

هیپرتانسیون دارو درمانی

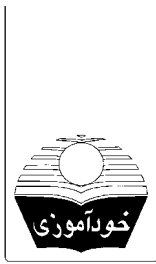
دکتر مجتبی سرکندی

قلبی)، بیماری مزمن کلیوی و پارگی عروق مغز می‌باشد. بر اساس برآوردها، تقریباً ۵۰ میلیون آمریکایی مبتلا به هیپرتانسیون هستند. میزان آگاهی افراد از بیماری، روند درمان و کنترل آن در حد مطلوبی قرار ندارد. در سال‌های ۱۹۶۷ تا ۱۹۸۰، فقط ۵۱ درصد بیماران از بالا رفتن فشار خون خود آگاه بودند، در حالی که طی سال‌های ۲۰۰۰-۱۹۹۹، میزان آگاهی اشخاص از بیماریشان به ۷۰ درصد رسیده است. از سوی دیگر، فقط ۳۴ درصد بیماران مبتلا به هیپرتانسیون توانایی کنترل فشار خون (فشار سیستولی کمتر از ۱۴۰ میلی‌متر جیوه و فشار دیاستولی کمتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه) خود را داشته‌اند.

دارو درمانی هیپرتانسیون، اصول مصرف داروها به تنهایی یا ترکیب چند دارو به صورت هم زمان و ... از آن چنان وسعت و گستردگی برخوردار هستند که لاجرم در یک مقاله نمی‌گنجد. از این رو، بخشی از مطالب در این مقاله بیان گردیدند و تلاش می‌شود تا قسمت‌های دیگر در آینده‌ای نزدیک خدمتتان ارائه گردد.



هیپرتانسیون یکی از شایع‌ترین موارد مزمن پزشکی و همچنین یکی از مهم‌ترین عوامل خطر مرگ و میر قلبی ناشی از بیماری شریان کرونری (بیماری ایسکمی قلبی، انفارکتوس میوکارد و مرگ ناگهانی)، اشکال دیگر بیماری قلبی (نارسایی



با فشار خون طبیعی ملاحظه می‌شود. به لحاظ بالینی، افزایش فشار سیستولی در افراد با سن بیشتر از ۵۰ سال نسبت به بالا رفتن فشار دیاستولی، پیش‌بینی‌کننده قابل اطمینان‌تری برای بیماری‌های قلبی - عروقی می‌باشد. بنابراین، اولین هدف جهت مداخله، تغییر فشار خون سیستولی است.

هدف درمان برای اغلب بیماران مبتلا به هیپرتانسیون، رساندن فشار خون به کمتر از ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه می‌باشد. با این حال، برای بیماران مبتلا به دیابت یا بیماران مزمن کلیوی باید میزان فشار خون را به کمتر از ۱۳۰/۸۰ (میزان فیلتراسیون گلومرولی کمتر از ۶۰ میلی‌متر در دقیقه) یا حتی پایین‌تر از این مقدار رساند، زیرا این بیماران در معرض خطر آسیب عضوی قرار دارند. هدف نهایی درمان نیز کاهش بیماری‌های همراه و میزان مرگ می‌باشد.

افراد مبتلا به هیپرتانسیون روپوش سفید (White - Coat Hypertension)، بیماری هستند که بدون بیماری عضوی مشخص، همیشه در محیط مطب، کلینیک و بیمارستان دچار افزایش فشار خون می‌شوند و این افزایش به صورت معنی‌داری بیش از میزانی است که خارج از این محیطها (منزل) به دست می‌آید.

بنابراین، ارزیابی فشار خون در منزل یا به صورت ۲۴ ساعته و سرپایی برای تشخیص هیپرتانسیون روپوش سفید از هیپرتانسیون واقعی ضروری است. حملات فشار خون هنگامی به وجود می‌آیند

در سیستول، بطن چپ منقبض شده، خون به عروق فرستاده می‌شود که این امر باعث افزایش سریع فشار خون می‌گردد که به آن فشار خون سیستولی (SBP) می‌گویند. در دیاستول، بطن چپ استراحت می‌کند، فشار خون به حداقل میزان خود می‌رسد که به آن فشار خون دیاستولی (DBP) اطلاق می‌شود و خون از سیستم وریدی به قلب باز می‌گردد. میانگین فشار شریانی (MAP) نیز برای نمایش فشار خون به کار می‌رود و بیانگر فشار سیستولی و دیاستولی است و به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$MAP = (SBP - DBP) / 3 + DBP$$

طبقه‌بندی هیپرتانسیون بر اساس میزان فشار خون سیستولی و دیاستولی صورت می‌پذیرد (جدول ۱ و ۲).

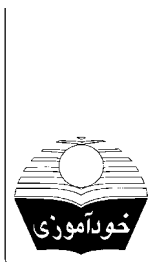
ارتباط مستقیم بین میزان فشار خون و خطر بیماری قلبی - عروقی با استفاده از داده‌های اپیدمیولوژیک به اثبات رسیده است. چنانچه فشار خون مینا ۱۱۵/۷۵ میلی‌متر جیوه در نظر گرفته شود، افزایش هر ۲۰ میلی‌متر جیوه در فشار سیستولی یا هر ۱۰ میلی‌متر جیوه در فشار دیاستولی باعث دو برابر شدن احتمال وقوع بیماری‌های قلبی - عروقی می‌گردد. در افرادی که در مرحله قبل از هیپرتانسیون قرار دارند (فشار سیستولی ۱۳۹ - ۱۲۰ میلی‌متر جیوه و فشار دیاستولی ۸۹ - ۸۰ میلی‌متر جیوه)، افزایش معنی‌داری در خطر مشکلات قلبی - عروقی نسبت به افراد



جدول ۱ - طبقه‌بندی و درمان هیپرتانسیون در افراد بزرگسال

درمان دارویی ابتدایی		اصلاح سبک زندگی	فشار دیاستولی (میلی متر جیوه)	فشار سیستولی (میلی متر جیوه)	طبقه‌بندی
با بیماری هم زمان	بدون بیماری همزمان				
-	-	-	کمتر از ۸۰	کمتر از ۱۲۰	طبیعی
دارو برای بیماری هم‌زمان (درمان بر اساس بالاترین میزان فشار خون صورت می‌پذیرد).	-	بله	۸۰ - ۸۹	۱۲۰ - ۱۳۹	مرحله قبل از هیپرتانسیون
دارو برای بیماری‌های هم‌زمان؛ دیگر داروهای ضدهیپرتانسیون (مدرها، مهارکنندگان ACE، مسددهای گیرنده آنژیوتانسین، مسددهای بتا، مسددهای کانال کلسیم) در صورت ضرورت	مدرهای تiazیدی برای اغلب بیماران، مهارکنندگان ACE، مسددهای گیرنده آنژیوتانسین، مسددهای بتا، مسددهای کانال کلسیم یا ترکیبی از داروهای مذکور	بله	۹۰ - ۹۹	۱۴۰ - ۱۵۹	هیپرتانسیون (مرحله اول)
دارو برای بیماری‌های هم‌زمان؛ دیگر داروهای ضدهیپرتانسیون (مدرها، مهارکنندگان ACE، مسددهای گیرنده آنژیوتانسین، مسددهای بتا، مسددهای کانال کلسیم) در صورت ضرورت	ترکیب دو دارو برای اغلب بیماران (معمولاً یک مدر تiazیدی و مهارکنندگان ACE یا مسددهای گیرنده آنژیوتانسین یا مسددهای بتا یا مسددهای کانال کلسیم)	بله	بیشتر یا مساوی ۱۰۰	بیشتر یا مساوی ۱۶۰	هیپرتانسیون (مرحله دوم)





خون کلیوی و سیستمیک)، عملکرد و جریان خون کلیوی (تاثیرگذارنده بر تعادل الکترولیت و مایعات) و اندوتلیوم عروقی (تنظیم کننده آزاد سازی نیتریک اکساید، برادی کینین، پروستاگلندین و اندوتلین) می‌باشند. فشارخون به‌طور طبیعی توسط مکانیسم‌های جبرانی که به تغییرات تقاضای قلبی پاسخ می‌دهند، تنظیم می‌شود. افزایش برون ده قلبی (CO) به‌طور طبیعی منجر به کاهش جبرانی مقاومت محیطی تام (TPR) می‌گردد و به‌صورت مشابه، افزایش در TPR منجر به کاهش CO می‌شود. این وقایع برای نگهداری میزان MAP انجام می‌گیرد که به‌صورت ذیل بیان می‌گردد:

$$MAP = CO \times TPR$$

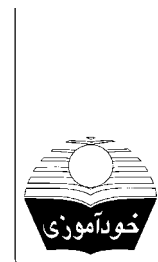
تغییرات مضر در فشار خون هنگامی روی می‌دهد که مکانیسم‌های جبرانی به درستی عمل نمی‌کنند. در هیپرتانسیون، افزایش ابتدایی حجم مایع منجر به بالا رفتن CO و فشار شریانی می‌گردد. در نهایت، هیپرتانسیون به مدت طولانی باعث افزایش TPR می‌شود به گونه‌ای که CO به میزان طبیعی باز می‌گردد.

کلیه در تنظیم فشار خون شریانی، به ویژه از طریق رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون، نقش مهمی بازی می‌کند. کاهش فشار خون و جریان خون کلیوی، تقلیل حجم یا کم شدن غلظت سدیمی و فعال گردیدن سیستم عصبی سمپاتیک می‌تواند افزایش ترشح آنزیم رنین از سلول‌های دستگاه ژوکستاگلوومرولی در کلیه را نشانه‌گیری

که میزان فشار خون به بیش از ۱۸۰/۱۱۰ میلی‌متر جیوه برسد. بیماران دچار حملات فشار خون به موارد فوریتی (با آسیب حاد یا مزمن end-organ) یا اضطراری (بدون آسیب حاد یا مزمن end-organ) طبقه‌بندی می‌گردند. موارد فوریتی برای کاهش فشار خون باید در بیمارستان بستری شوند و برای آنان داروهای تزریقی به کار رود. در موارد اضطراری نیاز به بستری شدن وجود ندارد و باید فشار خون به آهستگی و طی ۲۴ ساعت کاهش یابد. با این حال، هنوز میزان تقلیل بهینه فشارخون در موارد فوریتی و اضطراری مشخص نیست. مثال‌های آسیب‌های حاد end-organ شامل آنسفالوپاتی، انفارکتوس میوکارد، آنژین صدری، ادم ریوی، اکلامپسی، پارگی عروق مغز، ضربه به سر، خون‌ریزی شریانی تهدیدکننده زندگی، رتینوپاتی شدید و نارسایی حاد کلیوی می‌باشند.

اغلب بیماران مبتلا به هیپرتانسیون دارای افزایش فشارخون اساسی (اولیه)، بدون علت مشخص، هستند. ۵ تا ۱۰ درصد بیماران، به افزایش فشار خون ثانویه مبتلا می‌باشند که یک علت مشخص برای آن وجود دارد و این دلایل قابل اصلاح هستند.

عوامل نورونی و خلطی بر روی فشار خون تاثیر می‌گذارند. این عوامل شامل سیستم عصب آدرنژیک (گیرنده‌های آلفا و بتا)، سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون (تنظیم کننده جریان



سیستم عصب آدرنرژیک تنظیم کننده فشار خون شریانی است که باعث انقباض و شل شدگی عضلات صاف می‌گردد. تحریک گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک در سیستم اعصاب مرکزی منجر به کاهش جریان سمپاتیک و در نتیجه فشار خون می‌شود. تحریک گیرنده‌های α_1 پس سیناپسی با یک سیستم پس خور منفی تنظیم می‌گردد. هنگامی که نوراپی نفرین آزاد و به شکاف سیناپسی وارد می‌شود و گیرنده‌های α_2 پیش سیناپسی را تحریک می‌کند، آزادسازی بیشتر نوراپی نفرین مهار می‌گردد. این پس خور منفی منجر به تعادلی بین انقباض و اتساع عروقی می‌شود. تحریک گیرنده‌های β_1 پس سیناپسی که در میوکارد قرار دارند باعث افزایش ضربان قلب و میزان انقباض آن می‌گردد، در حالی که تحریک گیرنده‌های β_2 پس سیناپسی در آرتریول‌ها و ونول‌ها منجر به اتساع عروق می‌شود.

کارآزمایی‌های بالینی و شواهد اپیدمیولوژیک ارتباط مستقیم بین سدیم و فشار خون را تایید می‌کنند. در افرادی که میزان مصرف روزانه نمک آن‌ها بالا می‌باشد، میزان شیوع هیپرتانسیون بیشتر می‌باشد. مکانیسم ایجاد هیپرتانسیون در افرادی که میزان مصرف سدیم آن‌ها زیاد است، شامل هورمون ناتیوریتیک است. این هورمون از لحاظ عملکرد و ساختمان شیمیایی با پپتید ناتیوریتیک مغزی و دهلیزی متفاوت می‌باشد. میزان هورمون ناتیوریتیک برای تسهیل دفع

کنند. رنین بر روی آنژیوتانسینوژن عمل می‌کند تا تشکیل آنژیوتانسین I را کاتالیز کند. آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) آنژیوتانسین I را به آنژیوتانسین II تبدیل می‌کند. آنژیوتانسین II یک منقبض کننده قوی عروقی است که بر روی عضلات صاف آرتریولی عمل می‌کند و باعث تحریک تولید آلدوسترون توسط غدد فوق کلیوی نیز می‌شود. آلدسترون باعث احتباس آب و سدیم و دفع پتاسیم می‌گردد. چند عامل، به ویژه آن‌هایی که پرفورژون کلیوی را تغییر می‌دهند، آزاد سازی رنین را تحت تاثیر قرار می‌دهند. در نهایت، افزایش فشارخون منجر به سرکوب آزادسازی رنین از طریق پس خور منفی می‌شود.

تقریباً ۲۰ درصد بیماران مبتلا به هیپرتانسیون اساسی دارای فعالیت رنین پلاسمایی (PRA) کمتر از حد طبیعی هستند، در حالی که در حدود ۱۵ درصد غلظت PRA بیش از حد طبیعی دارند. در افراد دارای میزان طبیعی تا زیاد PRA، حجم پلاسمایی کاهش یافته و فعالیت آدرنرژیک افزایش پیدا می‌کند. این افراد باید به دارو که سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون را نشانه گیری می‌کنند (مهارکنندگان ACE یا مسددهای بتا آدرنرژیک)، حساس تر باشند.

بیماران دارای فعالیت کم PRA، حجم مایع زیاد دارند و ممکن است به درمان با مدرها پاسخ دهند. با این حال، اندازه گیری PRA مسایل ساز است و به عنوان یک روش برای انتخاب دارو توصیه نمی‌شود.

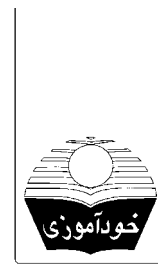


جدول ۲ - انتخاب دارو برای بیماری‌های هم‌زمان

گروه دارویی / بیماری	مدرها	مسددهای بتا	مهارکنندگان ACE	مسددهای گیرنده آنژیوتانسین	مسددهای کانال کلسیمی	آنتاگونیست‌های آلدوسترون
نارسایی قلبی	√	√	√	√		√
پس از انفارکتوس میوکارد		√	√			
بیماری کرونری با خطر زیاد	√	√	√			
دیابت	√	√	√	√	√	
بیماری مزمن کلیوی				√	√	
پیش‌گیری از عود پارگی عروق مغزی	√		√			

افزایش غلظت کلسیم داخل سلول می‌تواند باعث افزایش مقاومت عروقی محیطی و در نتیجه، افزایش فشار خون گردد. کاهش پتاسیم همراه با افزایش مقاومت عروق محیطی می‌باشد. به نظر می‌رسد هیپوکالمی ناشی از مدرها می‌تواند با برخی از اثرات کاهنده فشار خون مدرها مخالفت کند، اما این امر به خوبی مطالعه نشده است. با این حال، بسیار مهم است که غلظت پتاسیم در محدوده طبیعی نگهداری شود، زیرا هیپوکالمی خطر عوارض قلبی - عروقی مانند مرگ ناگهانی را افزایش می‌دهد. مقاومت به انسولین و افزایش میزان انسولین

سدیم و آب در پاسخ به افزایش احتباس سدیم کلیوی و حجم مایع خارج سلولی بالا می‌رود. هورمون ناتریورتیک ممکن است باعث افزایش در سدیم و کلسیم داخل سلولی و در نتیجه، افزایش تون (Tone) عروقی و هیپرتانسیون شود. با این حال، فرضیه مذکور به‌طور مشخص به اثبات نرسیده است. شواهد اپیدمیولوژیک و کارآزمایی‌های بالینی رابطه معکوسی بین کلسیم و فشارخون را نشان می‌دهد. مکانیسم در نظر گرفته شده برای این رابطه شامل تغییر در تعادل بین کلسیم داخل و خارج سلولی می‌باشد.



افزایش فشار خون با شدت کمتر (فشار دیاستولی ۱۰۹ - ۹۰ میلی‌متر جیوه) بررسی کردند، نشان دهنده کاهش خطر پارگی عروق مغز (Stroke)، بیماری ایسکمی قلبی، نارسایی قلبی، جلوگیری از پیشرفت هیپرتانسیون به نوع شدیدتر و مرگ بودند. مطالعات طولانی مدت کنترل شده با دارونما در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون ضروری نیست و غیراخلاقی می‌باشد، زیرا درمان دارای منافع متعددی است. در گذشته چنین بیان می‌شد که نتایج حاصل از چند مطالعه کنترل شده با دارونما در جوانان نباید برای بیماران مسن‌تر مبتلا به هیپرتانسیون به کار رود، زیرا افراد مسن بیشتر در معرض خطر اثرات جانبی داروها قرار دارند تا منافع کاهنده فشار خون داروها. در نتیجه، چند مطالعه خاص افراد مسن (سن ۶۰ تا ۷۴ سال) با فشار دیاستولی بالا انجام گرفت که یافته‌های حاصل از آن‌ها بیانگر اثر داروهای ضدهیپرتانسیون در کاهش معنی‌دار پارگی عروق مغز، بیماری شریان کرونری، نارسایی قلب و بیماری قلبی - عروقی بودند.

■ داروهای مورد استفاده در درمان هیپرتانسیون

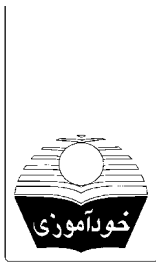
□ مدرها

مدرها به‌طور گسترده در کارآزمایی‌های بالینی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. این داروها در ابتدا، باعث ناتریورزیس و کاهش حجم پلاسمایی می‌شوند. پس از مصرف طولانی مدت برخی از این داروها،

خون (هیپرانسولینمی) با هیپرتانسیون همراه هستند. کاپلان (Kaplan) بیان می‌کند که مقاومت به انسولین مسؤؤل وجود هم‌زمان دیابت، دیس‌لیپیدمی، هیپرتانسیون و چاقی شکمی می‌باشد که به آن سندروم متابولیک نیز می‌گویند.

اپی‌تلیوم عروقی یک سیستم دینامیک می‌باشد که در آن تون عروقی توسط چند ماده تنظیم می‌گردد. آنژیوتانسین II باعث انقباض اپی‌تلیوم عروقی می‌شود. اکسیدنیتریک (NO) در اندوتلیوم تولید می‌گردد و یک شل‌کننده عروقی شیمیایی قوی می‌باشد که باعث شلی اپی‌تلیوم عروقی می‌شود. سیستم NO یک تنظیم‌کننده مهم فشار خون شریانی است. کاهش تعداد نفرون‌ها با افزایش شیوع هیپرتانسیون اساسی در افراد سفید پوست همراه است.

چند مطالعه کنترل شده با دارونما به روشنی مشخص کردند که درمان هیپرتانسیون میزان مرگ و میر را کاهش می‌دهد. اولین کارآزمایی بزرگ، مطالعه‌ای بود که در مردان با فشار دیاستولی بین ۱۱۵ تا ۱۲۹ میلی‌متر جیوه صورت پذیرفت. این مطالعه قبل از موعود قطع گردید، زیرا فواید درمان به قدری فاحش بود که استفاده از دارونما غیراخلاقی به نظر می‌رسید. درمان با داروهای ضدهیپرتانسیون به‌طور معنی‌داری خون‌ریزی مغزی، انفارکتوس میوکارد، نارسایی قلب، رتینوپاتی و بیماری کلیوی را کاهش داد. مطالعات دیگر که داروهای ضدهیپرتانسیون را در بیماران مبتلا به



□ مدرهای لوپ

مدرهای لوپ باعث افزایش بیشتر ترشح ادرار، کاهش کمتر PVR و اتساع کمتر عروق نسبت به مدرهای تیازیدی می‌شوند. هیدروکلروتیازید در اغلب بیماران در کاهش فشار خون موثرتر از مدرهای لوپ می‌باشد. فوروزماید (furosemide)، مدر لویی که بیشترین مصرف را دارد، طول اثر کوتاهی دارد و بنابراین، باید در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون دو یا سه بار در روز مصرف گردد. مدرهای لوپ داروهای انتخابی برای بیماران مبتلا به هیپرتانسیون با نارسایی کلیه یا بیماری مزمن کلیوی (میزان فیلتراسیون گلومرولی کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه به ازای هر ۱/۷۳ مترمربع از سطح بدن یا کراتینین سرمی ۲/۵ تا ۳ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) می‌باشد.

□ مدرهای نگهدارنده پتاسیم

مدرهای نگهدارنده پتاسیم (به ویژه آمیلوراید و تریامترن) برای بیماران به کار می‌رود که با مصرف مدرهای دیگر دچار هیپوکالمی می‌شوند. با مصرف دوز کم مدرهای تیازیدی در کمتر از ۲۵ درصد بیماران هیپوکالمی مشاهده می‌گردد که اغلب شدید نیست. مصرف این مدرها به تنهایی، در مقایسه با تیازیدها، اثر ضدهیپرتانسیون متوسطی دارد.

■ مسددهای گیرنده آلدوسترن

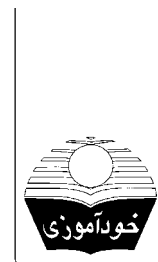
اسپیرونولاکتون (Spironolactone) و اپلرنون (Eplerenone) به عنوان مسددهای گیرنده

به خصوص مدرهای تیازیدی، افزایش ترشح ادرار (Diuresis) معمولاً تقلیل می‌یابد.

با این حال، اثرات طولانی مدت پایین‌آورنده فشار خون به خاطر کاهش مداوم مقاومت عروق محیطی (PVR) حاصل می‌شود. شواهد قاطع حاصل از کارآزمایی‌های بالینی گسترده بیانگر آن هستند که درمان با مدرها میزان مرگ و میر را کاهش می‌دهد. به‌طور کلی، مدرها خوب تحمل می‌شوند و اغلب یک بار در روز مصرف می‌گردند. این داروها، به ویژه در افراد مسن، موثر می‌باشند. تغییرات بیوشیمیایی وابسته به دوز (هیپوکالمی، هیپراوریسمی، هیپرگلیسمی، هیپرکلسترولمی) با مدرها روی می‌دهند و به هنگامی که دوز بالای داروهای قدیمی‌تر مصرف می‌شود، این اثرات بیوشیمیایی دیگر در گلوکز و کلسترول به میزان حداقل و اغلب گذرا هستند.

□ تیازیدها

برخی از این داروها عبارتند از: کلرتالیدون (Chlorthalidone)، هیدروکلروتیازید (Hydrochlorothiazide)، ایندپامید (Indapamide) و متولازون (Metolazone). دوز ابتدایی هیدروکلروتیازید یا کلرتالیدون، ۱۲/۵ یا ۲۵ میلی‌گرم یک بار در روز می‌باشد. دوز نگهدارنده ۲۵ میلی‌گرم یک بار در روز، فشار سیستولی را ۱۵ تا ۲۰ میلی‌متر جیوه و فشار دیاستولی را ۸ تا ۱۵ میلی‌متر جیوه کاهش می‌دهد، در حالی که میزان بروز عوارض جانبی اندک است.



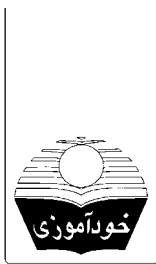
قلبی - عروقی می‌گذارند و می‌توانند ضربان، برون‌ده و میزان انقباض قلب را کاهش دهند. این داروها آزادسازی مرکزی مواد آدرنرژیک و آزادسازی رنین از کلیه را تقلیل می‌دهند که تمام این اثرها در خواص هیپرتانسیون آن‌ها دخالت دارند. اثرات بیوشیمیایی جانبی مسددهای بتا شامل تغییر لیپیدها و افزایش غلظت گلوکز می‌باشد. با این حال، مانند مدرها، این تغییرات معمولاً گذرا هستند و اثر بالینی ندارند یا دارای حداقل اثر بالینی می‌باشند.

مسددهای بتا میزان مرگ میر را در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی، پس از انفارکتوس میوکارد، بیماران کرونری با خطر بالا و دیابت کاهش می‌دهد. تک درمانی با مسددهای بتا می‌تواند فشار خون را در ۳۵ تا ۷۰ درصد بیماران کنترل کند. میزان کاهش فشار خون در افراد مسن و آفریقایی - آمریکایی کمتر از افراد جوان و سفیدپوست می‌باشد. با این حال، سن و نژاد نباید مانع مصرف مسددها بتا در بیمارانی که نیاز به مصرف دارو دارند، شود. زیرا، هنوز ۶۰ درصد افراد آفریقایی - آمریکایی به درمان با این داروها پاسخ می‌دهند و فشار خون آن‌ها کنترل می‌گردد. مسددهای بتا، قبل از معرفی مهارکنندگان آنزیم مبدل آنژیوتانسین و مسددهای کانال کلسیم، بیشترین میزان مصرف جهانی را داشتند. مسددهای بتا با تغییرات متابولیک نامطلوب و عوارض جانبی مزاحم همراه هستند که مصرف جهانی آن‌ها را محدود می‌کند. با این حال،

آلدوسترون در نظر گرفته می‌شوند. مشابه مدرهای نگهدارنده پتاسیم، این داروها پتاسیم را افزایش می‌دهند و باعث هیپرکالمی می‌گردند. به هنگام کاربرد مسددهای گیرنده آلدوسترون در هیپرتانسیون، افزایش پتاسیم در اغلب بیماران اندک است. با این حال، این خطر در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی افزایش می‌یابد، زیرا در آنان پتاسیم تجمع پیدا می‌کند. اپلرون در انسداد گیرنده آلدوسترون اختصاصی‌تر عمل می‌کند و در مقایسه با اسپرونولاکتون، ژینکوماستی کمتر دیده می‌شود. میزان بروز هیپرکالمی در مصرف‌کنندگان اپلرون بیشتر است، بنابراین در گروه‌های پرخطر برای هیپرکالمی، منع مصرف دارد، این گروه‌ها عبارتند از: اشخاص مبتلا به دیابت نوع II با میکروآلبومینوری، افرادی با کلیترانس کراتینین کمتر از ۵۰ میلی‌لیتر در دقیقه یا افزایش کراتینین سرمی (زنان بیش از ۱/۸ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و مردان بیش از ۲ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر). این داروها در هیپرتانسیون به کار می‌روند اما مصرف آن‌ها بیشتر برای نارسایی قلبی می‌باشد. اسپرونولاکتون برای شکل شدید نارسایی قلبی که قلب قدرت جبران ندارد، به کار می‌رود در حالی که اپلرون میزان مرگ را در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی و اختلال عملکرد LV پس از انفارکتوس میوکارد کاهش می‌دهد.

■ مسددهای بتا

مسددهای بتا اثرات مستقیم متعددی بر سیستم



می‌کنند. مسددهای بتا با ISA (آسه بوتولول، کارتولول، پنبوتولول، پیندولول) در حالی که به گیرنده β متصل هستند، به طور ناقص این گیرنده‌ها را تحریک می‌کنند، که میزان آن کمتر از آگونیست‌های خالص می‌باشد. به هنگام مصرف این داروها در بیماران مبتلا به ضربان قلب پایین در حال استراحت، مسددها بتا با ISA می‌توانند ضربان قلب را افزایش دهند و به طور معکوس، این داروها می‌توانند ضربان قلب را در بیمارانی که تاکی کاردی در حال استراحت یا ناشی از ورزش دارند، کاهش دهند، زیرا خواص انسدادی بتا غالب است.

مسددهای بتا با ISA نسبت به مسددهای بتای غیر انتخابی کمتر باعث برادی کاردی، برونکواسپاسم، کاهش برون ده قلبی، اسپاسم عروق محیطی و افزایش چربی‌های پلاسمایی می‌شوند.

با این وصف، این داروها هنوز ممکن است آسم را بدتر کنند یا نارسایی قلبی یا آنژین را در بیماران مبتلا به CAD تشدید نمایند. احتمالاً تنها نقش مسددهای بتا با ISA در بیمارانی است که نیاز به مسدود بتا دارند اما با مصرف داروهای غیر ISA، برادی کاردی شدیدی تجربه می‌کنند.

مسددهای بتای لیپوفیلیک (پروپرانول)، حجم توزیع گسترده‌ای دارند و نسبت به مسددهای لیپوفیلیک، متابولیسم کبدی عبور اول گسترده‌تری دارند. مسددهای بتا کاملاً هیدروفیلیک (آتنولول) به‌طور عمده توسط کلیه دفع می‌شوند و ممکن است

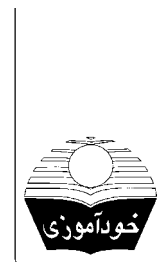
واکنش‌های نامطلوب (اختلال عملکرد جنسی، خستگی و ...) کمتر از میزانی است که در مورد آن فکر می‌شود. واکنش‌های نامطلوب وابسته به دوز هستند و با دوزهای کم تا متوسط به حداقل می‌رسند.

مسددهای بتای زیادی در دسترس هستند که اختلاف بالینی آن‌ها مربوط به خاصیت انتخابی قلبی، فعالیت سمپاتومیمتیک ذاتی (ISA)، حلالیت چربی نسبی و فایده آن‌ها در نارسایی قلبی سیستمی می‌باشد. این اختلاف‌ها به هنگام انتخاب یک دارو می‌توانند مفید باشند.

گیرنده‌های آدرنرژیک β_1 به‌طور عمده در قلب و گیرنده‌های آدرنرژیک β_2 در ریه، کلیه و اندوتلیوم آرتریولی محیطی قرار دارند. گیرنده‌های β_1 با تمایل کم در ریه و گیرنده‌های β_2 با تمایل کم در قلب وجود دارند. برخی مسددهای β دارای خاصیت انتخابی قلبی نسبی با خاصیت آنتاگونیستی بیشتر بر روی گیرنده‌های β_1 قلبی و فعالیت کمتر بر روی گیرنده‌های β_2 در ریه و بافت برونشی می‌باشند.

انتخابی بودن مطلق نیست، زیرا وابسته به دوز است. انسداد β_2 از مسددهای بتای غیر انتخابی می‌تواند منجر به انقباض عروق محیطی ناشی از گیرنده α گردد. این امر ممکن است باعث بدتر شدن پدیده رینود، بیماری شریانی محیطی یا هیپرتانسیون ایجاد شده توسط تورم‌های تولیدکننده کاتکول آمین (فتوکروموسیتوما) گردد.

مسددهای بتای خالص گیرنده بتا را اشغال



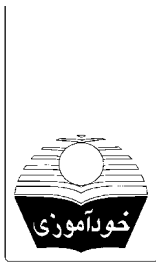
آنژیوتانسین II وجود دارد، مهارکنندگان آنزیم مبدل آنژیوتانسین به طور کامل تولید آنژیوتانسین II را مهار نمی‌کند. این داروها معمولاً باعث اثرات متابولیک نمی‌شوند. با این حال، احتمال هیپرکالمی وجود دارد و ارزیابی غلظت پتاسیم باید انجام گیرد. بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی یا کاهش حجم ممکن است بیشتر مستعد هیپرکالمی یا پیشرفت بیشتر اختلال عملکرد کلیوی باشند. از آنجایی که مهارکنندگان ACE برادی کینین را تخریب و غیرفعال می‌کنند، برادی کینین در برخی از بیماران تجمع پیدا می‌کند. این امر ممکن است منجر به اتساع عروق توسط آزاد سازی نیتروس اکساید شود، برادی کینین می‌تواند باعث سرفه خشک در برخی بیماران نیز گردد. سرفه یک عارضه جانبی شایع اما بی‌ضرر درمان با مهارکنندگان ACE می‌باشد.

مهارکنندگان ACE با اتساع شریان‌های محیطی بدون تغییرات معنی‌دار در برون ده قلبی، ضربان قلب یا میزان فیلتراسیون گلومرولی، باعث کاهش فشار خون می‌شود. فعالیت اصلی این داروها از طریق مهار سیستم رنین - آنژیوتانسین (اتساع عروق از طریق تجمع برادی کینین و پروستاگلاندین‌ها، اثرات مستقیم موضعی بر روی آرتریول‌های عروق کلیوی و سیستمیک) نیز گزارش شده‌اند. مهارکنندگان ACE با بهبود عملکرد اندوتلیالی، تحریک سیر قهقرایی LVH و

در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی متوسط تا شدید نیاز به مقدار مصرف کمتری باشد. داروهای کاملاً لیوفیلیک نسبت به مسددهای بتای هیدروفیلیک، می‌توانند به‌طور گسترده‌تر و به آسانی وارد CNS شوند و ممکن است که داروهای لیوفیلیک همراه با افزایش عوارض جانبی مثل خواب‌آلودگی، اغتشاش ذهنی، کابوس شبانه یا افسردگی باشند. با این حال، مطالعات مقایسه‌ای اختلاف معنی‌داری بین دوزهای کم تا متوسط مسددهای بتای لیوفیلیک و هیدروفیلیک نشان نمی‌دهند. توجه به حلالیت چربی به هنگام انتخاب مسدد بتا برای بیماران مبتلا به نقص کلیوی و کبدی از لحاظ بالینی اهمیت دارد. داروهای با حلالیت چربی بالا توسط کبد دفع می‌شوند، در حالی که داروهای با حلالیت چربی کم توسط کلیه دفع می‌گردند. برعکس، یک داروی با حلالیت چربی بالا به خاطر نفوذ بهتر به CNS برای پیشگیری از میگرن مناسب‌تر است.

■ مهارکنندگان آنزیم مبدل آنژیوتانسین

مهارکنندگان آنزیم مبدل آنژیوتانسین به صورت مستقیم آنزیم مبدل آنژیوتانسین را مهار می‌کنند و بنابراین مانع تبدیل آنژیوتانسین I به II می‌شوند. این عمل، انقباض عروقی میانجی شده توسط آنژیوتانسین II و ترشح آلدوسترون را کاهش می‌دهد و در نهایت، باعث تقلیل فشار خون می‌گردد. از آنجایی که مسیرهای دیگری برای تشکیل



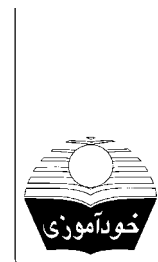
با عدم کفایت کلیوی، بالا ببرند. مهارکنندگان ACE می‌توانند باعث ایجاد آسیب کلیوی حاد نیز شوند (به‌طور عمده در بخش کوچکی از بیماران مبتلا به تنگی شریان کلیوی دوطرفه). بنابراین، به هنگام درمان با مهارکنندگان ACE باید پتاسیم و کراتینین سرم ارزیابی شوند. یکی از اشتباه‌های شایع قطع مصرف مهارکنندگان ACE به هنگام افزایش متوسط کراتینین سرم می‌باشد. در این بیماران، مصرف مهارکنندگان ACE باید ادامه یابد، زیرا احتمال دارد که از اثرات حمایتی کلیوی سود ببرند.

بیش از ۹۰ درصد آنزیم‌های مبدل آنژیوتانسین در بافت و اعضا لوکالیزه می‌شوند. نفوذ بافتی مهارکنندگان ACE متغیر است. رامیپریل، کیناپریل و لیزینوپریل نفوذ زیادی دارند و کاپتوپریل نفوذ کمی دارد. رامیپریل، یک مهارکننده ACE با نفوذ بافتی زیاد، باعث کاهش عوارض قلبی - عروقی در بیماران با خطر بالا می‌شود که ممکن است به‌طور گسترده‌ای مستقل از میزان کاهش فشار خون باشد. به علاوه، بر اساس مطالعات بر عملکرد اندوتلیالی، مهارکنندگان ACE با میزان نفوذ زیاد بر نوع نفوذ کم ارجح هستند. علی‌رغم این نظریه، کاپتوپریل با میزان نفوذ کم باعث کاهش مرگ و میر در تعداد زیادی از بیماران مبتلا به CVD با خطر زیاد می‌شود. در بیماران مبتلا به نقصان حجم، هیپوناترومی یا نارسایی قلبی تشدید یافته ممکن است پاسخ اولین دوز مهارکنندگان ACE

توسعه عروق و بهبود حساسیت به انسولین باعث منافع قلبی - عروقی می‌گردند. اثرات بر روی جریان خون کلیوی و فیلتراسیون گلومرولی پیچیده هستند و به تعادل سدیم و احتمالاً در صورت وجود تنگی شریانی بستگی دارند.

برخی از مهارکنندگان ACE به‌طور عمده از طریق کلیه دفع می‌شوند (بنزاپریل، انالاپریل، لیزینوپریل، کیناپریل و رامی پریل) و دیگران (کاپتوپریل، فوزینوپریل، پریندوپریل، تراندوپریل) به‌صورت توأم از طریق کبد و کلیه دفع می‌شوند. موثکسی پریل تنها مهارکننده ACE می‌باشد که تقریباً به‌صورت کامل از طریق کبد دفع می‌گردد. این ویژگی ممکن است به هنگام انتخاب یک دارو در بیماران با عملکرد عضوی ناپایدار مهم باشد. اختلاف‌های دیگر مانند سرعت دفع آهسته‌تر، مدت عمل طولانی‌تر، شروع طولانی با پیش داروها، و جدا شدن آهسته‌تر از جایگاه اتصال می‌باشند اما این اختلاف‌ها از اهمیت بالینی زیادی برخوردار نیستند.

زمان رسیدن به شرایط فشارخون ثابت مشابه داروهای دیگر ضدهیپرتانسیون می‌باشد. پس از درمان ابتدایی، برای دست یابی به اثر کامل ضدهیپرتانسیون این داروها، باید چند هفته صبر کرد. بنابراین، ارزیابی پاسخ فشار خون، ۲ تا ۴ هفته پس از شروع مصرف یا تغییر دوز امکان پذیر است. مهارکنندگان ACE می‌توانند پتاسیم و در نتیجه، افزایش آلدوسترون سرم را، به ویژه در بیماران



میانجی‌گری می‌کنند. به‌طور کلی، مسددهای گیرنده آنژیوتانسین II به خوبی تحمل می‌شوند. این داروها برادی‌کینین را تحت تاثیر قرار نمی‌دهند و بنابراین، مانند مهارکنندگان ACE، باعث سرفه خشک نمی‌شوند. از آن جایی که آلدوسترون نمی‌تواند بر روی گیرنده خود قرار گیرد، ارزیابی پتاسیم برای اجتناب از هیپرکالمی ضروری است. بر خلاف مهارکنندگان ACE، مسددهای گیرنده آنژیوتانسین II به‌طور اختصاصی به گیرنده‌های آنژیوتانسین II در عضله صاف عروقی، غدد فوق کلیوی و دیگر بافت‌ها متصل می‌شوند. در نتیجه، آنژیوتانسین II به گیرنده‌های دسترسی پیدا نمی‌کند، از آزادسازی آلدوسترون و انقباض عروقی میانجی شده با آنژیوتانسین II جلوگیری به عمل می‌آید و فشار خون کاهش پیدا می‌کند. کم شدن جریان خون داخل گلوامرولی و فشار با اثرات آنژیوتانسین II در آرتریول و ابران کلیوی میانجی‌گری می‌گردد.

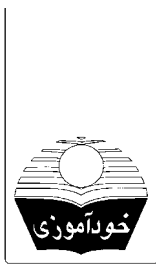
تحقیقات وسیعی برای اختلافاهای فارماکولوژیک بین گیرنده‌های آنژیوتانسین II نوع یک و دو صورت پذیرفته است. تحریک گیرنده نوع یک باعث انقباض عروقی، احتباس آب و نمک و شکل‌گیری مجدد عروقی می‌شود. اثرات مضر دیگر تحریک گیرنده نوع یک شامل هیپرتروفی عضله صاف و میوسیت، هیپرپلازی فیروپلاست، اثرات سیتوتوکسیک در میکارد، تغییر ضدتکثیری، تمایز سلولی و ترمیم بافتی می‌شود.

معنی‌دار باشد که به شکل هیپوتانسیون وضعیتی، سرگیجه یا احتمالاً سنکوب بروز می‌کند. افزایش فعالیت پیش از درمان سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون همراه با انسداد حاد این سیستم توسط مهارکنندگان ACE می‌تواند این اثر را توضیح دهد. بنابراین، این بیماران باید درمان با این داروها را با نصف دوز طبیعی آغاز کنند.

درمان هم‌زمان با مدرها ممکن است برخی بیماران را نسبت به هیپوتانسیون دوز اول حساس کند. هنگامی که مهارکنندگان ACE برای اولین بار تصویب شدند، راهنمای میزان مصرف آن‌ها توصیه می‌کرد که دوز ابتدایی با نصف دوز لازم آغاز شود و مقدار مصرف مدرها کاهش یابد یا مصرف مدر قبل از آغاز درمان با مهارکنندگان ACE قطع گردد که این امر به خاطر ترس از سقوط سریع فشار خون بود. این توصیه ضروری به نظر نمی‌رسد مگر این‌که بیمار از لحاظ همودینامیک ناپایدار باشد (نقصان حجم، هیپوناترمی یا نارسایی قبلی تشدید یافته).

■ مسددهای گیرنده آنژیوتانسین II

مسددهای گیرنده آنژیوتانسین II از جدیدترین داروهای ضدهیپرتانسیون می‌باشد. این داروها سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون را با مسدود کردن جایگاه گیرنده نوع اول آنژیوتانسین II تنظیم و بنابراین، با انسداد آنژیوتانسین II، آزادسازی آلدوسترون و انقباض عروقی را



هنگام مهارکنندگان ACE، و نه مسددهای گیرنده آنژیوتانسین II، افزایش می‌یابد، مهارکنندگان ACE فشارخون را بیش از مسددهای گیرنده آنژیوتانسین II کاهش می‌دهند.

مسددهای گوناگون گیرنده آنژیوتانسین II اختلاف‌های اندکی در توانایی شان برای آنتاگونیزه کردن گیرنده نوع یک دارند. اغلب این داروها به صورت یک بار در روز مصرف می‌شوند مگر این که مقادیر بالای کاندسارتان، اپروسارتان یا لوسارتان نیاز باشد که به شکل دو بار در روز مصرف می‌گردد. ممکن است مقدار مصرف این داروها را، مانند مهارکنندگان ACE، در افراد مسن و کسانی که مدر مصرف می‌کنند یا مبتلا به نقصان حجم می‌باشند، کاهش داد.

یک داروی ضد هیپرتانسیون بهینه مانند مسددهای گیرنده آنژیوتانسین II، گیرنده نوع یک و نه نوع دو را مسدود می‌کند. بنابراین، ممکن است که مسددهای گیرنده آنژیوتانسین II در کاهش عواقب وابسته به هیپرتانسیون بر مهارکنندگان ACE ارجح باشند، زیرا مهارکنندگان ACE در نهایت تحریک گیرنده‌های نوع یک دارو را با تقلیل تولید آنژیوتانسین II کاهش می‌دهند.

عامل دیگر که در اثر کاهش فشارخون بین مسددهای گیرنده آنژیوتانسین II و مهارکنندگان ACE مورد بحث واقع شده است، نقش برادی‌کینین، یک اتساع‌کننده عروقی قوی که به طور طبیعی توسط ACE متابولیزه می‌شود، می‌باشد. از آن جایی که غلظت برادی‌کینین سرم به

منابع

1. Chobanian AV. The report of the joint National committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *J Am Med Assoc.* 2003; 289: 2560 - 2562.
2. Vasan R. Impact of high normal blood. pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1241 - 1297.
3. Psaty BM. Health outcomes assoaiated with varions antihypertensive therapies used as first - line agents: a network meta analysis. *J Am Med Assoc.* 2003; 289: 2534 - 2539.
4. 2003 european society of hypertenjsion - european society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003; 21: 1011 - 1017.
5. Zilich AJ. Carter BL. Epleren : a novel selective aldosterone blocker. *Ann Pharmacother.* 2002; 36: 1567 - 1571.
6. Wing LM . Reid CM. A comparison of outcomes with Angiotensin converting evzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med.* 2003; 348: 583 - 592.
7. Boenner BM. Cooper ME. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in Patients with type 2 diabetes and Nephopathy. *N Engl J Med.* 2001; 345: 861 - 870.