

# فارماکولوژی داروهای آنتی هیپرتانسیو مؤثر بر سیستم رنین - آنژیوتانسین

دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

## خلاصه

امروزه داروهای مهارکننده آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین در ردیف پر مصرف ترین داروها برای کنترل هیپرتانسیون قرار گرفته اند. اثر سویدمند آنها در بیماران مبتلا به نوروپاتی دیابتی، نوروپاتی محیطی و نیز سویدمندی آنها در درمان نارسایی قلبی و عوارض کم آنها از محسّنات دیگر این داروها هستند. آنزیم های گیرنده های آنژیوتانسین بدون تأثیرگذاری در تولید آنژیوتانسین II یا برادیکالین، اثر آنژیوتانسین II روی گیرنده های آن را خنثی می کنند و در موارد مشابهی مورد مصرف پیدا کرده اند.

## مقدمه

وقتی در سال ۱۹۷۷ کاپتوپریل (Captopril) کشف شد، برای کنترل هیپرتانسیون های مقاوم، بویژه هیپرتانسیون های با منشأ کلیوی مورد استفاده قرار می گرفت. به مرور زمان جایگاه این دارو در درمان هیپرتانسیون تغییر کرد و امروزه داروی انتخاب اول در اکثر بیماران

هیپرتانسیو می باشد. در حال حاضر هر کمپانی دارویی سعی می کند جزء اقلام دارویی خود، دارویی مؤثر بر سیستم رنین - آنژیوتانسین را تولید کند و تاکنون متجاوز از بیست داروی شبیه کاپتوپریل تولید شده است. داروهای آنتی هیپرتانسیو مؤثر بر سیستم رنین - آنژیوتانسین را می توان به دو گروه تقسیم نمود:

متابولیت فعالی مثل بنزاپریلات، سیلازپریلات، انالاپریلات و غیره تبدیل می‌شوند که فرم فعال دارو در بدن می‌باشند.

**ج - مهارکننده‌های ACE محلول در آب که نمونه آنها لیزینوپریل (Lisinopril) است.**

خود این دارو فعال بوده و بخاطر حلالیت زیاد در آب، نفوذ بافتی نداشته و در بدن نیز متابولیزه نشده و تماماً بدون تغییر از ادرار دفع می‌شود (۳).

**۲ - داروهایی که آنتاگونیست مستقیم گیرنده‌های آنژیوتانسین می‌باشند و با مسدود کردن این گیرنده‌ها، (AT<sub>1</sub>) مانع تأثیر، آنژیوتانسین II روی گیرنده‌های خود در اعضا هدف می‌شوند. نمونه این داروها سارالازین (Sarasalin)، لوسارتان (Losartan) و والسارتان (Valsartan) و کاندن سارتان و زولاسارتان (Zolasartan) می‌باشند (۱ و ۲ و ۴). امروزه بیش از ۱۵ داروی جدید از این گروه در مراحل مختلف بررسی بالینی می‌باشند.**

### سیستم‌های آنژیوتانسین و برادیکاینین و داروهای ACEIs

آنژیوتانسینوزن تحت تأثیر رنین ترشح شده از سلول‌های مجاور گلومرولی، تبدیل به آنژیوتانسین I می‌شود. آنژیوتانسین I نیز تحت تأثیر آنزیم ACE به آنژیوتانسین II مبدل می‌شود که در جایگاه‌های هدف مثل عروق خونی، انتهای اعصاب سمپاتیک، قشر غده فوق کلیوی روی

**۱ - داروهایی که باعث مهار عملکرد آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II می‌شوند و به صورت خلاصه بنام ACEIs نامیده می‌شوند. این داروها با توجه به فارماکوکینتیک خود به سه زیر گروه تقسیم می‌شوند:**

**الف - داروهای شبه کاپتوپریل که کاپتوپریل تنها عضو این گروه می‌باشد.**

این دارو در ساختمان شیمیایی خود دارای عامل SH- بوده و توسط این عامل به زینک (Zn) آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE) متصل می‌شود. کاپتوپریل داروی فعال بوده و به علت حلالیت خوب در چربی، بخوبی به بافتها نفوذ می‌کند. در کبد متابولیزه شده و متابولیت آن نیز مهارکننده ACE می‌باشد.

### ب - پیش داروها

در این گروه داروهایی قرار دارند که خود فاقد اثر مهارری روی ACE هستند ولی پس از متابولیزه شدن در بدن به داروی فعال تبدیل می‌شوند. نمونه این داروها بنزاپریل (Benazpril)، سیلازپریل (Cilazepil)، انالاپریل (Enalapril) فوزینوپریل (Fosinopril)، کوایناپریل (Quinapril)، رامی پریل (Ramipil)، تراندولاپریل (Trandolapril) و دلاپریل (Delapril) می‌باشند که همگی بجز فوزینوپریل، در ساختمان خود عامل COOH- داشته و توسط آن به Zn آنزیم متصل می‌شوند. فوزینوپریل عامل فسفریل (≡ P:O) به Zn آنزیم متصل می‌گردد. این داروها نیز حلالیت در چربی خوب داشته و به بافتهای بدن نفوذ می‌کنند. پس از متابولیزه شدن در بدن به

را کاهش می‌دهند و این اثر منجر به جلوگیری از تنگ شدن رگها، کم شدن آزادی نورایی نفرین از انتهای اعصاب سمپاتیک و کاهش آزادی آلدوسترون (هورمون نگهدارنده سدیم) شده و نهایتاً فشارخون را پایین می‌آورند. ثانیاً با مهار کردن تجزیه برادیکالین باعث افزایش نیمه عمر برادیکالین و اثر آن می‌شوند که از طریق گشادکردن رگها و خنثی کردن اثر تحریکی آنژیوتانسین روی رشد، سودمند واقع می‌گردند (۲ و ۳).

داروهای آنتاگونیست گیرنده‌های آنژیوتانسین (AT<sub>1</sub>) نیز با بلاک کردن گیرنده‌های AT<sub>1</sub>، اثر آنژیوتانسین II روی اعضاء هدف را خنثی می‌کنند و نهایتاً باعث پایین آمدن فشار خون می‌شوند. محل اثر اصلی ACEs احتمالاً آندوتلیوم عروق است که قابل دسترسی به همه داروهای این گروه می‌باشد (۴).

#### سایر اثرات داروهای مهارکننده ACE

کاپتوپریل در بیماران مبتلا به نفریاتی دیابتی که معمولاً هیپرتانسیو نیز هستند، بیشتر از سایر داروهای (بتا-بلاکرها، مدرها و ازودایلاتورها) موثر می‌باشد. این مزیت ارتباطی به اثر ضد زیادی فشارخون آنها نداشته بلکه به اثر حفاظت کلیوی (renoprotective) آنها دارد. باین جهت در بیماران دیابتی مبتلا به نفریاتی، داروهای مهارکننده ACE، انتخاب منطقی برای درمان هیپرتانسیو هستند و حتی پیشنهاد شده که در صورت هیپرتانسیو نبودن

گیرنده‌های ویژه خود اثر کرده و به ترتیب باعث تنگی عروق، افزایش آزاد شدن نورآدرنالین و افزایش ترشح آلدوسترون می‌شود (۴). آنزیم AC یک پروتئاز است که در آندوتلیوم رگها بویژه رگها بویژه رگهای ریه وجود دارد. این آنزیم دو گروه حاوی Zn دارد که با یکی از آنها به سوبسترای خود متصل می‌شود. اسم دیگر آنزیم کاینیاز II است زیرا به برادیکالین نیز متصل شده و باعث غیر فعال شدن برادیکالین می‌شود (۲ و ۳). دو نوع سیستم رنین آنژیوتانسین در بدن وجود دارد. نوع اول نوع سیستم رنین آنژیوتانسین موجود در جریان خون که توضیح داده شد. نوع دوم سیستم رنین آنژیوتانسین بافتی است که در سلول‌های قلبی، فیبروبلاستها و عضله صاف عروق وجود داشته و تولید رنین و آنژیوتانسین II می‌کند که آنژیوتانسین حاصله به صورت پاراکراین به عنوان عامل رشد در سلولهای عضله قلب و عضله صاف عروق عمل کرده و می‌تواند هیپرتروفی و هیپرپلازی سلولهای مربوطه را باعث شود (۴). در سیستم برادیکالین، کاینینوزن تحت تأثیر کالیکرئین به برادیکالین تبدیل می‌شود که با تحریک گیرنده‌های برادیکالین (B<sub>2</sub>) منجر به آزاد شدن نیتریک اوکساید (NO) و پروستاگلین (PGI<sub>2</sub>) از آندوتلیوم عروق شده و نهایتاً باعث گشاد شدن عروق می‌شود. در ضمن اثر مهارری روی رشد سلول دارد. داروهای مهارکننده ACE، با مهار کردن فعالیت این آنزیم اولاً تولید آنژیوتانسین II

بیمار نیز این داروها می‌توانند مصرف شوند (۲). این داروها دفع آلبومین در بیماران دیابتی مبتلا به میکروآلبومینوری را کاهش می‌دهند و این اثر تنها از اثر انتی‌هیپرتانسیوی این داروها ایجاد نمی‌شود. برای میکروآلبومینوری بیشتر از ۲۰ میلی‌گرم در روز در دیابت نوع ۱، کاپتوپریل مصرف می‌شود. این داروها در ضمن کره آتی‌نین خون را کاهش می‌دهند. اخیراً در شماره 23 January مجله فارماسوتیکال (۱۹۹۹) گزارش شده که ACEIs نوروپاتی محیطی را در بیماران دیابتی نورموتانسیو اصلاح می‌کنند. در بیماران روزانه ۲ میلی‌گرم تراندولاپریل مصرف شده و بعد از ۱۲ ماه شدت نوروپاتی تا حد زیادی کاهش پیدا کرده است (۵).

داروهای مهارکننده ACE تنها یا همراه داروهای دیگری مثل مدرها و دیگوکسین، می‌توانند در درمان نارسایی احتقانی قلب (CHF) سودمند باشند، زیرا با مهار سنتز آنژیوتانسیون در سیستم جریان خون و سیستم بافتی و با مهار تجزیه شدن برادیکائین باعث کاهش مقاومت محیطی و افزایش برون‌ده قلب و کاهش هیپرتروفی عضلانی می‌شوند. کاهش مقاومت محیطی باعث کاهش پیش‌بار و پس‌بار قلب می‌شود که در نارسایی قلبی سودمند می‌باشند (۲ و ۳).

مهارکننده‌های ACE، با توجه به این‌که فعالیت سمپاتیک را کم کرده و اثر واگومیمتیک دارند و در ضمن باعث افزایش پتاسیم خون می‌شوند، می‌توانند اثر ضد آریتمی اعمال نمایند و لذا مرگ

و میر ناشی از آریتمی را در بیماران مبتلا به CHF کاهش دهند. هیپوکالمی می‌تواند ایجاد آریتمی بویژه از نوع تور ساده دو پوینت کند که می‌تواند مرگ فوری ایجاد می‌کند (۳).

مهارکننده‌های ACE در بیماران هیپرتانسیوی که مقاومت به انسولین دارند از طریق افزایش پتاسیم خون، برداشت گلوکز توسط عضلات را اصلاح و در نتیجه حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهند (۴). این داروها در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی یا بیماران با پیوند کلیه، تولید اریتروپوئیتین را احتمالاً کاهش می‌دهند که باعث کاهش هموگلوبین باندازه ۱۰ تا ۱۵ درصد می‌شوند ولی در بیماران با کلیه‌های طبیعی این اثر را ندارند (۲ و ۳).

با توجه به این‌که آنژیوتانسین II عامل رشد در میوسیت‌ها می‌باشد به نظر می‌رسد که مصرف مهارکننده‌های ACE باعث سیر قهقرایی در هیپرتروفی بطنی چپ (LVH) شود و مطالعات مؤید یک چنین اثری هستند (۳).

### مهارکننده‌های ACE در دوران حاملگی و شیردهی

باید از مصرف ACEIs در دوران حاملگی اجتناب شود زیرا نشان داده شده که این داروها باعث کاهش مایع آمنیوتیک (اولیگوهایدرامنیوس) به زیر ۲۰۰ میلی‌لیتر شده و رشد داخل رحمی جنین را کم کرده و باعث افزایش زایمان زودرس می‌شوند. در ضمن مصرف آنها همراه با نارسایی کلیوی در جنین و بازماندن کانال



هیپرتانسیون باز کرده‌اند زیرا اثر جانبی آنها خیلی کم است و بویژه فاقد اثر جانبی مرکزی هستند. در ضمن مصرف آنها راحت‌تر بوده و در اغلب موارد با مصرف یک بار در روز (بجز کاپتوپریل) فشارخون را کنترل می‌کنند.

منحنی دوز پاسخ آنها خیلی شیب دار نیست (Flat DRC) و موارد منع مصرف خیلی کمی دارند. در ضمن براحتی می‌توانند با داروهای دیگر مثل مدرها، دیگوکسین، بتا-بلاکرها و آنتاگونیست‌های کلسیم به‌طور همزمان مصرف شوند. این داروها در بیماران هیپرتانسیون در ابیتی، هیپریوریسمیک و پس از سکته قلبی داروهای مناسبی هستند (۳ و ۴). از مهمترین عوارض جانبی این داروها می‌توان به موارد زیر اشاره نمود (۳).

۱- ممکن است هیپوتانسیون با دوز اول بویژه در بیمارانی که قبلاً از مدر دریافت کرده باشند، اتفاق افتد.

۲- گاهی سرفه خشک و مداوم همراه با خس خس سینه عادی‌ترین عارضه جانبی (در ۲۰٪ بیماران) می‌باشد ولی اگر چندان ناراحت کننده نباشد با توجه به اهمیت این داروها، به بیمار توصیه می‌شود که درمان را ادامه دهد. سرفه مربوط به افزایش حساسیت رفلکس سرفه است و ممکن است ارتباط با افزایش مقدار برادیکائین و پروستاگلاندین‌ها داشته باشد. پیشنهاد شده که اگر داروهای شبه آسپیرین یا آنتاگونیست‌های کلسیم همزمان با داروهای مهارکننده ACE مصرف شوند، سرفه ناشی از

شریانی و هیپوپلازی ریوی و سیندرم ناراحتی تنفسی (RDS) می‌شوند. مصرف مهارکننده‌های ACE در دوران شیردهی سالم است (۲ و ۳).

### تداخل اثر مهارکننده‌های ACE با مدرها و داروهای شبه آسپیرین

مصرف همزمان مهارکننده‌های ACE و مدرهای تیازی و لوپ باعث تشدید اثر آنتی‌هیپرتانسیوی می‌شود. ضمن این‌که پتاسیم خون بیمار در حال تعادل باقی می‌ماند زیرا این مدرها جزء مدرهای دفع‌کننده پتاسیم بدن هستند در حالی که مهارکننده‌های ACE، باعث افزایش پتاسیم خون می‌شوند و این دو اثر متقابل هم هستند. مصرف توأم این داروها با مدرهای نگهدارنده پتاسیم، ایجاد هیپرکالمی می‌کند. مصرف توأم مهارکننده‌های ACE و داروهای شبه آسپیرینی، باعث کم شدن اثر آنتی‌هیپرتانسیوی این داروها می‌شود زیرا داروهای شبه آسپیرینی در تولید پروستاگلاندین‌ها اثر مهاری دارند که آنها در کلیه‌ها اثر ازودایلاتوری و ناتری یورز دارند. با توجه به این‌که قسمتی از اثرات این داروها از طریق برادیکائین و به‌طور غیر مستقیم با افزایش تولید پروستاگلاندین‌ها اعمال می‌شود (۲ و ۳).

### عوارض جانبی مهارکننده‌های ACE

این داروها امروزه جای خود را به‌عنوان داروی انتخاب اول در درمان

بازآموزی



این داروها کاهش می‌یابد. راه دیگر مقابله با سرفه عوض کردن داروهای مهارکننده ACE با آنتاگونیست‌های گیرنده آنژیوتانسین می‌باشد.

۳- هیپرکالمی: این اثر بخاطر مهار تولید آلدوسترون توسط این داروها است. اگر همراه داروهای نگهدارنده پتاسیم مثل اسپیرونولاکتون، آمیلوراید یا تریامترون مصرف شوند و یا بیمار کلیه‌های نارسا داشته باشد، هیپرکالمی حاصله شدیدتر می‌شود. نباید همراه این داروها از مکمل‌های پتاسیم استفاده شود.

۴- آسیب عملکرد کلیه: در بیمارانی که تنگی دو طرفه شریان کلیوی داشته باشند یا در بیماری که یک کلیه فعال داشته و شریان آن نیز تنگ باشد مصرف این داروها می‌تواند به عملکرد کلیه آسیب بزند، زیرا تنگ شدن شریان و ابران گلوومرولهای کلیوی توسط آنژیوتانسین II، باعث ابقاء فشار فیلتراسیون می‌شود. وقتی در این بیماران از داروهای مهارکننده ACE استفاده شود، تنگی حاصله از آنژیوتانسین II از بین رفته و لذا فشار فیلتراسیون کم شده و در نتیجه GFR کاهش می‌یابد.

۵- گاهی سردرد و سرگیجه و احساس خستگی و درد عضلانی در کمتر از ۱۰ درصد بیماران دیده می‌شود.

۶- بندرت بثورات جلدی، اختلال چشایی، نوتروپنی و پروتئینوری، ادم آنژیونورتیک ممکن است ایجاد شوند. نوتروپنی جزء عوارض جانبی ویژه کاپتوپریل در نظر گرفته می‌شود و

شاید مربوط به عامل SH- موجود در ساختمان این دارو باشد. این که واقعاً عامل SH- مسبب ایجاد نوتروپنی و اگرانولوسیتوز است دقیقاً مشخص نیست. این عارضه با دوزهای بزرگ کاپتوپریل در اشخاص مبتلا به نارسایی کلیوی اتفاق می‌افتد.

### مقایسه نیمه عمر پلاسمایی و دوز کاپتوپریل، انالاپریل و لیزینوپریل

نیمه عمر پلاسمایی کاپتوپریل حدود ۵ ساعت، انالاپریل حدود ۱۱ ساعت و لیزینوپریل حدود ۷ ساعت است. دوز کاپتوپریل به عنوان آنتی‌هیپرتانسیو و ضد نارسایی قلب از ۶/۲۵ میلی گرم شروع و به ۲۵ تا ۵۰ میلی گرم در روز می‌رسد. دوز انالاپریل از ۲/۵ میلی گرم شروع و به ۲۰ میلی گرم در روز می‌رسد. دوز لیزینوپریل از ۲/۵ میلی گرم شروع و به حداکثر ۴۰ میلی گرم در روز افزایش می‌یابد (۲).

### تفاوت اثر مهارکننده‌های ACE در سفیدپوستان و سیاه پوستان

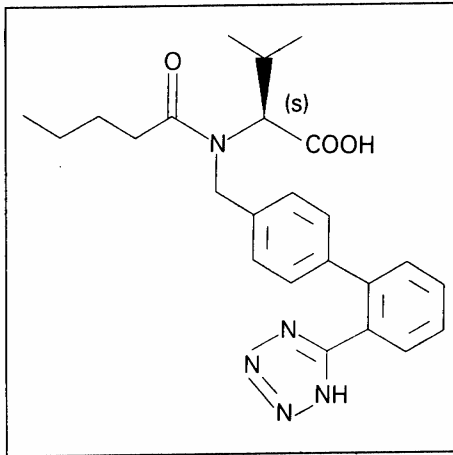
این داروها در سفیدپوستان به صورت منوتراپی ۵۰ تا ۷۵ درصد هیپرتانسیون‌های با شدت متوسط را کنترل می‌کنند. در سیاه پوستان هیپرتانسیو، بویژه اگر بیمار مسن باشد به منوتراپی با این داروها چندان پاسخ نمی‌دهند مگر آنکه این داروها همراه مدرها مصرف شوند. علت این امر شاید کم بودن رنین خون در سیاه پوستان و سن بزرگسالی



قرار گرفت (۲).

لوسارتان در درمان هیپرتانسیون و نارسایی احتقانی قلب مصرف می‌شود (۳). دوز آن برای پایین آوردن فشارخون ۱۰۰ میلی‌گرم در روز و برای درمان CHF، ۲۵ میلی‌گرم در روز می‌باشد. مزیت لوسارتان به مهارکننده‌های ACE، ایجاد نکردن سرفه است ولی چون باعث افزایش برادیکاینین نمی‌شود مسلماً فاقد اثرات سودمند ناشی از این رهگذر است. والسارتان آنتاگونیست جدیدتر گیرنده‌های آنژیوتانسین، پایین آورنده فشارخون در افراد نورموتانسیو و هیپرتانسیو است و با دوز ۸۰ تا ۱۶۰ میلی‌گرم در روز باندازه مصرف همزمان انالاپریل و آتنولول موثر می‌باشد (۱ و ۴).

فرمول ملکولی آن  $C_{24}H_{29}N_5O_3$  و فرمول ساختمانی آن به صورت زیر است:



در صورت مصرف توأم با تیازیدها، اثر پایین آوردندگی فشارخون دارو افزایش می‌یابد.

باشد زیرا فعالیت این داروها تا حد زیادی به رنین خون بستگی دارد (۳).

### آنتاگونیست‌های گیرنده آنژیوتانسین (ARAs)

سارالازین آنتاگونیست پپتیدی گیرنده‌های آنژیوتانسین با نیمه عمر کوتاه است. با توجه باینکه اثر آگونیستی نیز روی گیرنده‌ها دارد (یعنی پارشیال آگونیست می‌باشد) ممکن است به‌طور زودگذر باعث بالا رفتن فشارخون نیز بشود. بدین جهت از این دارو برای تشخیص افتراقی هیپرتانسیون رنوواسکولار استفاده می‌شود. بطوری که اگر در بیمار مبتلا به هیپرتانسیون رنوواسکولار، از راه داخل وریدی تزریق شود با خنثی کردن اثر آنژیوتانسین II، موجود در خون باعث افت فشار خون می‌گردد. در حالی که در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون اولیه که رنین خون آنها کم است، اثر آگونیستی خود را نشان می‌دهد یعنی به‌طور مداوم باعث افزایش فشارخون می‌شود. این تست بستگی به تعادل سدیم بدن دارد و باید قبل از تست، سدیم بدن به‌طور متوسطی تخلیه شده باشد (۳ و ۴). ممکن است نتیجه تست مثبت یا منفی کاذب باشد. امروزه با پیدایش آنتاگونیست‌های خالص گیرنده‌های آنژیوتانسین مثل لوسارتان و والسارتان و غیره که ساختمان غیر پپتیدی دارند مشکل مصرف سارالازین بر طرف شده است. لوسارتان در سال ۱۹۹۵ توسط FDA ایالات متحده آمریکا برای مصرف بالینی مورد تایید



این داروها است. (۱ و ۴). از مصرف داروهای ARAs در دوران حاملگی و شیردهی باید اجتناب شود.

#### منابع:

1. Holwerda NJ, et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension. J.Hyperten; 1996; (14)9: 1147 - 1151
2. Jackson , Ek and Garrison, JC. Renin and Angiotensin. In: Hardman J.G et al eds. The Pharmacological Basis of Therapeutics, New York, McGraw - Hill, 1996, 733 - 758
3. Kaplan NM and Opie LH, Antihypertensive drugs, In: Opie LH, ed. Drugs for The heart, WB Saunders Company, 1997; 174 - 205.
4. Muller P et al, Angiotensin II receptor blockade with, single doses of Valsartan in healthy, normotensive subjects, Eur. J. Clin , Pharmacol, 1994; 47: 231 - 245.
5. The Pharmaceutical journal. Effect of ACE inhibition on diabetic neuropathy, January 23, 262 1999, 101.

لوسارتان در بدن تا حدودی به یک متابولیت (E.3174) تبدیل می‌شود که ده برابر قوی‌تر از خود دارو به گیرنده  $AT_1$  متصل می‌شود. والسارتان در بدن کمتر از ده درصد متابولیزه می‌شود و بقیه به صورت دست نخورده عمدتاً از طریق صفرا دفع و قسمتی از طریق ادرار دفع می‌شود (۱ و ۲) در صورتی که لوسارتان کمتر از ۵ درصد از به صورت دست نخورده و عمدتاً به صورت متابولیت از طریق ادرار دفع می‌شود. بهره‌دهی بیولوژیک لوسارتان و والسارتان به ترتیب ۲۳ و ۲۲ درصد است. این داروها نیز تا حدودی پروتئینوری را کاهش می‌دهند و روی عملکرد کلیه سالم یا نارسا تأثیری ندارند.

از عوارض جانبی آنها هیپوتانسیون دوز اول و هیپوتانسیون وضعیتی وابسته به دوز بویژه همراه مدرها است. سر درد دو سرگیجه و احساس خستگی و بندرت آنژیوادم از عوارض

