

# فارماکولوژی هیپرتانسیون

دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی  
دانشگاه علوم پزشکی تهران

## مقدمه:

هیپرتانسیون شریانی به معنی بالابودن مدام فشارخون است. امکان دارد فشارخون شخصی بطور مقطعی در اثر استرس روحی، عاطفی یا درد شدیدی بالارفته باشد. لذا با یک بار اندازه گیری فشارخون نباید فحی هیپرتانسیون بودن او صادر شود. فشارخون باید حداقل سه بار با فاصله زمانی، اندازه گیری شود و اگر در هر سه بار فشارخون بالا باشد، درباره درمان آن تصمیم گیری گردد. علاوه بر این باید در تصمیم گیری به درمان هیپرتانسیون به نکات زیر توجه شود:

۱- دلیل بروجود آسیب عضوی مثل سابقه وجود ایسکمی قلبی و مغزی، هیپرتروفی بطن چپ، آسیب فانکشن کلیوی، درجات شدید ریتوپاتی، که همگی تأییدی بر شروع درمان هستند.

۲- وجود ریسک فاکتورهای دیگر مثل سیگار کشیدن، بالا بودن چربی خون و دیابت شیرین، که همگی درمان را تأیید می کنند.

- ۴- سابقه فامیلی سکته یا مرگ ناگهانی
- ۵- وجود دلیل ویژه برای بالابودن فشارخون (مثل کوآرکتاسیون یا فنوکرومومیوتوما)، که نیاز به درمان ویژه ای دارند.
- هیپرتانسیون شریانی ممکن است از نوع هیپرتانسیون اولیه (Primary Hypertension) باشد که مکانیسم ایجاد آن نامعلوم است و بیش از ۹۰٪ هیپرتانسیونها از این نوع می باشند. در صورتیکه مسجل شود شخصی هیپرتانسیون اولیه (اسانسیل) دارد، درمان آن مادام عمر (Life-long treatment) است.
- هیپرتانسیون شریانی ممکن است ثانویه یا آندوکرینی باشد که در این نوع هیپرتانسیون علت مشخصی برای بالارفتن فشارخون وجود دارد مثل هیپرتانسیون وابسته به آثربوتنسین که نتیجه تنگ شدن شریان کلیوی است. هیپرتانسیون وابسته آلدوسترون (آلدوسترونیسم اولیه)، هیپرتانسیون مربوط به کاتکول آمینها (فنوکرومومیوتوما)، هیپرتانسیون مربوط به استروژنهای و

جنبه عمومی درمان شامل مواردی مثل قطع سیگار، کم کردن مصرف الکل (در صورت مصرف زیاد آن)، کم کردن مصرف نمک، کم کردن چاقی، درمان هیرلیپیدمی (اگر وجود داشته باشد)، ورزش منظم و داشتن دوره‌های کامل استراحت یا تمدد اعصاب و بالاخره کترول دیابت شیرین (در صورت وجود) می‌باشند.

جنبه ویژه درمان شامل درمان با داروهای ضدزیادی فشار خون یا آنتی‌هیراتانسیوها می‌باشد. چون فشار خون حاصل ضرب بروندۀ قلبی و مقاومت محیطی است لذا داروهای پائین‌آورنده فشار خون با کاهش یکی از این پارامترها یا هردوى آنها باعث کم شدن فشارخون می‌شوند.

داروهای آنتی‌هیراتانسیو را می‌توان بر حسب نحوه تاثیر آنها به چهار گروه تقسیم نمود:

- ۱- داروهای سمپاتولپریتیک که بتحوی در کار عصب سمپاتیک مداخله کرده و تأثیر آنرا کم می‌کنند مثل  $\alpha$ - بلاکرهای،  $\beta$ - بلاکرهای، داروهای آنتی‌هیراتانسیو مرکزی عمل کننده (متیل‌دوپا، کلونیدین، گوانابنتر)، داروهای موثر بر عصب سمپاتیک (رزپرین، گواناتیدین) و گانگلیون بلاکرهای مثل تری‌متافان.
- ۲- داروهای گشادکننده رگ‌ها مثل هیدرالازین، ماینوكسدیل، داروهای بلوکه کننده کانالهای کلسیم (CCB) و نیتروپرسانید.

۳- مهارکننده‌های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II (ACEI)

۴- داروهای دفع کننده نمک از بندن یا دیورتیک‌ها مثل تیازیدها و مدرهای لوب.

هیراتانسیون مربوط به کورتیکواستروئیدها (سیندروم کوشینگ یا هیرپلازی قشر غدد فوق کلیوی) همگی مثالهایی از هیراتانسیون ثانویه هستند که می‌توانند درمان علتی شوند. معمولاً شخص با فشارخون بیشتر از  $\frac{160}{95}$  میلی‌متر جیوه را هیراتانسیو و پائین تر از  $\frac{140}{90}$  میلی‌متر جیوه را نورموتانسیو در نظر می‌گیرند و بین این دو را هیراتانسیون بوردرلین (Borderline) (Brderline) می‌نامند.

اگر هیراتانسیون شریائی کترول نشود عوارضی مختلف روی قلب، کلیه و دیواره عروق گذاشته و در نهایت باعث کاهش طول عمر می‌شود.

منظور از سه اصطلاح هیراتانسیون Pulmonary و Portal، Goldblatt به ترتیب این است که:

- (۱) افزایش غیرطبیعی فشار در وریدباب در اثر مقاومت زیاد در برابر خون، که علش وجود یک اختلال در ورید باب یا کبد است.
- (۲) هیراتانسیون گلدبلات نتیجه انسداد شریان کلیوی است.
- (۳) هیراتانسیون ریوی که زیادی غیرطبیعی فشار خون در جریان خون ریوی است و علت آن افزایش مقاومت در برابر جریان خون از ریه یا قلب راست می‌باشد که در دراز مدت منجر به دژنره شدن آندوتیلیوم عروق و فیبروپلازی دیواره عروق می‌شود و نتیجه نهائی آن قلب ریوی (Cor Pulmonale) است که معنی آن این است که در اثر هیراتانسیون ریوی، بالاخره قلب راست نارسا می‌شود.

## درمان هیراتانسیون

درمان زیادی فشارخون دو جنبه عمومی و ویژه دارد:

خود در لوله‌های کلیوی را با تاثیر در قسمت انتهائی شاخه بالارو لوپ هنله اعمال کرده و باز جذب  $\text{Na}^+$  را در این ناحیه مهار می‌کنند و باعث دفع ۵-۱۰ درصد از سدیم فیلتره شده می‌شوند. در حالیکه مدرهای لوپ بیشترین اثر را در قسمت ابتدائی و انتهائی شاخه بالارو لوپ هنله دارند و در هر دو قسمت باز جذب سدیم را مهار کرده و باعث دفع ۴۰-۱۵ درصد سدیم فیلتره شده می‌شوند، و در ضمن باز جذب ایون کلر را در قسمت پائینی شاخه بالارو هنله مهار می‌کنند. در نتیجه باعث کم شدن حجم خارج سلولی و همچنین کم شدن مقاومت محیطی می‌شوند. نشان داده شده که با تزریق وریدی فروزمايد، قبل از آنکه اثر مدری دارو ظاهر شود اثر سودمند آن در نارسائی بطん چپ و ادم حاد *pre-load* ریوی ایجاد می‌شود که این نتیجه کاهش قلب بعلت گشاد شدن وریدها توسط دارو می‌باشد. معمولاً هیدروکلروتیازید، ۱۰۰-۵۰ میلی‌گرم در روز، کلرتالیدون ۲۰۰-۵۰ میلی‌گرم در روز و پلی‌تیازید ۴-۱ میلی‌گرم در روز بعنوان آنتی‌هیپرتانسیو مصرف می‌شوند.

برای درمان هیپرتانسیون در همه بیماران هیپرتانسیو، درمان روتن و وجود ندارد بلکه باید رژیم درمانی را مناسب هر بیمار انتخاب و تجویز نمود:

**A**- شروع درمان با یک داروی  $\beta$  - بلاکرها (پروپرانولول، آтенولول) تیازید، CCB یا بلوک کننده ACE می‌باشد.

**B**- اگر پاسخ کافی به داروی مصرف شده از بند (A) ایجاد نشود یک  $\beta$  - بلاکر، تیازید یا  $\alpha_1$  - بلاکر (مثل پرازوسین یا دوکسازوسین) به بند (A) اضافه می‌شود.

**C**- برای موارد شدید هیپرتانسیون، ممکن است روش‌های مختلف دیگر بررسی شوند:

۱- فروزمايد +  $\beta$  - بلاکر + ماینوسدیل -

۲- دیورتیک +  $\alpha_1$  + ACEI - بلاکر

ساخر داروها مثل متیل دوپا و کلونیدین می‌توانند در حالتهای ویژه‌ای، مثلاً در مواقعي که بیماری دیگری مثل آسم، بیماری عروق محیطی، دیابت و نقرس وجود داشته باشند و مصرف داروهایی مثل  $\beta$  - بلاکرها و مدرهای ممنوع باشد، سودمند باشند.

## β بلاکرها

این داروها مهارکننده‌های رقباتی کاتکول آمینها روی گیرنده‌های  $\beta$  هستند. این داروها فشارخون را با ترکیبی از اثرات خود ایجاد می‌کنند و اثر آنها روی فشارخون غالباً تأخیری است. کاهش فشارخون توسط این داروها نتیجه کاهش بروونده قلبی (روی قلب اثر اینوتروپ منفی دارند)، کاهش ترشح رنین از کلیه، کاهش آزاد شدن نوراپی‌نفرین از انتهای اعصاب سمپاتیک و بالاخره یک اثر مرکزی یعنی کاهش دادن

دیورتیک‌ها بعنوان آنتی‌هیپرتانسیو:

داروهایی که نمک را دفع می‌کنند سنگ بنای درمان هیپرتانسیون هستند و این نشان می‌دهد که سدیم در پاتوژنز هیپرتانسیون دخیل است که علت آن احتمالاً توسعه مایع خارجی سلولی و حساس‌تر کردن عضله صاف عروق به سمپاتیک و در نتیجه افزایش مقاومت محیطی است. داروهای مدر فشار خون را به دو علت یعنی ایجاد واژودیلاتاسیون و دفع کردن سدیم، پائین می‌آورند، مدرهای تیازیدی عمدۀ اثر

**■ داروهای مدر، فشار خون را به دو علت  
یعنی ایجاد واژودیلاتاسیون و دفع کردن  
سدیم پائین می‌آورند.**

شار خون  $40$  میلی‌گرم  $2$  بار در روز - دوز نگهدارنده  $160$  تا  $480$  میلی‌گرم در روز). در سیستم تنفسی بیماران مبتلا به آسم باعث افزایش انقباض راههای هوایی می‌شوند. از لحاظ متابولیکی در اثر کاهش گلوكونوئزیز و مهار گلیکوزنولیز ایجاد هیپوگلیسمی می‌کنند.

در حالت طبیعی، موقع هیپوگلیسمی، کبد از طریق سمپاتیک و گیرندهای  $\beta_2$  باعث تولید گلوکز از گلیکوژن می‌شود و از طریق تحريك گیرندهای  $\beta_1$  قلب، تاکیکاردي ایجاد می‌شود. بیماری که داروئی مثل پروپرانولول مصرف کند بعلت مهار شدن گیرندهای  $\beta_2$  در موقع هیپوگلیسمی طپش قلب ایجاد نشده و گلوکز از کبد نیز آزاد نمی‌شود و بویژه در بیماران دیابتیک تحت درمان، هیپوگلیسمی خیلی شدید ممکن است ایجاد شود. در ضمن مصرف این داروها در بیماران دیابتی ممکن است هیپرتانسیون نیز ایجاد بکند. زیرا، در موقع ایجاد هیپوگلیسمی شدید، از غدد فوق‌کلیوی، اپی‌تفرین برای بالا بردن قند جون آزاد می‌شود که روی گیرندهای آدرنرژیک عضله صاف عروق اثر می‌کند. بعلت مسدود بودن گیرندهای  $\beta_2$ ، اثر اپی‌تفرین روی گیرندهای آلفا بصورت غالب ظاهر شده و ممکن است ایجاد هیپرتانسیون بکند.

موارد مصرف  $\beta$ -بالکرها، غیر از هیپرتانسیون شامل آثین صدری، آریتمی، بعنوان عامل حفاظت

خروج امواج سمپاتیک از مرکز می‌باشد. با توجه به مصرف خیلی زیاد این داروها بطور خلاصه به خواص فارماکولوژیکی آنها اشاره می‌کنیم. بعضی از  $\beta$ -بالکرها علاوه بر مسدود کردن گیرندهای  $\beta$  خواص دیگری نیز دارند. مثل فعالیت ثبیت غشاء (اثر شبکه کینیدینی یا فعالیت بیحس کنندگی موضعی)، فعالیت ذاتی سمپاتومیمتیکی (ISA) یعنی بطور نسبی گیرنده  $\beta$  را تحريك کرده ولی از اثر کاتکول آمینهای طبیعی یا خارجی جلوگیری می‌کنند.

**کاردیوسلکتیویته  $\beta$ -بالکرها**

بعضی از  $\beta$ -بالکرها میل ترکیبی نسبتاً بالائی به گیرندهای آدرنرژیک قلبی ( $\beta_1$ ) دارند (مثل آтенولول، متوفرولول) و اثر آنها روی گیرندهای  $\beta_2$  نسبتاً کمتر است. این گروه از داروها از لحاظ تغیریک، دو مزیت دارند:

الف - می‌توانند در افرادی که بیماری انسدادی راههای هوایی دارند سالمتر باشند (ولی نباید در چنین بیمارانی روتین مصرف شوند)

ب - گیرندهای  $\beta_2$  عروق خونی محیطی (واژودیلاتور) را بلوکه نمی‌کنند لذا ممکن است مناسب در بیماری عروق محیطی، هیپوگلیسمی و احتمالاً هیپرتانسیون باشند.

**اثرات فارماکولوژیک  $\beta$ -بالکرها**

در سیستم قلب و عروق، این داروها تاکیکاردي ناشی از اضطراب و کار بدنش را کم می‌کنند و باعث کاهش نیروی انقباضی قلب شده و فشار خون را پائین می‌آورند (دوز شروع پروپرانولول برای پائین آوردن

---

## ■ از مصرف مدرها در هیپرتانسیون حاملگی با استی اجتناب کرد، زیرا بی اثرند و می توانند جریان خون جفی را کاهش دهند.

---

### موارد منع مصرف $\beta$ -بلاکرها

دیابت شیرین را تحت تاثیر قرار می دهدن و آگاهی بیمار از هیوگلیسمی را کاهش می دهدن.

در مورد بیماران قلبی عروقی، اگر نارسائی قلبی وجود داشته و تحت درمان نباشد مصرف  $\beta$ -بلاکرها بطور مطلق منوع است. ضمناً چون این داروها تعداد ضربانات قلب را کم می کنند در بیماران مبتلا به برادیکاردی شدید و Heart block مصرفشان منوع است. بیماران مبتلا به نارسائی قلبی می توان  $\beta$ -بلاکرها را همراه با دیورتیکها و دیثیتال مصرف نمود. در بیماران مبتلا به آژین پرینزمال (Atypical) منوعیت مصرف نسبی دارند زیرا باعث ایجاد تحریک  $\alpha$ -آدرنرژیک بدون مخالفت شده و اسپاسم را بدتر می کنند. مصرف این داروها با دوز بزرگ و راپامیل (بویژه داخل وریدی) و نیفتیپین، از موارد منوعیت نسبی است. در مورد عروق محیطی، مصرف  $\beta$ -بلاکرها در صورت وجود گانگرون منوع است زیرا اثرات  $\alpha$ -آدرنرژیک بدون مخالفت موجب انقباض عروق می شود. وجود پدیده رینو، سرد بودن انتهایان بدن، لنگیدن متناوب در اثر وجود بیماری عروق محیطی، منوعیت نسبی برای مصرف  $\beta$ -بلاکرها می باشد. در مورد بیماریهای ریوی، در صورت وجود آسم یا برونشیت مزمن همراه با اسپاسم، مصرف  $\beta$ -بلاکرها منوع است (برونکو اسپاسم  $\alpha$ -آدرنرژیک بدون مخالفت ایجاد می کنند). آمفیزم و برونشیت مزمن هم از مواردی هستند که مصرف  $\beta$ -بلاکرها منوعیت نسبی دارد. در بیماران مبتلا به دیابت شیرین که وابسته به انسولین هستند

کننده قلب پس از سکته قلبی برای کم کردن وقوع مرگ ناگهانی، تترالوژی فالوت، فتوکرومومیتوما (همراه  $\alpha$ -بلاکرها)، و بعضی از بیماریهای سیستم عصبی مثل پیشگیری میگرن، ترمور اسانسیل و بعضی از بیماریهای روانی مثل اضطراب (کنترل عالیم سوماتیک) و بالاخره در چشم پزشکی مثلاً برای گلوكوم با زاویه باز (قطره چشمی تیمولول) و در آندوکرینولوژی مثل هیپرتیروئیدیسم ( $\beta$ -بلاکرهای بدون ISA در کنترل تاکیکاردی و ترمور بیماران هیپرتیروئیدی) می باشند.

### اثرات جانبی $\beta$ -بلاکرها

اثرات سوء قلبی شامل نارسائی قلبی، برادیکاردی، آژین و سکته قلبی ناشی از قطع ناگهانی مصرف این داروها ضمن درمان آژین قلبی است. با تاثیر در عروق محیطی باعث ایجاد cold extremities و پدیده رینو می شوند. در بیماران مبتلا به آسم ایجاد برونوکواسپاسم می کنند. با تاثیر در سیستم عصبی مرکزی گاهی ایجاد کابوس می کنند (بویژه داروهای خیلی محلول در چربی مثل پیندولول و پروپرانولول). می توان با مصرف آتمولول و تیمولول از مصرف دوز دارو بهنگام عصر جلوگیری کرد. از سایر اثرات جانبی مرکزی ایجاد احساس خستگی (احتمالاً بعلت کم شدن بروندۀ قلبی) و ناتوانی جنسی می باشد. در نهایت، بطوریکه قبلانیز اشاره شد،  $\beta$ -بلاکرها کنترل

خاصیت ایجاد هیرسوتیسم این دارو امروزه با مصرف موضعی دارو در درمان طاسی (baldness) استفاده می‌شود.

**هیدرالازین:** مکانیسم اثر گشادکنندگی عروقی هیدرالازین دقیقاً مشخص نشده است. یک داروی واژودیلاتور مستقیم عمل کننده است و مثل بقیه داروهای گشادکننده رگ، مصرف آن عمدتاً بطور جیرانی، تاکیکاردی و احتباس سدیم و آب را بدنبال دارد. برای کنترل تاکیکاردی از  $\beta$ - بلاکرها و برای کنترل احتباس سدیم و آب از مدرها باید همراه هیدرالازین استفاده شود. هیدرالازین از داروهای هدف برای پلیمورفیسم استیله شدن می‌باشد و یکی از عوارض جانبی آن سیندروم شبیه به لوپوس اریتماتوز سیستمیک (S.L.E - like syndrome) می‌باشد که بیشتر در آهسته استیله کننده‌ها و با دوز بالای ۲۰۰ میلی‌گرم در روز ایجاد می‌شود. در ضمن در اوایل درمان ممکن است سیندروم شبیه بیماری سرم ایجاد شود. نوروپاتی محیطی نیز از عوارض جانبی هیدرالازین است که با ویتامین  $B_6$  آتناگونیزه می‌شود. یکی از موارد مصرف اصلی این دارو، در درمان هیرتاسیون حاملگی است که بعداً راجع بآن صحبت توهیم نمود. دوز این دارو ۲۵ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت است و می‌تواند تا ۳۰۰ میلی‌گرم در روز مصرف شود.

### آتناگونیست‌های ایون کلسیم

با توجه به اینکه عضله صاف برای منقبض شدن نیاز مبرم به کلسیم خارجی دارد، لذا مسدود کردن کانالهای کلسیم در غشاء سلولهای این عضله، با ممانعت از ورود کلسیم برای ایجاد انقباض، باعث شل

صرف  $\beta$ - بلاکرها منوعیت نسبی دارند.

### سایر داروهای آنتی هیرتاسیو

**$\alpha$ -بلاکرها:**  $\alpha$ -بلاکرها جدید  $\alpha_1$ -بلاکرهای اختصاصی هستند (پرازوسین، ترازاووسین و دوکسازوسین) که با مسدود کردن گیرنده‌های  $\alpha_1$ -آدرنرژیک عضله صاف عروق، اثر سمپاتیک روی این گیرنده‌ها را کاهش داده و در نتیجه مقاومت محیطی را کم می‌کنند. از بین این داروها دوکسازوسین نیمه عمر بلندتری دارد و لذا با مصرف یکبار در ۲۴ ساعت می‌تواند هیرتاسیون را کنترل کند. درمان با پرازوسین با دوز شروع  $5/0$  میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت آغاز می‌شود و باید شروع درمان در هنگام شب باشد و سپس به تدریج دوز دارو افزایش داده شود تا به حدود  $20$  میلی‌گرم در روز بسته به مورد بررسد. این دارو نسبت  $\frac{LDL}{HDL}$  را کاهش می‌دهد. اگر دوز آغازی بزرگ باشد ایجاد سرگیجه و ضعف و گاهی سنکوب می‌کند که مشهور به First dose syncope است. دوکسازوسین با دوز  $10$  تا  $16$  میلی‌گرم در روز مصرف می‌شود و در مورد این دارو نیز دوز آغاز باید کم باشد و گرنه ممکن است اثر دوز اولیه ایجاد کند.

**ماینوکسیدیل:** درمان با این دارو با دوز  $2/5$  میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت شروع شده و تا  $50$  میلی‌گرم در روز می‌تواند افزایش داده شود. این دارو از طریق یک متابولیت فعال (active sulphone) باعث فعال شدن کانالهای پتانسیم و نهایتاً هیرپلاریزاسیون شده و عضله صاف عروق را شل می‌کند. از عوارض جانبی این داروها نمو زیاد مو (Hypertrichosis) در صورت، اندامها و بدن و همچنین احتباس مایع می‌باشد. از

■ داروهایی که نمک را دفع می‌کنند، سنگ بنای درمان هیپرتانسیون هستند و این نشان می‌دهد که سدیم در پاتوزنر هیپرتانسیون دخیل است که علت آن احتمالاً توسعه مایع خارج سلوی و حساس‌تر کردن عضله صاف عروق به سمتیک و در نتیجه افزایش مقاومت محیطی است.

دارو تقریباً کامل و بسرعت از راه خوراکی جذب می‌شود  $95\%$  در صد آن در خون به پروتئینهای پلاسمای متصل شده و حذف دو مرحله‌ای با نیمه عمر نهائی  $8$  ساعت داشته و متابولیتهای آن قسمتی از ادرار و قسمتی از صفراء دفع می‌شوند.  
در بیماران هیپرتانسیو پاسخ به isometric exercise<sup>\*</sup> همراه با بالارفتن شدید فشارخون بعلت افزایش مقاومت محیطی است که حتی در حالت استراحت هم وجود دارد. در یک مطالعه،  $20$  بیمار مبتلا به هیپرتانسیون ملایم را سه ماه با ایزراپین درمان کرده و فشارخون حالت استراحت آنها از  $\frac{157}{103}$  به  $\frac{132}{85}$  میلی‌متر جیوه و فشارخون در طول فعالیت ایزومنتریک را از  $\frac{192}{124}$  به  $\frac{166}{105}$  میلی‌متر جیوه کاهش داده است. وز دارو در  $50$  درصد بیماران برای هر دو مورد  $1/25$  میلی‌گرم دوبار در روز و برای  $25$  درصد بیماری  $2/5$  میلی‌گرم دوبار در روز و برای بقیه بیماران ایزراپین با  $1\text{ mg}$  در روز bopindolol (یک  $\beta$ -بلا کر) همراه شده است و هیچ‌گونه اثر جانبی، بویژه تاکیکاردی رفلکس وجود نداشته است و نتیجه‌گیری شده که ایزراپین یک درمان آنتی‌هیپرتانسیو مناسب برای هیپرتانسیون‌های خفیف تا شدت متوسط می‌باشد و می‌تواند با یک  $\beta$ -بلاکر برای کاهش بهتر فشارخون مصرف شود. با این رژیم درمانی در یک سری از بیماران، کلسترول تام، HDL و آپولیپروتئین B، در طول درمان تغییر نکرده و

شدن عضله صاف می‌گردد که در مورد عضله صاف عروق باعث گشاد شدن و کاهش مقاومت محیطی و در نهایت افت فشار خون می‌گردد. از این گروه از داروهای نیوفدیپین  $20$  میلی‌گرم هر  $12$  ساعت در درمان هیپرتانسیون مصرف می‌شود و از عوارض آن برافروختگی، سردرد و تورم ساق پا می‌باشد. آملودیپین دارای نیمه عمر طولانی تر از نیوفدیپین است و در درمان هیپرتانسیون با دوز  $5-10$  میلی‌گرم یک بار در روز مصرف می‌شود و ممکن است تورم ساق پا و کمتر از نیوفدیپین برافروختگی و سردرد ایجاد کند. ایزراپین (Isradipine) یک آنتاگونیست کلسیم نسل دوم از گروه دی‌هیدروپیریدین است که در درمان هیپرتانسیون موثر می‌باشد. آنتاگونیستهای کلسیم از داروهای آنتی‌هیپرتانسیو جدید هستند که فشارخون را از طریق کاهش مقاومت محیطی تمام پائین‌آورده در حالیکه بروون‌ده قلب را ابقاء کرده یا حتی کمی افزایش داده و جریان خون کرونری و مغزی و سرعت فیلتراسیون گلومرولی و جریان خون کلیوی را تا حدودی افزایش می‌دهند. بعلاوه، آنها در طول درمان طولانی منجر به ایجاد تاکیکاردی رفلکسی، تحریک آزاد شدن نوراپی‌نفرين، رنین یا آلدوسترون و یا احتباس آب و نمک نمی‌شوند. ایزراپین با داشتن استخلاف بنزوفورانیل بجای نیتروفیل روی هسته دی‌هیدروپیریدین، قدرت بیشتر داشته و قادر اثر اینوتروپ منفی است. از لحاظ فارماکوکنیتیک، این

prodrug هستند.

این داروها با مهار کردن آنزیم تبدیل کننده آثربوتناسین (که یکسان با آنزیم کیناز II بوده و ملکول برادیکاینین را می‌شکند) باعث مهار ساخته شدن آثربوتناسین II و افزایش نیمه عمر برادیکاینین (واژودیلاتور) می‌شوند.

علت پائین آمدن فشارخون توسط این داروها مربوط به عدم تولید آثربوتناسین II و افزایش اثر برادیکاینین است. آثربوتناسین II با تحریک گیرنده‌های خود روی عضله صاف عروق باعث تنگ شدن عروق می‌شود، با تحریک غدد فوق‌کلیوی باعث افزایش تولید آلدوسترون می‌گردد که آنهم باعث احتباس آب و نمک می‌شود، و با تحریک گیرنده‌های آثربوتناسینی پیش‌سیناپسی روی انتهای اعصاب سمه‌پاتیک، باعث افزایش آزاد شدن نوراپی‌نفرين می‌گردد و با مجموعه این سه اثر می‌تواند فشارخون را افزایش دهد. داروهای مهارکننده ACE با مهار تولید آثربوتناسین II، هرسه این اثرات را کاهش داده و در ضمن بی‌اثر شدن برادیکاینین توسط آنزیم را مهار کرده و باعث گشاد شدن عروق خونی توسط برادیکاینین می‌شوند. بهمین جهت در درمان هیپرتانسیون اولیه مصرف می‌شود. مورد مصرف دیگر این داروها نارسائی احتقانی قلب است، زیرا این داروها با گشاد کردن شریانها باعث کاهش افتالود قلب و با گشاد کردن وریدها باعث کاهش پره لود قلب شده و در نتیجه کار قلب را کم و بروند ده قلب را اصلاح می‌کنند.

از بین داروهای مهارکننده ACE، داروهایی مثل کاپتوپریل باید سه بار در روز مصرف شوند در حالیکه

تری‌گلیسرید خون پس از سه ماه کمی کاهش و پس از یکسال درمان کمی افزایش نشان داده است. در یک مطالعه دیگر روی ۱۴۰ بیمار، ایزرا دیپین همراه با ACEI<sub>٤</sub> بکار گرفته شده است و نتیجه کار نشان داده که این دو گروه داروئی در پائین‌آوردن فشار خون بخوبی موثر بوده و بیمار در درمان طولانی آنها را بخوبی تحمل می‌کند. در شروع درمان ۱/۲۵ میلی‌گرم ایزرا دیپین دوبار در روز یا ۱۲/۵ میلی‌گرم کاپتوپریل به بیماران تجویز شده و اگر پس از ۴ هفته با این دوز نورموتانسیون ایجاد نشده دوز داروها به ترتیب به ۲/۵ و ۲۵ میلی‌گرم افزایش داده شده است. اگر دوز ماگزیم مونوتراپی باعث ایجاد نورموتانسیون نشده، کاپتوپریل را با دوز ۱۲/۵ یا ۲۵ میلی‌گرم به بیماران تحت درمان با ایزرا دیپین یا ایزرا دیپین و یا ایزرا دیپین را با دوز ۱/۲۵ یا ۲/۵ میلی‌گرم به بیماران تحت درمان با کاپتوپریل اضافه کردند و پس از ۴ هفته درمان، فشار سیستولی و دیاستولی بطور قابل توجهی در اکثریت بیماران کاهش پیدا کرده است در حالیکه با تک تک این داروها فشار دیاستولی تقریباً در ۵۰٪ بیماران به حد نرمال رسیده است. این نتایج نشان داده شده درمان توأم با یک آنتاگونیست کلسیم و مهارکننده ACE، در کنترل فشارخون موثرتر است.

### مهارکننده‌های ACE

کاپتوپریل، انالاپریل، لیزینوپریل، کیناپریل، پریندوپریل، فوزینوپریل و رامی‌پریل همگی مهارکننده‌های ACE هستند که از لحاظ قیمت بیشتر از لحاظ اثرات با هم نفاوت دارند. از بین اینها فوزینوپریل، انالاپریل و رامی‌پریل، پیش‌دارو یا

بعضی دیگر مثل انالاپریل بعلت بلند بودن نیمه عمرش یکبار در روز مصرف می‌شود. در بعضی موارد که نیاز به اثر سریع باشد داروئی مثل کاپتوپریل ارجح است زیرا یک ساعت پس از مصرف حداقل اثر خود را ایجاد می‌کند در حالیکه حداکثر اثر داروهایی مثل انالاپریل و لیزینوپریل ۴ ساعت پس از مصرف ظاهر می‌شود.

اثرات جانبی این داروها را می‌توان به دو گروه تقسیم نمود. گروه اول اثراتی هستند که برای همه ACEI<sub>s</sub> مشترک می‌باشد مثل هیوتانسیون دوز اول، سرفه، اختلال زودگذر در چشائی، هیپرکالمی و آنتیبادم هستند. سرفه ناشی از این داروها خشک و گاهی خیلی شدید است که باعث ناراحتی شدید بیمار می‌شود و شاید علت آن افزایش فعالیت برادیکایین در ریه باشد. هیپرکالمی معمولاً یک عیب به حساب نمی‌آید ولی ممکن است در بیمارانی که نارسائی کلیوی دارند (بویژه اگر از مدرهای نگهدارنده پتابسیم مثل آمیلوراید با تریامترن مصرف می‌کنند) مشکل آفرین باشد. هیپرکالمی نتیجه کاهش تولید آلدوسترون می‌باشد.

گروه دوم از اثراتی جانبی این داروها مربوط به عوامل SH- هستند و وابسته به دوز بوده و بندرت با دوزهای معمولی کاپتوپریل (100mg/day) ایجاد می‌شوند و عبارتند از: پروتئینوری و سندروم نفروتیک (بطور کاملاً متناقض، دوزهای کوچک کاپتوپریل پروتئینوری در بیماران دیابتی مبتلا به آلبومینوری را کاهش می‌دهد)، بثورات جلدی، نوتروفی و سندروم شبیه به میاستی (Myasthenial - like syndrome) می‌باشند. درباره

اثر آنتیپروتئینوریک این داروها در بیماران دیابتی، نشان داده شده است که در ۴۰ بیمار مبتلا به نفروپاتی دیابتی که دیابت وابسته به انسولین داشته‌اند و مبتلا به نفروپاتی دیابتی با کاهش فانکشن کلیه بوده‌اند، اگر با انالاپریل درمان شوند سرعت فیلتراسیون گلومرولی بطور متوسط ۲ml/min/year کم می‌شود در حالیکه در گروه کنترل این کاهش ۵/۶ml/min/year است. فشار خون شریانی متوسط در طول درمان برای بیماران تحت درمان با انالاپریل ۱۰<sup>۲</sup> و برای بیماران تحت درمان با متوفروول ۱۰<sup>۳</sup> میلی جیوه بوده و دفع آلبومین از ادرار در بیماران تحت درمان با انالاپریل ۶۰٪ کمتر از بیماران تحت درمان با متوفروول بوده است. نتیجه گیری این بررسی این است که انالاپریل اثر ضد پروتئینوری مستقل از اثر روی فشار سیستولی دارد. درمان با انالاپریل می‌تواند سرعت تنزل فانکشن کلیوی را در بیماران نفروپاتی دیابتی بیشتر از متوفروول کاهش دهد و این دلالت بر یک اثر حفاظتی ویژه‌ای برای داروهای مهارکننده ACE کلیوی دارند (بویژه اگر از مدرهای نگهدارنده پتابسیم مثل آمیلوراید با تریامترن مصرف می‌کنند) مشکل آفرین باشد. هیپرکالمی نتیجه کاهش تولید آلدوسترون می‌باشد.

دیابتیک آشکار می‌شوند. درباره بیماران غیروابسته به انسولین و آلبومینوریک نیز مطالعات کوتاه مدت نشان داده که داروهای ACEIs اثر سودمند دارد و انالاپریل بطور معنی‌داری آلبومینوری در این بیماران را کاهش داده است. اگر مطالعات بلند مدت نیز اثر کم کنندگی پروتئینوری این داروها را تأیید کنند، باید مصرف پروفیلاکتیک این داروها در محافظت سرعت فیلتراسیون گلومرولی در بیماران دیابتی و غیردیابتی مبتلا به نفروپاتی مورد بررسی قرار گیرد.

بندرت باعث همولیز و آنمی همولیتیک می‌شود. در صورت مثبت بودن تست کومبز بهتر است به تدریج دارو قطع و جانشین شود. بندرت هپاتیت کولستاتیک نیز ایجاد می‌کند که ممکن است طبیعت ایمیونولوژیک داشته باشد. حالت سدیشن یا تسکین روانی مخصوصاً در شروع درمان با  $\alpha_2$ -متیل دوپا عادی است ولی با دوزهای کم (۵۰۰ mg در روز) اثرات مرکزی کم می‌باشد. کلونیدین بخاطر محلول در چربی بودن برای از سدخونی مغزی عبور می‌کند و در هیپوتالاموس و بصل النخاع باعث تحریک گیرنده‌های  $\alpha_2$  می‌شود. قطع ناگهانی کلونیدین باعث افزایش ناگهانی فعالیت سمپاتیک می‌شود و لذا باید بتدیرج قطع شود. این دارو با دوزهای بالا می‌تواند خشکی دهان و تسکین روانی ایجاد کند. از موارد مصرف دیگر کلونیدین استفاده برای پروفیلاکسی میگرن (با دوز ۲۵ مایکروگرم ۲ بار در روز) و نیز برای کترول عالم ترک اعتیاد در بیماران معتاد مصرف می‌شود. برای جلوگیری از اطاله کلام بشرح بعضی از داروهای آنتی‌هیپرتانسیو که امروزه مصرف روتین ندارند نمی‌پردازیم.

### هیپرتانسیون در حاملگی

بالا رفتن فشارخون دیاستولی همراه با آهسته‌تر شدن نمو داخل رحمی و افزایش میزان تولد نوزاد مرده (Stillbirth) می‌باشد، دو نوع بیمار حامله هیپرتانسیو وجود دارد:

۱- هیپرتانسیوهای حامله که فشارخون آنها از قبل از حاملگی زیاد بوده یا در نیمه‌های حاملگی بالا می‌رود و ممکن است همراه با پروثئنوری و ادم است

### داروهای آنتی‌هیپرتانسیو مرکزی عمل‌کننده

این داروها شامل  $\alpha$ -متیل دوپا، کلونیدین، گوانابنز و گوانفساین هستند که از طریق تحریک گیرنده‌های  $\alpha_2$  مرکزی باعث کاهش خروج امواج سمپاتیک از مرکز می‌شوند. در ضمن این داروها می‌توانند با تحریک گیرنده‌های  $\alpha_2$  پیش‌سیناپسی در انتهای اعصاب سمپاتیک، باعث کاهش آزاد شدن نوراپی‌نفرین شوند. از بین این داروها  $\alpha$ -متیل دوپا پیش دارو است. مزیت گوانابنز به داروهای  $\beta$ -بلاکر و مدرهای تیازیدی این است که LDL را نیز تا حدود ۱۰٪ کاهش می‌دهد در حالیکه داروهای یاد شده LDL را تاحدودی افزایش می‌دهند. متیل دوپا نیز نسبت به  $\beta$ -بلاکرها و دیورتیک‌ها این مزیت را دارد که ضمن کترول فشارخون، هیپرتروفی بطن چپ را نیز کاهش می‌دهد. داروهای مرکزی عمل‌کننده کمتر ایجاد هیپوتانسیون وضعیتی می‌کنند.  $\alpha$ -متیل دوپا با دوزهای بالا می‌تواند ایجاد هیپرپولاکتینی بکند (با عمل کردن بعنوان یک تراناسمیتر کاذب در هیپوتالاموس). پس از ۱۲ ماه درمان در ۱۰ تا ۲۰٪ بیماران تست کومبز (Coomb's test) توسط  $\alpha$ -متیل دوپا مثبت می‌شود که به معنی وجود آنتی‌بادی برعلیه  $\alpha$ -متیل دوپا و RBC است ولی خوشبختانه

■ در درمان هیپرتانسیون افراد مسن سالم، دیورتیک‌ها با دوزهای کوچک می‌توانند مؤثر باشند و بخوبی تحمل شوند. از دوزهای بزرگ داروها و رژیمهای درمانی کمپلکس باید اجتناب شود.

رژیمهای درمانی کمپلکس باید اجتناب شود.

### درمان فوریت‌های هیپرتانسیو (hypertensive emergencies)

۱- آسفالوپاتی حاد هیپرتانسیو: از سدیم نیتروپروساید بصورت اینفیوژن استفاده می‌شود (در هر دقیقه ۱ تا ۸ مایکروگرم برای هر کیلوگرم). بیمار نیاز به مانیتورینگ مداوم در یک ITU با arterial line دارد. سدیم نیتروپروساید در آندوتلیوم عروق مستقیماً به اکسید نیتریک تبدیل می‌شود که با تحریک سلولهای عضله صاف عروق باعث بالا رفتن غلظت GMP داخل سلولی و شل شدن عضله صاف عروق می‌شود.

۲- هیپرتانسیون بدخیم (درجه ۳ و ۴) بدون آسفالوپاتی: آتهنولول ۵۰ میلیگرم از راه خوراکی یا متیل دوپا ۲۵۰ میلیگرم از راه خوراکی یا نی فدیپین ۱۰ میلیگرم از راه خوراکی.

بیمار باید فوری در بیمارستان پذیرش شود. از تزریق داروهای بصورت داخل وریدی بولوس اجتناب شود. از مصرف زیرزبانی داروها خودداری شود. از مصرف داروهایی که باعث ایجاد هیپوتانسیون دوز اولیه می‌شوند اجتناب شود. از مصرف دیورتیک‌ها اجتناب شود (مگر اینکه نارسائی قلبی وجود داشته باشد).

۳- آنوریسم خونریزی داده آثورت: تری‌متافان (گانگلیون بلاکر) از راه داخل وریدی (۴-۳ میلیگرم در دقیقه) در عرض ۵ تا ۱۰ ثانیه اثر می‌کند و ۱۰ تا ۵۰ دقیقه اثرش ادامه دارد. اینفیوژن سدیم نیتروپروساید با دوز ۱ تا حداقل ۸ مایکروگرم برای

ولی می‌تواند یکسان با پره‌اکلامپسی باشد.

۲- پره‌اکلامپسی: هیپرتانسیون در سه ماهه آخر غالباً همراه با پروتئینوری و ادم است که می‌تواند به اکلامپسی (شنجهات، CVA\*\*، نارسائی کلیوی، نارسائی بطن چپ و انعقاد منتشر داخل عروقی) پیشرفت کند که وقوع اکلامپسی زندگی مادر و جنین را بخطر می‌اندازد. کنترل هیپرتانسیون حاملگی باید در صورتیکه فشار دیاستولی بیشتر از ۹۰ یا ۹۵ میلی‌متر جیوه باشد انجام پذیرد. پرتجربه‌ترین دارو در دوران حاملگی  $\alpha$ -متیل دوپا است ولی بتا - بلاکرها نیز می‌توانند مصرف شوند. از مصرف مدرها باید اجتناب شود زیرا در حاملگی بی‌اثرند و می‌توانند جریان خون جفتی را کاهش دهند. مصرف مهارکننده‌های ACE در حاملگی مطلقاً ممنوع است. اگر درمان فوق الذکر کافی نباشد استراحت در بستر لازم است که جنین را تحت نظر بگیرند. هیدرالازین می‌تواند به درمان با  $\beta$ -بلابرک اضافه شود. اگر کنترل ناممکن باشد Delivery ضروری است. اگر هیپرتانسیون شدید و ناگهانی باشد، هیدرالازین تزریقی (۱۰-۲۰ mg) فشارخون را پائین می‌آورد و بچه باید هرچه زودتر deliver شود. مصرف آسپرین با دوزهای کم در سه ماهه آخر حاملگی می‌تواند از بروز پره‌اکلامپسی در خانمهای در معرض خطر جلوگیری کند. این موضوع هنوز هم تحت بررسی است.

### هیپرتانسیون در افراد مسن

در درمان هیپرتانسیون افراد مسن سالم، دیورتیک‌ها با دوزهای کوچک می‌تواند موثر باشند و بخوبی تحمل شوند. از دوزهای بزرگ داروها و

- ۳- آسپرین در جلوگیری از هیپرتانسیون ناشی از حاملگی و توکسمی پره اکلامپتیک، شماره مسلسل ۱۴، صفحه ۶ تا ۱۲ سال ۱۳۶۹.
- ۴- نگاهی دیگر به داروهای مسدود کننده کانالهای کلسیم، شماره مسلسل ۳۳، صفحه ۱۷ تا ۲۶ سال ۱۳۷۱.
- ۵- تازه‌های آتناگونیستهای کلسیم، شماره مسلسل ۳۵، صفحه ۵ تا ۱۳، سال ۱۳۷۱.

زیرنویسها:

\* *Isometric exercise*: ورزش فعال در مقابل یک مقاومت ثابت که بدون تغییر در طول عضله اجرا می‌شود.

CVA = Cerebrovascular accident \*\*

مأخذ:

- 1- Bjorck, S. et al, Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy, *BMJ*, 304: 339 - 342, 1992.
- 2- Dvorak, I. et al, Antihypertensive Effect of Isradipine on BP at rest and During Exercise, *AJH*, 4: 144S-146S, 1991.
- 3- Fitscha, P. et al, Antihypertensive effect of Isradipine and captopril as Monotherapy or in combination, *AJH*, 4:151S-153S, 1991.
- 4- Mayer.o. et al, Isradipine in the treatment of Hypertension. *AJH*, 4:140S-143S, 1991.
- 5- Mogensen, C.E., Angiotension Converting Enzyme Inhibitors and diabetic nephropathy, *BMJ*, 304:327-328, 1992.
- 6- Rees, J. et al, clinical pharmacology, *Hypertension*, churchill livingstone, London, 117-122, 1993.

هر کیلوگرم در دقیقه مصرف می‌شود. برای جلوگیری از تاکیکاردی رفلکسی بایک  $\beta$ - بلاکر همراه می‌شود ITU monitoring ضروری است. فشارخون تا موقعی که درد تسکین یابد پائین نگهداشته می‌شود، بشرطی که بروندۀ ادرار ابقاء گردد. با رادیوگرافی وضعیت آنوریسم بررسی می‌شود و برای نوع ۱ و ۲ عمل جراحی انجام می‌شود و برای نوع ۳ درمان داروئی برقرار می‌شود.

۴- فتوکروموموستیوما: فنوکسی بنزامین ( $\alpha$ -بلاکر) ۱۰ میلی‌گرم از راه خوراکی هر ۱۲ ساعت مصرف می‌شود و تا ۴۰ الی ۱۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت برحسب نیاز افزایش داده می‌شود و پس از مصرف هر دوز آن متوفروول (B-بلاکر) مصرف می‌شود. درمان قطعی آن جراحی است. داروهایی که قبل از عمل جراحی مورد نیاز هستند شامل  $\alpha$ -بلاکر برای کاهش فشارخون،  $\beta$ -بلاکر برای حفاظت قلب، باید توجه کرد که  $\beta$ -بلاکر هرگز تنها در این بیماران مصرف نشود چون اثرات  $\alpha$ -بدون مخالفت، باعث افزایش فشارخون می‌شود. برای حملات هیپرتانسیو حاد در این بیماران از فنتولامین ۵ میلی‌گرم داخل وریدی یا از طریق اینفیوژن استفاده می‌شود.

در ضمن به خوانندگان عزیز توصیه می‌شود که ضمن مطالعه این مقاله، به مقالات زیر در مجله رازی نیز مراجعه و مرور فرمایید تا موضوع از جنبه‌های مختلف کامل مطالعه شده باشد:

- ۱- هیپرتانسیون آندوکرین، شماره مسلسل ۲- صفحه ۴ تا ۱۲، سال ۱۳۶۸.
- ۲- داروهای آتنا هیپرتانسیو مرکزی عمل کننده، شماره مسلسل ۷، صفحه ۲۸ تا ۳۵ سال ۱۳۶۹.