



کنترل فشارخون به کمک آنتاگونیست‌های گیرنده آنژیوتانسین II

دکتر فرشاد روشن ضمیر

گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

خلاصه

ابتلا به پرفشاری خون به علت گستردگی (در همه جوامع) و پیامدهای ناگوار آن در مرکز توجه همه دست‌اندرکاران حرف پزشکی قرار دارد. این اختلال که در ۹۵-۹۰ موارد علت آن روشن نیست و لذا به طور معمول آن را فشارخون اولیه (اسانسیل) نامیده‌اند را تنها می‌توان کنترل نمود (و نه درمان).

برای کنترل فشارخون گروه‌های دارویی متعددی در دسترس پزشکان قرار گرفته یا منتظر دریافت مجوز برای ورود به بازارهای دارویی جهان هستند، در این راستا سازه‌ترین گروهی که داروهای متعلق به آن در سالهای اخیر وارد بازار شده آنتاگونیست (مسدد)های گیرنده آنژیوتانسین II می‌باشند. در این مقاله بصورتی فشرده و گذرا به تعدادی از این داروها اشاره شده است.

برای بسیاری از آنها بایستی روشن شود زیرا بعضی از بیماران نسبت به این داروها قابلیت تحمل اندکی نشان داده، تمکین (Compliance) بیماران نسبت به آنها نیز مطلوب نیست.

در سال ۱۹۹۵ دسته جدیدی از داروهای پایین آورنده پرفشاری خون با عنوان آنتاگونیست‌های گیرنده آنژیوتانسین II در دسترس قرار گرفتند. این داروها یک گزینه بسیار مطلوب و فوق‌العاده قابل تحمل برای کنترل فشارخون به شمار آمدند.

کیفیت اخیر در این داروها محتملاً سبب

از حدود ۵۰ میلیون آمریکایی گرفتار پرفشاری خون، مشکل ۱۶ درصد آنها تشخیص داده نمی‌شود، در ۲۷ درصد مبتلایان که مشکل‌شان تشخیص داده می‌شود، درمانی به عمل نمی‌آید و بالاخره ۴۵ درصد مبتلایان به پرفشاری خون که تحت درمان قرار می‌گیرند، بیماری آنها کنترل نمی‌شود.

هر چند بهره‌گیری از عوامل فارماکولوژیکی که اخیراً در دسترس قرار گرفته‌اند نشان داده که قادر به کنترل کافی فشارخون برای اغلب بیماران می‌باشند، اما کنترل درازمدت اختلال



اهمیتی در پاتورنز پرفشاری خون ایفا می‌نماید. گیرنده‌های AGII در بسیاری از بافت‌ها منجمله کلیه، مغز، کبد، عضلات صاف عروق کورتکس آدرنال و بخش مدولای آدرنال یافت می‌شوند. این گیرنده‌ها (AGII) به دو دسته تقسیم می‌شوند AT₁ و AT₂. بیشتر اعمال ویژه AGII از طریق گیرنده AT₁ اعمال می‌شوند زیرا با انسداد این گیرنده، می‌توان مانع بروز آن آثار گردید.

داروهای مهارکننده آنزیم مبدل یعنی ACEI'S مثل کاپتوپریل یا انالپریل با مهار ACE مانع تبدیل AGI به AGII می‌شوند همین داروها جلو تخریب و تجزیه یک وازودیلاتور قدرتمند درونی یعنی برادی کینین را هم می‌گیرند که ممکنست موجب تغییر متابولیسم پروستاگلاندین شوند و احتمالاً در بروز عارضه جانبی ناشی از مصرف داروهای مهارکننده ACE یعنی سرفه دخالت دارند. به بیان دیگر آنتاگونیست‌های گیرنده AGII فاقد فعالیت ذاتی مهار ACE بوده بنابراین اثری بر سیستم‌های برادی کینین یا پروستاگلاندین ندارند.

آنتاگونیست‌های گیرنده AGII به صورتی مستقیم باعث آنتاگونیزه کردن (تقابل) آثار وازوپره‌سور AGII در روی گیرنده AT₁ شده موجب کاهش فشارخون می‌گردند.

قدرت انتخابی بالای آنتاگونیست‌های AGII که اخیراً در دسترس قرار گرفته‌اند می‌تواند با عدم تأثیر برگیرنده‌های AT₂ شده مانع بروز آثار غیر قابل انتظاری بشود.

بهبود پذیرش یا تمکین بیماران شد و توانست کنترل ماندگارتری بر روی فشارخون اعمال نماید در امریکا چهار دارو از این خانواده مورد تأیید قرار گرفت:

losartan, valsartan, irbesartan, candesartan

آنتاگونیست‌های گیرنده AGII

به صورتی مستقیم باعث

آنتاگونیزه کردن (تقابل) آثار

وازوپره‌سور AGII در روی

گیرنده AT₁ شده، موجب کاهش

فشارخون می‌گردند.

در نوامبر سال ۱۹۹۸ نیز آخرین عضو این خانواده یعنی Telmisartan، برای مصرف تأیید گردید. آگاهی از عملکرد سامانه (سیستم) رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون برای اطمینان یافتن از کاربرد دقیق بالینی این داروها (آنتاگونیست‌های گیرنده AGII) ضروری است. آنزیم رنین موجب ایجاد برش در قسمت انتهایی یک زنجیره پپتیدی بلند موجود در گردش خون یعنی آنژیوتانسین شده از آن آنژیوتانسین I (AGI) تولید می‌کند. در مرحله بعد آنزیم مبدل (آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین یا ACE) با تأثیر بر AGI، تولید آنژیوتانسین II را موجب می‌گردد. آنژیوتانسین II که یک عامل وازوکنستریکتور قدرتمند و در عین حال محرک ترشح آلدوسترون است (قویترین مینرالوکورتیکوستروئید درونی) و نقش با

آثار آنژیوتانسین II روی بافت‌های مختلف بدن

نوع بافت	اثران AGII
کورتکس آدرنال	افزایش ریلیز آلدوسترون
مدولای آدرنال	افزایش ریلیز کاتکولامین
مغز و سیستم عصبی مرکزی	افزایش ریلیز ADH و NE، تخلیه سمپاتیک، افزایش عطش و مصرف (intake) سدیم، کاهش برداشت مجدد NE (reuptake)
سیستم عصبی محیطی	افزایش انتقال عصبی با واسطه نورآدرنرژیک
عروق خونی	انقباض عروق، افزایش پاسخدهی عروق به کاتکولامین‌ها
قلب	اصلاح رشد غیر عادی بطن چپ، آثار اینوتروپ و کرونوتروپ مثبت
کلیه	انقباض عروق آوران و وایبان افزایش باز جذب سدیم در لوله‌های ناحیه پروکسیمال نفرون

داروهای اختصاصی لوسارتان

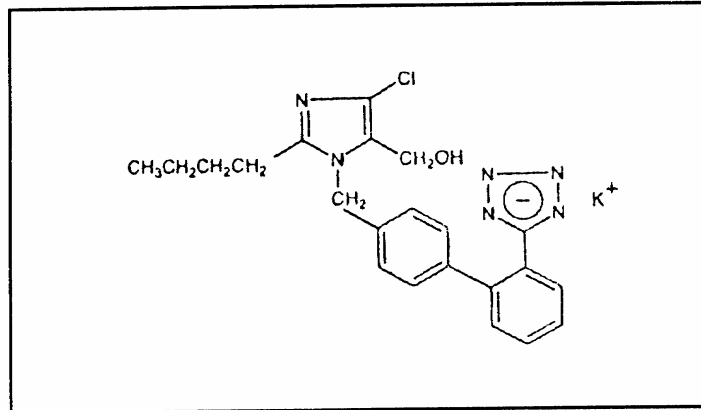
اولین دارویی که از این خانواده ارایه شد و مورد تایید قرار گرفت لوسارتان بود که یک مهارکننده رقابتی و قابل برگشت روی گیرنده AT_1 است. لوسارتان یک ملکول پیش دارو است که بعد از متابولیزه شدن به شکل فعال کربوکسیلیک اسید در می‌آید، متابولیت فعال ۱۰ تا ۴۰ بار قدرتمندتر از ترکیب اولیه است. هم لوسارتان و هم متابولیت فعال آن به شدت به آلبومین پلاسما متصل می‌شوند.

این دارو به نحو گسترده‌ای در کارآزمایی‌های بالینی مورد بررسی قرار گرفته است یکی از این بررسی‌ها که در طول ۱۲ هفته انجام گرفت نشان داد که کارآیی آن در کاهش پرفشاری خون برابر مهارکننده‌های ACE است علاوه بر این لوسارتان بهتر از مهارکننده‌های

ACE با توجه به بروز مورد کمتری از سرفه خشک (۳ درصد در مقابل ۱۵/۱ درصد) تحمل شد. در مقایسه با بیمارانی که به علت مصرف مهارکننده‌های ACE دچار سرفه شده بودند، بیماران تحت درمان با لوسارتان با شدت و تواتر بسیار کمتری دچار سرفه گردیدند.

در بیماران سالمند یا کسانی که دچار نارسایی کلیه هستند، نیازی به تغییر و تنظیم دوز لوسارتان وجود ندارد.

عارضه جانبی شایعی که با مصرف این دارو گزارش شد عبارت بود از: خستگی، ورم قوزک پا و گیجی. تواتر این عوارض در بیماران تحت درمان با لوسارتان با گروهی که دارونما دریافت کرده بودند برابر بود. میزان بروز هیپرکالمی



شکل ۱- ساختمان لوسارتان

لوسارتان یک اثر دافع اسیداوریک (اوریکوزوریک) از خود نشان می‌دهد (که با سایر داروهای مسدود کننده گیرنده AT_1 دیده نمی‌شود) این اثر ممکنست از نظر بالینی با اهمیت تلقی شود بخصوص هنگامی که لوسارتان همراه با داروهای مدر بکار می‌رود.

وال سارتان

دومین عضو این خانواده بود که مورد تایید قرار گرفت. در یک کار آزمایی بالینی کارایی آن با لوسارتان برابر بود ضمن آنکه در مطالعات دیگری بروز سرفه در اثر مصرف آن کمتر از مهارکننده‌های ACE بود. با توجه به آنکه وال سارتان پیش دارو نیست می‌توان آن را در مبتلایان به نارسایی کبدی تجویز نمود ضمناً در صورتیکه روزانه نیاز به تجویز تا ۱۶۰ میلی گرم وال سارتان باشد می‌توان تمامی این مقدار را یکبار در روز مصرف نمود. سالمندان

گزارش شده با این دارو برابر با میزان آن در بیماران تحت درمان با مهار کننده‌های ACE بود همچنین هنگامی که لوسارتان همراه با هیدروکلروتیازید بکار رفت در ۶/۷ درصد بیماران وقوع هیپوکالمی گزارش شد.

در بیماران سالمند یا کسانی که دچار نارسایی کلیه هستند، نیازی به تغییر و تنظیم دوز لوسارتان وجود ندارد. هنگامی که روزانه به مقدار ۱۰۰ میلی گرم از این دارو نیاز باشد بایستی آن را در دو دوز منقسم تجویز نمود. در بیمارانی که دچار کاهش حجم خون شده‌اند و نیز در بیماران گرفتار نارسایی کبدی، دوز آغاز درمان روزانه ۲۵ میلی گرم خواهد بود. هیچ گونه تداخل دارویی میان این دارو با دیگوکسین و یا هیدروکلروتیازید گزارش نشده است (شکل - ۱).

و در کسانی که نارسایی کلیه دارند این دارو نیازی به تنظیم دوز اولیه ندارد. مصرف این دارو همزمان با داروهای زیر موجب هیچگونه تداخل دارویی معنی داری (از نظر بالینی) نگردیده است:

آملودی پین، آتنولول، سایمتیدین، دیگوکسین، فوروسماید، هیدروکلروتیازید، ایندومتاسین و وارفارین
ایر به سارتان (irbesartan)

سومین داروی تایید شده از این خانواده. در یک بررسی بالینی مقایسه‌ای در روی مبتلایان به فشارخون نشان داده شد که دوز روزانه ۳۰۰ میلی گرم این دارو در کاهش فشار خون مؤثرتر از تجویز روزانه ۱۰۰ میلی گرم لوسارتان است در عین حال که با دوز ۳۰۰ میلی گرمی ایر به سارتان عوارض جانبی کمتری نسبت به ۱۰۰ میلی گرم لوسارتان دیده شد.

**افزودن یک آنتاگونیست گیرنده
AGII به یک داروی مهارگر
ACE از نظر ظاهری بایستی
بتواند یک اثر سینرژیک ایجاد
نموده، در کنترل فشارخون و
نارسایی قلب سودمند باشد.**

تداخل دارویی معنی داری میان این دارو و دیگوکسین، وارفارین، نیفدیپین یا هیدروکلروتیازید گزارش نشده است.

کاندسارتان (Candesartan)

این دارو متحمل متابولیسم کبدی توسط آنزیم سیتوکروم P₄₅₀ نمی‌شود در مطالعات عدیده آن را با دارونما، انالاپریل و آملودیپین مقایسه کرده‌اند. توانایی آن در کاهش فشارخون معادل سایر داروهای هم خانواده است، عوارض جانبی آن نیز چنین است. تداخل دارویی قابل اهمیتی از نظر بالینی، با این دارو گزارش نشده است.

در صورت تجویز این دارو برای سالمندان یا مبتلایان به نارسایی کبدی نیازی به تنظیم دوز اولیه وجود ندارد.

نگاه امیدوارانه

مهار فعالیت AGII واجد امتیازاتی برای مبتلایان به نارسایی احتقانی قلب (CHF) (همانند داروهای مهارکننده ACE) و نیز بیماران دیابتی گرفتار نفروپاتی و پروتئینوری است.

اخیراً آنتاگونیست‌های گیرنده AGII برای مصرف در دو حالت اخیر تحت بررسی قرار گرفته‌اند. اطلاعات اولیه حاصل از این تحقیقات امیدوارکننده بوده است.

افزودن یک آنتاگونیست گیرنده AGII به یک داروی مهارگر آنزیم مبدل (ACE) از نظر ظاهری بایستی بتواند یک اثر سینرژیک ایجاد نموده در کنترل فشارخون و نارسایی قلب سودمند باشد. این تجویز تلفیقی اجازه خواهد داد که مقدار مصرف داروی مهارگر ACE



گذار مستقیم فشارخون آنها پایین نمی‌آید و نیز در بیمارانی که قادر به تحمل بازدارنده‌های ACE نمی‌باشند.

روشن نیست که آیا بهبود قابلیت تحمل آنتاگونیست‌های AGII می‌تواند منجر به جایگزینی آنها با مهارکننده‌های ACE می‌شود یا خیر. این امر نیاز به بررسی‌های بیشتری برای روشن کردن ابهامات زیر دارد:

■ این داروها چقدر در درمان CHF، پروتئینوری و نفروپاتی دیابتی به تنهایی یا همراه با بازدارنده‌های ACE مؤثرند؟

■ دوز مطلوب و مناسب آنها در این موارد چقدر است؟

■ آثار درازمدت آنها - انسداد اختصاصی گیرنده AT_1 - چیست؟

■ و بالاخره در صورت مصرف همزمان، دوز مناسب هر یک از داروها چقدر خواهد بود؟

منابع:

1. Schaefer KL, Porter JA. Angiotensin II Receptor Antagonist. The Prototype Losartan. Ann Pharmacother. 1996; 30: 625 - 636.
2. Gelene SP, Schwetschenav KH. Controlling hypertension with the angiotensin II receptor antagonists. Hospital Med . 1998 Dec: 28 - 30.



کاهش پیدا کند و در نتیجه عارضه کمتری (خصوصاً سرفه‌های خشک) ایجاد نماید. در بررسی‌های کوچک، بکارگیری همزمان مهارگر ACE با یک آنتاگونیست گیرنده AGII منجر به کاهش بیشتر فشارخون و افزایش زیادتر فعالیت رنین پلاسما و AGI در مقایسه با هر یک از داروها به تنهایی گردید، بدون آنکه اثری اضافی (additive) در سقوط آلدوسترون پلاسما داشته باشند. برای روشن کردن نقش تجویز توأم این دو گروه دارو و یافتن دوز مناسب هر یک از آنها نیاز به بررسی‌های بیشتر خواهد بود.

احتیاط

همه داروهای مؤثر بر سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون دارای آثار زیانباری بر روی جنین هستند لذا تجویز همه آنتاگونیست‌های گیرنده AGII برای خانمهای باردار منع شده است (دسته بندی X). علاوه بر این اثر آنتاگونیست‌های گیرنده AGII روی جریان خون کلیوی (ثانویه به مهار AGII) ممکنست در موارد نادر منجر به اولیگوری و ازوتمی بشود.

جمع بندی

جایگاه درمانی این دسته جدید دارویی، آشکارا در بیمارانی است که از مهار فعالیت AGII منتفع می‌گردند - یا از طریق مهار آنزیم ACE و یا با هیچیک از مکانیسم‌های تأثیر