

# Nephrology (3)

موضوع: داروهای ضد افزایش فشار خون

استاد: دکتر بختیاریان

پدیدآورنده: شکوفه صدقیانی

با سپاس از علیرضا زمزم



گروه جزوه  
| مهر ۸۵ |



«به نام او که مهربانی‌اش را پایانی نیست»

### داروهای ضد فشار خون

اجزاء فشار خون: مقاومت سیستم گردش خون محیطی، برون‌ده قلبی

$$BP = \text{Cardiac output} \times \text{Peripheral vascular resistance}$$

اجزاء cardiac output: ضربان قلب، حجم ضربه‌ای، حجم خون، نیروی انقباضی

داروهای مؤثر در تنظیم فشار خون در قلب، کلیه، مغز و سیر گردش خون (عروق) اثر می‌گذارند.

پرفشاری خون: incidence این بیماری به دو عامل سن و جنس بستگی دارد.

در سن بالای ۵۰ سال (یعنی بعد از یائسگی) incidence آن در مردان و زنان برابر می‌شود.

### تعریف:

در سال ۱۹۴۴ کمیته‌ای به نام Jointed National Committee تشکیل شد تا انواع فشار خون را

طبقه‌بندی کند. بر این اساس فشار خون به stageهای ۱، ۲، ۳ و hypertension و فشار خون‌های

normal، optimal و high normal تقسیم شد.

روش دیگر طبقه‌بندی:

Diastolic  $\geq$  120 mmHg = urgency

Diastolic  $\geq$  140 mmHg = emergency  $\rightarrow$  باعث آسیب عروقی و کلیوی می‌شود.

در یک ساعت ۲۵٪ و در ۲۴ ساعت ۷۵٪ این افراد می‌میرند. داروی choice برای این افراد

نیتروپروزیل است که در ۳۰ ثانیه فشار را کاهش می‌دهد.

ولی طبقه‌بندی که امروزه به کار می‌رود و در سال ۲۰۰۴ ارائه شده است به صورت زیر است:

BP classification	SBP mmHg		DBP mmHg
Normal	< 120	and	< 80
Prehypertension	120-139	or	80-89
Stage 1 hypertension	140-159	or	90-99
Stage 1 hypertension	$\geq$ 160	or	$\geq$ 100

\* در حالت prehypertension، non-pharmacological therapy انجام می‌شود؛ ولی در

stageهای ۱ و ۲ hypertension pharmacological therapy انجام می‌شود.

اغلب بیماران دچار پرفشاری خون علامت خاصی ندارند، تنها هنگامی که عوارض ثانویه بیماری

بروز پیدا می‌کند، فرد به بیماری خود پی می‌برد. پرفشاری خون ممکن است باعث پارگی عروقی



شبکیه، پارگی عروق مغز (سکته مغزی)، MI و نارسایی کلیوی شود. در پرفشاری خون، عضله قلب ضخیم و حفره‌های آن کوچک می‌شود.

**علت:** حدود ۹۰٪ پرفشاری‌های خون essential (اولیه) هستند. درصد باقیمانده پرفشاری ثانویه هستند، با دلایلی نظیر pheochromocytoma, Cushing's disease, aldosteronism (PHEO).

**درمان:** فشار خون درمان ندارد؛ تنها می‌توان آن را کنترل کرد و از عوارض ثانویه آن جلوگیری نمود. این داروها در واقع به بهبود کیفیت زندگی بیمار کمک می‌کنند.

### Basic pharmacology of anti-hypertensive drugs:

این داروها در قسمت‌های مختلف اثر می‌گذارند:

الف) قلب:  $\beta_1$ -Blockers : (۱) ضربان و قدرت انقباضی قلب را پایین می‌آورند.

(۲) باعث افزایش بیوسنتز پروستاگلین‌ها می‌شوند. اندومتازین

از طریق مهار بیوسنتز پروستاگلین‌ها باعث کاهش فعالیت

کاهش‌دهنده فشار خون  $\beta$ -blocker ها می‌شود.

ب) عروق:  $\alpha_1$ -Blockers :

Vasodilators مثل نیتروپروکساید /  $\alpha_2$ -agonists مثل clonidine

$Ca^{2+}$  - Channel blockers

ج) حجم خون (کلیه): دیورتیک‌ها،  $AL_1$ -antagonists, AC-inhibitors

سؤالی که در ابتدای درمان با دارو پرسیده می‌شود، این است که با چه دارویی باید drug therapy را آغاز کرد؟

اگر بیمار در stage یک باشد از دیورتیک به عنوان انتخاب اول استفاده می‌کنیم.

**انواع داروها:**

(۱) داروهای مؤثر بر روز مغز (CNS)

Clonidine: outflow سیستم سمپاتیک را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

$\alpha$ -methyldopa: در CNS اثر می‌گذارد.

Guanfacine, Guanabenz

برای تحت تأثیر قرار دادن سیستم سمپاتیک راههای مختلفی وجود دارد:



۱- CNS: methyldopa- Guanfacine

۲- مهار گانگلیونی

۳- مهار نورون post gangelionic

۴- مهار رسپتورهای آدرنرژیک:  $\alpha$ -blocker و  $\beta$ -blocker

(A) methyldopa:

در مغز مثل ترمز عمل می کند. رسپتور  $\alpha_2$  در مدولا را مهار می کند و جلوی فعالیت سیستم آدرنرژیک را می گیرد. این دارو به حدود ۴-۵ دوز زمان برای اثر نیاز دارد. متیل دوپا در مغز به  $\alpha$ -methyl norepinephrine تبدیل می شود و سپس عمل خود را انجام می دهد. سپس این دارو در کل باعث کاهش ضربان قلب شده و روی سیستم گردش خون محیطی هم اثر می گذارد. این دارو در حال حاضر انتخاب اول درمان محسوب نمی شود.

Adverse effects: (۱) احتساب آب و نمک و افزایش فشار خون !!!

(۲) orthostatic hypotension

(۳) کابوس

(۴) hyperprolactinemia

نیمه عمر این دارو کم است. از طریق aromatic amino acid transporterها وارد مغز می شود.

(B) Clonidine:

مکانیسم اثر این دارو مانند متیل دوپا است. یکی از محدود داروهای قلبی- عروقی است که به صورت patch در بازار وجود دارد.

\* هر دارویی که فعالیت سیستم سمپاتیک را مهار می کند، ممکن است با داروهای دیگر interaction داشته باشد. یکی از داروهای که این داروها با آن interaction دارند، داروهای ضدافسردگی ۳ حلقه ای مثل TCA، امفتامین و کوکائین می باشد.

این دارو dose dependent است. یعنی هر چه دوز دارو بیشتر باشد، اثر آن هم بیشتر است.

(۲) داروهای فلج کننده عقده ای (Ganglion blocking agent):



وقتی گانگلیون مهار می‌شود، هم سیستم سمپاتیک و هم پاراسمپاتیک مهار می‌شود. پس گاهی اثرات متضاد ایجاد می‌کند. بعضی از اثرات خواسته و بعضی ناخواسته هستند.

:Adverse effects

(۱) احتساب آب و نمک

(۲) Orthostatic hypotension بسیار شدید

(۳) Sexual dysfunction

(۴) Parasympthoplagia signs and symptoms

مکانیسم اثر: به صورت رقابتی گیرنده‌های نیکوتینی در نورون‌های post ganglionic را مهار می‌کند.

\* فقط به صورت IV استفاده می‌شود.

(۳) **Adrenergic neuron blocking agents**

(A) Guanadavel, Guanethidine

مکانیسم اثر این دارو به این گونه است که دارو به داخل عصب سمپاتیک منتقل می‌شود و در داخل وزیکول‌ها تغلیظ شده و جای نوراپی‌نفرین را می‌گیرد و باعث تخلیه عصب از NE می‌شود. در نتیجه آزاد شدن NE مهار می‌شود.

این موضوع باعث برادی کاردی و کاهش cardiac output و مقاومت سیستم گردش خون محیطی می‌شود.

:Adverse effects (۱) احتباس آب و نمک

(۲) impaired ejaculation

(۳) اسهال

این داروها با داروهای زیر interaction دارند.

TCA, cocaine, amphetamine, sympathomimetic agents (کاتکول آمینی: اپی‌نفرین،

نوراپی‌نفرین، ایزوپرنولول - غیر کاتکول آمینی: آمفتامین)

\* آمفتامین یک partial sympathomimetic است. و با اتصال به  $\alpha_1$  کمی باعث ایجاد اثرات مشابه نوراپی‌نفرین می‌شود؛ در حالی که هدف ما کاهش دادن فعالیت نوراپی‌نفرین است.



#### ۴) Adrenoreceptor antagonists:

۱)  $\alpha$ -blockers

۲)  $\beta$ -blockers

۳)  $\alpha+\beta$  blockers

– Propranolol یک  $\alpha+\beta$  blockers است.

– Metoprolol, nadolol, carteolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol,  $\beta_1$ -

blocker هستند.

– Pindolol یک partial agonist است.

– Carvedilol, clabetalol,  $\alpha+\beta$  blocker هستند.

در مورد این دارو:

تفاوت این blockerها با هم در selectivity, specificity, potency, duration of action, tolerance, compliance و cost است.

\* در مصرف این داروها باید دقت شود که به طور ناگهانی قطع نشوند؛ چون up-regulation گیرنده‌های نیکوتینی برای بیمار مشکلاتی ایجاد می‌کند.

Propranolol, atenolol, metoprolol, nadolol, pindolol:

باعث کاهش cardiac output, ترشح رنین, CNS sympathetic outflow می‌شود. این دارو رسپتور  $\beta$  presynaptic را block می‌کند. در نتیجه ترشح NE را کاهش می‌دهد.

برای دیابت داروهای خوبی هستند.

زمانی که بیمار دچار بیماری دیگری علاوه بر پرفشاری خون است، به طور مثال هایپرپلازی

پروستات، بهتر است برای کنترل فشار خون برای او  $\alpha$ -blocker تجویز شود. به خصوص داروی

terazosin برای هایپرپلازی پروستات مؤثرتر است. این دارو دارای دو عملکرد است و چون هدف

کاهش تعداد داروهای بیمار است، بهتر است از این دارو استفاده شود.

$\alpha$ -antagonist ها HDL را بالا می‌برند و  $\beta$ -antagonist ها آن را پایین می‌آورند. پس استفاده از

$\alpha$ -antagonist ها در افراد چاق مناسب‌تر است.



### Sympathoplegics:

داروهایی مانند: pinacidil, doxazosin, trazosin, prazosin, urapidil, cromokalim با block کردن انتخابی رسپتورهای  $\alpha_1$  باعث کاهش فشار خون می‌شوند.

Adverse effects: (۱) مهمترین عارضه first dose phenomenon است؛ یعنی در ۹۰-

۶۰ دقیقه بعد از مصرف ممکن است مریض دچار سنکوپ شود. پس در

هنگام تجویز باید به مریض هشدار دهد تا در هنگام مصرف در حالت

خوابیده باشد.

(۲) احتباس آب و نمک

(۳) سرگیجه

(۴) تپش قلب

### Vasodilators:

Vasodilators ممکن است تزریقی یا خوراکی باشند و یا هر دو فرم را داشته باشند. یکی از مهمترین vasodilatorها sodium nitroprusside است که داروی choice در موارد اورژانس

محسوب می‌شود. گاهی همراه با diazoxide و گاهی بدون آن مصرف می‌شود. فشار خون

emergency یعنی دیاستول بالاتر یا مساوی ۱۴۰.

\* یک گروه از داروهای vasodilator.  $\text{Co}^{2+}$  channel blocker ها هستند.

این داروها ۲ نوع می‌باشند: (۱) دارای ساختمان دی‌هیدروپیریدین: amlodipine,

nifedipine

(۲) بدون ساختمان دی‌هیدروپیریدین: diltiazem, verapamil

گروه اول فقط بر روی عروق و گروه دوم بر روی قلب و عروق اثر می‌گذارند.

Hydralazine (A)

به صورت خوراکی وجود دارد. مکانیسم اثر آن افزایش تولید NO از سلول‌های اندوتلیال و گشاد

شدن عروق است. در فشار خون حاملگی استفاده می‌شود. یکی از عوارض مهم hydralazine

لوپوس اریتروماتوز (SLE) است. از سایر عوارض آن تاکی کاردی، angina است.

Minoxidil (B)

این ترکیب برای رویش مو و زیبایی استفاده می‌شود. چون باعث گشاد شدن عروق و تقویت ریشه

مو می‌شود. این ترکیب در کبد minoxidil sulfate تبدیل می‌شود و کانال پتاسیمی در SM را

باز می‌کند و باعث گشاد شدن آرتریول‌ها می‌شود.



این دارو به تنهایی مصرف نمی‌شود. معمولاً همراه  $\beta$ -blocker یا دیورتیک برای کاهش فشار خون استفاده می‌شود.

Adverse effects: (۱) تاکی کاردی

(۲) آنژین

(۳) ادم

(C) Sodium nitroprusside:

باعث آزاد شدن NO شده و در عرض ۳۰ ثانیه فشار خون را پایین می‌آورد.

Adverse effects: (۱) accumulation of cyanide

(۲) methemoglobinemia

(۳) metabolic acidosis

(۴) excessive hypotension

نکته‌ای که در مورد این دارو وجود دارد، این است که هم عروق سرخرگی و هم سیاهرگی را گشاد می‌کند. پس هم فشار خون سرخرگی و هم سیاهرگی را پایین می‌آورد.

(D) Diazoxide:

معمولاً همراه sodium nitroprusside مصرف می‌شود. مکانیسم عمل آن به این صورت است که باعث باز شدن کانال‌های پتاسیم دواره آرتریول‌ها شده و پتانسیل غشاء را در حالت استراحت نگه می‌دارد.

(E) Fenoldopam:

یک  $D_1$  agonist است. در نتیجه باعث گشاد شدن عروق کرونر، فراتنه و کلیوی می‌شود. در severe hypertension استفاده می‌شوند.

Adverse effects: (۱) تاکی کاردی

(۲) flushing

(۳) سرگیجه

(F) Calcium channel blockers:

در عروق با مها calcium reflux به داخل عضلات صاف عروق باعث گشادی عروق می‌شوند. محل اثر این داروها L-type voltage gated Ca است.

این داروها هم مصرف خوراکی و هم تزریقی دارد.





Adverse effects: (۱) تاکی کاردی

(۲) Constipation

(۳) Flushing

(۴) AV blockade

این داروها در urgency hypertension استفاده می‌شوند. یعنی فشار دیاستولیک بالای ۱۲.

**RAS (رنین - آنژیوتانسین سیستم):**

این سیستم در تنظیم فشار خون نقش دارد. RAS باعث افزایش فشار خون می‌شود. مقایسه قدرت vasoconstrictor:

$$\frac{\text{آنژیوتانسین II}}{\text{آنژیوتانسین I}} = 100$$

مواد ACE inhibitor، تبدیل آنژیوتانسین I به II را متوقف می‌کنند.

Angiotensin receptor blockerها رسپتورهای AT<sub>1</sub> و AT<sub>2</sub> را مهار می‌کنند. ACE inhibitors:

یکی از مهمترین ACEIها، Enalapril است. (مثالهای دیگر: Benazepril, Captopril, Fozinopril).

این داروها یک adverse effect بسیار مهم در بدن ایجاد می‌کنند و آن سرفه است. علت این سرفه برادی کالینین و ماده P تولید شده در بدن است.

\* یکی از داروهایی که در هنگام بارداری برای درمان غشاء خون نباید تجویز شود، ACE inhibitorها هستند. این داروها نباید در ۳ ماهه دوم و سوم حاملگی استفاده شود. Angiotension receptor blocking agents:

مثال: saralazin (partial agonist), losartan, candesartan, eposartan.

این موارد رسپتور type 1 آنژیوتانسین را مهار می‌کنند.

این داروها هم در ۳ ماهه دوم و سوم بارداری منع مصرف دارند. دیورتیکها:

معمولاً دفع سدیم و به دنبال آن دفع آب را افزایش می‌دهند. محل اثر:

(۱) thiazides: Chloro and hydrochloro



(۲) furosemide :Loop agents

(۳) spironolactone :Potassium sparing

\* از بین این دیورتیک‌ها گروه دوم در مورد چربی بدن اهمیت دارند. مشکلی که این دیورتیک‌ها به وجود می‌آورند این است که HDL را کاهش می‌دهند و باعث افزایش LDL می‌شوند.  
α-blockerها اثر مثبت دراد که HDL را بالا و تری‌گلیسیرید را پایین می‌آورد.  
β-blocker اثر منفی دارد که HDL را پایین و تری‌گلیسیرید را بالا می‌برد.  
ADR دیورتیک‌ها:

(۱) Potassium depletion

(۲) Uric acid retention

(۳) Orthostatic hypotension

(۴) Lipid disturbances

(۵) Long-term adaptation

نکات کلینیکال در مورد داروهای ضد فشار خون:

➤ بیمار باید تا پایان عمر دارو را مصرف کند. معمولاً پس از مدتی دارو دیگر اثر نمی‌کند

و باید داروی دیگری علاوه بر داروی قبلی برای بیمار تجویز کرد.

➤ نکته مهم در مورد داروهای ضد پرفشاری خون این است که هنگام مصرف این داروها

بیمار نباید مشکلی داشته باشد؛ اگر دارو عوارضی دارد که بیمار را آزار می‌دهد،

حتی‌الامکان باید داروی دیگری تجویز کرد، چون این داروها پرفشاری خون را درمان

نمی‌کنند، صرفاً در کنترل آن نقش دارند و هدف استفاده از آنها بهبود کیفیت زندگی

بیمار است. پزشک باید برای استفاده از این داروها به بیمار انگیزه دهد.



➤ اگر بیمار علاوه بر پرفشاری خون، بیماری دیگری نیز دارد باید در انتخاب داروی ضد

فشار خون دقت کرد، در هر مورد داروهای خاصی تجویز می‌شود:

• Angina: (۱)  $\beta$ -blockers

(۲) Calcium antagonists

• Arterial tachycardia and fibrillation: (۱)  $\beta$ -blockers

(۲) nondihydropyridine

(۳) Calcium antagonists

• Heart failure: Carvedilol- Losartan

• MI: Verapamil, Diltiazem, Losartan

• Dyslipidemia, Asthma, Diabetes mellitus:  $\alpha$ -blockers

• Prostatism:  $\alpha$ -blockers

➤ در مورد افراد دچار دیابت از  $\beta$ -blockerها نباید استفاده کرد. یکی از داروهای مهم

در مورد افراد دیابتی ACEIها هستند که جلوی نفروپاتی‌های دیابتی را می‌گیرند و

باعث کاهش پروتئین در ادرار می‌شود.

➤ در ناراحتی‌های قلبی از مهارکننده‌های سیستم رنین- آنژیوتانسین استفاده می‌شود.

(مثل Losartan) و سارالازین که اثر روی  $AT_1$  می‌گذارد که باعث کاهش فشار خون

می‌شود.

درمان گام به گام:



گام اول: درمان با دیورتیک‌ها آغاز می‌شود و از داروی دیگری مثل ACEI ها هم استفاده می‌شود. اگر بیمار مشکل دیگری مثل بیماری قلبی هم دارد از  $\beta$ -blocker ها استفاده می‌شود.

### Non-pharmacological therapy:

در مورد افرادی است که در مرحله Prehypertension هستند.

توصیه‌هایی که به بیمار می‌شود: اصلاح رژیم غذایی، فعالیت بدنی، اصلاح شیوه زندگی (مثل کم کردن استرس‌ها)، supplements (تعدادی ویتامین، کربنات کلسیم) سوآلی که در اینجا مطرح می‌شود، این است که کدام درمان مهمتر است؟ رژیم غذایی (نمک باید کم مصرف شود و وزن فرد کم شود)

درمان فشار خون emergency: Na Nitroprusside- Diazoxide

درمان فشار خون urgency: Nifedipine- Phentolamine- IV TNG

در صورت نیاز به استفاده از سرم، سرم نمکی نباید استفاده شود.

یکی از اتفاقاتی که در فشار خون بالا برای بیمار می‌افتد، خون دماغ است. این اتفاق باعث کاهش حجم خون و کاهش فشار خون می‌شود. در این هنگام نباید سعی در جلوگیری از خون دماغ بیمار کرد.

در سال ۱۹۹۴ کمیته‌ای برای پیدا کردن راهکارهایی در مورد پیشگیری از فشار خون تشکیل شد. پیامهای کلیدی این کمیته:

✓ در افرادی که سن آنها بالای ۵۰ سال است، فشار خون سیستولی بیشتر از فشار خون

دیاستولی اهمیت دارد.

✓ اگر شخصی فشار خون سیستولی ۱۳۹-۱۲۰ دارد یا دیاستولی ۸۹-۸۰،

prehypertension محسوب می‌شود.

✓ دیورتیک type Thiazide- اولین درمان برای اکثر افراد است و می‌تواند به تنهایی و

یا با داروهایی از کلاس دیگر مصرف شود.



✓ اگر فشار خون فردی  $\frac{20}{10}$  mmHg بالاتر از goal باشد، درمان دارویی برایش آغاز

می‌شود که این درمان معمولاً با دو دارو است که یکی از آنها دیورتیک تیازیدی است.

✓ درمان مؤثر هنگامی ایجاد می‌شود که بیمار انگیزه برای درمان داشته باشد. این انگیزه

زمانی ایجاد می‌شود که بیمار به پزشک اطمینان داشته باشد و تجربه مثبتی از درمان

داشته باشد.

	Life style modification	
Modification	Approximate	SBP reduction
Weight reduction	5-20 mmHg	کاهش وزن 10 kg
Diatry sodium reduction	2-8 mmHg	
Physical activity	4-9 mmHg	

بر اساس این جدول تأثیر کاهش وزن بسیار زیاد است.

احتمال ابتلا به MI, Stroke incidence و heart failure با کاهش فشار خون کاهش می‌یابد.

علت ایجاد مقاومت به دارو در افراد مصرف کننده داروهای ضد پرفشاری خون:

• عدم استفاده درست از دارو (زیاد یا کم مصرف کردن دارو)

• عدم اندازه‌گیری صحیح فشار خون

• استفاده ناکافی از دیورتیک

• اشکال در medication

(a) استفاده از داروهای گیاهی افزایش دهنده فشار خون

(b) خوددرمانی و استفاده از داروهای over-the-counter

(c) NSAID در افرادی که  $\beta$ -blockers مصرف می‌کنند.

(d) oral contraceptive

(e) sympathomimetic

