



Hypertension

طبق آمار وزارت بهداشت در ایران، 25٪ جمعیت بین 25-64 سال (بزرگسالان) مبتلا به فشار خون هستند. در همین محدوده سنی 46٪ از افراد در وضعیت پری هایپرتنشن هستند. تنها 34٪ از این بیماران از داشتن فشارخون آگاه هستند. 25٪ از این جمعیت داروی ضد فشار خون مصرف می کنند و فشار خون در 24٪ از این جمعیت کنترل شده است. نتیجه این است که وضعیت مطلوبی از نظر کنترل فشار خون در جامعه ما برقرار نیست. دیابت و فشار خون کنترل نشده عامل اصلی دیالیز هستند. یکی از دلایل این مشکل داروسازان هستند که بدون بررسی به بیمار داروها را تحویل می دهند.

روش صحیح برای اندازه گیری فشار خون:

- 1- بیمار در حال استراحت باشد و 30 دقیقه قبل از اندازه گیری فشار خون فعالیت بدنی نداشته باشد. در طی این زمان سیگار مصرف نکرده باشد و از نوشیدنی های کافئین دار استفاده نکرده باشد .
 - 2- مثانه باید خالی باشد و برای حداقل 3 تا 5 دقیقه حالت ریلکسیشن باشد .
 - 3- فرد نشسته باشد ، پاها تماس با زمین داشته باشد و کمر تکیه گاه داشته باشد .
 - 4- آرنج روی تکیه گاه باشد تا عضله در حال ریلکس باشد و منقبض نشود.
 - 5- سطح دست در راستای قلب باشد در غیر این صورت فشار دقیق نیست.
 - 6- کاف باید حدود 80 درصد بازو را بگیرد.
 - 7- انتهای کاف تا آرنج 2 انگشت فاصله داشته باشد.
 - 8- دستگاه فشار خون باید کالیبره باشد.
- ☑ از دستگاه های مچی فشار خون استفاده نکنید و حتما از دستگاه های فشار خون کاف دار استفاده نمایید.

حداقل دو بار یا بیشتر در زمان و موقعیت های مختلف باید فشار خون اندازه گیری شود تا بتوان بیمار را در محدوده ی بیماران مبتلا به فشار خون بالا قرار داد. باید میانگین سیستولی و دیاستولی اندازه گیری شده را محاسبه نماییم و بررسی کنیم که در محدوده نرمال قرار دارد یا خیر. بهتر است که بیش از 2 بار این اندازه گیری انجام شود. اگر بین دو دفعه اندازه گیری شده 5 میلیمتر جیوه فاصله بود دوباره بعد از یک الی دو دقیقه فشارخون را اندازه میگیریم .





Table 6. Categories of BP in Adults*

BP Category	SBP		DBP
Normal	<120 mm Hg	and	<80 mm Hg
Elevated	120–129 mm Hg	and	<80 mm Hg
Hypertension			
Stage 1	130–139 mm Hg	or	80–89 mm Hg
Stage 2	≥140 mm Hg	or	≥90 mm Hg

*Individuals with SBP and DBP in 2 categories should be designated to the higher BP category.

BP indicates blood pressure (based on an average of ≥2 careful readings obtained on ≥2 occasions, as detailed in Section 4); DBP, diastolic blood pressure; and SBP systolic blood pressure.

چند اصطلاح

White Coat Hypertension: فشار خون بیمار در کلینیک یا بیمارستان بالا گزارش می شود اما فشار خون اندازه گیری در خانه نرمال است که به دلیل استرس می باشد.

Masked Hypertension: فشار خون بیمار در مطب نرمال است ولی در محیط کار یا منزل بالا نشان داده می شود که این نیز پزشک را به خطا می اندازد که به دلیل استرس می باشد.

Persistent Hypertension: فشار خون در همه جا بالاست.

یکی از راه هایی که برای از بین بردن شک به **Masked** یا **White coat** هایپرنتنشن بکار می بریم **BP Holter Monitoring** است که یک دستگاه قابل حمل است که به بیمار وصل می شود و در طول روز در شرایط مختلف هر 20 دقیقه یا نیم ساعت فشار خون را اندازه می گیرد و یک پروفایل 24 ساعته تحویل می دهد.

اتیولوژی

1. **Essential**: حدود 90٪ افراد دارای فشار خون (HTN)، جزو این دسته می باشند. هیچ علتی برای فشار خون در این افراد دیده نمی شود.





2. Secondary: 10% افراد دارای فشار خون، جزو این دسته می باشند در این بیماران فشار خون ثانویه به علت یک بیماری زمینه ای دیگر ایجاد می شود بنابراین درمان بیماری زمینه ای سبب درمان فشار خون می شود. این عوامل شامل:

- داروها
 - بیماری های کلیوی
 - ◀ CKD (Chronic Kidney Disease)
 - ◀ RVD (RenoVascular Disease): مشکلات عروق کلیه
 - اختلالات غده آدرنال
 - ◀ کوشینگ
 - ◀ فئوکروموسایتوما
 - ◀ هایپرآلدروسترونیزم اولیه : شایع ترین علت در اختلالات آدرنال
 - اختلالات تیروئید و پاراتیروئیدی مثل هایپرتیروئید
 - اختلالات خواب مثل آپنه تنفسی که باعث هیپوکسی و افزایش تون سمپاتیک می شود
 - اختلالات عروق محیطی از جمله کوآرکتاسیون آئورت
3. Pseudohypertension: در بیماران سالمند

داروها (Drugs)

از مواد بالا به توضیح داروهای ایجادکننده هایپرتنشن ثانویه می پردازیم.

1. استروئید های آدرنال (گلوکوکورتیکوئید ها و مینرالوکورتیکوئید ها): Fludrocortisone, prednisolone, triamcinolone (مصرف طولانی مدت این داروها ممکن است باعث ایجاد HTN در بیمار شود).
2. استروئیدهای آنابولیک: ناندرولون (زمانی که این دارو به صورت بی رویه در بدن سازی مورد استفاده قرار میگیرد HTN).
3. آمفتامین ها: مانند: sibutramine, diethylpropion. استفاده از این دسته دارویی در رأس علت های HTN است مخصوصا زمانی که abuse میشوند.
4. استروژن ها: Contraceptive هایی مثل LD و به خصوص HD که دوز استروژن ان بالا است اگر طولانی مدت مصرف شوند چون باعث احتباس اب و الکتولیت میشوند ریسک HTN را افزایش میدهند.
5. داروهای مهارکننده کلسی نورین (calcineurin inhibitor): تاکرولیموس، سیکلوسپورین (از علت های مهم HTN هستند)





6. **دکونژستانت ها:** سر دسته آنها فنیل پروپانول آمین است که قبلا در قرص های سرماخوردگی موجود بود اما بخاطر افزایش HTN و ICH (Intra cranial hemorrhage) بخصوص در خانم ها از فرمولاسیون قرص های سرماخوردگی حذف شد و دکونژستانت های دیگری جایگزین آن شدند. دقت شود که تقریبا همه ی فرآورده های سرماخوردگی دکونژستانت هایی مانند فنیل افرین و سودوافدرین را دارند و همه اینها میتوانند باعث افزایش فشارخون شوند. بنابراین در بیماران مبتلا به HTN قرص های سرماخوردگی باید با احتیاط مصرف شوند.

7. **عوامل تحریک کننده ی تولید اریتروپویتین:** در بیماران CKD استفاده می شوند و ممکن است HTN ایجاد کنند.

8. **NSAID ها و COX-2 inhibitor ها:** در مصرف طولانی مدت می توانند باعث افزایش ریسک HTN و (PUD Peptic ulcer disease) شوند.

9. **SNRI:** مانند ونلافاکسین در دوز های بالای 150 میلیگرم روزانه چون مهار بازجذب NE بر مهار بازجذب سروتونین غالب می شود می تواند ریسک هایپرنتشن را افزایش دهد.

10. **Ergotamine:** دارو های ضد میگرن که در راس آن ها ارگوتامین است می تواند هایپرنتشن ایجاد کند .

از حالا به بعد مواردی که بحث میشوند مربوط به دارودرمانی essential hypertension است.

Target organ damage

فشار خون به عنوان مرگ خاموش شناخته می شود و اکثر این بیماران علامت دار نیستند. اگر فشارخون بالا باشد و کنترل نشود قلب، مغز، چشم، عروق محیطی و کلیه آسیب می بینند.

الف: کلیه ها

معمولا یکی از علل مهم دیالیز و یا پیوند کلیه HTN می باشد.

CKD (chronic kidney disease): مراحل مختلف این بیماری به شرح زیر می باشد:

Stage 1 : GFR > 90 ml/min

Stage 2 : 60 < GFR < 90

Stage 3: 30 < GFR < 60

Stage 4: 15 < GFR < 30

Stage 5: < 15 ml/min ESRD

Stage 1

در گلوبومرولهای کلیه فیلتراسیون غیراختصاصی انجام می شود یعنی ملکولها براساس بار و وزن فیلتره میشوند و وارد ادرار میشوند. گلوبومرول غشا نازکی دارد که حاوی تنها یک لایه سلولی (base membrane) است که در بین این سلولهای base membrane فضاهای خالی وجود دارد و مولکول ها براساس بار و وزنشان می توانند از بین این فضاهای خالی به داخل نفرونها فیلتره شوند، به همین دلیل مولکول های بزرگ مانند آلبومین نمی توانند از این gap junction ها عبور کنند و فیلتره شوند اما ملکولهای کوچک مثل املاح و میکروگلوبولین ها میتوانند از gap junction ها عبور کنند و وارد نفرونهای کلیه شوند.





اگر فشارخون تا مدت زیادی کنترل نشود و فرد مبتلا به HTN بیماری خود را درمان نکند، یکی از قسمت هایی که آسیب می بیند غشا گلومرول است، چون غشا گلومرول یک لایه بیشتر نیست و وقتی فشارخون افزایش یابد به دنبال آن فشار داخل گلومرولی هم افزایش میابد، غشا گلومرول تا مدتی این افزایش فشار را تحمل میکند اما بعد از مدتی سلولها تخریب میشوند و به سمت گلومرولواسکلروزیس می روند. وقتی سلولها تخریب شدند و گلومرولواسکلروزیس اتفاق افتاد gap junction بین آنها افزایش میابد و سلولها از هم فاصله می گیرند در نتیجه حالا مولکول های بزرگ می توانند از gap junction ها عبور کنند و وارد ادرار شوند. اولین علامت در این مرحله پروتئین اوری است که در ابتدا به صورت میکرو آلبومین اوری است. (در 24 ساعت کمتر از 300 میلی گرم آلبومین در ادرار دفع میشود).

در این مرحله GFR کاهش پیدا نمی کند چون کلیه مکانیسم های جبرانی خود را فعال میکند که یکی از مهم ترین آنها سیستم RAAS (renin angiotensin aldosterone system) است. با فعال شدن این سیستم، آنژیوتانسین 2 در گلومرولهای سالم سرخرگ و ابران را تنگ می کند و در نتیجه خون کمتری از گلومرول ها خارج می شود و به عبارت دیگر فشار داخل گلومرولی در سلول های سالم افزایش میابد. با افزایش فشار داخل گلومرولی سرعت فیلتراسیون افزایش میابد و فشار بیشتری روی سلولهای سالم اعمال می شود تا کم شدن GFR به واسطه نفرون های تخریب شده جبران شود و GFR افت نکند و ثابت بماند. با ادامه این روند و افزایش فشار داخل گلومرولی در نفرونهای سالم به تدریج این سلولها هم تخریب میشوند و به سمت گلومرولواسکلروزیس می روند. این روند افزایش تخریب سلولهای کلیه باعث میشود که میکروآلبومین اوری به سمت ماکروآلبومین اوری پیشرفت کند (در 24 ساعت بیشتر از 300 میلی گرم البومین در ادرار دفع میشود). در این مرحله باز هم GFR افت نمیکند چون سیستم RAAS با فعالیت خود روی نفرونهای سالم باقی مانده فشار وارد میکند و فشار داخل گلومرولی را افزایش میدهد تا GFR در این نفرونهای سالم افزایش یابد و GFR برآیند ثابت باقی بماند. این سیکل معیوب تا جایی پیشرفت میکند که 70-80% نفرونها تخریب شوند. در این مرحله حتی با فعال شدن سیستم های جبرانی GFR در حد نرمال باقی نمی ماند و بیمار از Stage 1 وارد Stage 2 میشود.

Stage 2

در این مرحله علاوه بر پروتئین اوری، GFR نیز کاهش می یابد و به دنبال آن میزان کراتینین سرم زیاد می شود. در حالت عادی وقتی کراتینین به داخل نفرونها فیلتره میشود نه باز جذب فعال و نه ترشح فعال دارد بنابراین مقدار آن تنها به GFR بستگی دارد اما وقتی GFR کاهش یافت مقدار کراتینین سرم افزایش میابد (کلیرانس کراتینین کاهش میابد).

با کاهش GFR و سیر پیش رونده این سیکل معیوب در بیماری CKD، سرم کراتینین مرتبا افزایش میابد و کلیرانس آن کمتر و کمتر میشود تا جایی که بیمار از Stage 2 وارد Stage 5 میشوند که بیمار (End stage renal disease) ESRD است و $Cl_{cr} > 15$ می باشد. در این مرحله یا بیمار دیالیز میشود یا به سمت پیوند کلیه میرود.





درمان CKD

خط اول درمان در این بیماران استفاده از ACEI یا ARB است. زیرا این داروها kidney outcome را افزایش می دهند چون در واقع با مهار آنژیوتانسین 2 فشار روی نفرون های باقی مانده برداشته می شود و این نفرونهای سالم دیرتر تخریب میشوند و دیرتر به سمت گلومرولواسکروزیس میروند در نتیجه سیکل معیوب در یکجا قطع می گردد.

- ☑ نکته: این دو دسته دارویی به جز در CKD نباید باهم برای کنترل HTN استفاده شوند. وقتی ترکیب این دو دسته را باهم استفاده میکنیم همزمان هم تولید آنژیوتانسین 2 کاهش پیدا میکند وهم رسپتورهای آن مهار می شود.
- ☑ بیمار با تشخیص HTN مراجعه کرده است، در ادرار پروتئین اوری دارد و در استیج 1، CKD قرار دارد (Scr:1mg/dl) و پروتئین ادرار در 24 ساعته 450 mg آلبومین). در این بیمار انالاپریل را شروع میکنیم سرم کراتینین افزایش می یابد چون با تجویز این دارو مکانیسم جبرانی کلیه که از طریق فعال شدن آنژیوتانسین 2 عمل میکرد مهار شده است در نتیجه آرتریول وایران گشاد می شود و فشار در نفرون های سالم به شدت افت میکند، به دنبال آن GFR کاهش میابد و سرم کراتینین افزایش پیدا میکند. این افزایش در سرم کراتینین مسئله خطرناکی نیست مگر اینکه مقدار افزایش بیش از 35٪ از رنج نرمال آن باشد چون با مصرف دارو Kidney outcome بهبود میابد و تخریب سلول ها به تعویق می افتد.

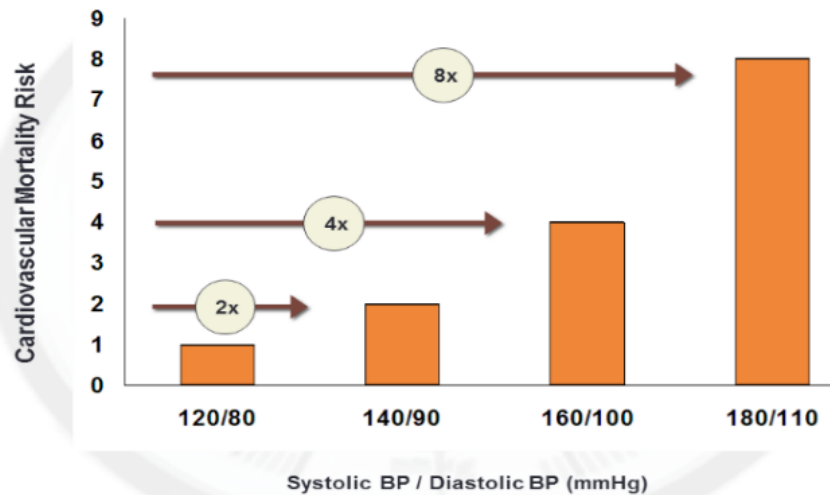
ب: قلب

مطابق شکلی که در گایدلاین JNC8 آمده است (شکل صفحه بعد)، به ازای افزایش هر 20 mmHg فشار سیستول و هر 10mmHg فشار دیاستول ریسک مرگ و میر ناشی از بیماری های قلبی عروقی و سکتة های قلبی هم 2 برابر افزایش میابد. این مطلب نشان می دهد که بین HTN و مشکلات قلبی عروقی رابطه مستقیم وجود دارد.





HTN leads to an increased risk of death from stroke and heart disease



CV mortality risk doubles for every 20 mmHg increase in systolic blood pressure.^{1,2}

اگر فشارخون کنترل نشود میتواند قلب را مورد هدف قرار دهد و به آن آسیب بزند که دلایل آسیب قلبی به شرح زیر می باشند:

1- **افزایش ریسک Heart failure:** خون هنگام سیستول از بطن چپ وارد آئورت می گردد و وارد جریان خون سیستمیک می گردد و به سایر نقاط بدن فرستاده می شود. اگر فرد مبتلا به HTN کنترل نشده باشد، SVR (systemic vascular resistance) در عروق زیاد است. وقتی مقاومت عروقی افزایش پیدا کند به تبع آن SVR در آئورت نیز افزایش میابد و آئورت تنگ می شود در نتیجه مقاومت در برابر خروج خون از بطن چپ افزایش می یابد. در این حالت afterload افزایش میابد و عضله بطن چپ به نیروی بیشتری برای پمپاژ خون نیاز دارد که باعث افزایش فشار روی بطن چپ می شود. این افزایش فشار به مرور زمان سبب LVH (Left Ventricular Hypertrophy) می شود و بعد از مدتی Remodeling بطن چپ اتفاق می افتد (ساختار بطن چپ بهم می ریزد) و نارسایی بطن چپ ایجاد می گردد که از علل مهم مرگ ومیر می باشد.

2- **افزایش ریسک IHD (Ischemic Heart Disease):** یکی از ریسک فاکتورهای مهم قلبی- عروقی HTN است. اساس بیماری IHD پدیده ی آترواسکلروز می باشد. اگر رگ کاملا سالم و impact باشد و آسیب عروقی (vascular injury) نداشته باشد حتی اگر LDL بیشتر از 600 شود باز هم نمیتواند زیر ساب اندوتلیال عروق رسوب کند و در نتیجه پدیده اترواسکلروز هم شروع نمیشود. از عوامل ایجاد آسیب عروقی دیابت و HTN هستند. فشار خون بالا به دلیل shear stress های مداومی که به عروق وارد می کند باعث



تخریب اندوتلیال عروق و آسیب عروقی می شود و شرایط را برای ایجاد پلاک های آترواسکلروز فراهم میکند. اگر پلاک اترواسکلروز در عروق کرونر تشکیل شود باعث ایجاد IHD میشود و به دنبال آن MI و مرگ و میر اتفاق می افتد.

ج: چشم

آسیبی که به چشم می رسد مشابه رتینوپاتی دیابتی است و شامل 2 مرحله می باشد. HTN همانطور که عروق ریز گلو مریول ها را تخریب میکند میتواند به شبکه ریز عروقی چشم هم آسیب برساند.

1- **None Proliferative**: تخریب عروقی و ایسکمی مویرگی بدون رگ زایی

2- **Proliferative**: فاکتور VEGF فعال شده و رگ زایی صورت می گیرد. این رگهای جدیدی که ساخته می شوند برای افزایش خون رسانی به ناحیه ایسکمیک ایجاد می شوند اما این رگ ها انقدر شکننده اند که سریع پاره میشوند و خون ریزی ایجاد میشود. این خونریزی های مکرر باعث ایجاد التهابات شدید و فیبروز آن ناحیه میشوند. در نهایت این آسیب چشمی ممکن است به نابینایی ختم گردد.

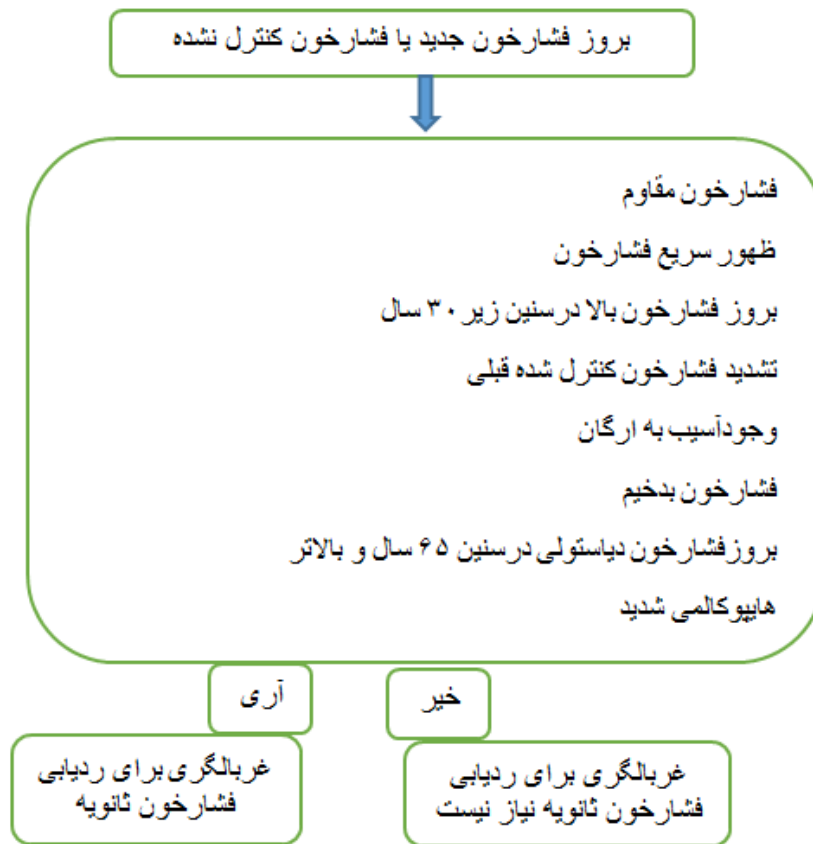
د: مغز

1- **Ischemic stroke (عدم خونرسانی به مغز)**: در این بیماری پلاک آترواسکلروز بزرگی در عروق مغزی ایجاد می شود و کاهش خونرسانی به سلول های مغزی در آن ناحیه صورت می گیرد. ممکن است با پاره شدن پلاک ها رگ کاملاً بسته شود و خونرسانی مختل شود و بدین شکل سکته ایسکمیک رخ دهد.

2- **Hemorrhagic stroke (سکته مغزی خونریزی دهنده)**: در مغز شبکه مویرگی گسترده ای وجود دارد که با بالا رفتن ناگهانی فشار خون احتمال پاره شدن مویرگ های داخل مغزی افزایش میابد به خصوص در افراد سالمند که رگ هایشان آسیب پذیر است. پارگی عروق مغزی و خونریزی سبب ایجاد سکته می گردد.

غربالگری فشار خون ثانویه





فقط در موارد بالا بیمار را از نظر بیماری های ثانویه چک می کنیم.

درمان هایپر تنشن

از 2 طریق تغییر شیوه زندگی (LSM) و تجویز دارو قابل درمان می باشد.

(Life Style Modification) LSM

- 1- کاهش وزن: اولین اقدام برای بیمار HTN کاهش وزن می باشد ($18.5 < BMI < 24.9$) اگر وزن 10 کیلو کاهش پیدا کند، فشارخون 5-20 mmHg کاهش می یابد. علت اینکه کاهش وزن میتواند فشارخون را کنترل کند این است که وقتی بیمار چاق است insulin resistance (مقاومت به انسولین) افزایش میابد و هایپر اینسولینمیا ایجاد میشود که یکی از تظاهرات آن HTN است.
- 2- رژیم غذایی DASH: رژیم غذایی پر از فیبر (میوه و سبزی) که میزان کربوهیدرات و چربی های اشباع شده در آن خیلی کم است و باعث کاهش 8-14 mmHg فشارخون می شود.





- 3- محدودیت مصرف نمک: میزان مصرف نمک طعام را به 1.5 گرم در روز برساند. داشتن رژیم غذایی با این مقدار نمک میتواند 2-8 mmHg فشار خون را کاهش می دهد. برخی افراد به شدت نسبت به مصرف نمک حساس اند (حتی داروهایی که ملح سدیم دارند سبب افزایش فشارخون آنها می شود). در این افراد این اقدام در اولویت اول قرار می گیرد.
- 4- افزایش مصرف پتاسیم: میزان مصرف پتاسیم را به حدود 3.5 تا 5 گرم برساند. منبع پتاسیم: موز، طالبی و خشکبار.
- 5- افزایش فعالیت فیزیکی: مطابق با آخرین پروتکل درمانی این فعالیت به نیم ساعت ورزش طوری که ضربان قلب بالای 100 برسد، اطلاق می شود.
- 6- ترک سیگار و محدودیت مصرف الکل

ASCVD Risk Score:

در این نمره بندی ریسک فاکتورهای مختلف هایپرنتنشن را وارد می کنیم که از جمله سن، جنس (خانم های بالای 55 سال و آقایان 45 سال)، دیس لیپیدمی، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، دیابت را وارد می کنیم که یک درصد محاسبه می شود مثلاً 20% که نشان می دهد بیمار احتمال دارد در 10 سال آینده 20 درصد دچار مشکلات قلبی عروقی یعنی سکته قلبی می شود. (میزان ریسک سکته قلبی در 10 سال آینده)

دارودرمانی

براساس گایدلاین AHA بیماران مبتلا به فشار خون را به دو دسته complicated و uncomplicated دسته بندی می کنند.

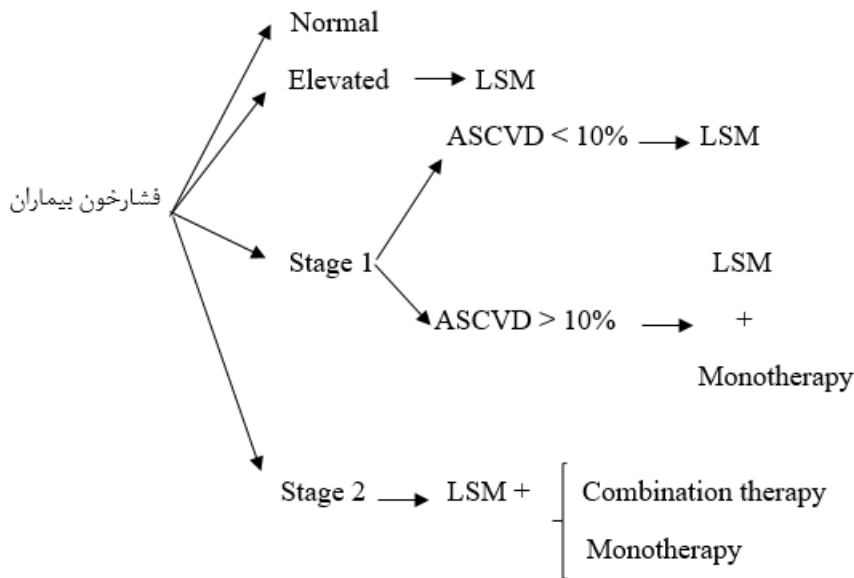
اگر بیمار علاوه بر بیماری هایپرنتنشن بیماری ایسکمی قلبی، Heart failure، CKD، stroke و دیابت داشته باشد جزء بیماران complicated دسته بندی می شود در غیر این صورت uncomplicated است.

درمان بیماران Uncomplicated Hypertension

Target and goal

براساس گایدلاین AHA برای درمان هایپرنتنشن بیماران به چند گروه تقسیم می شوند. در هر یک از این گروه ها شروع درمان و ادامه درمان به صورت زیر است:





اصول درمانی هایپر تیشن بر اساس گایدلاین AHA

در گاید لاین AHA در موارد uncomplicated فشار خون هدف $<130/80$ Goal است. در Stage 2 که فشار خون بیمار بالای 140/90 است دو حالت داریم مثلا فشار خون 150/90 و فشار خون 170/100. در درمان مونوتراپی در بهترین حالت فشار خون به میزان 20/10 کاهش میدهد. در بیمار با فشارخون 150/90 اگر به میزان 20/10 mmHg کاهش یابد به میزان هدف می رسد پس ترجیح می دهیم مونوتراپی را آغاز کنیم. ولی در بیمار با فشار خون 170/100 و مونوتراپی در بهترین حالت به Stage 1 می رسد پس از ابتدا با Combination therapy آغاز می کنیم.

کیس درمانی 1

بیمار آقای 42 ساله ای است که جهت ارزیابی فشار خون بالا در چند نوبت فشارش را اندازه گیری کرده و متوسط فشار خون وی 128/85 گزارش شده است. سابقه بیماری قبلی را ذکر نمی کند ($ASCVD < 10\%$) و همچنین سابقه مصرف داروی خاصی را هم ندارد، اقدام درمانی مناسب جهت کنترل فشارخون بیمار چیست ؟
پاسخ: بیمار در Stage 1 است پس Life Style Modification

کیس درمانی 2

بیمار آقای 52 ساله ای است که جهت ارزیابی فشار خون بالا در چند نوبت فشارش را اندازه گیری کرده و متوسط فشار خون وی 128/85 گزارش شده است. بیمار سابقه دیس لیپیدمی ($HDL=30$, $TC=270$) و سابقه 5 ساله مصرف سیگار را ذکر می کند ($ASCVD > 10\%$) DH بیمار منفی است، اقدام مناسب درمانی جهت کنترل فشار خون چیست ؟
پاسخ: بیمار در Stage 1 است و $ASCVD > 10\%$ پس LSM+Monotherapy





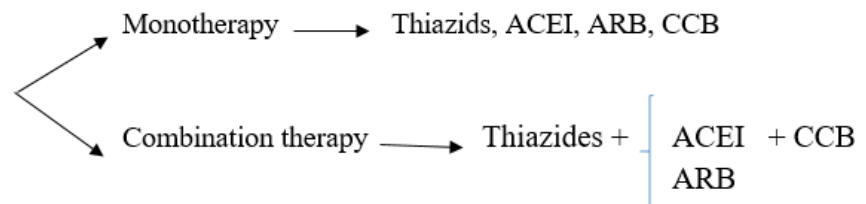
کیس درمانی 3

بیمار آقای 52 ساله ای است که جهت ارزیابی فشار خون بالا در چند نوبت فشارش را اندازه گیری کرده و متوسط فشار خون وی 165/95 گزارش شده است. بیمار سابقه دیس لیپیدمی ($HDL=30$, $TC=270$) و سابقه 5 ساله مصرف سیگار و قند خون ناشتا مختل شده ($FBS=118$) را ذکر می کند. ($ASCVD>10\%$) DH بیمار منفی است، اقدام مناسب درمانی جهت کنترل فشار خون چیست؟

پاسخ: بیمار در Stage 2 است و $ASCVD>10\%$ پس LSM+Combination therapy

انتخاب درمان اولیه در بیماران uncomplicated:

تعیین مونوتراپی یا combination therapy بر اساس کارآزمایی های بالینی ای تعیین می شود که Primary aim point ما کاهش complication های هایپرشن و mortality و morbidity ناشی از آن است. امروزه به دسته ای از بیماران ACEI، به دسته ای بتابلاکر، ARB و بیماران را 5 الی 10 سال دنبال می کنیم تا ببینیم کدام یک از این دارو ها توانسته complication های هایپرشن و mortality و morbidity را کنترل کند. بر اساس این مطالعات 4 دسته دارویی در uncomplicated hypertension معرفی شد که در ادامه نوشته شده است.



Combination های نامناسب:

- دی هیدروپیپیریدین + nonedihydropiridine (مثل ترکیب وراپامیل و امیلودیپین)
- ARB + ACEI (این ترکیب فقط در CKD و LVD استفاده شود)
- ACEI + ARB + بتابلاکر

Combination های مناسب:

- تیازیدها + ACEI یا CCB + ARB

Combination fixed dose therapy

HCTZ + losartan (Losamix H) (12.5/50)





HCTZ+ Valsartan (Codiovan, Biovalsax H) (12.5/80, 12.5/160)

Amlodipine + Valsartan (Exforge, Valzomix) (5/80 , 5/160)

HCTZ + Valsartan + Amlodipine (Valsomix HCT)

تهیه و تنظیم: فائزه قربان زاده

صفحه آرایی: سینا درستکار





چندین نکته در دارودرمانی فشار خون

*مدتی بعد از شروع مونوتراپی در فرد مبتلا به فشار خون که براساس گایدلاین های AHA کاندید دریافت یک دارو بوده است، اگر مشاهده کنیم که دارو انتخابی باعث کاهش فشار شده ولی به حد هدف ما یعنی ۱۳۰/۸۰ نرسیده، گایدلاین دو راه برای ادامه درمان پیشنهاد داده است:

۱- اضافه کردن دوز داروی اولیه و رساندن به ماگزیمم دوز، سپس اضافه کردن داروی دوم به داروی اولی

۲- وقتی با داروی اول فشار خون به هدف نرسید، داروی دوم را به درمان فرد اضافه کنیم، و دوز داروی اول را افزایش ندهیم.

گایدلاین انتخاب بین این دو مسیر را به فرد درمانگر داده است تا تصمیم بالینی اتخاذ شود

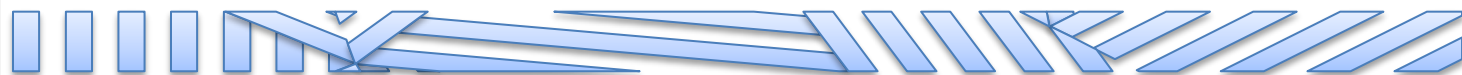
به عنوان مثال در فردی مونوتراپی با هیدروکلرتیازید (ماگزیمم دوز ۵۰ میلی گرم) را شروع کرده ایم. دوز شروعی ما ۲۵ میلی گرم بوده است که باعث شده فشار خون فرد از ۱۵۰/۹۰ به ۱۴۰/۸۰ برسد. این فشار خون هنوز به هدف که ۱۳۰/۸۰ می باشد نرسیده است. درمانگر فرد می تواند تصمیم می گیرد تا دوز دارو مصرفی را از ۲۵ به ۵۰ میلی گرم افزایش دهد اما قبل پتاسیم، کلسیم، منیزیم، اسیداوریک فرد را آزمایش می کند، در جواب آزمایش نشانه هایی از عوارض دارو مانند هایپوکالمی، هایپرکلسمی، هایپراورسمی در بیمار ظاهر شده، پس اگر در این فرد دوز دارو را افزایش دهیم ریسک افزایش این عوارض را نیز زیاد کرده ایم. بنابراین در چنین حالتی تصمیم گرفته می شود که دوز هیدرکلرتیازید افزایش پیدا نکند و در عوض مصرف دارو دوم را برای فرد شروع کنیم.

در فردی دیگر ۸۰ میلی گرم والزارتان شروع کرده ایم، فشار خون کاهش یافته ولی هنوز به مقدار هدف نرسیده است. بیمار مورد ارزیابی قرار می گیرد و نشانه از عوارض دارو در او دیده نشده و ۸۰ میلی گرم والزارتان را به خوبی تحمل کرده است. در این شرایط می توانیم دوز داروی او را به ۱۶۰ افزایش داده. پس شروع داروی دوم یا افزایش دوز داروی اول تصمیم بالینی است که بر عهده فرد درمانگر می باشد.

** خطاهای پزشکی در کنترل فشار خون

۱- حداقل یک ماه باید فرصت داده شود تا ارزیابی مجدد برای دارو داشته باشیم. اگر فرض بگیریم فردی دارای فشار خون ۱۶۰/۱۰۰ است، مرکز کنترل فشار خون در ساقه مغز، فشار خون نرمال را همان ۱۶۰/۱۰۰ در نظر گرفته است و اگر با داروی کاهنده فشار، فشار خون را کاهش دهیم، بلافاصله مکانسیم های جبرانی افزایش دهنده فشار خون مانند افزایش احتباس آب و نمک توسط کلیه ها، افزایش تون سمپاتیک و ... باعث افزایش فشار خون شده و حدوداً ۴ هفته طول می کشد تا مکانسیم های جبرانی به حالت Steady state رسیده و فشار خون جدیدی در ساقه مغز تعریف شود. بنابراین بعد از شروع دارو حداقل زمان مورد نیاز برای ارزیابی فشار خون مدت یک ماه می باشد.

۲- در کنترل فشار خون، همانند دیابت، نیاز به دیتا پوینت های متعدد است و با یک دیتا پوینت نمی توان ارزیابی بالینی کرد و ارزیابی کنترل فشار خون باید در ساعت های مختلف در روز انجام شود. افرادی هستند که به دلیل مشغله های کاری امکان اندازه گیری فشار خون





در ساعات مختلف روز را ندارند. در زمانی که مشاهده می‌شود بیمار Compliance مناسب در اندازه‌گیری فشار خون را ندارد از روش Holter Monitoring استفاده می‌شود.

۳- زمانی که دیتا پوینت های مورد نیاز برای ارزیابی فشار خون در زمان‌های مختلف روز را بدست آوردیم. نیاز به برنامه ریزی مصرف داروها در فرد بیمار بر اساس زمان شروع اثر، ماگزیمم دوز در خون و طول اثر دارو را داریم. برای مثال در فردی که فشار خون در نصفه اول روز کنترل شده است و در عصر و شب فشار خونش افزایش پیدا می‌کند نیاز است تا داروی مصرفی را به داروی طولانی اثرتری تغییر داده و یا تقسیم دوز انجام داده و نصف آن را برای عصر تجویز کنیم. که این امر نیاز به دانش کافی فارماکولوژی دارو های فشار خون دارد.

۴- در هنگام دستورزی توسط داروساز برای فردی که چندین داروی فشار خون مصرف می‌کند، اگر به عنوان مثال فردی باشد که ۳ داروی HCT و والزارتان و متورال مصرف می‌کند که همگی یک قرص در روز هستند، اگر دستورزی درست نباشد فرد تمام داروهای خود را مثلا در صبح مصرف کرده که باعث می‌شود Cmax تمام این دارو ها باهم تداخل پیدا کرده و فرد برای مدتی از روز فشار خون پایین و مدتی فشار خون بالا داشته باشد! دستورزی باید به نحوه‌ای باشد که فشار خون فرد در کل مدت ۲۴ ساعت کنترل شود.

*** بر اساس گایدلاین های AHA اگر فردی دارای فشار خون نرمال باشد هر سال یکبار فشار خون او باید اندازه‌گیری شود

اگر فرد دارای فشار Elevated بود یا Stage 1 ASCVD <10% داشت هر ۳ تا ۶ ماه یکبار باید فشار خون او اندازه‌گیری شود

اگر فشار خون فردی نیاز به دارودرمانی داشت، اولین اندازه‌گیری بعدی فشار خون او یک ماه بعد از شروع دارو اول می‌باشد و این روند تا زمانی ادامه پیدا می‌کند تا فرد به فشار خون هدف برسد. سپس هر ۳ تا ۶ ماه باید فشار خون او اندازه‌گیری شود.

کیس بالینی

بیمار آقای ۵۲ ساله است که جهت ارزیابی فشار خون بالا در چند نوبت فشارش را اندازه‌گیری کرده و متوسط فشار خون وی ۱۴۵/۹۰ گزارش شده است. بیمار سابقه دیس لیپیدمی (HDL=30 TC=270) و سابقه ۵ سال مصرف سیگار و قند خون ناشتا مختل شده (FBS=118) را ذکر می‌کند. (ASCVD >10%) سابقه دارویی بیمار منفی است. اقدام درمانی مناسب جهت کنترل فشار خون بیماری چیست؟

بیمار سابقه منفی دارو و بر اساس گایدلاین های AHA در Stage 2 فشار خون میباشد. در این مرحله LSM+Monotherapy or Combination therapy انجام می‌شود که چون فشار خون بیمار با هدف فاصله کم دارد LSM+Monotherapy برای وی تجویز می‌شود.





Thiazide- type diuretic ها:

دارو های موجود در ایران:

(1) Hydrochlorithiazide (HCT) : قرص 25mg و 50mg

(2) Chorotalidone: قرص 25 mg

(3) Metolazone: قرصهای 2/5 mg – 5 – 10 (بیشتر قرص های 5 mg موجود است).

(4) Indapamid: قرصهای 1/5 mg (Sustained Release)

تفاوت این تیازیدها چیست؟

1- از نظر طول اثر در GFR بالای 40:

• طول اثر Chorotalidone طولانی تر از HCT است. (کورتالیدون ۵۰ تا ۶۰ ساعت و هیدروکلرتیازید ۹ تا ۱۰ ساعت)

2- از نظر طول اثر و کارایی در GFR زیر 40:

• Metolazone 2 تفاوت مهم با HCT دارد: متولازون از HCT طول اثر بیشتری دارد و در GFR های زیر 40 کارایی لازم را دارد.

☑ بجز متولازون سایر دیورتیک های تیازیدی وقتی که GFR کمتر از 40 ml/min میشود، کارایی شان را از دست می دهند.

• Indapamide بسیار کمیاب اند و تفاوت زیادی با سایر داروها ندارد. چون به فرم SR است اثرات کاهندگی خود را در بلند مدت می گذارد

• مکانیسم اثر مکانیسم اصلی ضد فشار خون تیازیدها، دیورز ناشی از آنها نیست و با مصرف آنها، بیمار در ابتدای درمان دچار دیورز می شود ولی بعد از مدتی نسبت به اثرات دیورز آن تحمل ایجاد می شود. چون دیورتیک های تیازیدی روی بخش دیستال توپول های کلیه اثر می گذارند و پمپ Na^+/Cl^- را مهار می کند. این پمپ حدود 10-15 باز جذب آب و سدیم را در توپول های دیستال انجام می دهد (حدود 60 درصد باز جذب آب و سدیم در توپول های پروگزیمال است). با مهار این پمپ چون حجم داخل عروق کاهش می یابد، کلیه بطور جبرانی باز جذب آب و سدیم را در توپول های پروگزیمال افزایش می دهد. بنابراین بعد از یک مدت نسبت به این اثراتش تحمل ایجاد میشود و دیورز به شدت کاهش می یابد. به همین جهت مکانیسم اصلی کاهش فشار خون با این داروها اثرات دیورز ناشی از آنها نیست بلکه این دارو چون SVR را کاهش می دهد (به دلیل اثرات وازودیلاتوری با بستن کانال های ATP در سلول های سطحی عروق) کاهنده فشار خون است و نسبت به این اثرش تحمل ایجاد نمی شود.





دوزینگ

هیدروکلروتیازید را با $\frac{1}{2}$ قرص ($12/5 \text{ mg/day}$) شروع میکنیم یعنی صبح ها $\frac{1}{2}$ قرص. و دوز نگهدارنده را به 25 mg/day می‌رسانیم. سعی می‌کنیم از یک قرص بیشتر تجویز نکنیم ولی max دوزی که اجازه تجویز داریم 50 mg/day است.

- در برخی منابع ذکر شده بهتر است این دارو قبل از غذا مصرف شود ولی به دلیل عوارض گوارشی دارو بیمار می‌تواند با غذا هم مصرف کند (همراه با صبحانه)
 - یکبار در روز تجویز می‌شوند که فشار خون را برای ۲۴ ساعت روز کنترل نمی‌تواند بکند (HCT)
- اگر با دوزهای گفته شده دارو را تجویز کنیم فشار خون سیستولی را نهایتاً $15-20 \text{ mmHg}$ کاهش می‌دهد و فشار خون دیاستولی را نهایتاً $8-15 \text{ mmHg}$ کاهش می‌دهد.

عوارض HCT

1- **هایپوکالمی:** رنج نرمال K خون $3/5-5/5 \text{ mEq/L}$ است و کاهش K (زیر $3/5$) هایپوکالمی نامیده می‌شود. این دارو جلوی باز جذب K را می‌گیرد و دفعش را زیاد می‌کند. این عارضه وابسته به دوز و زمان مصرف است. (اگر روزی 25 mg دارو مصرف شود این عارضه اش $10-15$ درصد است و اگر دوز مصرفی را به 50 mg/day برسانیم، عارضه 25 درصد می‌شود). در یک ماه اول مصرف حداکثر هایپوکالمی در بیمار دیده میشود و بعد از آن ثابت میشود. به همین جهت بهتر است قبل از شروع مصرف Base line پتاسیم را از بیمار بگیریم و یک ماه بعد هم پتاسیم بیمار را چک کنیم تا اگر دچار هایپوکالمی شده باشد درمان کنیم.

☑ **توجه:** اگر بیماری این دارو را مصرف میکند حتما توصیه کنیم که از میوه های حاوی K استفاده کند مثل موز (هر موز بطور متوسط $11/5 \text{ mEq}$ پتاسیم دارد). مصرف خشکبار هم مفید است. بعد از 4 هفته میزان K خون بیمار را چک می‌کنیم. اگر علی‌رغم مصرف میوه ها و ... دچار هایپوکالمی شده بود مصرف قرص مکمل K را برای بیمار شروع می‌کنیم. چون هایپوکالمی عارضه ی خطرناکی است و میتواند باعث آریتمی قلبی شود.

2- **هیپو منیزیمی:** عارضه هیپو منیزیمی در اکثر مواقع همراه با هایپو کالمی است.

نکته 1: این دو یون (mg^{2+} و k^+) را جدا از هم در نظر نگیرید. همانطور که میدانیم K یون داخل سلولی است و توسط پمپ Na/K ATPase وارد سلول می‌شود (باید حتما وارد سلول شود تا اثراتش بارز گردد). منیزیم کوفاکتور پمپ Na/K ATPase است و برای فعالیت پمپ ضروری است. پس این دو یون با هم در ارتباطند. [مثالش بیماری است که استاد معرفی کردند: بیمار دارای آریتمی قلبی (به علت هایپوکالمی) است، با تزریق KCl تیتراژ K خون بالا رفته بود ولی آریتمی قلبی اش بر طرف نشده بود. وقتی Mg بیمار را چک کردند





متوجه هایپومنیزی می شدند (با اینکه K سرم زیاد شده بود ولی نمیتوانست وارد سلول شود) سپس با تجویز منیزیم سولفات، آرتیمی قلبی برطرف شد. [همچنین هایپومنیزی می باعث بروز دردهای عضلانی نیز می شود.

نکته 2: منیزیم میتواند Release نوراپی نفرین را مهار کند. پس هایپو منیزی می باعث افزایش رهایش نوراپی نفرین (کاتکول آمین ها) می شود و فشار خون افزایش می یابد.

اگر میزان منیزیم بیمار پایین بود باید مکمل های mg را با دوز 200 – 400 mg/day مصرف کند این عارضه هم وابسته به دوز است. ممکن است بیمار درمان را با HCT شروع کند و در ابتدا هم فشارش کنترل شود ولی بعد از یک مدت فشارش از کنترل خارج میشود. پزشک باید Mg بیمار را چک کند شاید هایپومنیزی می و افزایش رهایش کاتکول آمین ها عامل افزایش BP بود.

3- هایپیرکلسمی: HCT باعث افزایش باز جذب Ca و کاهش دفع آن میشود. این عارضه اش میتواند مفید باشد! امروزه یکی از کاربردهای هیدرو کلروتیازید در درمان سنگ های کلسمی است. از طرفی در خانم هایی که در دوران بعد از منوپوز هستند ریسک استئوپروزیس زیاد است و بهتر است از مکمل های Ca استفاده کنند. حال اگر بیمار با این شرایط ، مشکل قلبی هم داشته باشد بهتر است از این دارو استفاده شود.

4- هایپراورسمی (افزایش اوریک اسید): HCT ترشح اسید اوریک را کاهش و باز جذبش را افزایش میدهد و باعث هایپراورسمی می شود. اما این بدان معنی نیست که در بیماران نقرسی منع مصرف داشته باشد! فقط باید پزشک دقت کند و دوز داروهای ضد نقرس بیمار را افزایش دهد. ولی اگر دچار تشدید علایم نقرس شد لازم است HCT بطور موقت قطع شود.

5- هایپیر گلاسمی: پزشک باید FBS را در Baseline و سالانه چک کند و اگر بیمار دیابت داشته باشد ، در صورت لزوم دوز داروهای پایین آورنده قندخونش را بیشتر کند.

6- هایپوناترمی (کاهش Na خون): اگر میزان سدیم زیر 120 mEq/L باشد باید HCT قطع شود.

7- دیس لیپیدمی: بصورت افزایش TG و کاهش HDL دیده میشود.. این عارضه وابسته به دوز نیست و ممکن است بعد از مدتی برطرف شود

تداخلات: این دسته دارویی با لیتیم و دیگوکسین تداخل دارد. به این شکل که غلظت لیتیم را بالا می برد. بخاطر عارضه هایپوکالمی می تواند امکان سمیت با دیگوکسین داشته باشد که باید در نظر گرفته شود.

موارد مصرف:

1. هایپرتنشن
2. برای درمان ادم در CHF و RF
3. برطرف کردن سنگهای Ca





4. درمان سندرم Meniere (بیماری‌رانی که این سندرم را دارند دچار سرگیجه و Tinnitus هستند و علت آن افزایش اندولنف است. با مصرف HCT چون ادم کاهش میابد ، فشار اندولنف را هم در گوش داخلی کم میشود و علائم سندرم را کاهش میابد).
5. دیابت بی مزه نفروژنیک

کیس بالینی

جهت بیمار هیدروکلروتیاید 25mg/day تجویز شد. همچنین رژیم غذایی مناسب و ورزش نیز به بیمار توصیه شد. بعد از گذشت 4 هفته از شروع درمان فشار خون بیمار 135/85 گزارش گردید. تغییرات K، FBS و uric acid در بیمار به شرح زیر است:

K: 4.1 meq/L → 3.8 (3.5-5.5)

Uric acid: 6.8 mg/dL →→ 7.3 (2-7.5)

FBS: 95 mg/dL →→ 100 (60-110)

بقیه تست‌های آزمایشگاهی در حد نرمال گزارش گردید. اقدام درمانی مؤثر جهت بیمار چیست؟

به توجه به بروز عوارض وابسته به دوز تیازید ها. برای کنترل فشار خون باید داروی دوم را به رژیم دارویی اضافه کنیم (به جای افزایش دوز هیدروکلرتیازید)

مهارکننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEIها)

آنژیوتانسینوژن در کبد تولید می شود و به آنژیوتانسین I تبدیل میشود. Ang I تحت تاثیر ACE به ANGII تبدیل میشود. برادی کینین هم که یک وازودیلاتور است توسط ACE متابولیزه و غیر فعال می شود.

اعمال آنژیوتانسین

- 1- بصورت مستقیم روی رگ اثر می گذارد و باعث انقباض عروق می شود.
- 2- بصورت غیر مستقیم از طریق افزایش تون سمپاتیک هم میتواند باعث انقباض عروق شود.

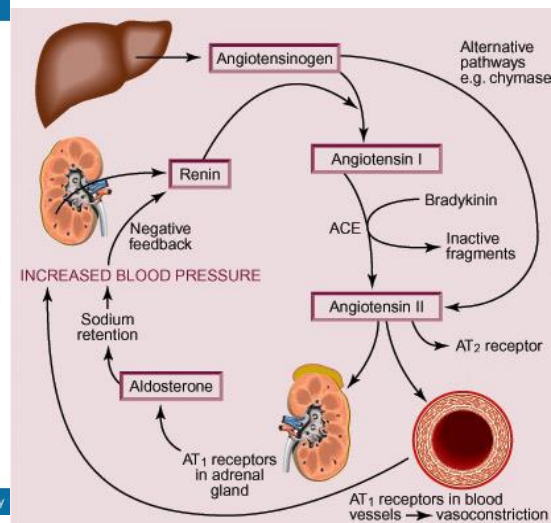
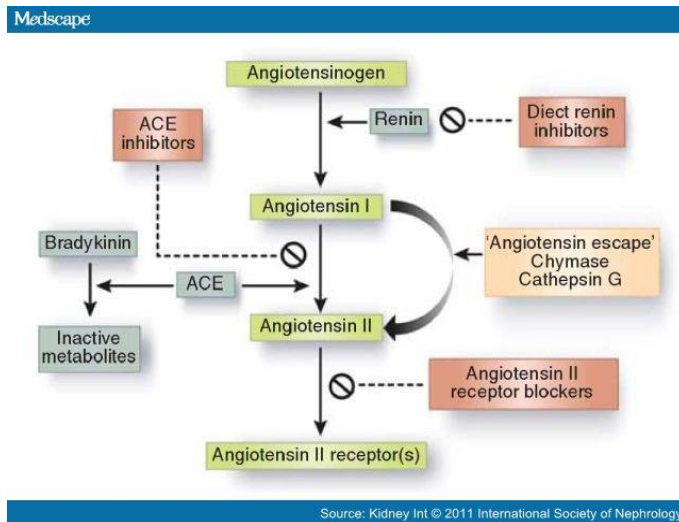




- بنابراین از 2 مکانیسم (Systemic Vascular Resistance) SVR را افزایش میدهد.
 - 3- روی کلیه ها اثر می گذارد و آلدوسترون را افزایش می دهد. به این ترتیب باز جذب آب و سدیم را زیاد میکند و باعث افزایش فشار خون می شود.
 - 4- اثرات وازودیلاتوری برادی کینین را کاهش می دهد و از این راه هم باعث افزایش SVR می شود.
- اثراتی که گفته شده فقط اثرات اول سیستم RAAS است. آنژیوتانسین II اثرات فیزیولوژیک متعددی میتواند داشته باشد. از جمله:

Increase erythropoiesis (↑ EPO effect on bone marrow)

سیستم RAAS باعث افزایش ترشح اریتروپوئیتین و افزایش خون سازی می شود



Endothelial dysfunction

سیستم RAAS با آسیب به اندوتلیال عروق باعث تجمع پلاک های چربی و گرفتگی رگ می شود

Atherosclerosis plaque rupturing

زمانی که در رگ پلاک آترواسکلروزیز شکل می گیرد بلافاصله سطح پلاک اندوتلیزه می شود و چون این سطح اندوتلیزه صاف است در برخورد خون با این سطح صاف سیستم انعقادی فعال نمی شود. سیستم RAAS با آسیب به شبکه اندوتلیال باعث برخورد خون با یک سطح ناصاف و باعث فعال شدن، هموستاز اولیه و ثانویه شده و امکان تجمع پلاکتی و تشکیل لخته، و بسته شدن رگ ایجاد می شود





Inhibition of Collateral vessel development

یکی دیگر از فعالیت های سیستم RAAS مهار رگ زایی عروق کلترال است. اگر پلاکی در یکی از رگ های فرد تشکیل شده و باعث بسته شدن رگ شود و اکسیژن رسانی به آن ناحیه کم شود، فاکتور های آنژیوژنیک فعال شده و رگ های جانبی ساخته (عروق کلترال) و باعث خون رسانی به ناحیه ایسکمی می شوند. سیستم RAAS این عمل رگزایی را مهار می کند

Left Ventricular Hypertrophy(LVH)

یکی دیگر از اعمال سیستم RAAS ایجاد LVH و ریمدلینگ قلب می باشد. با بالا رفتن فشار در آئورت، نیروی لازم برای پمپاژ خون که توسط بطن چپ تولید می شود افزایش می یابد. در طولانی مدت این افزایش فشار باعث هایپرتروفی ماهیچه بطن چپ شده و ریمدلینگ قلب اتفاق می افتد که باعث HF می شود

Decrease insuline sensitivity

سیستم RAAS باعث کاهش حساسیت گیرنده های انسولین می شود

با توجه به نکات ذکر شده. ACEIs با مهار سیستم RAAS باعث جلوگیری از امور فوق می شوند

ACEI های موجود در ایران:

1. Captopril: قرصهای 25 و 50 میلی گرم

2. Enalapril: قرصهای 5 و 20 میلی گرم

3. Lisinopril: قرصهای 5 و 10 و 20 میلی گرم

نام دارو	دوز شروع(در فشارخون)	رنج دوزی	تعداد دفعات مصرف
Captopril	25mg	50-100 mg/day	BID to TID
Enalapril	5mg	10-40 mg/ day	Daily to BID
Lisinopril	10 mg (با 5 mg هم شروع میکنند)	20-40 mg/ day	Daily





تفاوت سه دارو: (از نظر فارماکوکینتیک و عوارض جانبی)

از نظر فارماکوکینتیک:

- شروع اثر: Captopril پرودراگ نیست ولی Enalapril و Lisinopril پرودراگ هستند و در کبد به ترتیب به انالپرلایت و لیزینوپرلایت تبدیل میشوند و این متابولیت‌های فعالشان هستند که اثرات ACEI دارند درحالیکه خود Captopril به تنهایی می تواند اثرات ACEI داشته باشد. پس شروع اثرش هم سریع تر است.
- طول اثر:

Captopril را بهبتر است 3 بار در روز بدهیم (در رفرنس گفته شده 2-3 بار در روز) چون طول اثرش کوتاه است.

Enalapril یک تا 2 بار در روز

Lisinopril یک بار در روز

- دفع:

داروهایی که کاملا از طریق کلیه دفع میشوند: **enalapril, lisinopril, benzapril, quinapril, ramipril**,

داروهای که هم از کبد و هم کلیه دفع میشوند: **Fosinopril, Perindopril, Trandolapril, Captopril**

داروهایی که فقط از طریق کبد دفع می شوند: **Moexipril**

در نارسایی کلیه Captopril نیاز به تنظیم دوز کمتری دارد.

- جذب و تاثیر غذا روی آنها: غذا جذب Captopril را کاهش می دهد (فراهمی زیستی اش کم می شود) پس باید قبل از غذا (بافاصله) مصرف شود. ولی غذا روی جذب Enalapril و Lisinopril اثری ندارد (با یا بدون غذا مصرف میشود)

از نظر عوارض جانبی: (موارد 1 و 2 و 3 و 5 عوارض شایع هستند)

1- سرفه (عارضه خیلی شایع): 20 درصد بیمارانی که ACEI مصرف میکنند دچار سرفه خشک می شوند. علت این عارضه این است که ACE همانطور که آنژیوتانسین I را به II تبدیل می کرد، برادی کینین را هم تجزیه و بی اثر می کرد. پس با مهار آنزیم، غلظت برادی کینین افزایش می یابد و سرفه ایجاد می کند.

- توجه: اگر بیماری با ACEI فشارش کنترل شده ولی دچار عارضه سرفه شد می توانیم ARB را جایگزین کنیم (چون مهار کننده های رسپتور هستند و روی آنزیم اثر ندارند و غلظت برادی کینین را افزایش نمی دهند)





2- افزایش کراتینین سرم در بیماران CKD (بخصوص Stage 1): چون در این بیماران حفظ GFR وابسته به آنژیوتانسین II است، پس بهتر است Baseline کراتینین سرم برای بیمار درخواست کنیم و در طی 2 ماه بعد هم مجدداً چک کنیم. اگر کمتر از 35 درصد افزایش پیدا کرده بود مشکلی نیست ولی اگر بیشتر از 35 درصد افزایش پیدا کرده بود باید به بیمار توصیه کنیم که به یک نفرولوژیست مراجعه کند چون ممکن است مشکل کلیوی هم داشته باشد.

3- هایپرکالمی: چون غلظت آلدوسترون را کم میکند دفع K کم می شود. به این عارضه در 2 دسته از بیماران باید دقت کرد چون هم هایپوکالمی و هم هایپرکالمی می توانند آرتیمی های قلبی خطرناکی ایجاد کنند.

- نارسایی کلیوی: دسته اول در کسانی که نارسایی کلیوی دارند چون با مصرف این دارو هایپرکالمی تشدید می شود
- مصرف همزمان با داروهای افزایش دهنده پتاسیم: دسته دوم در بیمارانی که داروهای مصرف می کنند که میتواند K را افزایش دهد مثل اسپرینولاکتون و بتا بلوکرها چون ریسک هایپرکالمی را بیشتر می کنند.

4- آنژیوادم (عارضه خطرناک و نادر): در کمتر از یک درصد افراد رخ می دهد. در این بیماران، صورت (بخصوص اطراف لب ها) به شدت ورم می کند. این ادم ممکن است در ناحیه حنجره هم رخ دهد و با تورم آن جلوی تنفس را بگیرد و باعث ایجاد دیسترس تنفسی شدید شود. با بروز این عارضه باید سریعاً دارو قطع شود و High دوز گلوکوکورتیکوئید و اپی نفرین به بیمار داده شود و اگر با این راهکارها راه تنفس بهبود نیافت، باید بیمار به دستگاه ونتیلاتور وصل شود.

- بیمار تا آخر عمر نباید ACEI مصرف کند!

علت ایجاد این عارضه، افزایش برادی کینین است به همین خاطر می توانیم ARB را با احتیاط جایگزین ACEI ها کنیم.

5- First dose Hypotension: با اولین دوز ACEI که به بیمار می دهیم ممکن است افت شدید فشار خون پیدا کند ولی بعدش شرایط بهتر می شود. بیشترین First dose hypotension با Captopril بیشتر مشاهده می شود چون اثراتش سریع تر شروع می شود.

6- آنمی در بیماران CKD: یکی از اثرات آنژیوتانسین II افزایش اثرات ارتیروپویتین روی مغز استخوان است. بنابراین با مهار ACE اثرات Erythropoiesis روی مغز استخوان کاهش می یابد. در افراد عادی این اتفاق نمی افتد چون ارتیروپویتین به میزان کافی در کلیه تولید می شود و دچار آنمی نمی شوند. ولی بیمارانی که نارسایی کلیه دارند (چون ارتیروپویتین به میزان 90 درصد در کلیه ها تولید می شود) ارتیروپویتین خوب تولید نمی شود و غلظتش کم است و با مصرف ACEI (یا ARB)، آنمی شان تشدید می شود.

7- هایپو گلیسمی در بیماران دیابتی: یکی از کارهای آنژیوتانسین II کاهش حساسیت رستپورهای انسولینی است. با مصرف ACEI چون غلظت آنژیوتانسین II کم میشود حساسیت رستپورهای انسولینی بیشتر می شود و اگر بیمار دارویی مثل متفورمین یا گلی بن کلامید مصرف میکرده، با اضافه کردن ACEI به داروهای ضد دیابت اش، به یکباره دچار هایپوگلیسمی می شود.

8- تغییر مزه دهانی: ACEIها باعث می شوند مزه بعضی غذاها را خوب حس نشود (یا کمتر حس شود). بیشترین عارضه از این نظر با Captopril رخ میدهد.





9- **Photosensitivity**: کسانی که طولانی مدت ACEI مصرف می کنند پوستشان نسبت به اشعه UV خیلی حساس می شود و باید از کرمهای ضد آفتاب استفاده کنند. این عارضه بیشتر با Captopril رخ می دهد.

10- **پروتئین اوری**: با مصرف Highdose اتفاق می افتد و به تدریج بعد از 6 ماه به آن تحمل ایجاد می شود. به همین دلیل خیلی به آن تاکید نمی شود.

تهیه و تنظیم: سیدامیرحسین طاجانی

صفحه آرایی: سینا درستکار





موارد منع مصرف داروهای ACEI

1- حاملگی

خصوصاً در سه‌ماهه‌های دوم و سوم نباید اصلاً استفاده شوند زیرا تراتوژنیک هستند و می‌توانند malformation های زیادی ایجاد کنند. مثل ایجاد نارسایی کلیوی در جنین و یا به تاخیر انداختن رشد آن. به دلایل مشابهی مصرف ARB ها نیز در خانم‌های باردار برای کنترل فشار خون ممنوع است. داروی انتخابی برای کنترل فشار خون در خانم‌های حامله متیل‌دوپا است.

2- (volume depletion) Pre-renal ARF

به طور کلی نارسایی حاد کلیه (ARF) می‌تواند به سه حالت بروز کند:

- Pre-renal: کلیه سالم است و مشکل به قبل از آن مربوط می‌شود.
- Renal: مشکل مربوط به خود کلیه است.
- Post-renal: کلیه سالم است و مشکل به بعد از کلیه مربوط می‌شود.

در pre-renal ARF مشکل از خود کلیه نیست و اتفاقی که افتاده این است که perfusion کلیه (خونرسانی به آن) به دلیل کاهش پیدا کرده است. مثلاً در بیماری که مقدار زیادی خون به علت تصادف یا جراحی از دست داده است یا بیماری که به خاطر نارسایی قلبی شدید، Ejection Fraction او برابر با 10-20٪ است (یعنی از 100 سی‌سی خونی که وارد قلب می‌شود قلب می‌تواند تنها 20 سی‌سی از آن را پمپ کند و بقیه در قلب باقی می‌ماند). در این حالت قدرت انقباضی قلب کم شده و برون ده قلبی کاهش می‌یابد و خونرسانی به بافت‌ها از جمله کلیه کم می‌شود.

3- تنگی دوطرفه‌ی شریان کلیه (Bilateral renal artery stenosis)

در این حالت هم خونرسانی به کلیه کاهش پیدا کرده و کلیه به سمت pre-renal ARF رفته است. یکی از مشخصات این حالت این است که نسبت BUN به کراتینین از 20 بیشتر است. با وجود کاهش خونرسانی، GFR افت نمی‌کند زیرا برخی مکانیسم‌های جبرانی در سطح کلیه فعال می‌شوند که بعضی از آن‌ها گلومرولی هستند مثلاً گشاد کردن آرتریول‌های اوران با واسطه‌ی پروستاگلاندین E₁ یا تنگ کردن آرتریول وابران به واسطه‌ی آنژیوتانسین II. یعنی به طور کلی خون بیشتری به گلومرول‌ها وارد و خون کمتری از آن‌ها خارج می‌شود و فشار داخل گلومرولی افزایش می‌یابد. به این صورت علی‌رغم کاهش خونرسانی GFR در حد طبیعی باقی می‌ماند.

اگر در شرایط pre-renal به بیمار ACEI یا ARB بدهیم، مکانیسم جبرانی کلیه برای حفظ GFR از دست می‌رود در نتیجه آنژیوتانسین غلظت کم می‌شود و آرتریول وابران ناگهان گشاد شده و GFR افت می‌کند. نهایتاً سرم کراتینین افزایش می‌یابد و مشکل نارسایی که تا به حال pre-renal بود، اکنون به renal تبدیل می‌شود.





4- سابقه‌ی آنژیوادم

اگر کسی به هر دلیلی (از جمله با ACEI) تا به حال دچار آنژیوادم شده باشد نباید تا آخر عمر برای او ACEI تجویز کرد.

5- هایپوناترمی

موارد مصرف ACEIها

1- Chronic stable angina

2- ACS (سندرم کرونری حاد)

3- HTN

4- CHF

5- CKD

6- ناباروری در مردان

7- پیشگیری از سردردهای میگرنی

قطع دارو (Step down therapy)

کیس بالینی

به رژیم دارویی بیمار لوزارتان لیزینوپریل 5 میلی گرم در روز اضافه شد. فشار خون بیمار در حد مطلوب نگه داشته شد. به مدت 2 سال فشار خون بیمار کاملاً کنترل بود. آیا می‌توان جهت قطع درمان در بیمار اقدام نمود؟

Step down therapy یا به عبارت دیگر قطع داروهای فشارخون به سه شرط شرط می‌تواند انجام شود:

1- فرد باید جز موارد uncomplicated باشد

2- حداقل به مدت یک سال، فشار خون فرد در حد goal (130/80) کنترل شده باشد. که این در مورد بیمار کیس ما صدق می‌کند.

3- حتماً باید ASCVD بیمار از 10٪ کمتر باشد (یک معیار خیلی دقیق که نشان می‌دهد احتمال ابتلا به بیماری‌ها قلبی عروقی یا IHD در آینده برای شخص چند درصد است. در محاسبه‌ی آن فاکتورهای مختلفی چون جنس، سن، کلسترول تام، HDL، ابتلا به دیابت، SBP و ... دخیل هستند.)

☑ نکته بسیار مهم در مورد کنترل فشار خون این است که فشار خون مثل یک فنر جمع شده است، اگر دارو را ناگهانی قطع کنیم، ممکن است یک افزایش شدید فشار خون را مشاهده کنیم. بنابراین دوز دارو باید آهسته کم شود و اگر در هنگام پروسه کاهش دوز دارو فشار خون فرد دوباره دچار افزایش شد دوباره به حالت صفر برمیگردیم 😊 و باید فشار خون فرد را کنترل کنیم و به مدت یکسال تحت کنترل نگه داریم. در ضمن LSM در این افراد باید همیشه رعایت شود وگرنه فشار خون دوباره افزایش خواهد داشت.





کیس بالینی

بیمار آقای 55 ساله با سابقه 10 ساله فشار خون بالا بمدت چند سال فشار خون بیمار با دریافت هیدروکلروتیازید (25 میلی گرم صبحها)، کاپتوپریل (50 میلی گرم سه بار در روز) در حد مطلوب نگه داشته شده بود. متاسفانه در طی ماههای اخیر با دریافت رژیم دارویی مذکور فشار خون بیمار در حد مطلوب نمیباشد و بیمار بخصوص در هنگام بعد از ظهر و شب افزایش فشار خون را ذکر میکند. در PMH بیمار سابقه دیس لیپیدمی را ذکر میکند. علایم حیاتی بیمار به شرح زیر میباشد:

BP= 160/95 mmhg, HR= 65/minRR=14/min

اقدام درمانی مناسب جهت وی کدامست؟

فرد تیازید مصرف کرده و بعد از مدتی به درمان او ACEI اضافه شده است. مرحله بعدی اضافه کردن دسته داروی Calcium Channel Blockers است. برای زمان مصرف نیز بهتر است در عصر این دارو را مصرف کرده که تا شب فشار خون او را کنترل کند.

داروهای بلوک کننده کانال کلسیمی (CCB)

مکانیسم کاهش فشارخون داروهای CCB

1- اثرات اینوتروپ منفی (کاهش قدرت انقباضی قلب)

2- اثرات کرونوتروپ منفی (کاهش ضربان قلب)

در نتیجه CO (برون ده قلبی) به شدت افت می کند. از طرف دیگر اثرات وازودیلاتوری هم دارند، پس SVR را کم می کنند. $BP = CO \times SVR$ حال که هم CO و هم SVR کم می شوند این دارو می تواند در کاهش فشار خون بسیار موثر باشد.

داروهای این دسته

• Verapamil (قرص 40 میلی گرمی)

• Diltiazem (قرص 60 میلی گرمی و کپسول 120 میلی گرمی SR)

• Dihydropyridine ها:

1- Nifedipine (کپسول 10 میلی گرمی IR و قرص 30 میلی گرمی SR): جایگاهش به خصوص فرم IR در کنترل فشار خون خیلی کم شده است. و حتی منع مصرف دارد.

2- Amlodipine (قرص 5 میلی گرمی): در بین دی هیدروپیریدین ها بیشترین استفاده را برای کنترل HTN دارد. (در ایران موجود است)





3- Nimodipine (قرص 30 میلی گرمی و ویال 0/2 mg/ml): جایگاهی در کنترل فشار خون ندارد و در خونریزی تحت عنکبوتیه

استفاده می شود. و در سگته های مغزی استفاده می شود. این دارو بهترین نفوذ به BBB را دارد

در ادامه جدول مقایسه چنل بلاکر هایی که در درمان بیشتر استفاده می شوند را داریم

	Verapamil	Diltiazem	Dihydropyridine
Peripheral Vasodilation	+	++	+++
Coronary Vasodilation	++	++	+++
Negative Inotropic	+++	++	+
Heart Rate	↓	↓	↑
AV Block	++	+	+/-
Reflex Tachycardia	-	-	+
Peripheral edema	+/-	+/-	+
Headache & flushing	+	+	++
Deterioration of HF	++	+	+/-
Constipation	+	+/-	-

1- **وازدیلاسیون محیطی (کاهش مقاومت عروقی):** بیشترین اثر وازودیلاتوری با آملودیپین است. پس این دارو بیشتر از همه فشار را کاهش می دهد. در عوض به همین علت تاکی کاردی رفلکسی بیشتری دارد، بیشتر ادم محیطی ایجاد می کند و امکان فلاشینگ و سردرد (اثر وازودیلاتوری در مغز) با آن بالاتر است.

2- **وازدیلاسیون کرونری:** باعث می شود اندیکاسیون بهتری در آنژین وازواسپاسمیک داشته باشد. در این نوع از آنژین پلاک آترواسکلروز باعث گرفتگی تنها 30٪ از رگ کرونری شده و این اسپاسم عروقی در محل پلاک است که گرفتگی را به 80٪ نیز می رساند. در این شرایط ما به دارویی نیاز داریم که عروق کرونر را متسع کند. برای مثال بیماری با علائم آنژین پایدار مزمن که با تحرک زیاد دچار درد قفسه ی سینه می شود و پس از استراحت بهبود پیدا می کند. تست ورزش او مثبت است، اما در آنژیوگرافی فقط 30٪ گرفتگی در یکی





- از رگ‌ها مشاهده می‌شود. این علائم با آنژیو مطابقت ندارد چون زمانی بیمار دچار درد ایسکمیک قلبی می‌شود که حدود 70٪ عروق کرونر او گرفتگی داشته باشند. این بیمار به آنژین وازواسپاسمیک مبتلاست و اسپاسم باعث گرفتگی بیشتر عروق شده است.
- 3- **اثرات کرونوتروپ منفی:** وراپامیل و دیلتیازم سبب کاهش ضربان می‌شوند در حالی که دی‌هیدروپیرویدین‌ها تاکی‌کاردی رفلکسی دارند. در بیماری با فشار خون که ضربانش 60 بار در دقیقه است آملودیپین بهتر بوده اما در کسی که قلبش 110 بار در دقیقه می‌زند وراپامیل یا دیلتیازم بهتر است.
- 4- **اثرات اینوتروپ منفی:** از این نظر مهم است که بیماری متبلا به فشار خون و نارسایی قلبی، بهتر است از دی‌هیدروپیرویدین‌ها استفاده کند تا نارسایی قلبیش تشدید نشود. Amlodipine و Fledipine دو دارویی هستند که برای نارسایی قلبی تاییدیه FDA را دارند.
- 5- **بلوک گره AV:** ایمپالس در گره SA تولید می‌شود و از طریق مسیره‌های بین‌گره‌ای در دهلیزها پخش می‌شود که حدود 0/03 ثانیه طول می‌کشد و بعد به گره AV می‌رسد که در زمان refractory period بطن راست است و پیام 0/09 ثانیه در گره AV گیر می‌کند. سپس وارد دسته‌ی پورکنژ می‌شود و در بطن‌ها پخش می‌شود. علت تاخیر در گره AV این است که بطن‌ها و دهلیزها همزمان با هم منقبض نشوند. بعضی از داروها دوره‌ی تحریک‌ناپذیری یا refractory period گره AV را طولانی می‌کنند که در بین CCBها کمتر از همه دی‌هیدروپیرویدین‌ها هستند. (سایرداروهای افزایش دهنده‌ی بلوک AV: بتابلوکرها، آدنوزین، دیگوکسین) بلوک AV به صورت طولانی شدن فاصله‌ی PR در نوار قلب آشکار می‌شود. این زمان در حالت عادی 0/12-0/16 ثانیه است، اما با مصرف وراپامیل و دیلتیازم بیشتر می‌شود.
- 6- **یبوست**

- بیمار با فشار خون و ضربان 120: دیلتیازم ارجح است
- بیمار با فشار خون و نارسایی قلبی: آملودیپین ارجح است
- بیمار با فشار خون و فاصله‌ی PR 0/24s: آملودیپین ارجح است.

دوزینگ CCBها

- 1- نیفدیپین (Cap SR 30 , 60): 30 الی 180 میلی گرم یکبار در روز (QD)
 - 2- آملودیپین (Tab 5mg): 2.5 الی 10 میلی گرم یکبار در روز
 - 3- دیلتیازم (IR 60 mg , SR 120 mg)
- IR: 30 الی 120 میلی گرم سه بار (TDS) یا چهار بار (QID) در روز
 - SR: 60 الی 180 میلی گرم دوبار در روز
- 4- وراپامیل (Tab 40 mg , Inj 5mg/2ml): 40 الی 120 میلی گرم سه بار یا چهار بار در روز





مانیتورینگ دوز CCBs

دهیدروپیریدینی: در مانیتورینگ دوز آملودیپین دو عامل مورد بررسی قرار می‌گیرند ۱- فشار خون سیستولی ۲- ضربان قلب. اولین آیتم مورد بررسی فشار خون سیستولی است که نباید افت زیادی داشته باشد و باید بالای ۱۰۰ باشد. به عنوان مثال اگر از دوز ۵ به ۱۰ افزایش دهیم و فشار خون سیستولی به زیر ۱۰۰ افت کند، استفاده از این دوز دارو مطلوب درمان نیست. آیتم دوم ضربان قلب ۱۰۰ بار در دقیقه می‌باشد. آملودیپین با تاکی‌کاردی رفلکسی که ایجاد می‌کند باعث افزایش ضربان قلب می‌شود. ما دوز را آنقدر می‌توانیم افزایش دهیم تا زمانی که نه فشار خون سیستولی به زیر ۱۰۰ افت کند و نه تاکی‌کاردی رفلکسی باعث تجاوز ضربان قلب از ۱۰۰ بار در دقیقه شود.

غیردهیدروپیریدینی‌ها (دیلتiazم، وراپامیل): در اینجا سه عامل مورد بررسی قرار می‌گیرد ۱- فشار خون سیستولی ۲- ضربان قلب ۳- PR interval. همانند آملودیپین در اینجا نیز فشار خون سیستولی باید بالای ۱۰۰ نگه داشته شود تا بیمار دچار افت فشار خون نشود. و اگر کمتر از ۱۰۰ شود دوز مطلوبی برای درمان نیست. اما در دومین مورد برخلاف آملودیپین چون این داروها باعث برادی‌کاردی می‌شوند در انتخاب دوز باید دقت شود که ضربان قلب به کمتر از ۶۰ بار در دقیقه افت نکند. و سومین عامل PR interval می‌باشد. دیلتiazم و وراپامیل باعث افزایش این بازه شده و دوز مصرفی باید به نحوی تنظیم شود که PR interval بیشتر از ۰,۲۴ ثانیه نشود (بالتر از این حد را بلاک AV می‌گویند)

عوارض جانبی CCB

۱- تاکی‌کاردی رفلکسی، ادم محیطی، سردرد و فلاشینگ (اینها بیشتر با دی‌هیدروپیریدین‌ها به علت وازودیلاسیون محیطی).

(اگر فردی با شکایت از ادم مراجعه کرد می‌توان از دوز آملودیپین کم کرد و مصرف ACEI یا ARB را به رژیم دارویی او اضافه کرد. افزایش دوز هیدروکلرتیازید در رفع ادم ناشی از آملودیپین تاثیری ندارد)

۲- هایپرپلازی لته (با نیفدیپین). باید بهداشت دهان را خوبی رعایت کنند

۳- تشدید نارسایی قلبی

۴- بلوک AV

۵- یبوست (بیشتر با وراپامیل و دیلتiazم).

۶- درد چشم به علت وازودیلاسیون با نیفدیپین: فرم نیفدیپین IR می‌تواند موجب بروز هایپرتنشن حاد، ایسکمی مغزی، MI حاد، اختلالات هدایتی و حتی مرگ شود. قبلاً گفته می‌شد در HTN crisis کپوسل‌های نیفدیپین را سوراخ کرده چند قطره از آن را زیر زبان بچکانید تا فشار را کاهش دهد. امروز این کار دیگر توصیه نمی‌شود زیرا فرم IR در CCB‌های کوتاه‌اثر (در بین CCB‌های موجود در ایران فقط آملودیپین طولانی‌اثر است) اثرات وازودیلاتوری زیادی دارند و فشار خون را بسیار کم کرده، تاکی‌کاردی رفلکسی شدیدی ایجاد می‌کنند. حال اگر همزمان بیماری ایسکمیک هم داشته باشند نیاز به اکسیژن بافت قلبش زیاد می‌شود ولی خونرسانی قلبی به علت کاهش فشار کم است. در نتیجه ایسکمی تشدید می‌شود. حتی MI هم در بیماران گزارش شده است. پس در درمان HTN





crisis اگر فشار خون بیمار را یک مرتبه کم کنیم شانس ایسکمی را زیاد کرده ایم. پس اگر بخواهیم در این شرایط از CCBها استفاده کنیم باید از فرمها طولانی اثر استفاده کنیم. آملودیپین طولانی اثر یا وراپامیل SR یا دیلتیازم SR.

تداخلات CCBها

بیشتر با وراپامیل و دیلتیازم مشاهده می شود زیرا این دو مهارکننده های نسبتا قوی 3A4 هستند.

- 1- بتابلاکرها: مصرف همزمان CCBها با بتابلاکرها باعث تشدید اثرات کرونوتریپیک منفی و تشدید بلاک AV می شود. از این نظر بتابلاکرها با وراپامیل و دیلتیازم تداخل بیشتری دارد
 - 2- کاربامازپین: وراپامیل و دیلتیازم غلظت کاربامازپین را بالا می برند و می توانند عوارض CNS (مثل آتاکسی و دوبینی) و گوارشی کاربامازپین که وابسته غلظت هستند را افزایش دهند.
 - 3- سیکلوسپورین و تاکرولیموس: زیرا این دو دارو با افزایش efflux کلسیم به داخل عروق، آنها را منقبض کرده و فشار خون را بالا می برند. حال اگر برای درمان این فشار خون از CCB استفاده کنیم می تواند غلظت سیکلوسپورین را زیاد کند. سیکلوسپورین نیز آرتریول آوران را تنگ کرده و در ناحیه ی مدولای کلیه باعث ایجاد هایپوکسی و سمیت می شود. (سیکلوسپورین در پیوند مانند یک شمشیر دولبه است، اگر غلظتش را پایین بیاوریم کلیه پس زده می شود و اگر زیاد از حد کنیم کلیه تخریب می شود.
 - 4- دیگوکسین
 - 5- تئوفیلین: از داروهایی است که پنجره ی درمانی بسیار کوچکی دارد (10-20 µg/dl) و اگر دوز مقدار کمی بیشتر شود بیمار دچار آریتمی و تاکی آریتمی خطرناک می شود.
 - 6- والپروئیک اسید
- مزیت استفاده از CCBs: این داروها تاثیری در لیپیدهای سرمی، گلوکز، اسیداوریک و سرم کراتینین و الکتروولیت ها تاثیری نمی گذارند و داروهای نسبتا بی خطری در درمان فشار خون هستند

اندیکاسیون های CCBs:

- این دسته دارویی در آنژین Stable مزمن و سندرم کرونری حاد به عنوان داروی جایگزین استفاده می شوند
- فشار خون
- آریتمی فوق بطنی
- خونریزی ساب آرکینوئید (نیمودیپین)
- پروفیلاکسی میگرن
- Fissure anal





Treatment Resistance

کیس بالینی

- بیمار آقای 67 ساله ای است که بدلیل فشارخون بالای کنترل نشده به پزشک مراجعه کرده است (متوسط فشار خون بیمار ۱۶۵/۱۰۰ می باشد). داروهای مصرفی بیمار شامل آتورواستاتین، هیدروکلروتیازید 25mg/day صبحها، والزارتان 160mg/day، آملودیپین 5mg/day، آسپرین 80mg/day می باشد. در PMH بیمار سابقه دیس لیپیدی، سردردهای میگرنی را ذکر میکند، اقدام درمانی مناسب جهت بیمار چیست؟
- این بیمار از دسته uncomplicated می باشد ولی از طرفی هر سه دسته داروهای کاهش دهنده فشار خون را نیز دریافت کرده است. باید قدم به قدم مواردی در ادامه گفته شده برای وی چک شود و اگر با هیچکدام فشار خون را تحت کنترل نشد باید اسپرونولاکتون را برای وی شروع کنیم.

تعریف: اگر بیمار هر سه دسته دارویی کاهش فشار خون (تیازیدها، ACEIs، ARBs و CCBs) با حداکثر دوز قابل تحمل برای فرد را دریافت کرده و همچنان دارای فشار خون است وارد دسته بندی فشار خون مقاوم می شود.

- اول از همه باید مطمئن شد که فرد فشار خون خود را درست و در زمانهای مناسب اندازه گیری می کند (اشتباه در اندازه گیری فشار خون مشکل رایجی است)
- سپس باید تغییرات در سبک زندگی این افراد ایجاد کرد و نباید در اضافه کردن داروها عجله کرد. اگر فرد چاق است باید وزن خود را کاهش دهد، اگر فعالیت فیزیکی کافی ندارد باید فعالیت خود را افزایش دهد. باید مصرف الکل را کنار گذاشته و مصرف نمک خود را کاهش دهد (استاد می فرماید بیماران زیادی بوده که با سه دارو هم فشار خونشان تحت کنترل نبوده اما زمانی که وزن خود را کاهش داده و ورزش را شروع کرده اند، فشارشان با یک دارو کنترل شده است)
- سپس باید داروهایی که در افزایش فشار خون تاثیر دارند اگر امکان جایگزینی دارند باید جایگزین شوند. مانند NSAIDs، OCPs در خانمها، داروها مقلد سمپاتیک.
- سپس باید به موارد secondary hypertension توجه کرد مانند: موارد آپنه تنفسی، مشکلات آدرنال، و ... (در جلسه اول فشارخون موارد secondary درج شده اند)
- اگر تمام موارد بالا اثربخش نبود سپس به سراغ مدیریت دارویی فشار خون می رویم. داروهای آلفا بلاکر، آلفا ۲ آگونیست ها، آدرنرژیک نوروون بلاکرها، Direct Renin inhibitors، Arterial Vasodilators، داروهای هستند که اگر سه دسته داروی اصلی کنترل فشار خون قادر به کنترل فشار خون نبود، می توان از آنها استفاده کرد. در این بین داروهای Mineral Receptor Antagonist انتخاب ارجح هستند مانند اسپرونولاکتون. دوز اسپرونولاکتون ۲۵ تا ۲۰۰ میلی گرم در روز را میتوان تجویز کرد. دوز را افزایش می دهیم تا زمانی که به فشار خون هدف برسیم البته در هنگام تجویز و افزایش دوز این دارو مانیتورینگ پتاسیم خون باید در نظر گرفته شود (نباید بالاتر از ۵،۵ باشد) به خصوص اگر همزمان با ACEIs و ARBs مورد مصرف قرار بگیرد. همچنین کلیرانس کراتینین باید بالای ۳۰ باشد.

**:Complicated Hypertension**

اگر بیماری جزو پنج دسته بیماریانی باشد که در ادامه نام برده شده است به عنوان Complicated Hypertension طبقه بندی می شود. درمان فشار خون پیچیده با غیر پیچیده که تا اینجا بیان کردیم متفاوت است.

Diabetes Mellitus -3

Heart Failure-2

Ischemic Heart Disease -1

Chronic Kidney Disease -5

Stroke -4

Ischemic Heart Disease

بیمارانی که مبتلا به آنژین پایدار مزمن هستند حتما یک آنتی پلاکت مانند آسپرین، بتا بلاکر، ACEI یا ARBs، و نیترات ها به صورت آپشنال، باید برایشان در نظر گرفته شود. بنابراین این بیماران به عنوان درمان آنژین مزمنشان این چهار دسته دارو باید حتما دریافت کنند که دو دسته بتا بلاکرها و ACEI و ARBs اثرات کاهنده فشار خون را نیز دارند. اگر علی رغم دریافت این دو دسته دارو تا ماگزیمم دوز مصرفی باز هم فشار خون به حد هدف که ۱۳۰/۸۰ است نرسید، داروهایی که می توان به رژیم دارویی اضافه کرد شامل بلاک کننده های

کانال های کلسیمی دهیدروپیریدینی (آملودیپین) یا تیازیدها است. و باز اگر فشار خون بیمار کنترل نشد Mineral Receptor

کیس بالینی

Antagonist ها مانند اسپرونولاکتون به عنوان درمان ضد فشار خون به رژیم دارویی می تواند اضافه شود

بیمار خانم ۶۴ ساله ای است که برایش تشخیص فشار خون بالا گذاشته شده است، متوسط فشار خون بیمار ۱۵۵/۸۵ می باشد. در PMH سابقه دیس لیپیدمی و آنژین پایدار مزمن را ذکر کرده و سابقه خانوادگی بیمار از لحاظ بیماری های ایسکمیک قلبی منفی است. DH بیمار شامل آسپرین، آتورواستاتین ۱۰ میلی گرم در روز، متورال ۱۰۰ میلی گرم در روز، لیزینوپریل ۵ میلی گرم در روز، نیتروکانتین ۶،۴ میلی گرم سه بار در روز می باشد. علائم حیاتی بیمار به شرح زیر است:

BP=155/85 HR=65/min RR14/min

اقدام درمانی مناسب برای کنترل فشار خون بالای بیمار کدام است؟

اولین اقدام درمانی این است که داروهای مورد مصرف بیمار را به دوز ماگزیمم برسانیم. دوز متورال تا ۲۰۰ میلی گرم در روز امکان افزایش دارد اما در اینجا چون بیمار ضربان قلب ۶۵ دارد اگر دوز متورال را افزایش دهیم بیمار دچار برادی کاردی می شود که مطلوب درمان نیست. دوز لیزینوپریل تا ۲۰ امکان افزایش دارد. افزایش دوز لیزینوپریل نیاز به مانیتور دارد و اگر در آزمایش مقدار پتاسیم خون کمتر از ۵.۵ باشد و مشکل کلیوی وجود نداشته باشد، می توان دوز لیزینوپریل را افزایش داد تا فشار به هدف برسد. اگر علی رغم اضافه کردن دوز لیزینوپریل فشار خون بیمار به هدف نرسید آنگاه می توان به رژیم دارویی بیمار آملودیپین یا تیازید اضافه کرد و اگر باز هم به هدف نرسید می توان اسپرونولاکتون اضافه کرد.



Heart Failure

لیست داروهای بیماری که نارسایی قلبی دارند شامل ACEI یا ARBs، بتابلاکرها که در بین آنها متورال، کارودیلول و بیسوپرولول FDA Approved برای HF هستند. دیورتیکها که در این بیماران فوروزماید استفاده می شود. Mineral Receptor Antagonist (اسپیرونولاکتون)، و اگر علی رغم این داروها علائم برطرف نشد، دیگوکسین. اگر فرد HF دارای فشار خون نیز باشد، در ابتدا دوز دارویی ها که در لیست دارویی بالا در فشار خون نیز مصرف می شوند را به حداکثر می رسانیم (MRA, BBs, ACEI, ARBs). اگر علی رغم ماگزیمم دوز داروهای نام برده شده بازهم فشار خون فرد درمان نشد، از بلاک کننده کانال کلسیمی دهیدروپیریدینی (آملودیپین و فلودیپین) می توان استفاده کرد. اگر بیمار ادم ریوی برطرف نشده نیز دارد تیازیدها را می توان به رژیم دارویی او اضافه کرد.

کیس بالینی

بیمار آقای 70 ساله ای است که برایش تشخیص فشار خون بالا گذاشته شده است، متوسط فشار خون بیمار ۱۶۰/۹۵ می باشد، در PMH سابقه دیس لیپیدمی، سابقه آنژین پایدار مزمن و نارسایی قلبی را ذکر کرده و سابقه خانوادگی بیمار از لحاظ بیماریهای ایسکمیک قلبی منفی است. DH بیمار شامل آسپرین، آتورواستاتین 10 میلی گرم در روز، کارودیلول 6.25 میلی گرم در روز، لیزینوپریل 5 میلی گرم در روز، اسپرونولاکتون 25 میلی گرم در روز، نیتروکانتین 6.4 سه بار در روز میباشد، علائم حیاتی بیمار به شرح زیر است

BP=160/95 mmHg HR=60/min RR=14/min

اقدام درمانی مناسب برای بیمار کدامست؟

اولین قدم اضافه کردن دوز داروهای کاهنده فشار خونی است که بیمار در حال حاضر مصرف می کند البته در صورتی که مانیتورینگ دوز اجازه افزایش دوز را بدهد. کارودیلول را نمی توان افزایش داد زیرا ضربان قلب بیمار ۶۰ است و با اضافه کردن دوز کارودیلول می تواند دچار برادی کاردی شود. ماگزیمم دوز مصرفی اسپیریولاکتون برای نارسایی قلبی ۲۵ است و دوز این دارو را نیز نمی توان افزایش داد. لیزینوپریل را در صورتی که پتاسیم بیمار کمتر از ۵،۵ باشد و بیمار مشکل کلیوی نداشته باشد می توان دوزش را تا ۲۰ میلی گرم در روز افزایش داد. اگر علی رغم افزایش دوز لیزینوپریل بازهم فشار خون به حد هدف نرسید می توان آملودیپین را به لیست دارو ها اضافه کرد. در اینجا تیازید اضافه نمی کنیم زیرا بیمار ادم یا تنگی نفس شدید ندارد و فوروزماید نیز مصرف نمی کند

Chronic Kidney Disease

اولین قدم در این بیماران فوروزماید برای برطرف کردن ادم شدید است، اگر کافی نبود تیازیدها را نیز اضافه می کنیم که در کنترل فشار خون نیز موثر هستند. در بیماری که پروتئین اوری دارند ACEIs یا ARBs داروهای خط درمان اصلی هستند. بنابراین در افرادی که پروتئین اوری دارند این داروها در درمان فشار خون نیز می تواند مطرح باشد. اگر علی رغم این دو دسته بازهم فشار خون بیمار کنترل نشد





بلاک کننده کانال های کلسیمی غیر دهیدروپیریدینی مانند دیلتیازم اضافه می شود. اگر کنترل نشد از آنتاگونیست های گیرنده های مینرال کورتیکوئیدی استفاده می شود (اسپیرینولاکتون) و اگر بازهم کنترل نشد Direct Vasodilator ها که مهم ترینشان هیدرالازین است به درمان دارویی بیمار اضافه می شود (در این افراد به دلیل اینکه سیستم RAAS به شدت فعال است و دارای ادم بالایی هستند فشار خون مقاوم دارند) هیدرالازین و ماینوکسیدیل که می توانند انتخاب خوبی باشند. هیدرالازین دارای قرص های ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم است. Direct Vasodilators در ابتدا شروع اثر خیلی خوبی دارند اما بعد از مدتی مکانیسم های جبرانی بدن فعال شده و اثر را خنثی می کند. مکانیسم های جبرانی مانند تاکی کاردی رفلکسی، بالارفتن تون سمپاتیک، افزایش باز جذب آب و الکترولیت که ادم ایجاد کرده و فشار را بالا می برند. برای جبران این اثرات بتابلاکر به همراه یک دیورتیک تجویز می کنیم. یکی از عارضه های هیدرالازین سندرم شبه لوپوس است که از نشانه های آن درد عضلانی و مفاصل است. (یکی دیگر از داروهایی که سندرم عوارض شبه لوپوس ایجاد می کند پروکابین امید است.) اگر فردی با این نشانه ها مراجعه کرد باید در آزمایش ANA (Anti-nuclear antibody) چک شود و اگر مثبت بود باید مصرف دارو را قطع کند.

کیس بالینی

بیمار آقای 50 ساله ای است که برایش تشخیص فشار خون بالا گذاشته شده است، متوسط فشار خون بیمار 155/95 می باشد، در PMH سابقه دیس لیپیدمی، گلومرونفریت و نارسایی مزمن کلیه را ذکر کرده و سابقه خانوادگی بیماری از لحاظ بیماری های ایسکمیک قلبی منفی است. داروهای مصرفی بیمار در حال حاضر شامل کلسیم کربنات، روتکترول، اریتروپویتین، فوروزماید و لیزینوپریل می باشد. اقدام درمانی مناسب برای بیمار کدام است؟
اولین اقدام درمانی ما این است که دوز فوروزماید و لیزینوپریل را به ماگزیمم برسانیم. اگر فرد همچنان دارای فشار خون بود به ترتیبی که در بالا ذکر شد به داروهای فرد اضافه می کنیم

:Diabetes Mellitus

در این بیماران تیازیدها، ACEIs یا ARBs، CCBs خط اول درمان هستند. و اگر علی رغم این دارو ها باز هم فشار خون تحت کنترل نبود. MRAS را هم اضافه می کنیم. اگر بیمار پروتئین اوری داشت سعی می کنیم حتما ACEIs یا ARBs را برای او در نظر بگیریم. سپس اگر کنترل نشد تیازید و اگر کنترل نشد آملودیپین و در نهایت اسپیرینولاکتون را می توان به درمان دارویی فرد اضافه کرد تا فشار خون به هدف برسد. طریقه اضافه کردن همانند فشار خون های uncomplicated که می توانیم دوز داروی اولیه را افزایش دهیم و یا داروی دوم را به داروی اول که دوز پایین تر از ماگزیمم دارد اضافه کنیم و اینکه کدام مورد ارجح است یک تصمیم بالینی است که در قبل توضیح داده شده است.





کیس بالینی

بیمار آقای 51 ساله ای است که از 7 سال پیش مبتلا به دیابت تایپ 2 میباشد ، خوشبختانه کنترل قند بیمار مناسب بوده و عوارض دیابت در بیمار ظاهر نشده است ، متوسط فشار خون بیمار در حال حاضر ۱۵۰/۹۰ میباشد. داروهای مصرفی بیمار شامل مت فورمین و سیتاگلیپتین است. اقدام درمانی مناسب جهت کنترل فشار خون بیمار چیست؟

:Stroke

در درمان فشار خون بیمارانی که سکته مغزی داشته اند خط اول ACEIs یا ARBs است و اگر فشار خون کنترل نشد CCBs و MRAs

کیس بالینی

بیمار آقای 70ساله ای است که برایش تشخیص فشار خون بالا گذاشته شده است، متوسط فشار خون بیمار ۱۶۵/۱۰۰ میباشد، در PMH سابقه دیس لیپیدمی ، سابقه آنژین پایدار مزمن و سکته مغزی ایسکمیک را ذکر کرده و سابقه خانوادگی بیمار از لحاظ بیماریهای ایسکمیک قلبی منفی است. DH بیمار شامل آسپرین 80 میلی گرم در روز، آتورواستاتین 10 میلی گرم در روز، بیزوپرولول 2.5 میلی گرم در روز ، والزارتان 80 میلی گرم در روز و نیتروگانتین 6.4 سه بار در روز میباشد، علائم حیاتی بیمار به شرح زیر است

BP=160/95 mmHg HR=60/min RR=14/min

اقدام درمانی مناسب برای بیمار کدامست؟ این بیمار والزارتان دریافت می کند. اولین قدم افزایش دوز این دارو است را اضافه می کنیم و اگر کنترل نشد می شود اسپیرینولاکتون را به رژیم دارویی فرد اضافه کرد.

:Pregnancy

در موارد فشار خون و حاملگی از داروهای ACEIs و ARBs نباید استفاده کرد و اگر خانم حامله ای دچار فشار خون شد خط اول درمان متیل دوپا است و اگر نبود لابتلول را می توان تجویز کرد.

تهیه و تنظیم: سیدامیرحسین طاجانی

صفحه آرایی: سینا درستکار

