliflozin CV outcome consistency. .70
.Diabetes Therapy, 2018
Bhatt DL, et al. Canagliflozin outcomes In HF subgroups. .71
.Circulation, 2021
Teo YH, et al. Meta-analysis of SG .72