



بازنگری فارماکولوژی بالینی

داروهای آنتی هیپرتانسیو مرکزی عمل کننده

کلیات :

ترانسدرمال یا گوانفساین خوراکی ، طوری است که ضمن داشتن کارائی مداوم ، بدون اثرات جانبی ملازم هستند . مشخصه دیگر این داروها ، توانائی آنها برای کم کردن فشار خون ، بدون ایجاد احتیاس سدیم است . امروزه آگاهی بیشتر در باره اهمیت اثرات متابولیکی ناشی از درمان نیز باعث روی آوردی مجدد باین داروها شده است . بویژه که مرکزی عمل کننده ها تغییری در متابولیسم گلوکز ایجاد نکرده و حتی ممکن است اثرات سودمندی نیز روی چربیهای خون داشته باشند . توانائی این داروها در سیر قهقرائی هیپرتروفی عضله بطن چپ و احتمالاً افزایش فانکشن دیاستولی ، میتواند علاوه بر کارائی آنتی هیپرتانسیوی آنها ، بعد جدیدی از حفاظت قلبی - عروقی را بر اثر آنها بیافزاید .

داروهای مرکزی عمل کننده ، یکی از متعدد گروههای داروئی برای آنتی هیپرتانسیو- تراپی هستند . دستیابی به گروههای فارماکو- لوژیکی جدیدتر مثل بتا - بلاکرها ، آلفا بلاکرها ، مهار کننده های ACE و مسدود کننده های کانال کلسیم باعث کاهش نسبی در مصرف داروهای مرکزی عمل کننده شده که علت آن تمایل به ایجاد اثر جانبی علامتی توسط این داروها بوده که تحمل آنها برای بیماران مشکل یا غیر قابل قبول است . اقدامات ابداعی جدید در زمینه کاربرد داروهای مرکزی عمل کننده متوجه رفع مشکلات موجود بوده است . مشخصات فارماکوکینتیکی بعضی از فرمهای داروئی جدید مانند کلونیدین

* گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

داروهای آنتی هیپرتانسیو مرکزی عمل کننده: سیستم عصبی سمپاتیک در مکانیسمهای هیپرتانسیو عده زیادی از بیماران دخیل است و داروهای مرکزی عمل کننده خاصیت

• داروهای آنتی هیپرتانسیو مرکزی عمل کننده تغییری در متابولیسم گلوکز ایجاد نکرده و حتی ممکن است اثرات سودمندی نیز روی چربیهای خون داشته باشند.

سمپاتولیتیک داشته و لذا نقش مهم خود را در درمان هیپرتانسیون حفظ کرده اند. این داروها بصورت موثری فشارخون را در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون بدون عارضه کاهش می دهند و می توانند در بیماران مبتلا به بی کفایتی کلیوی، مرض قند، بیماری انسدادی راههای هوایی و بیماری ایسکمیک قلب مصرف شوند. بعلاوه داروهای مرکزی عمل کننده، ظاهرا " در بیماران با هرزیرگروه سنی و نژادی یکسان موثرند. با اینکه گروههای مختلف داروهای آنتی هیپرتانسیو، تا حدودی روی سیستم عصبی مرکزی نیز اثر دارند ولی داروهای موسوم به آنتی هیپرتانسیوهای مرکزی عمل کننده شامل متیل دوپا، کلونیدین، گوانابنز (guanabenz) و گوانفاسین (guanfacine) بوده و از لحاظ فارماکولوژیکی، آگونیستهای آلفا-۲-آدرنرژیک هستند. پیدایش فرمولاسیونهای جدید یا اعضاء جدید این گروه در عرصه مصرف، مشکل

اثرات جانبی ناشی از مصرف بالینی آنها را ظاهرا " کاهش داده است. بعلاوه بعضی اثرات تازه شناخته شده داروهای سمپاتولیتیک روی ریسک فاکتورهای همراه، باعث افزایش اطلاعات درباره نقش آنها در کنترل عمومی هیپرتانسیون شده است. در مورد داروهای پائین آورنده فشارخون، علاوه بر کارایی آنتی هیپرتانسیو، جنبه های دیگری نیز از لحاظ بالینی حائز اهمیت هستند (جدول ۱)

۱- منوترایی
۲- اثرات در زیرگروههای مختلف بیماران
۳- مدت اثر
۴- کارایی در ساعات اولیه و اواسط صبح
۵- اثر جانبی علامتی
۶- عوامل خطر همراه
۷- بیماریهای همزمان

جدول ۱- جنبه های مهم در درمان با داروهای پائین آورنده فشارخون

برای ساده کردن درمان، داروهای موثر باروش منوترایی یا تک درمانی، روز بروز بیشتر مورد توجه قرار می گیرند. داروها از لحاظ مدت اثر نیز مورد توجه هستند و این سؤال مطرح است که آیا دارو در طول فاصله زمانی موجود بین دوز آن، کارایی دارد؟ و آیا این کارایی از صبح زود تا ساعاتی اواسط صبح مشخص است؟ امروزه عاری بودن از نوعی اثرات جانبی که فعالیت اجتماعی، خانگی یا کاری بیمار را آسیب بزند نیز مورد توجه است. علاوه بر کم کردن فشارخون، اطلاع از

دارو روی سیستم رنین-آنژیوتانسین نتیجه می شود یا اینکه، اثرات آنها روی ACTH را نیز را باید در جلوگیری از احتباس سدیم به حساب آورد.

نیاز به داشتن خواص دیگری در ارتباط با ریسک فاکتورهای دیگر مثل ناهنجاریهای چربی خون یا هیپرتروفی بطن چپ، در حال فزونی یافتن است.

داروهای موسوم به آنتی هیپرتانسیوهای مرکزی عمل کننده از لحاظ فارماکولوژیکی، آگونیستهای آلفا-۲-آدرنرژیک هستند و از این دسته فعلاً "دو داروی متیل دوپا و کلونیدین (خوراکی نه ترانسدرمال) در طرح ژنریک وجود دارند.

فارماکوکینتیک، مدت اثر و اثرات سوء:

ظهور مجدد داروهای مرکزی عمل کننده در عرصه آنتی هیپرتانسیوتراپی، مدیون دو فرمولاسیون نسبتاً جدید است.

۱- کلونیدین ترانسدرمال

(Transdermal clonidine)

۲- گوانفساین خوراکی با دوز یکبار در روز

(once - daily oral guanfacine)

خواص فارماکوکینتیکی هر یک از آنها باعث اهداء مشخصات بالینی مطلوب به آنها شده است. بویژه کارایی آنتی هیپرتانسیوی آنها در تمام فاصله زمانی بین دوزها (inter - dosing interval) ادامه داشته و ظاهراً کمتر از داروهای مرکزی عمل کننده اولیه، اثرات جانبی علامتی دارند.

کلونیدین ترانسدرمال از طریق یک غشاء محدودکننده سرعت، دارو را در پوست آزاد می کند. پس از اشباع شدن مخزن پوستی در طول ۲ یا ۳ روز، دارو مداوم وارد جریان خون شده و یک غلظت پلاسمائی ثابتی ایجاد و ادامه می دهد. چون کلونیدین موجود در پوست می تواند در مدتی که ترانسدرمال پس از یک هفته تعویض می شود در تداوم غلظت

کارایی (efficacy):

داروهای آنتی هیپرتانسیو مرکزی عمل کننده چه بصورت تنها (single - agent therapy) و چه همراه با داروهای مدر، موثرند. کلید کارایی آنها در منوتراپی، اینست که علی رغم کاهش در فشارخون، توانائی محافظت دفع کلیوی سدیم و آب را دارند. بعنوان مثال درمان طولانی با گوانابنز، احتباس آشکار مایع ایجاد نمی کند. مکانیسمهای این خاصیت روشن نیست ولی فرض شده که داروهای مرکزی عمل کننده ممکن است اثراتی روی گیرنده های حاکم بر آزاد شدن هورمون ضدادرار داشته باشند. ضمن درمان با این داروها، دفع سدیم می تواند حداقل تا حدودی، با افزایش در سرعت فیلتراسیون گلومرولی زیاد شود. همچنین فرض شده که این داروها اثر مستقیمی روی گیرنده های آلفای لوله کلیوی دارند که این گیرنده ها دفع سدیم را واسطه گری می نمایند. علاوه بر این، توقف تولید آلدوسترون نیز که در ضمن درمان با داروهای مرکزی عمل کننده مشاهده می شود از احتباس سدیم جلوگیری می نماید. معلوم نیست که آیا این تغییر در تولید آلدوسترون تماماً از اثرات مهاری این

می‌شود. در جدول (۲) نتایج جایگزینی کلونیدین ترانسدرمال بجای کلونیدین خوراکی نشان داده شده است. در کنترل فشارخون، تغییرات معنی‌داری وجود ندارد ولی غلظت‌های متوسط پلاسمائی در حین ترابری کمتر از غلظت‌های متوسط در حین درمان خوراکی است. سودمندی اصلی این جایگزینی در جدول (۳) نشان داده شده و آنچه که آشکار است، اینکه در موقع درمان با سیستم ترانسدرمال، اثرات جانبی مشخص

پلاسمائی دارو شرکت‌گند، غلظت پلاسمائی نسبتاً بطور مداوم در حد ثابتی باقی می‌ماند. این روش مشابه کینتیکس درجه صفر است که می‌تواند با درمان داخل وریدی حاصل شود. غلظت پلاسمائی کلونیدین می‌تواند با افزایش یافتن اندازه سیستم ترانسدرمال در حال تماس با پوست، زیاد شود و لذا امکان عیاربندی درمان برای ایجاد غلظت درمانی دارو در پلاسمای وجود دارد. گذشته از راحتی مسلم مصرف هفته‌ای یکبار، سودمندی بالقوه این

درمان ترانسدرمال			درمان خوراکی		
۷ روز	۴ روز	۴ ساعت	Post dose	Pre dose	
۱۲۹ ± ۸	۱۲۸ ± ۱۰	۱۳۲ ± ۱۰	۱۲۹ ± ۸	۱۳۸ ± ۱۳	فشار خون سیستولی (میلی‌متر جیوه)
۸۶ ± ۶	۸۳ ± ۵	۸۶ ± ۵	۸۵ ± ۵	۸۸ ± ۴	فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)
۰/۸ ± ۰/۴	۰/۹ ± ۰/۵	۰/۸ ± ۰/۴	۱/۳ ± ۰/۶ *	۰/۹ ± ۰/۵	غلظت پلاسمایی کلونیدین (نانوگرم در میلی‌لیتر)

جدول ۲- مقادیر میانگین + SD هستند $P < 0/05$ وقتی که با اندازه‌گیری Pre dose مقایسه شده است.

داروهای مرکزی عمل‌کننده کاهش یافته یا ناپدید می‌شوند.

گوانفساین اولین دارو از داروهای

نوع درمان اینست که بدون نیاز به غلظت‌های پیک پلاسمائی دارو، که پس از مصرف خوراکی دارو می‌تواند اثرات جانبی علامتی یا واکنشهای هیپوتانسیو ایجاد کند، کارایی دارو حاصل

آنتی هیپرتانسیو مرکزی عمل کننده است که از راه خوراکی روزی یکبار (once - daily efficacy) کارایی دارد. گوانابنز علامتی است. این مشخصات در جدول (۴) خلاصه شده اند. دوز ۰/۵ میلی گرم در روز کارا تر از دارونما نبوده و به اندازه دوز یک

ترانسدرمال		خوراکی	
دوهفته اول	دوهفته بعدی	دوهفته دوز ثابت	
۱	۰	۷	خستگی دهان
۰	۰	۲	تسکین روانی
۰	۳	۰	سرگیجه
۰	۱	۱	سردرد
۱	۳	۱	متفرقه

جدول ۳ - اعداد نشان دهنده تعداد بیمارانی است که اثر جانبی مربوطه را نشان داده اند.

دوز روزانه	دارونما	۰/۵ mg	۱ mg	۲ mg	۳ mg	
		۲۴%	۱۹%	۳۵%	۶۸%	اثرات جانبی سیمپتوماتیک**
		۵	۱۴	۱۲	۱۶	میانگین کاهش BP سیستولی (mmHg)
		۶	۱۳	۱۳	۱۳	میانگین کاهش BP دیاستولی (mmHg)

جدول ۴ - رابطه دوز با اثرات جانبی و کارایی گوانفساین *

* وقتی که به مدر درمانی اضافه می شود

** بعضی از بیماران بیش از یکبار بکار گرفته شده اند.

نیز مدت اثر نسبتاً طولانی دارد. کلید خواص مطلوب گوانفساین، جدا بودن ارتباطهای دوز- اثر برای کارایی آن و اثرات جانبی میلی گرم کارایی نداشته است. دوزهای ۲ یا ۳ میلی گرمی نیز ظاهراً " سودمندی زیادتر ندارند. وقتی اثرات جانبی بررسی می شوند

کوچک و با فاصله زمانی کوتاه‌تر بتوان با مصرف داروهای بالقوه کوتاه‌اثرتر این گروه نیز بدست آورد. همچنین امکان دارد که کارایی آنتی‌هیپرتانسیوی این داروها و مدت اثر آنها را با مصرف همزمان آنها با یک عامل دیگر مثل مدرها افزایش داد. در هر حال، یافته‌های بالینی با کلونیدین ترانسدرمال و گوانفساین خوراکی دو نمونه جالب از روشهایی هستند که مناسب کردن خواص فارماکوکینتیکی آنها می‌تواند نقش درمانی داروهای را که قبلاً "مصرف آنها مشکل تلقی می‌شد، تداوم بخشد.

موضوع مورد توجه دیگر، کنترل فشار خون در طول ساعات اول تا اواسط صبح است. تجربه با تکنیک کنترل خودکار فشار خون در تمام طول روز (B.P. monitoring whole-day) نشان داده که برای فشار

دوزهای ۰/۵ و ۱ میلی‌گرمی در مقایسه با دارونما بطور معنی‌داری اثرات جانبی ایجاد نکرده‌اند و وقوع اثرات سوء فقط با دوزهای

ثابت شده که، تعداد نسبتاً زیادی از حوادث کرونری و سکتة مغزی، در چند ساعت اول بیدار شدن از خواب اتفاق می‌افتند.

بالا تر (مخصوصاً با ۳ میلی‌گرم در روز) افزایش داشته است بنابراین می‌توان دوز یک میلی‌گرم را انتخاب نمود که بدون احتمال زیاد اثرات جانبی، کارایی نزدیک به حداکثر

	شرکت سهامی تولید دارو تهران - ایران شماره پروانه ۵۲/۱۵۴۱ معرف کننده ۳۵۰ ریال		2-(2,6-Dichlorophenylamino)- 2-imidazoline hydrochloride 0.150 mg./tab. For Indications and dosage see enclosed leaflet Tolid Daru Company Tehran / Iran
۱۰۰ قرص		100 tablets	
کلونیدین	Lot No. BFF 18 Exp. date 70/2	Clonidine	
پایین آورنده فشارخون		Antihypertensive	

خون یک نمونه سیرکادین واضحی وجود دارد و مشخصه این نمونه سیرکادین این است که قبل از بیدار شدن از خواب، افزایش تنیدی

را ایجاد می‌کند. از لحاظ نتوری این امکان وجود دارد که نتایج مشابهی را با مصرف دوزهای نسبتاً

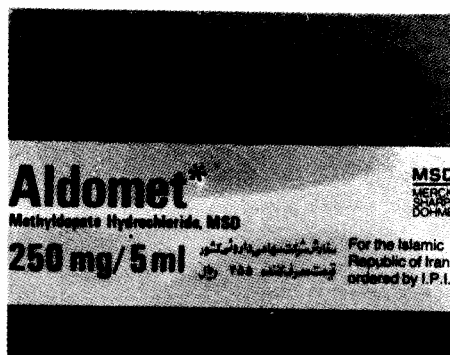
در فشارخون بوجود میآید و احتمالاً "قسمتی از پیروسی بیداری که از طریق افزایش سریع در فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک واسطه‌گری می‌شود، در این موقع اتفاق می‌افتد. این

هیپرتانسیو، شامل دیابت ملیتوس، هیپرکلسترولمی و هیپرتروفی بطن چپ هستند. در مورد بعضی از داروهای آنتی‌هیپرتانسیو (مثل مدرها) این نگرانی وجود

در بیمارانی که مصرف مدرها، علی‌رغم کم کردن فشارخون، قادر به کاهش هیپرتروفی بطن چپ نبوده‌اند، اضافه‌شدن متیل‌دوپا به درمان، کاهش مشخصی را در هیپرتروفی ایجاد کرده است.

حوادث هم از لحاظ بالینی و هم از لحاظ فیزیولوژیکی می‌توانند جالب باشند. بطوری که ثابت شده، تعداد نسبتاً "زیادی از حوادث کرونری و سکته مغزی در چند ساعت اول بیدار شدن از خواب اتفاق می‌افتند. مطالعات مقدماتی با استفاده از تکنیک کنترل اتوماتیک فشار خون در تمام مدت روز، نشان داده که همه داروهای آنتی‌هیپرتانسیو، روی افزایش فشار خون در ساعات اولیه صبح کنترل موثری را ندارند. بعنوان مثال بتابلاکرها شاید بعلت اینکه قادر به جلوگیری از فعالیت سمپاتیک روی گیرنده‌های آلفا-آدرنرژیک وازوکنستریکتور، نیستند، نمی‌توانند در حوادث اوایل صبح کارایی مداوم اعمال کنند. مطالعات انگشت شمار با تکنیک کنترل خودکار فشار خون در باره داروهای مرکزی عمل‌کننده، انجام گرفته ولی اخیراً یک تجربه با گوانفاسین نشان داده که این دارو، کارایی آنتی‌هیپرتانسیو خود را در طول این پریود زمانی مهم ابقاء می‌نماید.

دارد که می‌توانند با کم کردن تولید انسولین آندوژن، و نیز با افزایش دادن مقاومت محیطی به انسولین، کنترل دیابت ملیتوس را تحت تاثیر قرار دهند. مطالعات نشان داده که کلونیدین، بعنوان یک آنتی‌هیپر-تانسیو مرکزی عمل‌کننده، روی متابولیسم گلوکز اثر سوء ندارد. بنظر نمی‌رسد که گوانابنز نیز غلظت انسولین، گلوکاگون یا هورمون نمو را در طول درمان تغییر دهد.



غلظت کلسترول نیز در ارتباط با داروهای پائین‌آورنده فشار خون، مورد توجه است. در واقع احتمال اینکه مسئول شکست درمان * در کم کردن وقوع حوادث

سایر عوامل خطر (other risk factors) :
مهم‌ترین عوامل خطر در بیماران

کرونی، ممکن است اثرات جانبی داروهای آنتی‌هیپرتانسیو روی چربیها باشد، وجود دارد. داروهای مرکزی عمل‌کننده، در این مورد می‌توانند از لحاظ بالینی سودمند باشند. بطوریکه نشان داده شده که گوانابنز، کلسترول تام سرم را گاهی تا ۱۰٪ کاهش می‌دهد و این کاهش ظاهراً "مربوط به کم شدن جزء LDL است. گزارش شده که غلظت تری‌گلیسرید نیز می‌تواند با این دارو کم شود. حداقل قسمتی از این اثر می‌تواند مربوط به اثرات دارو روی سنتز کبدی و اکسیداسیون اسید چرب باشد.

هیپرتروفی بطن چپ یک نشانه عادی همراه با هیپرتانسیون است و یک ریسک فاکتور مستقل از افزایش فشار خون است. گرچه بالا بودن فشار خون می‌تواند هیپرتروفی بطن چپ را زیاد کند، ولی عوامل کمک‌کننده دیگر مثل افزایش سن، ویسکوزیته خون و اثرات مستقیم عوامل نورهومورال روی میوکارد (مثل محور رنین و سیستم عصبی سمپاتی) نیز دخیل هستند.

نشان داده شده که نوراپی‌نفرین بعنوان یک ناقل، مستقل از سایر عوامل هومورال یا سایر عوامل همودینامیک، ایجاد هیپرتروفی می‌کند. مطالعات روی موشهای صحرایی spontaneously hypertensive نشان داده که اندازه بطن چپ با غلظت‌های پلاسمایی نوراپی‌نفرین مطابقت دارد، و

*** عقیده بر این است که شاید بالا رفتن LDL توسط مدره‌های تیازیدی و بتا بلاکرها به علت عدم کارایی این داروها در کم کردن عوارض باقیمانده قلبی ناشی از هیپرتانسیون باشد (مترجم).**

بلوکاز سمپاتیکی می‌تواند باعث سیر قهقرائی هیپرتروفی شود. به‌این دلیل، در بیمارانی که هیپرتانسیون آنها ممکن است با هیپرتروفی عضله بطن دیواره بطن چپ همراه باشد، استفاده از داروهای آنتی‌هیپرتانسیو مرکزی عمل‌کننده، بصورت روزافزونی مورد توجه قرار گرفته است.

مطالعات با اکوکاردیوگرافی نشان داده که متیل‌دوپا مخصوصاً در ایجاد قهقرا در هیپرتروفی موثر است. در بیمارانی که مدرها، علی‌رغم کاهش دادن فشار خون، قادر به ایجاد تغییر در عضله بطن چپ نبوده، اضافه کردن متیل‌دوپا به برنامه درمان، کاهش مشخصی را در هیپرتروفی ایجاد کرده است. متیل‌دوپا، از این جهت نیز جالب توجه بوده که حتی در بیمارانی که قادر نبوده فشار خون را بطور محسوسی کاهش دهد باعث کاهش در توده عضله بطن چپ و کلفتی دیواره بین بطن و دیواره خلفی شده است. همین‌طور کلونیدین (تنها و همراه با دوز کم یک مدر) توده عضله بطن چپ را کاهش داده است. بعلاوه، تغییرات فانکشنال ممکن است اتفاق افتد. مشاهده شده که کلونیدین ایندکس تخلیه دهلیز راست را اصلاح می‌کند. این ایندکس انعکاس تخلیه دیاستولی بموقع دهلیز است و دلالت بر اصلاح فانکشن دیاستولی بطن چپ توسط داروهائی مثل کلونیدین در بیماران هیپرتانسیو می‌کند.

مآخذ

Weber, M.A; Clinical Pharmacology of Centrally acting antihypertensive agents. J. Clin. pharmacol. 29: 598 - 602, 1989.