پاتوفیزیولوژی کاربردی پرفشاری خون

دکتر عفت داودی منفرد[1]، دکتر الهه کریم‌پور رزکناری[2]، دکتر پریسا کیان‌پور[1]
۱. گروه بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲. گروه بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

مقدمه

پرفشار خونی شایع‌ترین بیماری مزمن در جهان است که در حال حاضر حدود یک میلیارد نفر به آن مبتلا هستند و با توجه به شیوع فزاینده چاقی و پیر شدن جمعیت انتظار می‌رود این تعداد در سال ۲۰۲۵ به یک و نیم میلیارد نفر برسد. عوامل خطر پرفشاری خون عبارتند از: افزایش سن، چاقی، سابقه خانوادگی، نژاد، تعداد نفرون‌های کاهش یافته، رژیم پر نمک، مصـــرف بی‌رویه الکل، نداشـــتن فعالیت فیزیکی، دیابت و دیس لیپیدمی، اختلال‌های شـــخصیتی و افسردگی. آن چه در تشخیص و درمان این بیماری حائز اهمیت است، بیماری‌های دیگری هستند که پرفشاری خون به‌عنوان یک عامل خطر مهم برای آن‌ها محسوب می‌شود.

پرفشاری خون باعث دو سوم سکته‌های مغزی و نیمی از بیماری‌های ایســـکمی قلبی می‌شود. از طرف دیگر، اغلب افرادی که برای آن‌ها پرفشاری خون تشخیص داده می‌شوند، به بیماری‌های دیگر هم‌چون دیابـــت، دیس لیپیدمـــی و بیماری‌های ایســـکمی قلبی نیز مبتلا هستند و داروهای دیگر هم علاوه بر داروهای مربوط به پرفشـــاری خون مصرف می‌کننـــد. افزایش تعداد اقـــلام دارویی، افزایش هزینه‌ها، عوارض متعدد دارویی و آموزش ناکافی به بیمار باعث عدم پذیرش بیمار به درمان می‌شود و به همین دلیل، نیمی از افرادی که تحت درمان پرفشـــاری خون قرار می‌گیرند، فشارخون کنترل شده‌ای نخواهند داشت. حتی از افرادی که فشارخونشان کنترل می‌شود، تنها یک سوم آن‌ها از سکته مغزی و نارسایی قلبی در امان هستند. تمام مسایل این موضوع را روشن می‌کند که درک عمیق از پرفشارخونی، اتیولوژی، درمان و آموزش به بیمار برای کادر درمان بسیار حائز اهمیت است. در این میان از نقش داروسازان نباید غافل شد که به‌علت آگاهی و اطلاعات بیشتر درباره داروها و توانمندی

آن‌ها در آموزش مناسب به بیمار، می‌توانند نقش مؤثر و مفیدی در افزایش پذیرش بیماران نسبت به درمان پرفشاری خون و افزایش آگاهی بیماران درباره عواقب عدم درمان و مشکلات متعاقب آن داشته باشند. هدف این مقاله، بیان مفاهیم پایه و کلیدی در پاتوفیزیولوژی پرفشاری خون است که می‌تواند داروساز را در درک بهتر عملکرد داروها، عوارض، اثرات و آموزش به بیمار یاری کند.

■ پاتوفیزیولوژی پرفشارخونی

عوامل هورمونی و عصبی متعددی در تنظیم فشارخون دخیل می‌باشند. این عوامل شامل سیستم اعصاب آدرنرژیک (که گیرنده‌های α و β را کنترل می‌کند)، سیستم رنین ـ آنژیوتانسین ـ آلدوسترون یا RAAS (که جریان خون کلیوی و جریان خون سیستمی را کنترل می‌کند)، عملکرد کلیه و جریان خون کلیه (که روی تعادل آب و الکترولیت مؤثر است)، سیستم‌های هورمونی مختلف (هم‌چون هورمون‌های آدرنوکورتیکال، وازوپرسین، هورمون‌های تیروییدی و انسولین) و اندوتلیوم عروق (که ترشح NO، پروستاسایکلین و اندوتلین را تنظیم می‌کند) هستند. این مکانیسم‌ها در عملکرد داروها و دارودرمانی تأثیرگذار می‌باشند.

فشارخون یک مکانیسم جبرانی است که در اثر تغییرات تقاضای قلبی عروقی تغییر می‌کند. با توجه به فرمول معروف:

فرمول۱:

MAP (Mean Arterial Pressure) =

CO (Cardiac Output) × TPR (Total Peripheral Resistance)

که حاصل ضرب برون ده قلبی (CO) در مقاومت عروق محیطی (TPR) معادل فشارخون می‌شود، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که برای ثابت نگه داشتن فشارخون، هر تغییری که در برون ده قلبی بیمار رخ دهد، عکس آن در مقاومت عروقی رخ خواهد داد. در صورتی که به هر علتی این دو مکانیسم جبرانی نتوانند به درستی عمل کنند، تنظیم‌های فشارخون دچار اشکال خواهد شد. به‌نظر می‌رسد که شروع اولیه پرفشاری خون به این شکل است که با افزایش حجم داخل عروقی، برون ده قلبی (CO) و فشار شریانی افزایش پیدا می‌کند اما به‌تدریج و با ادامه بالا ماندن فشارخون، مقاومت عروق افزایش پیدا می‌کند تا برون ده را به حالت طبیعی برگرداند.

یکی از عوامل مهم تنظیم‌کننده فشارخون گیرنده‌های بارورفلکس حساس به کشش در قوس آئورت و سینوس کاروتید است. سرعت عملکرد این گیرنده‌ها با افزایش فشار شریانی افزایش می‌یابد و اثر خالص آن کاهش خروجی تون سمپاتیک است که به کاهش فشار شریانی و ضربان قلب می‌انجامد. این مکانیسم به صورت لحظه‌ای فشارخون را در پاسخ به تغییرات مختلف، مانند تغییرات رفتاری، تغییرات وضعیتی، فیزیولوژیک و تغییر در حجم خون تنظیم می‌کند اما فعالیت این گیرنده‌های فشاری در اثر افزایش مداوم فشار شریانی، باعث می‌شود این گیرنده‌ها در فشارهای بالاتر تنظیم شوند یا تطابق آن‌ها کاهش یابند، به این معنی که قدرت تنظیمی این گیرنده‌ها در مواجه مداوم با فشارخون بالای عروق کاهش پیدا می‌کند.

با توجه به مسیرهای پاتوفیزیولوژی متفاوتی

که برای پرفشاری خون وجود دارد، مکانیسم‌های مختلف و داروهایی که برای شکستن هر چرخه پاتولوژیک منتهی به افزایش فشارخون استفاده می‌شود، بیان می‌شود.

■ سیستم عصبی اتونوم

سیستم عصبی آدرنرژیک نیز می‌تواند فشارخون شریانی را تحت تأثیر قرار دهد که این امر را با انقباض و شل شدن عضلات صاف عروق انجام می‌دهد. دوگروه گیرنده اثر سیستم اعصاب اتونوم روی فشارخون را میانجی‌گری می‌کنند: گیرنده‌های α و β. تحریک گیرنده‌های α_1 پس سیناپسی باعث انقباض عروق محیطی می‌شود. در مورد گیرنده‌های α_2 از آن جایی که واسطه سیستم فیدبک منفی در گانگلیون‌های عصبی هستند، آزادسازی بیشتر نوراپی نفرین باعث تحریک این گیرنده‌ها و ایجاد فیدبک منفی می‌شود، در نتیجه تعادلی بین انقباض و اتساع عروقی برقرار می‌شود. در مورد گیرنده‌های β هم باید اشاره کرد که تحریک β_1 در میوکارد باعث افزایش ضربان قلب و قدرت انقباض قلب و تحریک ترشح رنین از کلیه می‌شود. تحریک β_2 باعث اتساع عروق خونی می‌گردد.

مسددهای بتا با انسداد گیرنده‌های β_1 در قلب باعث کاهش برون ده قلبی و متعاقباً کاهش فشارخون (طبق فرمول ۱) و هم‌چنین باعث کاهش ترشح رنین از کلیه می‌شوند. به همین دلیل، داروهایی از این دسته که روی گیرنده‌های β_1 اثر انتخابی بیشتری دارند، اثر بهتری در کاهش فشارخون دارند. اثر این داروها تنها منوط به کاهش فشارخون نمی‌گردد، بلکه در دراز مدت باعث کاهش وقایع قلبی ـ عروقی می‌گردند.

داروهای مسدد α (پرازوسین، ترازوسین و دوکسازوسین) با انسداد اثر نوراپی نفرین روی گیرنده‌های α_1 باعث وازودیلاتاسیون عروقی و افت فشارخون می‌گردند. روشن است که هر دارویی که فقط باعث کاهش تون عروقی شود، می‌تواند به تاکی کاردی رفلکسی منجر گردد و به همین دلیل، این داروها به‌عنوان خط اول درمان پرفشاری خون یا به تنهایی (منوتراپی) مورد استفاده قرار نمی‌گیرند. داروهایی هم‌چون فنوکسی بنزامین و فنتولامین نیز (که هم α_1 و هم α_2 را مسدود می‌کنند) که به‌علت طیف اثرها و عوارض، در موارد خاص هم‌چون فئوکروموسیتوما مورد استفاده هستند.

کلونیدین و متیل دوپا نیز آگونیست α_2 هستند که با مهار آزادسازی نوراپی نفرین و اعمال مکانیسم فیدبک منفی می‌تواند باعث افت فشارخون شود. این مورد هم به‌دلیل عوارض بسیار و اثربخشی محدود اکنون به‌عنوان درمان‌های خط اول قرار نمی‌گیرد. البته، متیل دوپا در حال حاضر انتخاب اول جهت درمان پرفشاری خون در دوران بارداری است. داروهای مانند گوانفاسین (Guanfacine) و رزرپین (Reserpine) هم به‌عنوان سمپاتولیتیک‌های مرکزی قبلاً برای درمان پرفشاری خون مصرف می‌شدند که اکنون استفاده از آن‌ها منسوخ شده است.

■ سیستم رنین ـ آنژیوتانسین ـ آلدوسترون

این سیستم شامل سه عامل مهم (رنین، آنژیوتانسین و آلدوسترون) می‌باشد. شروع چرخه RAAS با ترشح رنین از کلیه آغاز می‌گردد.

جدول ۱ ـ عوامل افزایش‌دهنده ترشح رنین از کلیه	
۱	کاهش فشارخون و یاکاهش فشار یا کشش در آرتریول‌آوران کلیوی
۲	کاهش حجم
۳	کاهش انتقال سدیم در قسمت ضخیم دیستال صعودی هنله (macula densa)
۴	تحریک سلول‌های ترشح‌کننده رنین توسط سیستم عصبی سمپاتیک از طریق گیرنده‌های آدرنرژیک β_1

عوامل مختلفی باعث ترشح رنین از سلول‌های جاکستاگلومرولار (juxtaglumerular) کلیه می‌شود که در جدول (۱) بیان شده است.

ابتدای این مسیر با آنژیوتانسینوژن شروع می‌شود. آنژیوتانسینوژن اولیگوپپتیدی است که در کبد ساخته شده و در پلاسما ترشح می‌شود. رنین باعث تبدیل آنژیوتانسینوژن به آنژیوتانسین I می‌شود و پس از آن هم با تأثیر Angiotensin Converting Enzyme یا ACE آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II تبدیل می‌گردد. آنژیوتانسین II یک منقبض‌کننده قوی است که عملکردهای متفاوتی دارد از جمله :

۱ ـ اثر روی عضلات صاف آرتریول‌ها و انقباض آن ها

۲ ـ تحریک ترشح آلدوسترون از کلیه (Ang II عامل تروپیک اصلی برای تنظیم ساخت و ترشح آلدوسترون از گلومرول‌های قشر آدرنال است)

تقریباً ۲۰ درصد افرادی که دچار پرفشاری خون هستند، نسبت فعالیت پلاسما ـ رنین بالایی دارند (PRA). این افراد به داروهایی که روی سیستم RAAS تأثیر می‌گذارند، پاسخ بهتری می‌دهند. حدود ۱۵ درصد افراد دچار پرفشاری خون هم PRA پایینی دارند، این افراد به مدرها بهتر پاسخ می‌دهند.

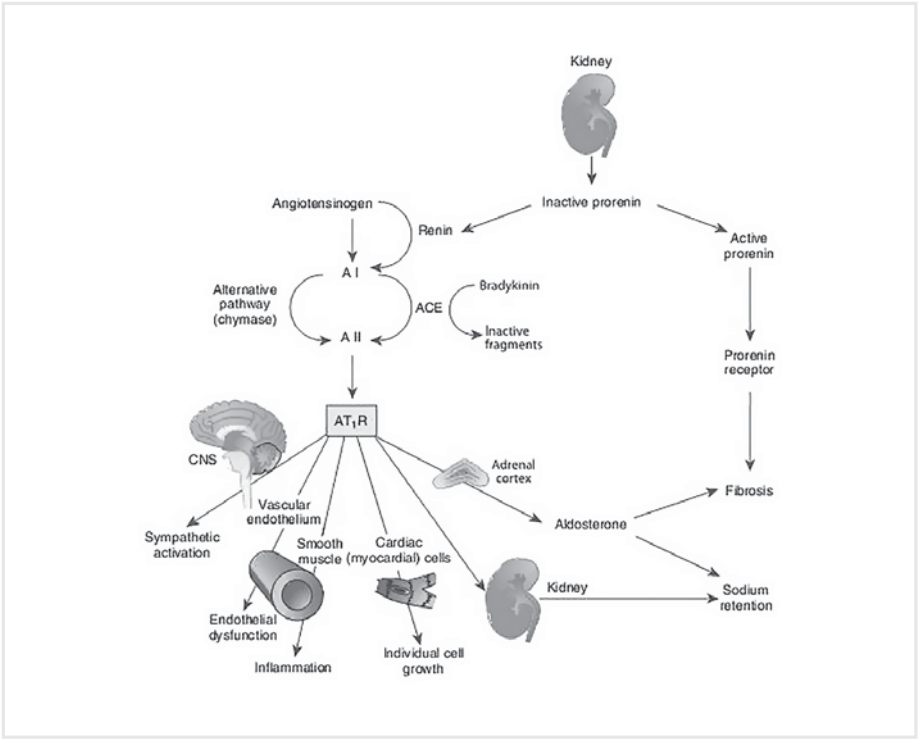
دو دسته مهم داروهای پرفشاری خون با اثرگذاری روی RAAS، باعث کنترل فشارخون می‌گردند: مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACEI)که سردسته آن داروی کاپتوپریل است و مسدد گیرنده آنژیوتانسین (ARB) که سردسته آن داروی لوزارتان می‌باشد. اثربخشی این داروها و قرار گرفتن به‌عنوان خط اول درمان در پرفشاری خون و بسیاری از بیماری‌های قلبی ـ عروقی دیگر گواه نقش مهم RAAS در کنترل پرفشاری خون و هموستاز فشارخون است. مهارکننده‌های مستقیم رنین نیز دسته دارویی جدیدی است که داروی Aliskiren در این گروه وجود داردکه هنوز با توجه به نیمه تمام بودن مطالعه‌ها، جایگاه درمانی خاصی برای آن قایل نیستند. شکل (۱) عملکرد این سیستم را در تنظیم فشارخون بهتر نشان می‌دهد.

■ کلیه

کلیه هم به‌علت ترشح رنین و دخالت مستقیم در سیستم RAAS و فعال نمودن سیستم عصبی اتونوم و هم به‌علت نقش مهم آن در تنظیم آب و الکترولیت، عضو کلیدی در تنظیم فشارخون

محســـوب می‌گردد. مدرهـــا مهم‌ترین داروهایی هستند که با دخالت در عملکرد کانال‌های یونی، باعــث دفــع الکترولیت‌ها و ایجـــاد اثر دیورز و کاهش حجم پلاسما می‌شـــوند. اما این تنها اثر آن‌ها نیست، بلکه در ادامه حجم پلاسما به اندازه طبیعی خود بر می‌گردد و مدرها ادامه اثر خود را با باز کردن کانال‌های پتاســـیم وابسته به ATP و وازودیلاســـیون عروقی اثر ضدپرفشار خونی خود را اعمال می‌کنند.

مدرهـــای لوپ با مهار پمپ $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$ در قســـمت ضخیم صعودی قوس هنله و مدرهای تیازیدی با انســـداد کوترنســـپورتر $Na^+ - Cl^-$ اثر دیورز خود را اعمال می‌کنند. اســـپیرونولاکتون و اپلرنون نیز با انســـداد اثر مینرالوکورتیکوییدها روی گیرنده خود در کلیه اثر مدری خود را اعمال می‌کننـــد. مدرهای احتباس‌کننده پتاســـیم نیز با اثر خود روی پمـــپ $Na^+ - K^+ - ATPase$ در عین ایجاد اثر دیورز باعث دفع کمتر پتاســـیم و جبران عارضه هیپوکالمی داروهای مدر دیگر در مصرف همزمان می‌شوند.



شکل ۱ ـ عملکرد RAAS درتنظیم سیستم قلبی ـ عروقی (۱)

■ عملکرد اندوتلیوم

سلول‌های اندوتلیال عروق با آزاد کردن مواد فعال‌کننده عروق، مانند نیتریک اکساید (NO) که یک اتساع کننده عروقی است و اندوتلین و آنژیوتانسین II که منقبض کننده عروقی هستند، نقش مهمی در تنظیم عملکرد قلبی ـ عروقی بدن ایفا می‌کنند.

همه سلول‌های اندوتلیوم عروقی حاوی آنزیم نیتریک اکساید سنتاز هستند که با تأثیر استیل کولین، برادی کینین و فشارهای لایه‌ای ناشی از جریان خون نیتریک اکساید آزاد می‌کنند. این گاز فرار با ورود به عضلات صاف عروق و فعال کردن G کینازها باعث شل گردیدن عروق می‌شود. به‌نظر می‌رسد افراد مبتلا به پرفشارخونی، نقص ذاتی در آزاد سازی NO دارند که باعث هیپرتانسیون و عوارض عروقی مرتبط با آن می‌شود.

شواهد نشان می‌دهد که التهاب درسطح عروق خونی باعث ایجاد پرفشاری خون و عوارض ناشی از آن می‌شود. بسیاری از مطالعه‌ها نشان داده‌اند که CRP که یک شاخص مهم التهاب است، در افراد مبتلا به پرفشاری خون سطوح بالاتری دارد و حتی بالا بودن آن، مستقل از سطح فشارخون، می‌تواند شاخصی از ابتلای زودتر به اختلال عملکرد اعضای بدن در اثر پرفشاری خون باشد. آنیون‌های سوپراکساید و گونه‌های فعال اکسیژن نیز در اختلال اتساع عروقی نقش دارند.

تنظیم عملکرد اندوتلیال هدف درمانی بسیار جالبی است و تحقیق‌های مختلف هم در زمینه آن صورت گرفته است. بخشی از این مطالعه‌ها که درباره تولید NO کار کرده‌اند، موفق بوده است اما به‌نظر می‌رسد که فقط بازسازی NO کافی نیست، چرا که پاسخ کافی از نظر شل شدن عروقی و پاسخ مناسب به آگونیست‌ها در سطح اندوتلیوم وجود ندارد.

اتفاقی که در نهایت با اختلال عملکرد عروق رخ می‌دهد، بازآرایی عروقی یا vascular remodeling است، به صورتی که با ضخیم شدن لایه مدیای عروق، سلول‌های عضلات صاف خود دچار بازآرایی می‌شوند و این به مرور زمان باعث کاهش قطر رگ و افزایش مقاومت عروق می‌شود و در نهایت به پرفشاری خون می‌انجامد.

از جمله داروهایی که در زمینه سلول‌های عضلات صاف عروق عمل می‌کنند، می‌توان به مسددهای کانال کلسیم اشاره کرد که کانال‌های کلسیمی نوع L را مسدود می‌کنند. این کانال‌ها در سلول‌های عضلات صاف عروق و میوسیت‌های (سلول‌های عضلانی قلب) قلب یافت می‌شوند و با مهار آن‌ها، ورود کلسیم مهار می‌شود، عضلات عروق شل گردیده و اتساع شریانی رخ دهد. این داروها به دو دسته دی هیدروپیریدینی (مانند آملودیپین) و غیر دی‌هیدروپیریدینی (مانند وراپامیل و دیلتیازم) تقسیم می‌شوند. این داروها علاوه بر این، حفاظت مناسبی در برابر حوادث قلبی ـ عروقی و سکته مغزی ایجاد کرده‌اند.

از جمله داروهای دیگری که مکانیسم آن‌ها در بستر عروقی رخ می‌دهد، داروهای گشادکننده مستقیم مانند ماینوکسیدیل و هیدرالازین است که با باز کردن پمپ پتاسیم حساس به ATP موجود در عروق باعث اتساع می‌شوند ولی به‌علت عارضه تاکی کاردی رفلکسی جزء درمان‌های اصلی یا خط اول پرفشاری خون نیستند.

■ نقش ریزمغذی‌ها

مـــواد معدنی متفاوت و نـــوع رژیم غذایی تأثیر مســـتقیم در رخداد پرفشـــاری خون و درمان آن دارند. افزایش سدیم رژیم غذایی نسبت مستقیمی با افزایش وقوع پرفشاری خون دارد. اگرچه این رابطه کاملاً تایید شده است، مکانیسم دقیق آن مشخص نیست. به‌نظر می‌رسد هورمون ناتریورتیک دیگری (غیـــر از نوع A و B که می‌شناســـیم) در واکنش به ترشح و دفع نامناســـب سدیم از کلیه‌ها ترشح می‌شـــود که باعث افزایش سدیم و کلسیم داخل سلولی می‌شـــود. تأثیر سدیم بر فشارخون به‌علت همراهـــی آن با کلراید اســـت و نمک‌های بدون کلراید، تأثیری روی فشـــارخون ندارنـــد یا تأثیر اندکی دارند. هیپرتانسیون وابسته به NaCl ممکن اســـت نتیجه کاهش ظرفیت کلیه در دفع سدیم به‌علـــت بیماری کلیوی یا بالا بودن هورمون‌های مینرالوکورتیکوئید باشد.

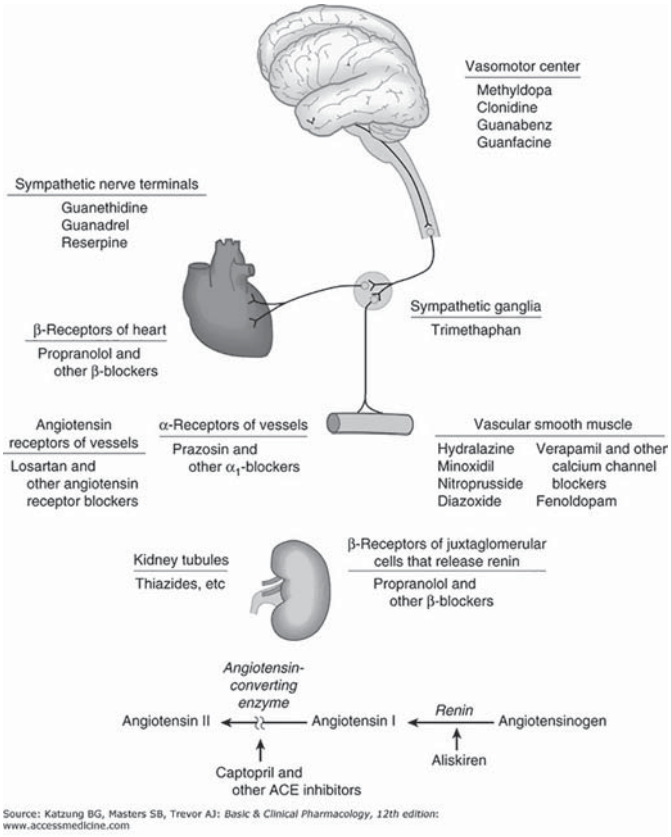
محدودیت ســـدیم موجود در رژیـــم غذایی تا کمتر از ۲/۳ گرم در روز (۵/۸ گرم ســـدیم کلراید) می‌تواند علاوه بر کاهش فشارخون، باعث کاهش خطر حوادث قلبی ـ عروقی شـــود. این باور وجود دارد که کلیه‌های انســـان در طـــول زمان با رژیم غذایـــی کم نمک و پر پتاســـیم تکامل پیدا کرده است، کلیه‌ها نمی‌توانند خود را با رژیم‌های غذایی نویـــن با غذاهای فرآوری شـــده و با میزان نمک بالا ســـازگار کنند و از این رو، دچار اشکال در دفع سدیم می‌شـــوند. میزان نمک بالای رژیم غذایی علاوه بر ایجاد زمینه برای افزایش حجم پلاســـما و نهایتاً فعال کردن مکانیسم‌های تنظیمی منتهی به ایجاد پرفشـــار خونی، در ایجاد آسیب به اعضا در اثر پرفشاری خون هم نقش مهمی دارد. البته، حذف کامل یا محدودیت شدید نمک نیز عوارض خاص خود را دارد و از این رو، محدودیت بیش از حد توصیه نمی‌شود

افزایش کلسیم داخل سلولی نیز می‌تواند منجر به افزایش مقاومت عـــروق محیطی می‌گردد. در واقع، ورود کلســـیم بیش از اندازه به داخل سلول، می‌تواند باعث افزایش تون عضلات صاف عروق و مقاومت محیطی عروق شـــود. یکی از عواملی که تنظیم‌کننده ورود کلسیم به داخل سلول است هورمون PTH اســـت. بسیاری از بیماران در زمان تشخیص پرفشاری خون PTH افزایش یافته دارند. مصرف لبنیات و کلسیم باعث ساپرس شدن PTH و کاهش ورود کلســـیم به داخل سلول می‌شود و این علت توصیه‌هـــای رژیم‌های غذایی مختص پرفشاری خون است که معمولاً توصیه به مصرف لبنیات کم چرب و بالابردن دریافت کلسیم روزانه می‌گردد.

کاهش پتاســـیم نیـــز باعث افزایـــش مقاومت عروق محیطی می‌شـــود که به همین دلیل لازم اســـت پتاسیم در محدوده طبیعی خود حفظ گردد. رژیم‌های غذایی مختص پرفشاری خون توصیه به مصرف حداقل ۴/۷ گرم پتاسیم در روز می‌کنند.

مقاومت به انســـولین و به‌طور کلی ســـندروم متابولیک نیز در بروز پرفشـــاری خون نقش دارد. اگرچه مکانیسم دقیق آن مشخص نیست.

در شکل (۲) شمایی کلی از مکانیسم‌های دخیل در پرفشـــاری خون و داروهای مؤثر در هر بخش را می‌بینید.



شکل ۱ ـ عملکرد RAAS درتنظیم سیستم قلبی ـ عروقی (۱)

زیرنویس

1. Renin ـ Angiotensin ـ AldosteroneSystem
2. Nitric Oxide
3. plasma ـ renin activity
4. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors
5. Angiotensin Receptor Blockers
6. Direct Renin Inhibitors
7. Laminar shear stress
8. C ـ reactive protein
9. Parathyroide Hormone

منابع

1. Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine, Elsevier; 2015: 934-979.

2. Koda - kimble MA. Koda ـ Kimble & Young's Applied Therapeutics, The Clinical Use of Drugs. Wolter Kluwer; 2013: 291-293.

3. Dipiro JT. Talbest RL. Yee GC. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 10th ed. McGraw Hill; 2017: 45-78.

4. Beevers G. Lip GYH. Eoin O'Brien. ABC of hypertension The pathophysiology of hypertension. Br Med J 2001; 322: 912-916.

5. Simonetti G. Calcium and blood pressure. Therapeutische Umschau 2007; 64: 249-252.