

# لوسارتان

## یک داروی جدید ضد زیادی فشارخون

ترجمه: دکتر سید محمد صدر

لوسارتان و جایگاه آن در درمان بیماران مبتلا به افزایش فشار خون شریانی می‌پردازیم.

### زمینه موضوعی

آنژیوتانسین II یک اکتاپپتاید است که از پیش ساز بیولوژیک غیر فعال خود یعنی آنژیوتانسین I مشتق می‌شود. آنژیوتانسین II باعث تحریک

لوسارتان اولین دارو از گروه جدید داروهای ضد افزایش فشارخون یعنی گروه مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین II می‌باشد. ادعا شده است که این دارو داروی ضد فشار خون دهه ۹۰ و بعد از آن بوده و عوارض جانبی آن نسبت به سایر داروهای ضد فشار خون کمتر است. در این مقاله به بررسی

۲۶ / رازی، سال هفتم، شماره ۲، اسفند ۷۴

زیر گروه‌های گیرنده آنژیوتانسین II از نوع AT<sub>1</sub> و از نوع AT<sub>2</sub> می‌شود. تحریک AT<sub>1</sub> باعث انقباض عروق و سنتز و ترشح آلدوسترون می‌گردد که نتیجه این اثرات افزایش فشارخون است. آثار بیولوژیک ناشی از تحریک گیرنده AT<sub>2</sub> مشخص نیست. آنژیوتانسین یکی از واسطه‌های تنظیم‌کننده فشارخون نرمال است. در افزایش فشارخون در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون اولیه، هیپرتانسیون کلیوی و یا هیپرتانسیون مربوط به ترشح رنین از یک تومور (رنین تولید آنژیوتانسین I و در نتیجه آنژیوتانسین II را افزایش می‌دهد) شرکت می‌کند.

بنزنیسی با اثر آنتاگونیستی رقابتی اختصاصی روی گیرنده‌های AT<sub>1</sub> می‌باشد. بعد از مصرف خوراکی لوسارتان، فقط یک سوم دوز مصرفی جذب می‌شود و حدود نصف این مقدار در کبد تبدیل به متابولیت α - کربوکسیلیک (E-۲۱۷۴) می‌شود که یک آنتاگونیست غیر رقابتی AT<sub>1</sub> است.

نیمه عمر پلاسمایی لوسارتان حدود ۲ ساعت و نیمه عمر پلاسمایی متابولیت آن ۶-۷ ساعت می‌باشد. به همین دلیل تصور می‌شود که قسمت عمده آثار فارماکولوژیک دارو مربوط به متابولیت آن است. این دو

**● نیمه عمر پلاسمایی لوسارتان حدود ۲ ساعت و نیمه عمر پلاسمایی متابولیت آن ۶ تا ۷ ساعت است و به همین دلیل تصور می‌شود که قسمت عمده آثار فارماکولوژیک دارو مربوط به متابولیت آن است. ●**

دوگروه از داروهای مورد مصرف برای پائین آوردن فشارخون از طریق کم کردن غلظت آنژیوتانسین II عمل می‌کنند. گروه اول بتابلوکرها هستند که ترشح رنین را کاهش می‌دهند و گروه دوم مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) که با مسدود کردن آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II، فشارخون را کاهش می‌دهند. مهارکننده‌های ACE همچنین از تجزیه شدن برادی کینین که یک گشادکننده درون‌زای عروقی و سرفه‌آور بالقوه است، جلوگیری می‌کنند.

(دارو و متابولیت آن) از طریق ادرار و صفرا دفع می‌شوند. در یک مطالعه بر روی جریان خون ساعد در افراد با فشار خون طبیعی لوسارتان خوراکی باعث جلوگیری از انقباض عروق توسط آنژیوتانسین I و آنژیوتانسین II گردید، ولی بر روی اتساع عروق ناشی از برادی کینین اثری نداشت. آنالاپریل مصرف شده به طریق فوق، باعث جلوگیری از انقباض عروق مربوط به آنژیوتانسین I و افزایش اتساع عروق مربوط به برادی کینین شد ولی بر روی انقباض عروق ناشی از آنژیوتانسین II اثری نداشت.

#### فارماکولوژی

لوسارتان یک ایمیدازول با استخلاف

#### مطالعات یا بررسیهای بالینی

در یک مطالعه اتفاقی دوسویه کور و تحت

کنترل با دارونما بر روی ۱۲۲ بیمار مبتلا به هیپرتانسیون اولیه خفیف یا متوسط، لوسارتان با دوز ۵۰ میلی‌گرم یک بار در روز، ۱۰۰ میلی‌گرم یکبار در روز و ۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز و برای مدت چهار هفته مورد آزمایش قرار گرفت و در هر سه مورد باعث کاهش بیشتر فشار خون نسبت به دارونما گردید. مصرف یکبار در روز لوسارتان نیز به اندازه مصرف دوبار در روز آن مؤثر بود. ارزیابی بیماران سرپایی نشان می‌دهد که هر سه نوع دوز مصرفی لوسارتان فشار خون را در طول ۲۴ ساعت کاهش می‌دهد.

در یک مطالعه اتفاقی دوسویه کور تحت کنترل با دارونما که در طول ۸ هفته بر روی ۵۷۶ بیمار مبتلا به زیادی فشارخون خفیف تا متوسط انجام گرفته و میزان تاثیر ۱۵۰ - ۱۰ میلی‌گرم از لوسارتان یکبار در روز با ۲۰ میلی‌گرم انالاپریل یکبار در روز مقایسه گردیده است. فقط دوزهای ۵۰ میلی‌گرم و یا بالاتر از لوسارتان بصورت یکبار در روز اثرش معادل ۲۰ میلی‌گرم از انالاپریل یکبار در روز بوده است. برای به حداکثر رسیدن اثر لوسارتان (۱۵۰ - ۵۰ میلی‌گرم روزانه) ۳ تا ۶ هفته زمان لازم است. در یک مطالعه اتفاقی دوسویه کور بر روی بیماران مبتلا به هیپرتانسیون شدید که فقط خلاصه آن منتشر شده است بعد از چهار هفته درمان، اختلاف مشخصی مابین اثر ضد افزایش فشارخون ۱۰۰ میلی‌گرم لوسارتان یکبار در روز با ۴۰ میلی‌گرم انالاپریل یکبار در روز مشاهده نشده است.

در یک مطالعه دوسویه کور اتفاقی بر روی ۲۰۲ بیمار مبتلا به افزایش فشارخون خفیف یا متوسط که ۱۲ هفته به طول انجامیده، اثر ۵۰ میلی‌گرم روزانه لوسارتان با ۵۰ میلی‌گرم

روزانه آنتولول مقایسه گردیده است و در صورت عدم کنترل فشارخون بعد از ۶ هفته دوز هر دو دارو تا ۱۰۰ میلی‌گرم در روز افزایش داده شده است. کاهش مشابهی در فشارخون دیاستولیک بعد از ۱۲-۶ هفته هم برای لوسارتان (۹/۲ mmHg و ۸/۳ mmHg) و هم برای آنتولول (۱۰/۸ mmHg و ۱۰/۱ mmHg) بوجود آمد. افزایش دوز هر کدام از دو داروی فوق تا ۱۰۰ میلی‌گرم همراه با افزایش اثر نبود. لوسارتان همراه با هیدروکلروتیازید، در ۳۰۴ بیماری که فشارخون آنها توسط دیورتیک تنها، بطور مناسب کنترل نشده بود مورد مطالعه قرار گرفته است. در این مطالعه که بصورت اتفاقی دوسویه کور و تحت کنترل با دارونما بود، لوسارتان با مقادیر ۲۵، ۵۰ یا ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه به ۲۵ میلی‌گرم هیدروکلروتیازید روزانه اضافه گردیده و بعد از ۱۲ هفته کاهش فشارخون مشخص دیاستولیک وابسته به دوز در مقایسه با هیدروکلروتیازید به همراه با دارونما، مشاهده شده است. در یک مطالعه در ابعاد کوچک‌تر نشان داده شده است که لوسارتان باعث کاهش فشارخون بیماران مبتلا به هیپرتانسیون کلیوی می‌شود.

#### آثار ناخواسته

در ۱/۵ درصد بیمارانی که لوسارتان دریافت کرده‌اند، افزایش پتاسیم خون دیده می‌شود، در صورتیکه این درصد برای مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۱/۳ درصد است. سرگیجه در ۴ درصد از بیماران اتفاق می‌افتد. کاهش فشارخون ناشی از اولین دوز مصرفی در ۰/۴ درصد بیمارانی که ۵۰

میلی گرم روزانه و در ۲/۲ درصد افرادی که ۱۰۰ میلی گرم روزانه لوسارتان دریافت می کنند ایجاد می شود.

### 99 در ۱/۵ درصد بیماران که لوسارتان دریافت کرده اند افزایش پتاسیم خون دیده می شود. در صورتیکه این درصد برای مهارکننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین، ۱/۳ درصد است. 66

کهیر و نارسایی کبدی (افزایش ALT<sup>(۱)</sup> که معمولاً پس از قطع مصرف دارو از بین می رود) در مورد این دارو گزارش شده ولی مقدار آن نادر بوده است.

سرفه: احتمالاً لوسارتان کمتر از مهارکننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین ایجاد سرفه می کند. در یک مطالعه تصادفی بر روی ۱۲۵ بیمار مبتلا به هیپرتانسیون اولیه که در زمان درمان با مهارکننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین دچار سرفه شده بودند، در زمان درمان با لوسارتان (۵۰ میلی گرم روزانه) فقط ۱/۴ از بیماران دچار سرفه شدند. این مورد با هیدروکلروتیازید با دوز ۲۵ میلی گرم روزانه ۳۴ درصد بوده که بطور مشخص کمتر از لیزینوپریل با دوز ۲۰ میلی گرم روزانه یعنی ۷۲ درصد می باشد.

### مقدار مصرف

لوسارتان به عنوان داروی خط اول درمان در افزایش فشارخون شریانی تجویز می شود. این دارو بصورت قرص ۲۵ میلی گرمی و ۵۰

میلی گرمی در دسترس است. کارخانه تولیدکننده آن توصیه می کند که درمان با مقدار ۵۰ میلی گرم در روز آغاز شود. در صورتیکه پس از ۶-۳ هفته فشارخون پائین نیامد، دوز مصرفی باید به ۱۰۰ میلی گرم در روز افزایش یابد. بیماران بالای ۷۵ سال که مبتلا به نارسایی حاد یا متوسط کلیه (کلیرانس کراتینین کمتر از ۲۰ ml/min) هستند یا افرادی که دوز بالای دیورتیک را دریافت می کنند باید درمان را با دوز ۲۵ میلی گرم در روز شروع نمایند. شروع درمان با دوز کمتر در بیماران با سابقه نارسایی کبدی منطقی تر بنظر می رسد.

### 99 لوسارتان نباید در زنان حامله و یا در زنانی که در سن آبستنی بوده و احتمال حامله شدن آنها وجود دارد مصرف شود. 66

### تداخلها

لوسارتان می تواند مقدار پتاسیم را افزایش دهد و به همین دلیل نباید همراه با مدرهای نگهدارنده پتاسیم و مکمل های پتاسیم مصرف شود. در بیماران که مهارکننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین دریافت می کنند، بعید است که لوسارتان اثر اضافی پائین آورندگی فشارخون داشته باشد. اثر اضافه شدن لوسارتان به یک بتابلوکر ارزیابی نشده است.

### موارد منع مصرف و احتیاط

لوسارتان نباید در زنان حامله و یا در زنانی که در سن آبستنی بوده و احتمال حامله شدن آنها وجود دارد، مصرف شود. دفع لوسارتان از

دارو	دوز (یکبار در روز)	قیمت
لوسارتان	۵۰-۱۰۰ mg	پوند ۱۷-۳۴
آتنولول	۵۰ mg	پوند ۱
بندروفلوآزید	۲/۵ mg	پوند ۰/۱۵
انالاپریل	۱۰-۲۰ mg	پوند ۱۱-۱۳
نیفدیپین	۳۰-۶۰ mg	پوند ۱۰-۱۵

قیمتهای تقریبی موجود در انگلستان جهت درمان با لوسارتان،  
انالاپریل و سه داروی استاندارد ضد افزایش فشارخون با دوز  
توصیه شده توسط سازندگان

آن در دسترس قرار گیرد، مصرف این دارو باید به بیمارانی محدود شود که به مدرهای تیازیدی و یا یک بتابلوکر یا کلسیم آنتاگونیست پاسخ نداده‌اند و یا با مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین مشکل ایجاد سرفه داشته‌اند.

لوسارتان نباید همراه با یک مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین مصرف شود. مشخص نیست که با اضافه کردن لوسارتان به رژیم درمانی بیماری که یک بتابلوکر دریافت می‌کند، اثر ضد افزایش فشارخون افزایش یابد.

#### پانویس:

۱- آلانین آمینوترانسفراز

#### منبع:

Losartan - A new antihypertensive. DTB.  
33(10): 73 - 47, 1995.

شیر معلوم نشده است. لوسارتان مانند مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین ممکن است در بیماران مبتلا به تنگی شریان در دو کلیه باعث نارسایی کلیه شود.

#### نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد که لوسارتان سردسته یک گروه از داروهای جدید ضد افزایش فشارخون است که گیرنده‌های آنژیوتانسین II را مسدود می‌کند، در بیماران با هیپرتانسیون ملایم تا متوسط باندازه آتنولول یا انالاپریل مؤثر باشد. همچنین به نظر می‌رسد که لوسارتان نسبت به مهارکننده‌های آنزیم آنژیوتانسین، کمتر باعث سرفه می‌شود. لوسارتان نسبت به داروهای استاندارد خط اول درمان افزایش فشارخون گرانتر است. تا زمانی که اطلاعات مربوط به مصرف درازمدت لوسارتان و همچنین آثار ناخواسته