



درمان فشارخون در بیماران دیابتی

ترجمه: زهرا جهانیان بشرویه، مریم اقبالی
کمیته تحقیقات دانشجویی دانشکده داروسازی مشهد

می‌یابد. هم‌چنین میزان مرگ و میر ناشی از بیماریهای قلبی - عروقی و سکتته به ترتیب دو و چهار برابر افزایش دارد. بیماران دیابتی احساس درد کرونری کمی دارند که منجر به افزایش مضاعف انفارکتوس‌های خفیف عضلات قلبی می‌شود. در ضمن فشارخون بالای کنترل نشده منجر به آسیب کرونری (هیپرتروفی، کاردیومیوپاتی) می‌شود. گزارش شده است که میکروآلبومینوری نشانه بیماری قلبی - عروقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ است.

پیشرفت نفروپاتی به‌طور واضح تحت تأثیر عواملی مانند فشارخون، قندخون بالا، نژاد، جنس، سابقه خانوادگی، استعمال دخانیات و طول مدت دیابت است. اگرچه این فاکتورها می‌تواند به عنوان علایم مشخصه بیماران در

فشار خون و دیابت بیماری‌هایی هستند که از لحاظ وضعیت بیماری به هم مربوط می‌شوند. ملاحظه شده است که شیوع فشارخون در بیماران مبتلا به دیابت بالاست. فشارخون اغلب مرتبط با سندرم مقاومت به انسولین است که در آن نقص در به کارگیری گلوکز، اختلالات چربی خون و چاقی وجود دارد.

ترکیب فشار خون و دیابت می‌تواند امید به زندگی بیماران را تا ۳۳ درصد کاهش دهد. در این حالت افزایش خطر مرگ در این افراد به علل ثانویه قلبی - عروقی می‌باشد. در بیماران دیابتی مبتلا به فشارخون در مقایسه با دیابتی‌هایی که دارای فشارخون نرمال می‌باشند، احتمال ابتلا به بیماری‌های کرونری قلب، سکتته، بیماری‌های کلیوی، عروق محیطی و آسیب شبکیه افزایش

خطر ابتلا به نفروپاتی استفاده شود، راه حل قطعی که پیشرفت نفروپاتی را مشخص نماید، وجود ندارد. با وجود درستی این مطلب، ذکر این که فشارخون نقش حساسی در توسعه و پیشرفت نفروپاتی بازی می‌کند، مهم است.

در بیماران دیابتی نوع دو فشار خون یک نشانه قلبی و حاکی از بیماری کلیوی ایجاد شده است. کمیته ملی پیوند به منظور پیشگیری، تشخیص و درمان فشار خون بالا، بیماران مبتلا به فشار خون در معرض خطر را به شش گروه طبقه بندی کرده است.

بیماران دیابتی صرف نظر از آسیب قلبی - عروقی یا آسیب به ارگان دیگر در بالاترین گروه طبقه بندی می‌شوند. به خاطر خطر زیاد ناشی از عوارض مربوط به بیماری‌های ترکیبی، توصیه می‌شود که بیماران دیابتی با فشار خون‌هایی که برای بیماران غیردیابتی، نرمال در نظر گرفته می‌شود، معالجه شوند. بنابراین حد فشار خون برای بیماران دیابتی بدون پروتئینوری $130/85\text{mmHg}$ و برای دیابتی‌های مبتلا به پروتئینوری $125/74\text{mmHg}$ است.

پاتوفیزیولوژی

فشار خون بالا می‌تواند به وسیله اختلالات متابولیکی مرتبط با دیابت بدتر شود. دلایل زیادی وجود دارد که چرا بیماران دیابتی بیشتر در معرض خطرات ناشی از افزایش فشار خون هستند. مقاومت زیاد سیستم عروقی، مقاومت عروق کلیوی، افزایش فعالیت رنین پلاسما و احتباس سدیم می‌تواند به‌طور ثانویه مربوط به افزایش توان سیستم سمپاتیک باشد که منجر به افزایش عوامل مولد فشار مانند آنژیوتانسین II و

کاتکول آمین‌ها می‌شود.

افزایش انسولین خون نیز با احتباس سدیم و مقاومت سیستم عروقی در ارتباط است. احتباس سدیم نتیجه اختلالات مربوط به هم انتقالی سدیم-گلوکز است. فشارخون بالا با تغییر غلظت سدیم نیز مشخص می‌شود. آنچه ناشناخته باقی می‌ماند، این است که آیا اختلالات قبل از افزایش فشارخون و دیابت اتفاق می‌افتد یا فشار خون نتیجه تغییر متابولیکی ناشی از دیابت است. از مطلب فوق این تئوری بر می‌آید که حساسیت به سدیم و مقاومت به انسولین عوامل مرتبط با هم هستند که منجر به افزایش فشار خون می‌شوند. پاسخ‌های غیرعادی به تحریک سیستم اتونوم نیز ممکن است تغییر روزانه فشارخون را کند نماید. افزایش فیلتراسیون و اختلالات همودینامیک که ناشی از فشارخون بالا است هم‌چنین می‌تواند به گسترش نفروپاتی کمک کند. فشار خون و دیابت هر دو می‌توانند باعث نفروپاتی شوند. هنگامی که نفروپاتی گسترش می‌یابد، توانایی کنترل فشار خون بالا مختل می‌شود. اگرچه افزایش فشار خون بعد از ظهور آلبومینوری اتفاق می‌افتد، ولی می‌تواند قبل از این عارضه نیز رخ دهد. گسترش نفروپاتی در پنج مرحله ایجاد می‌شود. مرحله اول مربوط به افزایش سرعت تصفیه گلومرولی (GFR) است. مرحله دوم، عموماً ۳ سال پس از بروز دیابت رخ می‌دهد و در ارتباط با افزایش آلبومین ادرار است که به‌عنوان میکروآلبومینوری شناخته می‌شود. هنگامی که سرعت دفع آلبومین بین $300 - 30$ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت است، میکروآلبومینوری مشخص می‌گردد. این نخستین نقص برای تشخیص نفروپاتی است.

مراحل ۳ و ۴ همراه ماکروآلبومینوری هستند (همچنین به عنوان پروتئینوری واضح شناخته می‌شود) که ۵ تا ۸ سال بعد از ظهور میکروآلبومینوری اتفاق می‌افتد. در ماکروآلبومینوری سرعت دفع آلبومین بیش از ۳۰۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت است. مداخله در این نقطه (مرحله ۳ و ۴) گسترش نفروپاتی را کند خواهد کرد. مرحله پنجم ۲۰ تا ۴۰ سال بعد از بروز دیابت رخ می‌دهد و مرتبط با کاهش پیوسته GFR و افزایش فشار خون است. ثابت شده است که پایین آوردن فشارخون سیستمیک سرعت کاهش عملکرد کلیوی را کند می‌نماید.

درمان

اهداف درمان بیماران دیابتی مبتلا به فشارخون باید شامل نکات زیر باشد:

۱- کاهش عوامل خطرزا برای سیستم قلبی عروقی که با هر بیماری در ارتباط است.

۲- کاهش شیوع یا پیشرفت میکروآلبومینوری یا نفروپاتی

۳- سازمان دادن مداخله گره‌های غیر فارماکولوژیکی به منظور هدایت یا توسعه روش‌های دیگر.

۴- استفاده از عوامل فارماکولوژیکی که اثر سودمندی هم روی دیابت و هم روی فشارخون داشته باشند (به طوری که با سایر بیماری‌های همراه تداخل نکند).

۵- بهبود کیفیت زندگی بیمار: برای تداوم این فکر، نسبت سود و خطر این راه حل باید کنترل شود. هر گروه دارویی ممکن است برای بیماران دیابتی هم اثر سودمند و هم اثر زیان‌آور داشته باشد.

استراتژی‌های غیرفارماکولوژیکی

اصلاحات در شیوه زندگی، اساس کنترل دیابت و فشارخون بالا است. کاهش وزن، ورزش، ترک سیگار و کاهش مصرف الکل می‌تواند اثر قابل ملاحظه‌ای بر کنترل فشارخون داشته باشد. برای دیابتی‌های با فشار خون بالا، کاهش مصرف سدیم به خاطر اثرات زیان‌آور آن بر دیابت و فشارخون مهم می‌باشد.

استراتژی‌های فارماکولوژیکی

انتخاب یک داروی ضد فشار خون بالا در بیماران دیابتی باید وابسته به اثری باشد که تجویز دارو روی هومئوستاز گلوکز، مقاومت به انسولین، تأثیرات کلیوی و منافع قلبی-عروقی دارد. کنترل فشارخون صرف نظر از این که چه گروه از داروها استفاده می‌شود، جزیی ضروری برای جلوگیری از تخریب کلیوی در یک بیمار فشارخونی مبتلا به میکروآلبومینوری است. درمان تهاجمی (درمان با دوز بالا) به خاطر خطر زیاد ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی، کلیوی، عروق مغزی و عوارض چشمی برای کنترل دیابت و فشارخون توصیه می‌شود. بیشتر دیابتی‌های مبتلا به فشار خون با یک دارو به فشار خون مورد نظر نخواهند رسید. آمارها نشان داده‌اند که بیش از ۸۰ درصد بیماران حداقل به دو داروی ضد فشارخون بالا نیاز دارند و حدود ۱/۳ به سه دارو نیاز خواهند داشت.

مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده

آنژیوتانسین (ACE)

Angiotensin - Converting Enzyme inhibitors

استفاده از مهارکننده‌های ACE در

دیابتی‌های با فشارخون بالا منجر به کاهش پیشرفت عملکرد غیرعادی کلیه شده است.

به نظر می‌رسد مهارکننده‌های ACE تأثیری نامطلوب بر هومئوستاز گلوکز نداشته باشند و در حقیقت ممکن است اثر مفیدی در به کارگیری گلوکز و حساسیت به انسولین داشته باشند.

مهارکننده‌های ACE سبب گشادگی عروق می‌گردند که می‌تواند منجر به بهبود انتقال گلوکز و انسولین به سلول شود. نشان داده شده است که مهارکننده‌های ACE پروتئینوری و پیشرفت نفروپاتی را در دیابتی‌های نوع ۱ و ۲ کاهش می‌دهند.

همچنین ثابت شده است که مهار ACE برای دیابتی‌های با فشارخون طبیعی که مبتلا به میکروآلبومینوری هستند، مفید است. بنابراین می‌توان دریافت که مهار ACE اثر سودمندتری فراتر از آنچه که تنها با کاهش فشارخون به دست می‌آید، روی عملکرد کلیه دارد. این ممکن است مربوط به تأثیر آنها بر اتساع شریان و ابران گلومرول‌ها باشد. این اتساع باعث کاهش فشار داخل گلومرولی می‌شود، در حالی که سرعت GFR ثابت است.

علاوه بر این فواید، مهارکننده‌های ACE اثر نامطلوب بر چربی‌های پلاسما نمی‌گذارند. مهارکننده‌های ACE با سرفه‌های مزمنی که ناشی از تجمع برادی کینین هستند، مرتبط دانسته شده‌اند. در ضمن مهارکننده‌های ACE اثر بالقوه‌ای در ایجاد هیپرکالمی دارند. از مصرف مهارکننده‌های ACE در بیماران مبتلا به تنگی شرایین کلیوی باید اجتناب شود که این افراد حدود ۸٪ بیماران دیابتی و مبتلایان به بیماری شریان کرونر را شامل می‌شوند.

یک هفته پس از شروع درمان کنترل مقدار پایه الکتروولت‌ها و عملکرد کلیه باید انجام شود.

مهارکننده‌های ACE در زنان باردار به خاطر اثراتی که در ایجاد جنین ناقص دارند، استفاده نمی‌شوند. به علت اثرات مفید، مهارکننده‌های ACE به عنوان داروی انتخابی برای بیماران دیابتی مبتلا به فشارخون یا دیابتی‌های با فشار خون نرمال مبتلا به میکروآلبومینوری مورد توجه قرار می‌گیرند.

مسدودکننده‌های کانال کلسیم

Calcium channel blockers (CCBs)

اثرات مربوط به (CCBs) در دیابتی‌هایی که جهت درمان فشارخون آن‌ها را مصرف می‌کنند، وابسته به نوع CCB است. به نظر می‌رسد دیلتیازم و وراپامیل (CCBs غیردی‌هیدروپیریدینی) اثر اندکی بر مقدار گلوکز و انسولین داشته باشند. در حالی که نیفدیپین (CCB دی‌هیدروپیریدینی) سبب کاهش حساسیت به انسولین و افزایش هموگلوبین گلیکوزیله می‌شود. اطلاعات مربوط به مصرف طولانی مدت CCBs دی‌هیدروپیریدینی طولی‌الاثر جدید مانند فلودیپین و آمیلودیپین کم است.

دیلتیازم همچنین باعث کاهش دفع پروتئین از ادرار می‌شود در حالی که نیفدیپین واقعاً می‌تواند به وسیله افزایش فشار خون گلومرولی، دفع پروتئین را زیاد کند. اختلاف داخلی گروهی ممکن است دلیل این باشد که نیفدیپین فقط شریان‌های آوران را متسع می‌کند. در حالی که وراپامیل و دیلتیازم هر دو شریان‌های آوران و

و ابران را گشاد می‌کنند. اتساع شریان‌های آوران و ابران باعث کاهش فشار گلوامرولی می‌شود. در مقایسه، گشادی شریان‌های آوران به تنهایی، ممکن است سبب افزایش فشار خون گلوامرولی و در نتیجه پروتئینوری شود. پروتئینوری مرتبط با نیفدیپین یک اثر جانبی دارو است اما سبب نفروپاتی نمی‌شود، هرچند که ادرار را کدر می‌کند، ولی معلوم نیست پروتئینوری یک عارضه جانبی دارو است یا شروع نفروپاتی که همراه با دیابت و فشارخون است.

CCBs غیردی‌هیدروپیریدینی ممکن است باعث بیوست شوند (به ویژه وراپامیل). CCBs می‌توانند سرعت ضربان قلب را کاهش دهند. بنابراین نباید در بیمارانی که اختلالات گره دهلیزی - بطنی دارند، استفاده شوند. در مراحل اولیه CCBs غیردی‌هیدروپیریدینی اثر بالقوه‌ای در ایجاد پروتئینوری دارند و از آنجایی که گشادکننده‌های قوی هستند، ادم محیطی نیز ممکن است یک اثر جانبی آن‌ها باشد. به خاطر این تأثیرات، دیلتیازم و وراپامیل راه حل بادوامی برای درمان فشارخون در بیمارانی دیابتی هستند. چون نیفدیپین ممکن است اثرات نامطلوبی بر بیمارانی دیابتی بگذارد، نباید به عنوان اولین عامل درمان برای این افراد استفاده شود.

داروهای مدر

کاهش حساسیت به انسولین، عدم تحمل گلوکز و افزایش انسولین پلاسما با دوز بالای دیورتیک تیازیدی ارتباط داده شده است. دوز بالا، شامل دوزهای بالاتر از ۲۵mg/day

هیدروکلروتیازید است. استفاده از این دوز بالا اثرات جانبی دارو را افزایش می‌دهد، ولی کنترل بیشتری بر فشار خون اعمال نمی‌کند. این فرضیه ارایه شده است که هیپوکالمی ایجاد شده به وسیله تیازیدها می‌تواند سبب کاهش ترشح انسولین از سلول‌های بتا و در نهایت هیپرگلیسمی شود. از آنجایی که اثرات مضر تیازیدها با دوز مرتبند، توصیه می‌شود که دوزهای بیشتر از ۲۵mg/day استفاده نشود. (ترجیحاً دوز ماکزیمم ۱۲/۵mg/day باشد).

همچنین تیازیدها در بیمارانی که کلیرانس کراتینین کمتر از ۲۰-۲۵ ml/min دارند، بی‌اثر هستند. دیورتیک‌های تیازیدی توانایی ایجاد حمله نقرسی دارند. از آنجا که این داروها مدر هستند، اختلالات الکترولیتی ممکن است اتفاق بیفتد. بیماران باید کنترل مقدار پایه الکترولیت‌ها و عملکرد کلیه را انجام داده باشند و این کنترل یک هفته پس از آغاز مصرف تیازید باید تکرار شود.

دیورتیک‌های تیازیدی ممکن است همراه مهارکننده‌های ACE استفاده شوند تا اثر سینرژیک داشته باشند. این ترکیب بهترین داروی استفاده شده در بیمار دیابتی است که فشارخونش توسط مهارکننده ACE به مقدار مورد نظر نرسیده است. آمریکایی‌های با نژاد آفریقایی، به ویژه، نسبت به افرادی که مشخصاً مقدار رنین پایینی دارند، بهتر به این ترکیب پاسخ می‌دهند. لوپ دیورتیک‌ها و دیورتیک‌های دفع‌کننده پتاسیم عوامل ضدفشار خون قوی نیستند. به همین دلیل سود کمتری برای بیمارانی مبتلا به فشارخون دارند.

مسدودکننده‌های گیرنده بتا

بتابلوکرها تأثیر نامطلوب بر حساسیت به انسولین، تحمل گلوکز و غلظت انسولین پلاسما دارند. مشاهده شده است که بتابلوکرها در جذب انسولین در سطح سلولی تداخل کرده و در نهایت منجر به هیپوگلیسمی می‌شوند.

علاوه بر افزایش هیپوگلیسمی، بتابلوکرها هم‌چنین علائم هیپوگلیسمی را تضعیف می‌کنند. دلیل این تضعیف، این است که اکثر علائم هیپوگلیسمی حاصل تحریک سیستم سمپاتیک است که به وسیله این داروها بلوک می‌شود. در بیماران سابقه دار مبتلا به هیپوگلیسمی، هنگام مصرف بتابلوکرها، فقط علامت تعریق ممکن است اتفاق بیفتد که توسط سیستم عصبی سمپاتیک تحریک نمی‌شود. اگرچه بتابلوکرها اثر مضری روی لیپیدهای پلاسما دارند، اما این اثر ناپایدار است و با افزایش مرگ و میر قلبی - عروقی مرتبط نیست.

علاوه بر اثرات زیان‌آوری که بتابلوکرها بر دیابت دارند، به نظر نمی‌رسد که بر دفع پروتئین اثری داشته باشند. بتابلوکرها برای استفاده در بیماران مبتلا به دیابت منع مصرف ندارند و تعددی از دیابتی‌ها ممکن است از بتابلوکرها سود ببرند. بنابراین بتابلوکرها برای درمان فشار خون در بیماران دیابتی توصیه نمی‌شود مگر این که وضعیتی اجباری به وجود آید (مثل وضعیت بعد از سکته قلبی). بیماران دیابتی که نباید از بتابلوکرها استفاده کنند، افرادی با سطح گلوکز خون ناپایدار هستند که وقوع مکرر هیپوگلیسمی را تجربه می‌کنند. در این مورد خطر داشتن یک هیپوگلیسمی شدید از منافع بتابلوکر مهم‌تر است.

مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین

ARBs II

Angiotensin II - Receptor Blockers (ARBs)

معمولاً اطلاعات کمی درباره اثرات ARBs در بیماران دیابتی مبتلا به فشارخون بالا وجود دارد. آنها نظیر عمل مهارکننده‌های ACE در عمل آنژیوتانسین II دخالت می‌کنند. از آنجایی که مهارکننده‌های ACE در تشکیل آنژیوتانسین II دخالت می‌کنند، ARBs در اتصال آنژیوتانسین II به گیرنده AT₁ تداخل ایجاد می‌کنند.

ARBs ممکن است پروتئینوری را کاهش دهند. از این رو احتمال می‌رود که آنها نیز شبیه مهارکننده‌های ACE، شریان‌های وابران را متسع کنند. تجمع برادی‌کینین مرتبط با مهارکننده‌های ACE نیز ممکن است در اتساع شریان وابران سهیم باشد. در نتیجه مهارکننده‌های ACE در بیماران مبتلا به بیماری‌های کلیوی سودمندتر هستند. اگرچه فرض می‌شود که ARBs ممکن است اثرات مفیدی داشته باشند، اما نیاز به تحقیقات بیشتر دارد.

موانع کنترل مؤثر

موانع بسیاری برای کنترل مؤثر فشار خون در بیماران دیابتی وجود دارد. سازمان سنجش تغذیه و سلامت ملی (NHANES)^{III} مشخص کرده است که تقریباً ۶۰ درصد بیماران آگاهند که فشارخون بالا دارند. ۵۳ درصد این بیماران درمان می‌شوند، در حالی که ۲۷ درصد فقط کنترل می‌شوند. این درصدها حتی ممکن است برای یک دیابتی مبتلا به فشارخون بالا کمتر هم باشد. پیوستگی (بین فشارخون بالا و دیابت) ممکن است تحت تأثیر عوامل زیادی قرار گیرد.

فشارهای مالی، زمینه آموزشی و تمایلی برای یادگیری درباره وضعیت بیماری ممکن است مانع پیوستگی شوند. اغلب ایجاد تغییرات در روش زندگی سخت است به ویژه اگر همه اعضای خانواده پشتیبان این تغییرات نباشند. رژیم‌های درمانی به خودی خود ممکن است پیوستگی را کاهش دهد (اگرچه تجویز دوز واحد روزانه همراه با اثرات جانبی پایین می‌تواند پیوستگی را بهبود بخشد).

آموزش، جزئی ضروری در پیشگیری از بیماری است. بیماران نیاز به آگاهی از نتایج داشتن هم‌زمان فشارخون بالا و دیابت دارند که اگر این حالت‌ها کنترل نشده باشند، ممکن است این هم‌زمانی رخ دهد. آموزش تجویز دارو با آموزش وضعیت بیماری باید به مدت طولانی انجام شود. پرسش از بیماران درباره این که آنها چه آرزویی دارند و هدفشان چیست، مفید است. این امر آنها را قادر می‌سازد تا احساس کنند که در کنترل وضعیت بیماری خود نقشی دارند.

نتیجه

درمان با عوامل غیرفارماکولوژیکی برای دیابتی‌های مبتلا به فشارخون بهتر است. باید بر کاهش وزن، ترک سیگار و کاهش مصرف سدیم و الکل در ضمن افزایش ورزش تأکید شود. تمام دسته‌های اصلی عوامل ضدفشارخون می‌توانند در دیابتی‌های مبتلا به فشارخون، سبب کاهش فشارخون شوند. عوامل فارماکولوژیکی ایده‌آل که بیماران دیابتی مبتلا به فشارخون را درمان می‌کنند، به طور مؤثر فشارخون را پایین می‌آورند. در حالی که حساسیت به انسولین و تحمل به گلوکز را بهبود می‌بخشند. عواملی که

تأثیر مثبتی نیز بر سایر عوارض قلبی-عروقی، عروقی-مغزی، کلیه و چشم دارند، با هر دو حالت بیماری مرتبط هستند. از آنجایی که مهارکننده‌های ACE فشارخون را کاهش می‌دهند و اثر مثبتی در حفظ عملکرد کلیوی در این افراد دارند، آنها عوامل انتخابی هستند. برپایه ویژگی‌های مشخصی (مانند تحمل و فشارخون)، مهارکننده‌های ACE باید برای تعیین دوز ماکزیم ارزیابی شوند. اگر دوز ماکزیم قادر نباشد به مقدار کافی فشارخون را کنترل کند، دوز پایینی از تیازید ممکن است اضافه شود. وراپامیل و دیلتیازم هم‌چنین داروهای مفیدی هستند، چون اثر مثبتی بر کلیه دارند.

یادآوری

این مطلب زیر نظر آقای دکتر غلامرضا کریمی، استادیار گروه فارماکودینامی و سم‌شناسی دانشکده داروسازی مشهد ترجمه شده است.

منبع:

Kristen H. Schwestschenau, pharm D, Treatment of hypertension in the Diabetic Patient. Pharmacy Times, July 2000: 14 - 19.

