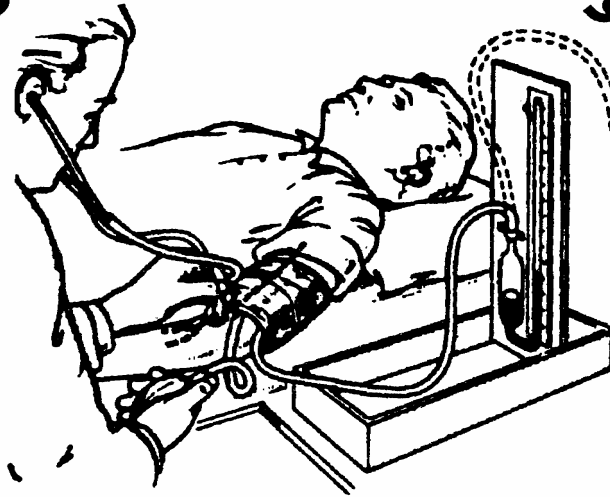


# هیپرتانسیون

فارماکولوژی داروهای آنتی هیپرتانسیو



دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## مقدمه

شود. MacGregor و Beevers در سال ۱۹۸۷، تخمین زدند که شانس یک مرد ۲۵ ساله با فشارخون  $\frac{15}{11}$ \* میلی متر جیوه برای مردن قبل از ۶۰ سالگی خیلی بیشتر است مگر آنکه اقدام برای کم کردن فشارخون کرده باشد. مطالعات نشان داده که بین فشارخون دیاستولی (DBP) و

هیپرتانسیون یا زیادی فشارخون (پرفشاری خون) یکی از ریسک فاکتورهای مهم شناخته شده برای بیماری ایسکمیک قلب است و در ضمن اگر کنترل نشود می تواند باعث ایجاد سکتة مغزی، نارسایی کلیوی و نارسایی قلبی



است که گفته می‌شود بیمار دچار هیپرتانسیون ثانویه (Secondary hypertension) است. از بیماریهای مختلفی که منجر به هیپرتانسیون ثانویه می‌شوند می‌توان کوآرکتاسیون آئورت، تنگی شریان کلیوی، بیماری کلیوی (پاراننشیمی یا انسدادی)، سیندرم Conn (هیپراللدوسترونیسم)، سیندرم کوشینگ و فنوکروموسیتوما را نام برد. برای هیپرتانسیون اولیه عوامل مستعدکننده‌ای مثل سابقه فامیلی مثبت، چاقی، مقاومت به انسولین، استرس و عوامل داخل رحمی را می‌توان نام برد. منظور از عوامل داخل رحمی این است که تأکید می‌شود که هیپرتانسیون در بزرگسالی در ارتباط با وزن کم موع تولد (Low birth weight) می‌باشد. فشارخون در ارتباط با برون‌ده قلب (CO) و مقاومت محیطی (PR) است (BP = COxPR). برون‌ده قلب ممکن است در بچه‌ها یا بزرگسالان جوان در مراحل ابتدایی هیپرتانسیون اولیه افزایش یابد ولی وقتی هیپرتانسیون تثبیت شد ناهنجاری همودینامیک بارز معمولاً افزایش مقاومت محیطی می‌باشد. بنظر می‌رسد که در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون اولیه قطر عروق مقاومت (شریانهای کوچک و آرتریول‌ها) کم می‌شود. عقیده بر این است که تغییر ساختمانی مثل کم شدن تعداد عروق، هیپرتروفی دیواره عروق یا ناهنجاری عملکردی (مثل افزایش تنگی عروق یا کم شدن عامل گشادکننده) در افزایش مقاومت محیطی بیماران مبتلا به هیپرتانسیون اولیه مهم می‌باشند. نحوه پیدایش این تغییرات

خطر بیماری کرونر قلبی (CHD) و سکته مغزی ارتباط تقریباً خطی وجود دارد و هرچه DBP بیشتر باشد خطر CHD و سکته مغزی افزایش می‌یابد. همچنین نشان داده که با کم کردن DBP، احتمال وقوع سکته مغزی بطور قابل توجهی کم شده و خطر CHD در عرض ۲/۵ سال درمان حدود ۵۰ درصد کاهش می‌یابد. توجه به این نتایج و واقعیت‌ها ارزش بالینی تشخیص و درمان هیپرتانسیون و جدی‌گرفتن آن برای پزشک و فرد هیپرتانسیو را روشن میکند. فرد هیپرتانسیو ممکن است ظاهراً احساس بیماری نکرده و لذا درمان را ضروری نشمارد ولی باید متذکر شد که هیپرتانسیون با اینکه یک بیماری نیست ولی یک ریسک فاکتور برای بیماری است و شخص با درمان آن ممکن است احساس بهتر شدن نکند ولی سلامت خود را حفظ می‌کند. مثال مشابه این است که شخص سالمی که قصد مسافرت به یک منطقه مالاریا خیز را دارد و از داروهای ضد مالاریا استفاده می‌کند، در واقع مریض نیست ولی با مصرف دارو سلامتی خود را تضمین می‌نماید.

### پاتوفیزیولوژی

اگر علت زیادی فشارخون نامعلوم باشد گفته می‌شود که شخص دچار هیپرتانسیون اولیه (Primary or essential hypertension) است. اکثر بیماران مبتلا به هیپرتانسیون شریانی مداوم، هیپرتانسیون اولیه دارند. گاهی، هیپرتانسیون مربوط به یک بیماری دیگری مثل بیماری کلیوی



کمتر مشخص شده است. کلیه نیز نقش کلیدی در کنترل فشارخون و در پاتوژنز هیپرتانسیون دارد. دفع آب و نمک، حجم داخل عروق را کنترل می‌کند که آنها مطابق مکانیسم استارلینگ نیروی انقباضی قلب را تحت تاثیر قرار می‌دهد. ترشح رنین، تون دیواره عروق و تعادل الکترولیت را تحت تاثیر قرار می‌دهد. بیماری کلیوی (عروقی، پارانشیمی یا انسدادی) یکی از علل هیپرتانسیون شریانی است. برعکس، هیپرتانسیون شدید باعث اسکروز گلومرولی شده و منجر به پروتئینوری و کم شدن فیلتراسیون گلومرولی و در نهایت بدتر شدن هیپرتانسیون و آسیب پیش‌رونده کلیه می‌شود. مکانیسم‌های غیرکلیوی نیز در جریان خون و پاتوژنز هیپرتانسیون مهم هستند، مثل مکانیسم‌های عصبی بویژه سیستم عصبی سمپاتیک و مکانیسم‌های آندوکراین و اتوکراین / پاراکراین. فشارخون شخص در زمانهای مختلف متفاوت است و این می‌تواند مشکل در تشخیص ایجاد کند. فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک یک زمینه انقباضی مداوم در عروق ایجاد می‌کند که برای تنظیم نیازها با تغییر وضعیت و فعالیت فیزیکی مقدار این زمینه انقباضی متغیر است. سمپاتیک با حالت عاطفی شخص مثل اضطراب نیز فعال می‌شود که این می‌تواند منجر به هیپرتانسیون ناشی از دیدن روپوش سفید (White coat hypertension) شود. اخیراً عقیده بر این است که در حالت عادی اکسیدنیتریک (NO) توسط آندوتلیوم عروق تولید می‌شود و

یک تون و ازودایلاتور زمینه‌ای در بستر عروق ایجاد می‌کند (مکانیسم ازودیلاتوری پاراکراین) و نشان داده شده که مهار سنتز اکسیدنیتریک در ساعد انسان، باعث تنگ شدن مشخص عروق می‌شود.

### اصول کلی کنترل هیپرتانسیون

برای تشخیص و درمان صحیح هیپرتانسیون باید یک سری اصول رعایت شود زیرا درمان هیپرتانسیون اولیه مادام‌العمر است. اندازه‌گیری فشارخون باید بدقت انجام گیرد و در بیمارانی که مضطرب بوده، تاکیکاردی داشته و رنگ پریده باشند یا انتهاهای بدنشان سرد باشد باید در موقعیت‌های مختلف فشارخون سیستولی و دیاستولی آنها اندازه‌گیری شود تا وجود یا عدم وجود هیپرتانسیون مداوم تایید یا رد گردد. بطوریکه اشاره شد فشارخون هرکسی متغیر است و معدل چندبار اندازه‌گیری مهم است. بویژه در افرادی که وقتی وارد بیمارستان یا مطب می‌شوند و با روپوش سفید روپرو می‌شوند سمپاتیک آنها فعال و فشارخون افزایش می‌یابد (white coat hypertension) که می‌تواند در تشخیص مشکل ایجاد نماید. نکته دیگری که باید توجه شود بررسی احتمال هیپرتانسیون ثانویه است که معمولاً درمانهای علتی را می‌طلبد، مثلاً کوآرکتاسیون آئورت و تومورهای آندوکراین یا جراحی و تنگی شریان کلیوی با آنژیوپلاستی می‌تواند درمان شود. بررسی و پیدا کردن دلیل مبنی بر آسیب اعضاء



(end - organ damage) مثل خونریزی شبکیه، پاپیلوادم، هماتوری میکروسکوپی می‌تواند حاکی از هیپرتانسیون accelerated یا بدخیم باشد که یک فوریت پزشکی بوده و باید بیمار در بیمارستان بستری شود. وجود بیماری آتروماتوز، هیپرتروفی قلبی، نارسائی قلبی و آسیب کلیوی باید بررسی شده و در صورت وجود، درمان شوند. ذکر این نکته مهم است که عدم وجود دلیل برای آسیب end - organ، نشان دهنده این نیست که درمان لازم نمی‌باشد. نکته دیگری که باید توجه شود قطع مصرف الکل یا داروهای نارساکوتیک است. در ضمن هیپرتانسیون ناشی از داروها باید بررسی شود زیرا قرص‌های ضدبارداری حاوی استروژن و داروهای وازوکنستریکتور مثل ارگوتامین، افسدرین، آمفتامین، غذاهای تخمیر شده در بیماران تحت درمان با مهارکننده‌های MAO، مسینرالوکورتیکوئیدها و کساربنوکسولون می‌توانند ایجاد هیپرتانسیون بکنند. بیمار باید از لحاظ سایر ریسک فاکتورهای قلبی عروقی مثل کلسترل سرم، سیگاری بودن، عدم تحمل به گلوکز، چاقی و ورزش نکردن ارزیابی شود. یک شخص ۲۵ ساله سیگاری با فشار خون ۱۵۰/۹۰ که سابقه خانوادگی بیماری ایسکمیک قلبی داشته باشد و کلسترل خونش ۷/۶ میلی‌مولار باشد بیشتر از یک فرد ۷۰ ساله غیرسیگاری با کلسترل نرمال (۵/۶mm) نیاز به درمان دارد. با در نظر گرفتن کلیه جوانب اگر نیاز به شروع درمان باشد دو نوع درمان در نظر گرفته

می‌شود:

۱- درمان غیردارویی (Non - drug treatment) که به تغییر در روش زندگی (life style modification) نیز معروف است و شامل کم کردن وزن (کاهش وزن به اندازه یک کیلوگرم باعث کاهش یک میلیمتر جیوه در فشار می‌شود)، انجام مرتب ورزش متناسب با توانائی شخص (حتی چیزی به سادگی ۲۰ دقیقه قدم زدن در روز)، قطع سیگار کشیدن، نخوردن غذای شور یا نمک‌دار\* و تمرین تمدد اعصاب و کم کردن استرس از محیط کار و زندگی می‌باشند. الکل زیاد نیز باعث افزایش فشار در شریانها می‌شود.

۲- درمان دارویی به تناسب بیمار و به تناسب بیماریهایی که ممکن است همراه هیپرتانسیون داشته باشد. بعنوان مثال در بیماری که سابقه نقرس دارد مصرف مدرها ممنوع است یا در بیمار مبتلا به دیابت وابسته انسولین ممکن است علائم هیپوگلیسمی با بتا-بلاکرها پوشیده شوند یا در دیابتی‌های غیروابسته به انسولین، مدرهای تیازیدی بیماری را بدتر کرده و در بیماران مبتلا به آسم یا نارسائی قلبی مصرف بتا-بلاکرها مضر می‌باشد. بیماری که دارو درمانی می‌شود باید درمانهای غیردارویی را نیز دقیقاً رعایت کنند. شروع درمان هیپرتانسیون با یک تیازید یا یک بتا-بلاکر است که در صورت نیاز می‌توان این دو را با هم مصرف نمود. گاهی شروع درمان با یک ACEI یا CCB\*\*\* است. اضافه کردن یک تیازید به یک ACEI بسیار سودمند است. گاهی توام



درمانی‌های دیگر بکار می‌روند و در مواردی که هیپرتانسیون شدید باشد از ۲ یا ۴ دارو نیز استفاده می‌گردد.

### فارماکولوژی داروهای آنتی‌هیپرتانسیو (ضدزیادی فشارخون)

داروهای آنتی‌هیپرتانسیو را می‌توان به گروه‌های مختلف تقسیم نمود:

- ۱- مدرها (دیورتیک‌ها)
- ۲- مهارکننده‌های سمپاتیک (بتا-بلاکرها، آلفا-بلاکرها،  $\alpha_2$ -آگونیستها، مهارکننده‌های نرون آدرنرژیک، گانگلیون بلاکرها و رزپین)
- ۳- مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACEIs) و آنتاگونیستهای گیرنده آنژیوتانسین
- ۴- مسدودکننده‌های کانالهای کلسیم (CCBs)
- ۵- فعال‌کننده‌های کانالهای پتاسیم (PCAs)
- ۶- وازودیلاتورها

### داروهای مدر

این داروها نقطه اتکاء درمان هیپرتانسیون بوده و هنوز برای بیماران مبتلا به هیپرتانسیون با شدت متوسط داروی انتخاب اول می‌باشند مگر اینکه وجود یک بیماری دیگر منعی برای مصرف این داروها باشد. در موارد شدیدتر هیپرتانسیون، مدرها همراه با سایر داروهای آنتی‌هیپرتانسیو مصرف می‌شوند. نمونه این داروها هیدروکلروتیازید، بندروفلوآزید، پلی‌تیازید، کلرتالیدون و ایندپامین هستند. طی

مطالعات گسترده‌ای نشان داده شده که مدرها خطر سکته مغزی را کاهش می‌دهند و از این نظر حتی بهتر از بتا-بلاکرها هستند.

در هیپرتانسیون ساده (Uncomplicated) تیازیدها به مدرهای لوپ ترجیح دارند و از راه خوراکی به صورت یک تک دوز صبح به صبح مصرف می‌شود که اثرشان ۱ تا ۲ ساعت بعد شروع شده و به مدت ۱۲ تا ۲۴ ساعت باقی است. مدرهای لوپ در بیماران هیپرتانسیوی سودمند هستند که آسیب متوسط تا شدید کلیوی دارند و یا بیماران هیپرتانسیوی که نارسائی قلبی نیز دچار هستند.

مکانسیم اثر آنتی‌هیپرتانسیوی داروی مدر شامل مهار بازجذب  $\text{Na}^+$  و  $\text{Cl}^-$  در انتهای قسمت بالارو قوس هنله و اوایل قسمت دیستال لوله ادراری می‌باشد (با مهار  $\text{Na}^+ / \text{Cl}^-$  Cotransporter). خوردن نمک زیاد و کم بودن GFR اثر آنتی‌هیپرتانسیوی آنها را کم می‌کند. بنابراین نাত্রی‌یورز در ایجاد اثر ضدفشارخونی مهم است ولی همه داستان نمی‌باشد زیرا با اینکه در شروع درمان با اینها حجم پلاسما کم می‌شود، با ادامه درمان (پس از چند ماه) به حد اول خود بر می‌گردد ولی علی‌رغم این، کاهش فشارخون ادامه می‌یابد و این نشان می‌دهد که اثر دیگری در کار است. با درمان مداوم با این داروها، مقاومت محیطی به تدریج کم می‌شود (در حالی که در ابتدای درمان به علت کم شدن حجم، رگها تنگ‌تر می‌شوند) یعنی رگها گشاد می‌شوند این اثر می‌تواند نتیجه

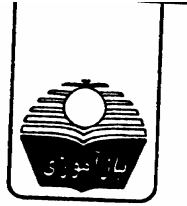


موارد منع مصرف تیاژیدها شامل بیماران با آسیب شدید کلیوی، دیابت غیر وابسته به انسولین، بیماران با سابقه نقرس و نیز مردهای با علامت پروستاتیت و بالاخره پره - اکلامپسی می‌باشند. در بیماران با آسیب شدید کلیوی این داروها معمولاً موثر نیستند. در بیماران غیر وابسته به انسولین، تیاژیدها به علت مهار آزاد شدن انسولین، گلوکز خون را بیشتر می‌کنند. به علت افزایش اسیداوریک خون، نقرس را بدتر میکنند. چون پره - اکلامپسی همراه با Contracted intravascular Volume است و تیاژیدها نیز در ابتدا به علت کم کردن حجم باعث افزایش مقاومت محیطی می‌شوند، نباید در پره - اکلامپسی مصرف شوند. در بیمارانی که همزمان با مصرف مدرها، دچار اسهال یا استفراغ می‌شوند عاقلانه این است که به طور موقت مصرف مدر قطع شود تا از بدتر شدن تخلیه آب و الکترولیت بدن اجتناب گردد.

مصرف همزمان مدرها با بعضی از داروها می‌تواند ایجاد تداخل اثرهای مضر یا سودمند بکنند. به عنوان مثال داروهای شبه آسپیرینی یا NSAIDs همگی با اثر داروهای آنتی‌هیپرتانسیو از جمله مدرها تداخل داشته و فشارخون را افزایش می‌دهند که علت آن این است که این داروها سنتز پروستاگلاندین‌ها در کلیه را مهار می‌کنند. پروستاگلاندین‌ها از جمله پروستاگلاندین  $E_2$  و  $E_1$ ، وازودیلاتور و ناتری یورتیک هستند. سولینداک برعکس بقیه داروهای شبه آسپیرینی

یک تغییر اوتورگولاتوری بوده و یا مربوط به اثر شل‌کنندگی مستقیم عضله صاف دیواره شریانها بوده و یا از طریق آزاد شدن مواد گشادکننده عروق از کلیه اعمال شود. البته با مصرف مداوم تیاژیدها، پاسخ عروق به مواد تنگ‌کننده رگ مثل آنژیوتانسین II و نوراپی نفرین نیز کم می‌شود.

اثرات جانبی مهم داروهای مدر شامل موارد زیر می‌باشد: تیاژیدها به ویژه با دوزهای بزرگ بیشتر از بتا-بلاکرها و دارونماها ناتوانی جنسی ایجاد می‌کنند. در ضمن ممکن است ایجاد بثورات پوستی و پورپورا (ترومبوسیتوپنیک یا غیرترومبوسیتوپنیک) بکنند. تیاژیدها با کم کردن حجم پلاسما، باعث افزایش رنین پلاسما می‌شوند که می‌تواند اثر آنها روی فشارخون را محدود کند. مقدار سدیم، پتاسیم و منیزیم خون را کاهش می‌دهند ولی کلسیم خون را به علت افزایش دادن بازجذب آن از لوله‌های کلیوی افزایش می‌دهند و لذا در بیماران هیپرتانسیو مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم می‌توانند هیپرکالسمی ایجاد کنند. برعکس، مدرهای لوپ کلیرنس کلسیم را افزایش می‌دهند. اکثر مدرها کلیرنس اورات را کاهش و لذا، غلظت اسیداوریک خون را افزایش داده و نقرس را بدتر می‌کنند. تیاژیدها تحمل به گلوکز را کم کرده و در بیماران دیابتی غیر وابسته به انسولین می‌توانند باعث ایجاد هیپرگلیسمی شوند. تیاژیدها کلسترل خون را نیز در ابتدا کمی افزایش می‌دهند که با ادامه درمان ممکن است این اثر مداوم نباشد.



برد. تیازیدها اگر همراه CCBs مصرف شوند نه تنها اثر آنٹی هیپرتانسیوی آنها را افزایش نمی دهند بلکه حتی کاهش می دهند. یکی از اثرات جانبی مزاحم دی هیدروپیریدین ها (نی فدیپین) ورم مفصل مچ پا است که با مدرها کاهش پیدا نمی کند.

**بتا - بلاکرها (آنتاگونیستهای بتا - آدرنوسپتورها)**

از پر مصرف ترین بتا - بلاکرها برای درمان هیپرتانسیون، پروپرانولول، آتنولول و متوپرولول هستند. این داروها فشارخون را پایین آورده و خطر سکته مغزی را در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون اولیه کاهش می دهند. ضمناً خطر سکته قلبی را در بیماران هیپرتانسیو کاهش می دهند. به ندرت ایجاد هیپوتانسیون وضعیتی می کنند. حساسیت نژادهای مختلف به بتا - بلاکرها متفاوت است. سیاه پوستان به بتا - بلاکرها مقاوم تر از سفیدپوستان هستند (رنین خون سیاه پوستان کمتر است) و چینی ها بیشتر از سفیدپوستان حساس می باشند. بتا - بلاکرها برای بیماران مبتلا به هیپرتانسیون که تیازیدها را تحمل نمی کنند یا لازم است داروئی به تیازیدها اضافه شود، داروی انتخاب اول هستند مگر آنکه منع مصرف داشته باشند. بتا بلاکرها - مخصوصاً در بیماران هیپرتانسیو مبتلا به آنژین صدری یا بیمارانی که سکته قلبی کرده اند سودمند می باشند. در هیپرتانسیون خانمهای حامله مصرف شده و فشارخون را بدون اینکه



**Exercise regularly and stop smoking.**

سنتز پروستاگلاندین ها در کلیه را کمتر تحت تاثیر قرار می دهد و لذا کمتر با داروهای آنٹی هیپرتانسیو تداخل اثر ایجاد می کند. استامینوفن و کدئین این نوع تداخل را ندارند. مصرف همزمان مدرها با لیتیم باعث افزایش بازجذب لیتیم و در نتیجه افزایش غلظت خونی آن می شود. دیورتیکها ایجاد کاهش در غلظت پتاسیم و منیزیم خون کرده و سیمت دیژیتال را افزایش می دهند. از تداخل های سودمند تیازیدها با داروها، می توان افزایش اثر آنٹی هیپرتانسیوی آنها با بتا - بلاکرها،  $\alpha$  - بلاکرها و ACEIs را نام



بلاکرها کند می‌کنند ولی در عمل بهتر است به طور کلی در افراد IDDM از مصرف  $\beta$ -بلاکرها اجتناب شود. پرمصرف بودن داروهائی مثل آتنولول و متوپرولول بیشتر به علت راحتی مصرف آنها توسط بیمار است تا مربوط به انتخابی بودن اثرشان برای گیرنده  $\beta_1$ ، و این به خواص فارماکوکینتیکی مطلوب آنها مربوط می‌شود، زیرا دارویی مثل پروپرانولول که متابولیسم عبور اول زیادی دارد باید به طور مکرر در روز مصرف شود در حالی که آتنولول فقط با دوز یک بار در روز، می‌تواند اثر فارماکولوژیک خود را در طول شبانه‌روز ایجاد کند.

بعضی از  $\beta$ -بلاکرها مثل اوکس پره‌نولول و پسیندولول، پارشیال آگونیست هستند یعنی فعالیت سمپاتومیتمیکی ذاتی دارند. پارشیال آگونیست‌ها اثر فول آگونیست‌ها را خنثی می‌کنند زیرا آنها برای ایجاد اثری با شدت متوسط باید تعداد زیادی از گیرنده‌ها را اشغال کنند و لذا با فول آگونیست‌ها که کارآتر هستند و با اشغال فقط قسمت کوچکی از گیرنده‌ها ایجاد اثر حداکثر می‌کنند، رقابت می‌نمایند. آنتاگونیست‌های خالص (Pure antagonists) مثل آتنولول غالباً ایجاد برادیکاری خفیف ( $HR = 60/min$ ) می‌کنند، ولی بسا پارشیال آگونیست‌ها مثل اوکس پره‌نولول به خاطر اثر تحریکی روی گیرنده‌های بتا، ریت قلب در حال استراحت حدود  $80/min$  است. در حالتی که فعالیت سمپاتیک زیاد است (مثل ورزش)

دلیلی بر ایجاد اثر سوء باشد پایین می‌آورند. این داروها اثر اینوتروپ منفی دارند و این اثرشان در تثبیت بیماران مبتلا به آنوریسم جداکننده آئورتی (dissecting aneurysm) سودمند است. در این بیماران نه تنها پائین آمدن فشارخون متوسط بلکه کم شدن سرعت افزایش موج فشارشریانی مطلوب می‌باشد.

بتا-بلاکرها بدو گروه تقسیم می‌شوند: بتابلاکرها غیرانتخابی مثل پروپرانولول، نادلول، پیندولول و تیمولول و بتا-بلاکرها کاردیوسلکتیو مثل آتنولول، متوپرولول و اسمولول که گروه اول گیرنده‌های  $\beta_1$  و  $\beta_2$  را مهار می‌کنند و روی گیرنده‌های  $\beta_2$  عروق خونی و ریه‌ها اثر کمی دارند ولی این نوع انتخابی بودن نسبی است تا مطلق، به طوری که در بیماران مبتلا به آسم و بیماریهای انسدادی برونشها، بتا-بلاکرها انتخابی نیز بی‌خطر نیستند. بین این دو دسته بتا-بلاکرها تفاوت در اثرات متابولیک نیز وجود دارد ولی این تفاوت از لحاظ بالینی حاشیه‌ای می‌باشد. در بیماران مبتلا به IDDM، وقتی انسولین تزریق می‌شود پاسخ متابولیک به هیپوگلیسمی ناشی از انسولین، بستگی به سرعت شکستن گلیکوژن کبدی (که از طریق گیرنده‌های  $\alpha$ -آدرنوسپتور واسطه‌گری می‌شود) و گلوکونئوژنز (که توسط گیرنده‌های  $\beta_2$  واسطه‌گری می‌شود) دارد لذا به نظر می‌رسد که در شخص دیابتی که انسولین می‌گیرد  $\beta_1$ -بلاکرها پاسخ متابولیک را کمتر از  $\beta_1$ ،  $\beta_2$ -





همانطوریکه آنتاگونیستهای خالص تعداد ضربانات قلب را کاهش می‌دهند پارشیال آگونیستها نیز ریت قلب را کم می‌کنند. از لحاظ تئوریک داروهائی که فعالیت سمپاتومیمتیکی ذاتی دارند باید کمتر مستعد ایجاد نارسائی قلبی، تنگی عروق محیطی، تضعیف هدایت در AV یا برادیکاردی مشخص باشند. به نظر نمی‌رسد این موضوع در کل عملاً مهم باشد ولی گاهی بیماران مبتلا به بیماریهای عروق محیطی مثل کلودیکاسیون علامت دار که بیماری آنها توسط پیور آنتاگونیستها به طور غیرقابل تحمل تشدید می‌شود، مصرف پارشیال آگونیستها را تحمل می‌کنند. ضمناً پارشیال آگونیستها، گاهی در بیماران که با پیور آگونیستها مشکل برادیکاردی دارند، سودمند می‌باشند.

بتا-بلاکرها، تری گلیسریدهای خون را افزایش داده و ممکن است HDL را کاهش دهند. از آنجائی که تحریک گیرنده‌های  $\beta_2$ -آدرنوسپتور در عروق خونی باعث ایجاد گشادی در رگها می‌شود، بالطبع آنتاگونیستهای گیرنده‌های بتا تا حدودی ایجاد تنگی در عروق خواهند کرد (بویژه اگر یک مرتبه داخل ورید تزریق شوند) ولی این اثر زودگذر است و در نهایت این داروها باعث افت فشارخون خواهند شد.

مکانسیم اثر آنتی‌هیپرتانسیوی بتا-بلاکرها کاملاً مشخص نیست. این داروها اولاً برون قلب را کاهش می‌دهند و این اثر، افزایش مقاومت محیطی توسط این داروها را خنثی می‌کند ولی

برون ده قلبی بیماران که مدت طولانی با این داروها درمان می‌شوند کم نیست و لذا برای پایین آمدن فشارخون باید مکانیسم‌های دیگری در کار باشد. بتا-بلاکرها ترشح رنین توسط کلیه را کاهش می‌دهند و لذا احتمالاً در بیماران که رنین خون آنها بالا است بهتر موثرند (در سیاه‌پوستان که رنین خون کم است کمتر موثرند) ولی چون در افراد هیپرتانسیو با رنین کم نیز موثرند مسلماً مکانیسم‌های دیگری نیز در کار است. چون اثر آنتی‌هیپرتانسیوی بتا-بلاکرها با اثر ACEIs جمع شونده است معلوم می‌شود که مهار ترشح رنین برای ایجاد اثر هیپرتانسیوی حرف آخر را نمی‌زند. پروپرانولول با تاثیر مرکزی برون ده سمپاتیک از سیستم عصبی مرکزی را کم می‌کند ولی داروهایی که پلارتر هستند (آتنولول) و از سدخونی مغزی کمتر عبور می‌کنند به اندازه پروپرانولول در پایین آوردن فشارخون موثرند و این نشان می‌دهد که اثر مرکزی به تنهایی چندان کافی برای ایجاد اثر آنتی‌هیپرتانسیو نمی‌باشد. مکانیسم‌های دیگری می‌تواند مربوط به مهار شدن  $\beta_2$ -رسپتورهای پیش سیناپسی موجود در انتهای اعصاب سمپاتیک باشد که وظیفه آنها افزایش دادن آزادی نوراپی نفرین است و چون بتا-بلاکرها جلو این وظیفه را می‌گیرند، آزادی نوراپی نفرین از انتهای سمپاتیک کم شده و این کمک به پایین آمدن فشارخون می‌کند. نشان داده شده که تولید موضعی آنژیوتانسین II در بافت عروق توسط  $\beta_2$ -آگونیستها زیاد می‌شود، ممکن است  $\beta$ -



کسردن که کولیزژیک است) و لذا در IDDM خطرناک هستند زیرا علاوه بر پوشاندن علائم هیپوگلیسمی، برگشت از هیپوگلیسمی را هم آهسته می‌کنند. بتا - بلاکرها باعث افزایش مقدار تری‌گلیسریدها و کم شدن HDL خون شده و در ضمن به علت مهار آزاد شدن رنین و در نتیجه کم کردن تولید آلدوسترون باعث افزایش نسبی پتاسیم در خون می‌شوند ولی این اثر از لحاظ بالینی چندان مهم نیست.

بتا - بلاکرها از راه خوراکی بخوبی جذب می‌شوند و لذا فقط در شرایط خاصی مثلاً برای کنترل فشارخون در آنوریسم جدا کننده از راه داخل وریدی تزریق می‌شوند. اسمولول،  $\beta_1$  - بلاکری است که نیمه عمر کوتاه دارد و از طریق اینفیوژن داخل وریدی برای درمان آریتمی دهلیزی مصرف می‌شود.

پلاریته بتا - بلاکرها، فارماکوکینتیک آنها را تحت تاثیر قرار می‌دهد. داروهای غیرقطبی (non - polar) که لیپوفیل یا محلول در چربی هستند (پروپرانولول، اوکس پرنولول و متوپرولول) جذب بهتر و سریع دارند. در دیواره روده و کبد مستحکم متابولیسم عبور اول می‌شوند و بهمین جهت است که دوز تزریقی پروپرانولول به مراتب کوچکتر از دوز خوراکی آن است. این داروها به راحتی وارد سیستم عصبی مرکزی شده و لذا ممکن است اثرات جانبی مرکزی مثل دیدن کابوس و ایجاد توهمات کنند. این داروها خیلی زیاد به پروتئین‌های خون متصل می‌شوند. مثلاً پروپرانولول ۸۵ تا ۹۵

بلاکرها تولید موضعی آنژیوتانسین II را در بافت عروق کم کرده و باعث پایین آمدن فشارخون شوند.

این داروها در بعضی‌ها خستگی و سردی انتهای بدن و دیس فانکشن جنسی و کم شدن تحرک ایجاد می‌کنند. در بیماران مبتلا به آسم و آمفیژم و برونشیت مزمن، ایجاد برونکواسپاسم می‌کنند و مصرف آنها ممنوع است.  $\beta_1$  - بلاکرها اختصاصی گاهی در ابتدا توسط بیماران آستما تیک تحمل می‌شوند ولی بعداً، ممکن است دچار حملات شدید شوند و بهتر است در این بیماران کلاً از مصرف آنها اجتناب شود. به علت خاصیت اینوتروپ منفی در بیماران مبتلا به نارسائی قلبی می‌توانند خطرناک باشند. اما در سالهای اخیر نشان داده شده که مصرف طولانی  $\beta$  - بلاکرها، درمان سالم و موثری بویژه در بیماران مبتلا به نارسائی احتقانی قلب یا idiopathic dilated cardiomyopathy است به صفحه ۴۲ شماره ۸۳ رازی مراجعه شود). بتا - بلاکرها علائم کلودیکاسیون را در بیماران مبتلا به بیماری علامت‌دار آتروماتوز عروق محیطی را بدتر می‌کنند و در بیماری رینو (د) که اسپاسم عروق محیطی وجود دارد نباید مصرف شود. آنژین را در بیماران مبتلا به آنژین واریانت بدتر می‌کنند. بتا - بلاکرها در بیماران مبتلا به درجات کم heart block ممنوع هستند زیرا خطر تبدیل به Complete block وجود دارد. بتا - بلاکرها علائم هیپوگلیسمی را می‌پوشانند (به جز عرق



درصد به پروتئین‌ها متصل می‌شوند. در مواقعی که سرعت سدیمانانتاسیون اریتروسیت‌ها (ESR) زیاد می‌شود پروتئین‌های acute phase نیز زیاد می‌شود و لذا غلظت پلاسمائی بتا-بلاکرهای که به پروتئین زیاد متصل می‌شوند، افزایش می‌یابد. بتا-بلاکرها قطبی (Polar) که هیدروفیل هستند (آنتولول سوتالول) تمایل به دفع کلیوی بدون متابولیسم داشته و نیمه عمر طولانی دارند و در نارسائی کلیوی تجمع پیدا می‌کنند. این داروها کمتر به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شوند. به عنوان مثال آنتولول فقط ۵ درصد به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود.

غلظت پلاسمائی بتا-بلاکرها در افراد مسن بیشتر است (با این که دوزهای کمتری دریافت می‌کنند) که علت آن احتمالاً بالا بودن ESR و پروتئین‌های فاز حاد در افراد مسن است. دانسیته گیرنده‌های بتا در افراد مسن کمتر است یعنی افراد مسن به بتا-بلاکرها کمتر حساس هستند و نیازی به کاهش دوز بتا-بلاکرها نمی‌باشد.

بتا بلاکرها ممکن است با داروهای دیگر تداخل فارماکوکینتیک یا فارماکودینامیک ایجاد کنند. مثال برای تداخل فارماکوکینتیک، مصرف توام بتا-بلاکر با لیدوکائین است که بتا-بلاکرها با کم کردن برون ده قلبی، متابولیسم لیدوکائین را کاهش می‌دهد. لیدوکائین دارویی است که Hepatic extraction ratio بالایی دارد و لذا سمیت لیدوکائین زیاد می‌شود. مصرف توام سایمتیدین با پروپرانولول نیز غلظت خونی پروپرانولول را افزایش می‌دهد زیرا سایمتیدین

با مهار سیتوکرم  $P_{450}$ ، اکسیداسیون پروپرانولول را مهار می‌نماید.

مثال فارماکودینامیک، مصرف توام بتا-بلاکرها با داروهای اینوتروپ منفی دیگر مثل وراپامیل یا لیدوکائین، اثر اینوتروپ منفی و اثر کاهش سرعت هدایت در گره AV بتا-بلاکرها را افزایش می‌دهد و اگر هر دو دارو داخل وریدی تزریق شوند می‌تواند کشنده باشد. بتا-بلاکرها همچنین اثر هیپوگلیسمیک انسولین و هیپوگلیسمیک‌های خوراکی را تشدید می‌کنند. مصرف توام داروهای شبه آسپیرینی نیز از آنتی‌هیپرتانسیوی بتا-بلاکرها را خنثی می‌کند.

#### آلفا - بلاکرها (آنتاگونیستهای آلفا - آدرنوسپتورها)

نوراپی نفرین آزاد شده از عصب سمپاتیک با تحریک گیرنده‌های  $\alpha_1$  موجود در عضله صاف عروق باعث تنگ شدن عروق خونی می‌شود و این اثر را از طریق آزاد کردن کلسیم از ذخایر داخل سلولی توسط  $IP_3$  و افزایش ورود کلسیم از طریق کانالهای کلسیم ایجاد می‌کند.  $\alpha$ -بلاکرها با اشغال کردن گیرنده‌های آلفا این اثر سمپاتیک را خنثی کرده و لذا باعث گشاد شدن عروق و نهایتاً کم شدن فشارخون می‌شوند.

$\alpha$ -بلاکرها دو نوع هستند: (۱)  $\alpha$ -بلاکرهای غیراختصاصی که گیرنده‌های  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$  را مهار می‌کنند (مثل فنوتولامین، تولازولین، فنوکسی بنزامین) (۲)  $\alpha$ -بلاکرهای اختصاصی که بیشتر میل به اشغال کردن گیرنده‌های  $\alpha_1$



برای این بیماران مناسب نیستند. در مردانی که هیپرتروفی خوش خیم پروستات دارند  $\alpha$ -بلاکرها باعث باز شدن بهتر اسفنکتر مثانه می شوند یعنی علائم انسداد در برابر خروج ادرار را کم می کنند و در این بیماران سودمند هستند در حالیکه مدرهای تیازیدی را به علت Urinary urgency یا nocturia تحمل نمی کنند. هنوز مطالعه بالینی کنترل شده ای وجود ندارد که نشان دهد این داروها خطر سکته مغزی یا سایر حوادث مهم از این نوع را کاهش بدهند ولی چون روی لیپیدهای پلاسما اثر خوبی دارند به نظر می رسد که سودمند باشند.

مصرف پرازوسین با وقوع هیپوتانسیون شدید و کولاپس، به ویژه پس از دوز اول محدود می شود. نیمه عمر پرازوسین کوتاه است و حداقل باید ۲ بار در روز مصرف شود. به علت این مشکلات  $\alpha$ -بلاکرها (پرازوسین) چندان داروی پرمصرف نمی باشد ولی این وضع اخیراً با کشف دوکسازوسین و ترازوسین عوض شده است که این داروها از لحاظ ساختمانی خیلی شبیه به پرازوسین هستند و مثل آن  $\alpha$ -بلاکر می باشند ولی نیمه عمرهای به طور قابل توجه طولانی تر دارند که اجازه می دهد، روزی یک بار مصرف شوند و مشکل هیپوتانسیون دوز اول با آنها کمتر است. این داروها در بیمارانی که هیپرتانسیون آنها با مدرها،  $\beta$ -بلاکرها، ACEIs و CCBs به تنهایی کنترل نمی شود به یکی از این داروها اضافه می شوند.

شروع درمان با  $\alpha$ -بلاکرهاى طولانى اثر نیز

دارند (مثل پرازوسین، ترازوسین و دوکسازوسین). فنوکسی بنزامین از این لحاظ که به طور برگشت ناپذیر باعث آلکیله شدن گیرنده ها می شود با بقیه متفاوت است. این دارو هنوز به طور انحصاری در آماده کردن بیماران مبتلا به فنوکروموسیتوما برای جراحی بکار می رود ولی در کنترل هیپرتانسیون اولیه جایگاهی ندارد.  $\alpha$ -بلاکرهاى غیراختصاصی به علت مسدود کردن گیرنده های  $\alpha_2$  پیش سیناپسی موجود در انتهای اعصاب پس گانگلیونی سمپاتیک باعث ایجاد تاکیکاردی و افزایش برون ده قلب می شوند، در حالیکه داروهای  $\alpha_1$ -بلاکر این عوارض را معمولاً ایجاد نمی کنند.  $\alpha$ -بلاکرها جزء بهترین داروهای ضد زیادی فشارخون در افرادی هستند که هیپرلیپیمی دارند و برعکس مدرهای تیازیدی و بتا-بلاکرها که معمولاً در این افراد مصرفشان ممنوع است، مصرف  $\alpha$ -بلاکرها ترجیح دارد، زیرا این داروها LDL را کاهش و HDL را افزایش می دهند در حالیکه تیازیدها باعث کمی افزایش در کلسترل پلاسما می شوند و بتا-بلاکرها باعث افزایش در غلظت تری گلیسرید و احتمالاً کاهش HDL در خون می شوند. در بیماران دیابتی نیز  $\alpha$ -بلاکرها ترجیح داشته و تیازیدها و بتا-بلاکرها بهتر است مصرف نشود. در بیماران هیپرتانسیون مبتلا به نارسائی قلبی، چون  $\alpha$ -بلاکرها پس بار قلب را کاهش می دهند سودمند بوده و می توانند همراه با یک ACEI یا مدر مصرف شوند. برعکس،  $\beta$ -بلاکرها و CCBs اثر اینوتروپ منفی داشته و



باید با دوز کم و با احتیاط صورت گیرد (مثلاً با یک میلی‌گرم ترانوسین) و دوز اول شب موقع به رختخواب رفتن خورده شود و به بیمار گفته شود اگر نصف شب از خواب بلند شود احتمال هیپوتانسیون وضعیتی وجود دارد. با وجود این، هیپوتانسیون وضعیتی با این داروها کمتر از پرازوسین است. دوز  $\alpha_1$ -بلاکرهاى طولانى اثر مى‌تواند در صورت نیاز تا ۱۶ میلی‌گرم برای دوکسازوسین و ۲۰ میلی‌گرم برای ترانوسین باشد.

اثرات جانبی مهم  $\alpha$ -بلاکرها، هیپوتانسیون دوز اول، هیپوتانسیون وضعیتی، کپ شدن بینی، ناتوانی جنسی و بی‌اختیاری ادرار می‌باشند.

#### $\alpha_2$ -آگونیست‌ها

عده‌ای از داروهای آنتی‌هیپرتانسیو، قسمتی از اثر خود را از طریق مرکز اعمال می‌کنند لذا باین داروها، داروهای آنتی‌هیپرتانسیو مرکزی عمل کننده (Centrally acting Drugs) گفته می‌شود. این داروها شامل  $\alpha_2$ -آگونیستها، بتابلاکرها و رزورپین هستند. کلونیدین، آلفا-متیل دوپا، گوانفساین و ریلمنیدین (Rilmenidine) از داروهای  $\alpha_2$ -آگونیست هستند.

آلفا-متیل دوپا در خانمهای حامله مبتلا به هیپرتانسیون، برای درمان هیپرتانسیون مصرف می‌شود زیرا تجربه با این دارو در دوران حاملگی بیشتر از داروهای جدید است. از عوارض جانبی متیل دوپا خواب آلودگی و احساس خستگی هستند که با درمان طولانی

گاهی به صورت غیرقابل تحمل ایجاد می‌شوند ولی در افراد مسن که هیپرتانسیون آنها با مدرها به تنهایی کنترل نمی‌شود با اضافه شدن متیل‌دوپا کنترل خوبی ایجاد می‌شود و تعجب‌آور اینکه افراد مسن به خوبی این دارو را تحمل کرده و با مصرف این دارو با هوش و بدون علامت می‌مانند. کلونیدین داروی پدر قدرت است ولی کمتر تحمل می‌شود. با قطع ناگهانی مصرف آن، هیپرتانسیون راجعه و شدید ایجاد می‌شود و به این جهت با وجود داروهای جدید و سالم‌تر، امروزه کلونیدین کمتر به عنوان پائین آورنده فشارخون مورد مصرف قرار می‌گیرد. مورد مصرف دیگر کلونیدین، مصرف آن برای کم کردن علائم محرومیت در موقع ترک اعتیاد به اوپیوئیدها است. ریلمنیدین عوارض کمتر از کلونیدین دارد. به عنوان مثال کمتر تسکین روانی، خشکی دهان، خواب آلودگی و یبوست ایجاد می‌کند. عوارض جانبی مهم گوانفساین خشکی دهان، احساس خستگی و تسکین روانی است. با قطع مصرف این دارو، افزایش در فشارخون آهسته‌تر از کلونیدین می‌باشد.

نحوه عملکرد  $\alpha_2$ -آگونیستها به این ترتیب است که سیستم عصبی مرکزی نقش مهمی در تنظیم جریان خون دارد و تحریک گیرنده‌های  $\alpha_2$  در تنه مغز باعث کاهش Outflow سمپاتیک به اعصاب محیطی می‌شود و به این ترتیب ایجاد کاهش در فشارخون می‌کند. این داروها با تحریک  $\alpha_2$  مرکزی عمل می‌کنند ولی قسمتی از اثر آنها می‌تواند مربوط به تحریک گیرنده‌های  $\alpha_2$



هستند (مثل کاپتوپریل، لیزینوپریل و فوزینوپریل). این داروها همگی از راه خوراکی موثرند. به خاطر اینکه به شدت پلار هستند دست نخورده از ادرار دفع می‌شوند. بعضی نیز مثل فوزینوپریل در کبد متابولیزه می‌شوند. بعضی دیگر پیش‌دارو هستند (مثل انالاپریل و کینال - پریل) که در بدن طی واکنشی تبدیل به داروی فعال (انالاپریلات و کینال‌پریلات) می‌شوند. هیچکدام از این داروها وارد CNS نمی‌شوند. این داروها در مواردی که دیورتیک‌ها به تنهایی کافی برای کنترل هیپرتانسیون نباشند می‌توانند به برنامه درمان اضافه شوند و این دو، توام درمانی بسیار سودمندی را تشکیل می‌دهند. در ضمن ACEIs در اکثر بیماران به خوبی تحمل شده و آلترناتیوهای سودمندی برای بیمارانی هستند که مصرف تیازیدها یا  $\beta$ -بلاکرها در آنها ممنوع می‌باشند (مثل بیماران دیابتی و هیپرلیپمیک). اثر سودمند این داروها در نارسائی قلبی باعث شده که در بیماران هیپرتانسیوی که نارسائی قلبی نیز دارند سودمند باشند.

مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده اثر ویژه و سودمندی روی پیشرفت نفروپاتی دیابتی دارند که غیر از اثر سودمند آنها روی هیپرتانسیون است.

شروع درمان با این داروها با دوز کم شروع می‌شود (انالاپریل ۲/۵ میلی‌گرم) که قبل از رفتن به رختخواب خورده می‌شود (به علت احتمال هیپوتانسیون دوز اول) و اگر امکان پذیر باشد بهتر است دو روز قبل از دوز اول اینها، مصرف

-پیش‌سیناپسی موجود در انتهای اعصاب سمپاتیک پس گانگلیونی باشد که باعث کاهش آزاد شدن نوراپی نفرین می‌گردد.

عوارض جانبی مهم  $\alpha_2$ -آگونیست‌ها شامل خواب‌آلودگی، افسردگی، کابوس دیدن، کیپ شدن بینی، علائم آنتی‌کولینرژیک مثل یبوست، خشکی دهان و اختلالات جنسی (ناتوانی جنسی)، هپاتیت (متیل‌دوپا) تب دارویی (متیل‌دوپا) و هیپرتانسیون راجعه همراه با اضطراب، تعریق، تاکیکاردی و کریز هیپرتانسیو (به ویژه با کلونیدین) می‌باشند. در ۲۰ درصد بیماران تحت درمان با متیل‌دوپا، تست کومبز مثبت (Positive coombs test) با یا بدون ایجاد آنتی‌همولیتیک ایجاد می‌شود. آنتی‌همولیتیک در درصد کمی از بیماران (۰/۱ - ۰/۲ درصد) ایجاد می‌شود. ۶۰ درصد این کمخونی همولیتیک در عرض ۱۸ ماه پس از آغاز درمان با متیل‌دوپا ایجاد می‌شود.

از داروهای دیگری که اثر ضد فشارخونی آنها در ارتباط با عصب سمپاتیک می‌باشد شامل مهارکننده‌های نرون نورآدرنرژیک (گوانتیدین و گوانادول)، مسدودکننده‌های گانگلیون (مکامیل آمین و تری‌متافان) و آکالوئیدهای رولفیا (رزپین) می‌باشند که به علت اینکه امروزه کمتر مورد مصرف دارند از شرح آنها صرف‌نظر می‌کنیم.

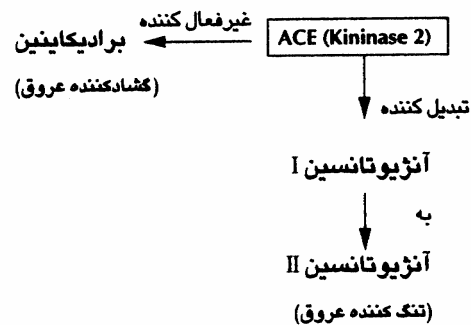
### داروهای مهارکننده آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACEIs)

بعضی از این داروها خود داروی فعال



دیورتیک‌ها قطع گردد. پس از تثبیت اثر، این داروها صبح به صبح (تا ۲۰ میلی‌گرم انالاپریل یا ۴۰ میلی‌گرم کینال پریل) خورده شده و فشارخون زیر نظر گرفته می‌شود. داروهایی مثل کاپتوپریل حداقل باید دو بار در روز مصرف شوند.

مکانسیم اثر ACEIs به این ترتیب است که اینها با مهار آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE یا کابینیناز ۲) اولاً مانع تولید آنژیوتانسین II شده و ثانیاً باعث افزایش نیمه عمر برادیکالینین می‌شوند.



ACE به طور گسترده‌ای در بدن منتشر است آنزیمی که در سطح سلولهای آندوتلیوم عروق وجود دارد و جایگاه فعال آن حاوی زینک می‌باشد. ریه غنی از ACE است زیرا سطح گسترده‌ای از سلولهای آندوتلیوم دارد. قلب، کلیه، عضله اسکلتی و مغز نیز حاوی مقادیر زیادی ACE در سلولهای آندوتلیال و قسمت‌های دیگر خود دارند. ACEIs با اتصال به جایگاه فعال آنزیم باعث مهار تولید آنژیوتانسین II شده و در

مقابل مقدار برادیکالینین را افزایش می‌دهند. کم شدن آنژیوتانسین II باعث می‌شود که اولاً اثر تنگ‌کنندگی آنژیوتانسین II روی عروق کم شود، ثانیاً اثر تحریکی آنژیوتانسین روی قشر غده فوق کلیوی و تحریک ترشح آلدوسترون کاهش پیدا کند و ثالثاً اثر تحریکی آنژیوتانسین II روی گیرنده‌های آنژیوتانسینی پیش‌سیناپسی تحریکی در انتهای اعصاب سمپاتیک کاهش یابد و با مجموعه این اثرات باعث کاهش فشارخون می‌شوند. ACEIs در بیماران با رنین زیاد در خون خود و نیز در بیماران با رنین کم در خون سودمند واقع می‌شوند. علت این امر این است که ACE در بافتها نیز مثل پلاسما مهم است. به عبارت دیگر دو نوع سیستم رنین - آنژیوتانسین وجود دارد:

۱- سیستم رنین - آنژیوتانسین جریان خون

۲- سیستم رنین - آنژیوتانسین موضعی در بسترهای عروقی، که هر دو سیستم در شرایط فیزیولوژیک مختلف مهم هستند. علت اینکه مصرف ACEIs همراه با ایجاد تاکیکاردی رفلکسی نیست احتمالاً تحریک نشدن گیرنده‌های پیش‌سیناپسی آنژیوتانسینی در انتهای عصب سمپاتیک و لذا کاهش فعالیت سمپاتیک توسط این داروها می‌باشد. از اثرات متابولیک ACEIs می‌توان افزایش متوسط پتاسیم پلاسما را نام برد که می‌تواند مطلوب (اگر همراه مدرهای تیازیدی مصرف شود) و یا مشکل ساز (در بیماران با نارسائی کلیوی) باشد.

در ۵ تا ۳۰ درصد بیماران تحت درمان با این



**Avoid salty foods.**

پروتئینوری، نوترپنی، بثورات جلدی، اختلال در طعم و چشائی می‌باشند. اثرات جانبی مشابهی توسط پنی‌سیلامین نیز ایجاد می‌شود که عامل SH- در ساختمان خود دارد. این نوع اثرات جانبی وابسته به دوز هستند و امروزه حتی با حداکثر دوز کاپتوپریل (50 mg) دوبار در روز) کمتر اتفاق می‌افتند. یکی دیگر از اثرات جانبی ACEIs نارسائی در عملکرد کلیه‌ها است. این اثر جانبی را می‌توان پیش‌بینی کرد و در بیمارانی ایجاد می‌شود که تنگی دو طرفی شریان کلیوی داشته و یا تنگی شریان تک کلیه فانکشنال

داروها سرفه خشک ایجاد می‌شود که عادی‌ترین عارضه جانبی مصرف طولانی این داروها است و ممکن است مربوط به تجمع کاینین‌ها و تحریک انتهای اعصاب حسی مربوط به سرفه باشد. این اثر شاید مربوط به تحریک تولید پروستاگلاندین‌ها باشد زیرا نشان داده شده که سرفه ناشی از این داروها توسط سولینداک کم می‌شود. داروهائی که آنتاگونیست مستقیم گیرنده‌های آنژیوتانسین هستند (مثل لوسارتان) وقتی به عنوان پایین آورنده فشارخون مصرف می‌شوند ایجاد سرفه نمی‌کنند زیرا در مقدار برادیکاینین تاثیر نمی‌گذارد. ضمناً ممکن است به علت افزایش غلظت کاینین‌ها، کهپیر و ادم آنژیونورژیک ایجاد شود. مصرف ACEIs در دوران حاملگی ممنوع است زیرا مهار ACE می‌تواند موجب نارسائی کلیوی در جنین و کم شدن تولید مایع آمنیوتیک (Oligohydramines) و مالفورماسیونهای جمجمه‌ای صورتی ایجاد نماید. این داروها به علت کم کردن تولید آلدوسترون، افزایش متوسطی در پتاسیم خون می‌کنند و این اثر می‌تواند در مواقعی که تیازیدها نیز خورده می‌شوند سودمند باشد زیرا تیازید پتاسیم خون را کاهش می‌دهند. در حالیکه مصرف توام ACEIs با مکمل‌های پتاسیم و مدرهای نگهدارنده پتاسیم (مثل آمیلوراید و تریامترن) می‌تواند خطرناک باشد. بعضی از اثرات جانبی، مربوط به وجود عامل SH- در ساختمان بعضی از این داروها (کاپتوپریل) است. این اثرات جانبی، شامل





دارند. لذا مصرف ACEIs در چنین بیماران ممنوع هستند. بایستی قبل از درمان و در حین درمان در هفته‌های اول، مقدار کره آنتینین و پتاسیم پلاسما اندازه‌گیری شود و در بیمارانی که افزایش مشخص در کره آنتینین بوجود آمده باشد احتمالاً تنگی شریان کلیوی دارند و به شرطی که مصرف دارو زود متوقف شود چنین آسیبی برگشت پذیر است. علت ایجاد نارسائی در عملکرد کلیه توسط این داروها این است که فیلتراسیون گومرولی این بیماران خیلی وابسته به آنژیوتانسین II است که باعث تنگ شدن شریان و ابران (efferent) می‌شود. این داروها سنتز آنژیوتانسین II را کاهش داده و لذا فشار مویرگهای گومرولی را کم می‌کنند و در نتیجه فیلتراسیون گومرولی کم شده یا قطع می‌شود. این موضوع را مخصوصاً در افراد مسن مبتلا به بیماری آتروماتوز باید در نظر داشت که معمولاً یک یا دو شریان کلیوی آنها گرفتار است.

ACEIs با داروهای مختلف تداخل اثر دارند و ممکن است تداخل سودمند یا مضر ایجاد نمایند. به عنوان مثال مصرف توام اینها بامدرهای تیازیدی، اثرات سودمندی ایجاد می‌کند. تیازیدها با افزایش رنین پلاسما نهایتاً باعث افزایش آنژیوتانسین II و آلدوسترون شده و اثر مدری خود را محدود می‌کنند. مصرف توام ACEIs با این داروها باعث قطع این حلقه معیوب شده و اثر آنتی‌هیپرتانسیو مدرهای تیازیدی را افزایش می‌دهند. در ضمن چون تیازیدها باعث کاهش پتاسیم خون شده و ACEIs پتاسیم خون را

افزایش می‌دهند. مصرف توام این دو باعث تعادل پتاسیم خون خواهد شد. مصرف توام مدرهای نگهدارنده پتاسیم و مکمل‌های پتاسیم با ACEIs منجر به ایجاد هیپرکالمی (به ویژه در بیماران مبتلا به آسیب کلیوی) می‌شوند. اثر ACEIs توسط داروهای شبه آسپیرین کم می‌شود.

### مسدود کننده‌های کانالهای کلسیم (CCBs)

CCBs دی‌هیدروپیریدینی مثل نی‌فدپین، نی‌کاردپین و آملودیپین برای پایین آوردن فشارخون در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون اولیه با شدت متوسط مصرف می‌شوند. در بیمارانی که با بتا-بلاکر تنها، فشارخون کنترل نشود این داروها می‌توانند به درمان اضافه شوند به شرطی که بیمار هیپرتانسیو نارسایی قلبی نداشته باشد و هر دو دارو از راه خوراکی و با دوز مناسب مصرف شوند. CCBs در بیماران هیپرتانسیو که دچار آنژین صدری نیز هستند سودمند می‌باشند به ویژه اگر در این بیماران مصرف بتا-بلاکرها ممنوع باشد.

به طوری که اشاره کردیم مدرهای تیازیدی و بتا-بلاکرها، در بیماران هیپرتانسیو، مرگ و میر ناشی از سکته مغزی را کم کرده و نیز سکته قلبی مجدد را کاهش می‌دهند. CCBs خطر سکته مغزی را کم نمی‌کنند، و حتی اخیراً گزارش شده که فرآورده‌های کوتاه اثر (Short-acting) نی‌فدپین باعث افزایش مرگ و میر از MI شده است. علت را به این صورت تفسیر کرده‌اند که در



گاهی برای درمان فوری هیپرتانسیون، یک کپسول نی فدیپین را سوراخ کرده و در زیر زبان قرار می‌دهند تا مایع داخل آن از مخاط دهان جذب شود (Sublingually use of nifedipine). نشان داده شده که با این روش بیشتر نی فدیپین بلعیده شده و هیپوتانسیون غیر قابل پیش‌بینی و گاهی هیپوتانسیون شدید که منجر به Watershed infarction در مغز می‌شود، ایجاد می‌کند. به هر حال مصرف نی فدیپین از این راه مجاز نبوده و مصرف دارو از این راه «تاسف آور» بیان شده است.

نحوه عمل کرد CCBs، مهار ورود کلسیم از طریق کانالهای کلسیم وابسته به ولتاژ (از نوع L) می‌باشد. ورود کلسیم از این کانالها در عضله صاف عروق، حالت انقباض اکتومیوزین (actomyosin) را کنترل می‌کند. این داروها با ممانعت از ورود کلسیم به داخل سلولهای عضله صاف، باعث شل شدن این عضلات و در نتیجه گشاد شدن عروق می‌شوند که مقاومت محیطی و نهایتاً فشارخون را کاهش می‌دهد. این توانایی، سودمندی این داروها در اسپاسم شریان کرونری، وازواسپاسم مغزی پس از خونریزی تحت عنکبوتیه‌ای و در پدیده رینو را مطرح می‌کند.

CCBs به علت مهار ورود کلسیم به عضله قلب، اثر اینوتروپ منفی دارند ولی اثر آنها بر کانالهای کلسیم عضله صاف عروق و عضله قلب یکسان نیست. دی‌هیدروپیریدین‌ها نسبتاً انتخابی برای عضله صاف عروق هستند (ولی

بیمارانی که آنژین صدری پیشرفته دارند، گشاد شدن عروق کرونر توسط نی فدیپین، ممکن است باعث انحراف خون از نواحی ایسکمیک میوکارد به قسمت‌های سالم شده و در نتیجه تغذیه سلولهای ناحیه ایسکمیک را بدتر کند و توصیه شده که درمان با فرآورده‌های کوتاه اثر نی فدیپین باید با دوز ۱۰ میلی‌گرم سه بار در روز شروع شود و در شرایط استثنائی به ۲۰ میلی‌گرم سه بار در روز افزایش یابد. دوزهای تا ۹۰ میلی‌گرم در روز فقط برای فرمولاسیون‌هایی توصیه شده است که دارو را به آهستگی آزاد می‌کنند. اطلاعات بدست آمده در آمریکا نیز موید این بوده که افزایش مرگ و میر با مصرف نی فدیپین صریحاً وابسته به دوز بوده و حتی با دوز توتال ۶۰ میلی‌گرم در روز نیز این اثر آشکار بوده است.

نتایج اشاره شده نباید ضرورتاً برای فرآورده‌های SR نی فدیپین یا برای CCBs طولانی اثر دهیدروپیریدینی یا سایر گروه‌های CCB تعمیم داده شود. کارخانه بایر (کاشف نی فدیپین) امروزه فرآورده‌های طولانی اثر نی فدیپین ۳۰، ۶۰ و ۹۰ میلی‌گرمی را برای کنترل هیپرتانسیون تولید می‌کند.

در بعضی از بیماران مبتلابه آنژین صدری، نی فدیپین به علت ایجاد تاکیکاردی رفلکسی، آنژین را بدتر می‌کند. این بیماران ممکن است از دیلتیازم (که اثر کمی روی ریت قلب دارد) یا وراپامیل (که ریت قلب را از طریق تاثیر روی بافت هدایت کننده کم می‌کند) گاهی سود ببرند.

این اثر انتخابی، نسبی است) در حالی که فنیل آلکیل آمینها (وراپامیل) به علت اثرش در کانالهای وابسته به ولتاژ بافت هدایت کننده قلب، بیشتر به عنوان ضدآریتمی مصرف می شود. در ضمن کانالهای کلسیم عضله صاف دستگاه گوارش را نیز مسدود کرده و ایجاد یبوست می کند. بنزوتیازپینها (دیلتیازم) غالباً برای بیمارانی مصرف می شود که مبتلا به آنژین صدری هستند یا در حال برگشت از سکته قلبی می باشند زیرا کمتر از نی فدیپین تاکیکاردی رفلکسی ایجاد می کنند.

CCBs احتمالاً باعث ایجاد سیر قهقراشی در آتروم می شوند. این داروها روی غلظت کلسترل و تری گلیسرید خون اثر سوء ندارند و هومئوستاز کلسیم خارج سلولی را تحت تاثیر قرار نمی دهند. CCBs برای درمان هیپرتانسیون عمدتاً از راه خوراکی مصرف می شوند. نیمه عمر نی فدیپین و نی کاردیپین کوتاه است و لذا سه بار در روز باید مصرف شوند مگر آنکه از فرآورده های SR آنها استفاده شود. آملودیپین نیمه عمر طولانی دارد و با یکبار در روز فشارخون را در شبانه روز کنترل می کند.

عادی ترین اثر جانبی این داروها برافروختگی و سردرد است که مستقیماً مربوط به گشاد شدن شریانهاست و در شروع درمان مشخص تر بوده و ارتباط با غلظت پیک دارند. این اثرات جانبی با فرآورده های کوتاه اثر نی فدیپین بیشتر از فرآورده های SR هستند. تورم مفصل مچ پا می تواند با همه داروهای

دی هیدروپیریدینی دیده شود که علتش احتمالاً شل شدن عضله صاف شریانها و افزایش فشار در کاپیلرهای پا می باشد که باعث آگزودیشن زیاد می شود. اثر اینوتروپ منفی CCBs می تواند نارسائی قلبی را بدتر کند و لذا در بیماران مبتلا به نارسائی قلبی باید با احتیاط مصرف شوند. این اثر با وراپامیل بیشتر و با دی هیدروپیریدینها کمتر است زیرا اولاً اثر مستقیم این گروه و بویژه نی کاردیپین روی قلب کم است و ثانیاً به علت اثر گشاد کنندگی زیاد روی عروق بدن و لذا کم کردن پس بار قلب، می توانند با اثر مستقیم خود روی قلب مقابله نمایند. یبوست با فنیل آلکیل آمینها (وراپامیل) ناراحت کننده است که این دارو کانالهای کلسیم در عضله صاف GIT را مسدود می کند.

#### فعال کننده های کانالهای پتاسیم

داروهایی مثل دیازوکساید، ماینوکسیدیل، پیناسیدیل و کروموکالیم (Cromokalim) به عنوان فعال کننده های کانالهای پتاسیم مطرح هستند. سابقاً عقیده بر این بود که داروهای مثل دیازوکساید و ماینوکسیدیل با اثر مستقیم عروق را گشاد می کنند ولی امروزه معلوم شده که این داروها مانند پیناسیدیل و کروموکالیم کانالهای پتاسیم را فعال می کنند. کانالهای پتاسیم در عضله صاف عروق توسط ATP کنترل می شوند. با بالا رفتن غلظت ATP، کانالهای پتاسیم بسته می شوند ولی با پایین آمدن غلظت ATP در داخل



الگوی مردانه استفاده می‌شود. فرم فعال ماینوکسیدیل فرم سلفات آن است. این دارو به صورت گلوکورنید ماینوکسیدیل از طریق کلیه دفع می‌شود.

دیازوکساید نیز علاوه بر اثر وازودایلاتوری قوی، با مصرف طولانی باعث افزایش گلوکز خون می‌شود که در ترشح زیاد انسولین در بیماران مبتلا insulinoma که غیر قابل جراحی باشد از این دارو برای جلوگیری از هیپوگلیسمی استفاده می‌شود. دیازوکساید در هیپرتانسیون بدخیم نیز از راه داخل وریدی می‌تواند مصرف شود ولی امروزه داروهای بهتری جای آنرا گرفته‌اند.

#### داروهای آنتی‌هیپرتانسیو موسوم به وازودایلاتورهای مستقیم

تحت این عنوان به توضیح سدیم نیتروپروساید و هیدرالازین می‌پردازیم. سدیم نیتروپروساید یک نیترو وازودایلاتور است که به صورت پودر خشک پایدار بوده ولی محلولش در برابر نور ناپایدار است. محلول استوک آن باید فقط توسط دکستروز ۵ درصد رقیق شود زیرا در سایر محلولها ممکن است ایجاد محصولات سمی بکند. محلول اینفیوژن سدیم نیتروپروساید باید توسط فویل پوشانده شود تا Photodeactivation انجام نگردد. محلول تازه باید هر ۲۴ ساعت یکبار تهیه شود. محلول سدیم نیتروپروساید تازه برنگ قهوه‌ای - صورتی است که در مقابل نور یا اسید به سدیم

سلول، کانالهای پتاسیم باز شده و پتاسیم از داخل سلول به خارج منتقل شده و منجر به هایپرپلاریزه شدن غشاء سلول عضله صاف می‌شود و این باعث کم شدن ورود کلسیم از طریق کانالهای وابسته به ولتاژ می‌شود (این کانالها Switches off می‌شوند) و لذا کلسیم داخل سلولی کم شده و عضله صاف دیواره عروق شل می‌شود. داروهای فعال کننده کانال پتاسیم اثر ATP را خنثی کرده و لذا باعث باز شدن کانالهای پتاسیم می‌شوند. دیازوکساید که یک آنالوگ تیازید است، به علت اینکه در سلولهای بتای جزایر لانگرهانس پانکراس نیز کانالهای پتاسیم وابسته به ATP را باز می‌کند. آزاد شدن انسولین را کاهش داده و در نتیجه باعث افزایش گلوکز خون می‌شود. برعکس، داروهای هیپوگلیسمیک خوراکی باعث بسته شدن کانالهای پتاسیم وابسته به ATP در سلولهای بتای پانکراس شده و آزاد شدن انسولین را تحریک می‌کنند. فعال کننده‌های کانالهای پتاسیم اثر ضد فشارخونی دارند ولی با تحریک بارورفلکسی فعالیت سیستم سمپاتیک و سیستم رنین آنژیوتانسین تاکیکاردی رفلکسی و ادم ایجاد می‌کنند و مشکل‌ساز می‌شوند و به همین جهت به عنوان پائین آورنده فشارخون چندان مقبول نیستند. البته مصرف توام آنها با بتا-بلاکرها و تیازیدها، جلو عوارض جانبی یاد شده آنها را می‌گیرد. از عوارض جانبی ویژه ماینوکسیدیل که مصرف آنرا محدود می‌کند ایجاد هیپرتریکوز یا پرموئی است که از این اثر جانبی، برای درمان طاسی با



فروسیانیدوسیاید تبدیل می‌شود و رنگ محلول عوض می‌شود. نیمه عمر این دارو کوتاه (چند دقیقه) است و لذا بلافاصله پس از قطع اینفیوژن، اثر آنتی‌هیپرتانسیوی آن از بین می‌رود. نباید از این دارو بیش از ۲۴ ساعت استفاده شود زیرا باعث تجمع یون سیانید در خون و ایجاد غلظت سمی می‌کند. اگر بازای هر ۵۰ میلی‌گرم نیتروپروساید، ۰/۵ میلی‌گرم تیوسولفات سدیم وارد بدن شود کافی برای تبدیل سیانید به تیوسیانات (غیرفعال) می‌باشد که از مسمومیت با سیانید جلوگیری می‌کند. (البته اگر کلیه‌های بیمار نارسا باشند ممکن است تیوسیانات تجمع یافته و ایجاد سمیت عصبی و نیز جلوگیری از برداشت ید توسط غده تیروئید شود). سدیم نیتروپروساید در بدن تحت یک واکنش غیرآنزیمی عوامل  $CN^-$  از خود آزاد می‌کند که در کبد و کلیه توسط Rhodanese (رودانز) تبدیل به تیوسیانات می‌شود. سدیم نیتروپروساید در فوریت‌های هیپرتانسیو (Hypertensive emergencies) با دوز شروع ۰/۵ تا ۱/۵ مایکروگرم برای هر کیلوگرم در دقیقه مصرف شده و تا حد ۸ مایکروگرم برای هر کیلوگرم در دقیقه افزایش می‌یابد. چون نیمه عمر کوتاه دارد با تغییر سرعت اینفیوژن می‌توان فشارخون را تنظیم نموده و در عرض چند دقیقه فشارخون را کنترل نمود. سدیم نیتروپروساید اثر اینوتروپ مثبت دارد و می‌تواند برای درمان شوک و هیپوپرفیوژن بافت یا بدکاری قلب پس از bypass بکار رود زیرا با گشادکردن رگها ایجاد

تاکیکاردی رفلکسی کرده و برون ده قلب را افزایش می‌دهد. برعکس نیتراتها، تاکیفیلاکسی برای نیتروپروساید ایجاد مشکل نمی‌کند. این دارو با آزاد کردن اکسیدنیتریک عمل می‌کند که به عضله صاف عروق نفوذ کرده و گوانیلات-سیکلاز را تحریک و تولید cGMP را زیاد می‌کند که احتمالاً با کم کردن کلسیم داخل سلول باعث شل شدن عضله صاف دیواره عروق و افت فشارخون می‌شود. از اثرات جانبی مهم این دارو، افت سریع فشارخون (با دوز زیاد) و مسمومیت از سیانید در صورت مصرف طولانی است که می‌تواند منجر به مرگ شود.

هیدرالازین امروزه با توجه به وجود داروهای کم عارضه، یک داروی آنتی‌هیپرتانسیو کم مصرف است. این دارو با اثر مستقیم و غیرمستقیم (از طریق آزاد کردن اکسیدنیتریک یا EDRF از آندوتلیوم عروق) باعث کم شدن مقاومت شریانی محیطی می‌شود. این دارو در درمان هیپرتانسیون بروش Steped care مورد مصرف قرار می‌گیرد. یعنی اگر مدر تنها نتواند فشارخون را به حد مطلوب کاهش دهد بتا-بلاکرها به آن اضافه می‌شود و اگر این دو کافی برای کنترل فشارخونی نباشند هیدرالازین می‌تواند به برنامه درمان اضافه شود و چون هیدرالازین تنها، ایجاد فعال شدن رفلکس سمپاتیک (تاکیکاردی) و احتیاس آب و نمک می‌کند مصرف همزمان آن با داروهای یاد شده از بروز این عوارض جلوگیری می‌نماید. امروزه با پیدایش ACEIs, CCBs, مصرف هیدرالازین کم



می باشد.

### موارد ویژه در درمان هیپرتانسیون

منظور از موارد ویژه، شرایطی است که بیمار هیپرتانسیون، بیماری دیگری مثل دیابت یا آئورت جدا کننده دارد و یا در شرایط فیزیولوژیک خاص مثل حاملگی، کهنسالی یا هیپرتانسیون بدخیم می باشد. نشان داده شده که در افراد کهنسال درمان هیپرتانسیون کاهش قابل توجهی در سکت قلبی در آنها ایجاد می کند ولی این گروه سنی در برابر اثرات جانبی داروها آسیب پذیر هستند و بایستی تیتراسیون دوز به تدریج انجام گیرد. داروهای مدر در این بیماران موفق هستند مگر آنکه بیمار، مردی با پروستاتیت یا زنی با بی اختیاری ادرار باشد که باید از مصرف مدرها اجتناب شود. بتا-بلاکرها، ACEIs و CCBs توسط این بیماران به خوبی تحمل می شوند.  $\alpha$ -بلاکرها به خاطر ایجاد هیپوتانسیون وضعیتی بهتر است کمتر مصرف شوند.

دیابت و هیپرتانسیون غالباً همراه هم هستند و در دیابتی های هیپرتانسیون، وقوع MI و سکت مغزی و نارسائی کلیوی مخصوصاً زیاد است. پیشرفت نارسائی کلیوی در دیابتی ها با کنترل فشارخون آهسته می شود و لذا درمان هیپرتانسیون در آنها ارزش زیادی دارد. مدرها و بتا-بلاکرها در این بیماران چندان مناسب نیستند و به طوری که قبلاً نیز اشاره شده تیانیدها تحمل به گلوکز را آسیب زده و بتا-

شده ولی در بعضی از شرایط هنوز داروی سودمندی است. از جمله در درمان هیپرتانسیون حاملگی، همراه  $\alpha$ -متیل دوپا یا  $\beta$ -بلاکرها می تواند ۲۰۰ میلی گرم در روز از راه خوراکی مصرف شود و در پره اکلامپسی می تواند از طریق اینفیوژن وریدی مصرف شود. از عوارض جانبی مهم دیگر هیدرالازین ایجاد سیندرم لویوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) و نورپاتی محیطی است. تقریباً پس از ۱۲ ماه مصرف این دارو ممکن است SLE ایجاد شود که اگر مصرف دارو قطع شود پس از چند ماه برگشت پذیر خواهد بود. این اثر وابسته به دوز و وابسته به جنس است (در خانها بیشتر ایجاد می شود). در آهسته استیله کننده های بیشتر دیده می شود و با دوزهای بالای ۲۰۰ میلی گرم در روز میزان وقوع آن بیشتر است. نورپاتی محیطی ناشی از هیدرالازین نیز وابسته به دوز و احتمالاً وابسته به ویتامین B<sub>6</sub> است، زیرا کمپلکس پیریدوکسین هیدرالازین ایجاد میکند. نورپاتی ایجاد شده با مصرف پیریدوکسین اصلاح می شود. هیدرالازین به طور کامل از راه خوراکی جذب می شود. نیمه عمر پلاسمائی آن حدود یک ساعت است ولی به علت اتصال به بافتها، به ویژه عضله شریانها، اثر هیپوتانسیون آن تا ۲۴ ساعت باقی است. هیدرالازین در کبد استیله شده و ایجاد هیدرالازین استیله شده، می کند و اثرات جانبی آن در سریع استیله کننده ها کمتر بوده و چون غلظت خونی دارو در این گروه کمتر است اثر آنتی هیپرتانسیون دارو نیز در آنها کمتر



بلاکرها علائم هیپوگلیسمی را پوشش می‌دهند و هر دو اثر بدی روی لیپیدهای خون دارند که در دیابتی‌ها می‌تواند نامطلوب باشد.

ACEIs, CCBs در بیماران دیابتی سودمند هستند. اثر انحصاری در کم کردن دفع آلبومین از ادرار را دارند که دفع آلبومین یک مارکر برای آسیب‌گومرولها در دیابت است و لذا سرعت پیشرفت آسیب کلیوی را کاهش می‌دهند. در بیماران مبتلا به آئورت جدا کننده که با افزایش Pulse pressure مشخص می‌شوند مصرف وزودایالتورها (مثل هیدرالازین) فشار نبض را افزایش می‌دهد و باید در اولین وهله درمان از مصرف آنها اجتناب شود. گانگلیون بلاکرها مثل تری‌متافان داروی مناسبی هستند که هم فشارخون و هم ریت و نیروی انقباض قلب را کم کنند. آلترناتیو دیگر، بتا-بلاکر سریع عمل کننده مثل اسمولول است که با اینفیوژن داخل وریدی، نیروی انقباضی قلب را کم می‌کند و همراه آن سدیم نیتروپروساید (پس از اثر کردن بتا-بلاکر) مصرف می‌شود و بعد عمل جراحی انجام می‌گیرد. اگر جراحی اندیکاسیون نداشته باشد درمان با بتا-بلاکرها است.

هیپرتانسیون بدخیم (درجه IV) بر اساس بالا بودن فشارخون همراه با پاپیلوادم و هماتوری میکروسکوپیکی تشخیص داده می‌شود. هیپرتانسیون درجه III با رتینوپاتی درجه ۲ مشخص شده و گاهی هیپرتانسیون accelerated نامیده می‌شود. هر دو نوع هیپرتانسیون همراه با واسکولیت و نکروز

فیبروئید در شریانهای مغز و کلیه هستند و اگر درمان نشوند در عرض یکسال، ۹۰ درصد منتهی به مرگ می‌شود. برای درمان موفق آنها توجه به دو اصل ضروری است:

- ۱- پایین آوردن فوری فشارخون
- ۲- اجتناب از خیلی پایین آمدن فشارخون، زیرا اگر فشارخون خیلی پایین آید در این بیماران ممکن است جریان خون مغزی کم شود و باعث انفارکتوس در مغز و کوری و غیره شود. به این جهت به جای این که فشارخون در عرض چند ساعت کم شود باید در عرض چند روز کم شود. اگر بیمار، نارسائی شدید بطن چپ یا آنسفالوپاتی هیپرتانسیو نداشته باشد با بتا-بلاکرها یا CCBs آهسته آزادکننده خوراکی درمان می‌شود. با مصرف داخل وریدی آنتی‌هیپرتانسیوها یا با نی‌فدیپین زیرزبانی افت ناگهانی و شدید فشارخون رخ داده است. اگر نارسایی بطن چپ بطور متوسط موجود باشد فروزوماید و اگر شدید موجود باشد باید با اینفیوژن با سرعت ثابت نیتروپروساید در بخش ICU درمان شود. وقتی فوریت قضیه بر طرف شد احتمال هیپرتانسیون ثانویه باید بررسی شود (به ویژه تنگی شریان کلیوی که در ۱/۳ چنین بیمارانی گزارش شده است).

هیپرتانسیون در حاملگی به دو صورت مطرح است:

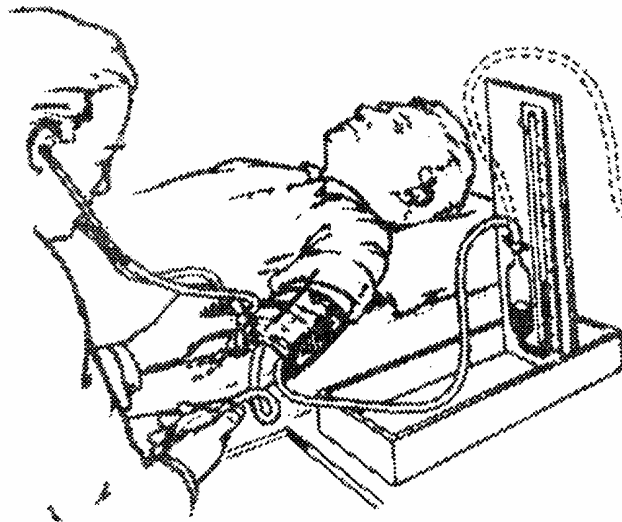
- ۱- هیپرتانسیونی که از قبل از حاملگی موجود بوده (Pre-existing hypertension) و
- ۲- هیپرتانسیونی که در حین حاملگی به وجود



که  $\alpha$ -متیل دوپا را بکار رود. مصرف ACEIs مطلقاً ممنوع هستند زیرا موجب کم شدن مایع آمنیوتیک و نارسائی کلیوی در نوزاد می‌شوند. به همین جهت در خانمهایی که در سنین حاملگی هستند بهتر است هیپرتانسیون با ACEIs کنترل نشود. مصرف مدرها در حاملگی مورد بحث است. بعضی‌ها عقیده دارند که نباید در پره‌اکلامپسی و اکلامپسی تثبیت شده مصرف شوند ولی بعضی‌ها عقیده دارند که اگر قبلاً مصرف می‌شده باید مصرف آنها ادامه یابد. بتا - بلاکرها مثل آتنولول، متوپرولول، پروپرانولول (اثر روی رشد جنین دارد) و لابتالول (هپاتوتوکسیک برای مادر) با موفقیت

می‌آید.

در مورد اول، اکثر خانمهای با هیپرتانسیون از قبل موجود، هیپرتانسیون اولیه دارند ولی امکان دارد هیپرتانسیون ثانویه نیز وجود داشته باشد (مثل فنوکروموسیتوما که با پره اکلامپسی غیرقابل تشخیص خواهد بود ولی کنترل موفق آن با کنترل پره اکلامپسی یا هیپرتانسیون اولیه خیلی متفاوت است). اگر هیپرتانسیون ناشی فنوکروموسیتوما تشخیص داده نشود می‌تواند باعث مرگ مادر شود. خانمهای با هیپرتانسیون، در خطر بیشتر پره اکلامپسی هستند ولی ۸۵ درصد آنها حاملگی uncomplicated دارند. اگر درمان با شروع حاملگی آغاز می‌شود بهتر است







بکار رفته‌اند. کنترل اکلامپسی / پره‌اکلامپسی در دوران حاملگی بسیار مهم است. پره‌اکلامپسی ممکن است از هفته ۱۲ حاملگی شروع شود ولی معمولاً در سه ماهه آخر حاملگی ظاهر می‌گردد و با هیپرتانسیون، آلبومینوری، ادم، بالا رفتن اورات پلاسما، بالا رفتن آنزیمهای کبدی و ترومبوسیتوپنی مشخص می‌شود و می‌تواند سریعاً به اکلامپسی پیشرفت کند که با تشنج مشخص می‌گردد. اگر فشارخون به طور متوسط بالا رفته باشد درمان با  $\alpha$ -میتل دوپا خوراکی شروع می‌شود. (۲۵۰ تا ۵۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز) و سپس در صورت لزوم به حداکثر ۳ الی ۴ گرم در روز افزایش داده می‌شود. اگر فشارخون کنترل نشود هیدرالازین (۲۰۰ میلی‌گرم در روز از راه خوراکی) اضافه می‌شود و در موارد شدیدتر هیدرالازین داخل وریدی با سرعت اینفیوژن ثابت تزریق می‌شود. پره‌اکلامپسی پس از زایمان به سرعت فروکش می‌کند ولی گاهی تا ۱۰ روز بعد از زایمان، باقی است. پس اگر پره‌اکلامپسی نزدیک ترم اتفاق افتد باید بچه را به دنیا آورد ولی اگر در اوایل حاملگی ایجاد شود باید با کنترل فشارخون و دادن داروی ضد تشنج (مثل فنی‌توئین خوراکی) درمان شود. گلوکوکورتیکوئیدها برای تسریع تکامل ریه جنین داده شوند و خطر بیماریهای تنفسی را کم می‌کنند. تشنج با منیزیم داخل وریدی تا حدی که غلظت خونی آن به ۲ میلی‌مول در لیتر برسد به خوبی کنترل می‌شود. در خانمهایی که حامله می‌شوند و ریسک

فاکتورهای ایجاد پره‌اکلامپسی در آنها وجود دارند می‌توان از پره‌اکلامپسی جلوگیری کرد. اخیراً با توجه به اینکه دوز کم آسپیرین (۷۵ میلی‌گرم در روز) در این بیماران از بروز پره‌اکلامپسی جلوگیری کرده است پاتوفیزیولوژی پره‌اکلامپسی را مربوط به بهم خوردن تعادل بین  $PGI_2$  و  $TXA_2$  می‌دانند.

یکی از علل نارسائی کلیوی، هیپرتانسیون است با وجود این، اکثر بیماران هیپرتانسیو کلیه نرمال یا نزدیک نرمال دارند. اگر هیپرتانسیون کنترل نشود عمل کرد کلیه بدتر می‌شود و کنترل خوب فشارخون می‌تواند نیاز به دیالیز را به تاخیر بیاندازد. تیازیدها در بیماران بانارسائی کلیوی موثر نیستند و برعکس بیماران با عملکرد کلیوی طبیعی، در اینها مدرهای لوپ ترجیح دارند. از مصرف مدرهای نگهدارنده پتاسیم باید در بیماران با نارسائی کلیوی اجتناب شود. چون خطر هیپرکالمی، به ویژه در بیماری که ACEIs می‌گیرند زیاد هست. در بیمارانی که فانکشن کلیه فقط کم شده باشد هیپرتانسیون متوسط می‌تواند با بتا-بلاکرها، آلفا-بلاکرها، ACEIs و CCBs کنترل شود ولی پس از شروع به درمان باید عملکرد کلیه زیر نظر باشد زیرا کم شدن فشارخون متوسط ممکن است باعث کاهش بیشتر فیلتراسون گلومرولی شود. به ویژه در بیمارانی که تنگی دو طرفه شریان کلیوی دارند یا تنگی در یک رگ کلیوی که تنها کلیه فانکشنال شخص را تغذیه می‌کند،



#### زیرنویس:

\* فشارخون متوسط برای یک بزرگسال سالم حدود ۱۲۰ میلی‌متر جیوه است که ۱۲۰ فشارسیستولی است و نشان دهنده مقدار فشار در شریانها در مواقعی است که خون توسط قلب به شریانها پمپاژ می‌شود. ۸۰ فشار دیاستولی است و نشان دهنده مقدار فشار در شریانها در مواقعی است که قلب بین دو ضریبان در حال استراحت است.

\*\* مقدار نمک غذا باید به کمتر از ۱۰۰ میلی‌مول که معادل با ۶ گرم کلرید سدیم است برسد. بعضی‌ها به رژیم بی‌نمک بسیار خوب حساس هستند ولی متأسفانه بعضی دیگر حساس نمی‌باشند. افراد سفیدپوست به رژیم کم نمک کمتر حساس می‌باشند.

\*\*\* CCB = Calcium channel blocker  
ACEI = angiotensin - converting enzyme inhibitors

#### منابع:

1. Barron H.V. and Amidon, T.M. Options in antihypertensive drug Therapy, postgraduate medicine 1996; 100: 89 - 94
2. Gandhi, s and santiesteban, H. Resistant Hypertension; ibid, 97 - 108
3. Lechat. P. Antihypertensive Drugs. in: principles of phormacology, munson, P.L. (editor - in - chief), 1995; 529 - 559
4. Panfilov, V. et al, use of  $\beta$  - adrenoceptor blockers in patients with cangestive heart failure; cardiovascular Drugs and Therapy. 1995; 9: 273 - 287
5. Reynolds, E and Baron, R. B. Hypertension in women and the elderly; postgraduate Medicine 1996; 100: 58 - 70
6. Ritter, J.M. et al, A textbook of clinical pharmacology. 3rd ed. Edward Arnold 1995; 280 - 305
7. WHO Drug information. Nifedipine: danger of short - acting formulations 1995; 220 - 221
8. Zellner, C. and sudhir, K. Lifestyle modifications for hypertension: postgraduate Medicine 1996; 100: 75 - 79

داشته و با ACEIs درمان می‌شوند باید مواظب کار کلیه بود زیرا این داروها با کم کردن تون شریان و ابران کلیه در این بیماران، فیلتراسیون گلومرولی راکاهش داده و نارسائی کلیوی ایجاد میکنند. اگر بروز این عارضه جانبی زودتر تشخیص داده شود و مصرف دارو قطع گردد عارضه کلیوی برگشت پذیر است. در این بیماران هیپرتانسیون شدید نیاز به مصرف توام چند داروی ضدفشارخون دارد. در بیماران دیالیزی، فشارخون با کنترل نمک در غذا و آب دریافتی و مصرف دارو کنترل می‌شود.

در پایان باذکر چند نکته مهم موضوع را به پایان می‌رسانم: وقتی کنترل خوب هیپرتانسیون ناگهان به هم بخورد باید به دنبال علت باشیم. علت ممکن است پیروی نکردن بیمار از برنامه درمان باشد و یا بیمار داروهای دیگری مصرف نماید که اثر داروهای ضدفشارخون را خنثی کند (مثل NSAID، دکونژسانتها، کلستیرامین، OCs و TCAs). خوردن نمک زیاد باعث می‌شود که پاسخ به مدرها خیلی کم شود. احتباس آب و نمک باعث پاسخ کم به  $\beta$ -بلاکرها،  $\alpha$ -بلاکرها، ACEIs و وازودایلاتورها می‌شود. اگر هیپرتانسیون از ابتدا به درمان مقاوم باشد (علی‌رغم استفاده از سه دارو به طور همزمان، فشارخون به  $\frac{150}{90}$  میلی‌متر جیوه نرسد) در اغلب موارد هیپرتانسیون ثانویه (تنگی شریان کلیوی، فنوکر و موسیتوما و بیماری مزمن پارانشیم کلیوی) وجود دارد.