الجامعة السورية الخاصة
كلية الطب البشري
السنة الثالثة

الأدوية المضادة لارتفاع الضغط الشرياني (١)

Antihypertensive drugs

المحاضرة الرابعة

لمحة عامة عن ارتفاع الضغط الشرياني (١)

- تعريف ارتفاع الضغط الشرياني Arterial Hypertension:
  - SBP > 140 mm Hg
  - DBP > 90 mm Hg

- ينجم ارتفاع الضغط الشرياني عن زيادة المقوية الوعائية المحيطية الأمر الذي يؤدي إلى:
  - زيادة المقاومة بمستوى الشرينات arterioles
  - نقص قابلية التوسع capacitance في الجهاز الوريدي

- ارتفاع الضغط الشرياني كثير الانتشار وهو يصيب 15% من سكان USA ويكون أكثر شيوعا عند الكهول (> 50 %)

لمحة عامة عن ارتفاع الضغط الشرياني (٢)

- قد يكون ارتفاع الضغط الشرياني غير عرضي
- يمكن لارتفاع الضغط الشرياني المزمن أن يؤدي إلى حدوث:
  - حوادث وعائية دماغية Strokes
  - قصور قلب احتقاني Congestive HF
  - احتشاء العضلة القلبية Myocardial infarction
  - أذية كلوية Renal damage
  - تلف الأوعية الدموية
  - تسرع في حدوث التصلب العصيدي Atherosclerosis
- يمكن إنقاص معدلات المراضة morbidity والوفيات mortality عن طريق: - التشخيص المبكر
  - العلاج المناسب

لمحة عامة عن ارتفاع الضغط الشرياني (٣)

- بدئي (أساسي) Essential HT: 90-95 %

عوامل الخطورة: - وجود قصة عائلية

- العمر والجنس
- البدانة Obesity
- التوتر أو القلق
- ارتفاع شحوم الدم
- المتلازمة الاستقلابية MS
- المقاومة للأنسولين IR
- زيادة الملح في الغذاء
- زيادة تناول المشروبات الكحولية

- ثانوي Secondary HT: 5-10 %

تصنيف الضغط الشرياني

Blood Pressure Classification	SBP (mm Hg)	DBP (mm Hg)	Follow-up Recommendations
Normal	< 120	< 80	Check again in 2 years
Prehypertension	120-139	or 80-89	Check again in 1 year
Stage 1 hypertension	140-159	or 90-99	Confirm within 2 months
Stage 2 hypertension	> 160	or > 100	Evaluate within 1 week to 1 month

آليات تنظيم الضغط الشرياني

- يتم تنظيم الضغط الشرياني HT بشكل دقيق بحيث يتم تأمين التروية الدموية المناسبة للأنسجة بدون إحداث أذية في البطانة الوعائية
- يتعلق الضغط الشرياني بنتاج القلب والمقاومات الوعائية المحيطية

الضغط الشرياني BP = نتاج القلب CO x المقاومة الوعائية المحيطية PVR

- نتاج القلب = حجم الضخ الإنقباضي x تواتر القلب

CO = Stroke volume x heart rate

- المقاومة الوعائية المحيطية (PVR) هي مقاومة الدفق الدموي ضمن الشرينات
- يتم ضبط نتاج القلب والمقاومة الوعائية المحيطية بآليتين رئيسيتين:

- Baroreceptors التي يتحكم بها الجهاز العصبي الودي SNS
- Renin-angiotensin-aldosterone system

مستقبلات بارو والجهاز العصبي الودي

- تتوضع هذه المستقبلات في قوس الأبهر aortic arch والجيوب السباتية carotid sinuses
- مسؤولة عن التنظيم الآني والسريع للضغط الشرياني
- هبوط الضغط الشرياني يؤدي إلى تنبيه مستقبلات بارو وبالتالي تنبيه المراكز القلبية الوعائية في جذع الدماغ ← تنبيه الودي وتثبيط نظير الودي بمستوى القلب والأوعية ← تقبض وعائي vasoconstriction وزيادة نتاج القلب CO ← ارتفاع معاوض لضغط الدم

Renin-angiotensin-aldosterone system

- تتدخل الكلية في التنظيم طويل الأمد للضغط الشرياني عن طريق تعديل حجم الدم
- يؤدي هبوط الضغط الشرياني إلى زيادة تحرر renin نتيجة تنبيه BR الكلوية وبالتالي تفعيل جملة renin-angiotensin-aldosterone
- يتميز angiotensin II بأنه أقوى مقبض وعائي في الجسم حيث يقبض الشرينات والأوردة مؤدياً إلى زيادة الضغط الشرياني
- يؤثر angiotensin II بشكل أكبر على الشرينات الصادرة efferent في الكبيبات الكلوية الأمر الذي يؤدي إلى زيادة الرشح الكبي
- ينبه angiotensin II أيضاً إفراز aldosterone مؤدياً إلى:

  - زيادة احتباس الصوديوم والماء
  - زيادة حجم الدم

  ← زيادة إضافية في ضغط الدم

- يتم توسط تأثيرات angiotensin II بتنبيه angiotensin II Rs.

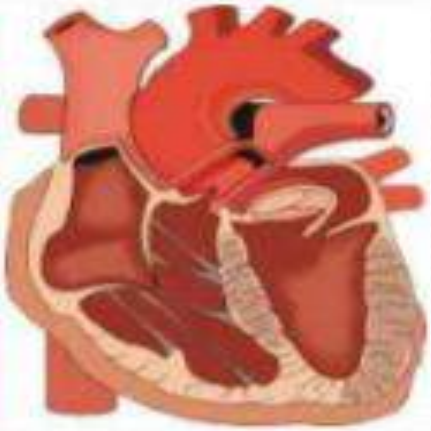
أسباب ارتفاع الضغط الشرياني

- **بدئي (أساسي):** Essential (primary) HT % 95 - 90
- **ثانوي secondary:** % 5
  - أمراض الكلية أو الأمراض الوعائية الكلوية
  - أمراض الغدد الصم: ـ أورام القواتم pheochromocytoma
    ـ متلازمة Cushing
    ـ متلازمة Conn ← متلازمة كون هنالك إنتاج مفرط لهرمون الألدوستيرون
    ـ ضخامة النهايات
    ـ فرط نشاط الدرق
  - تضيق الأبهر aortic stenosis
  - علاجي المنشأ: ـ الهرمونات / مانعات الحمل الفموية
    ـ NSAIDs

ارتفاع الضغط الأساسي EHT

- تفعيل الجهاز العصبي الودي SNS ← تقبض وعائي مديد
- تفعيل جملة renin-angiotensin-aldosterone ←
  ↑ المقاومة الوعائية طويلة الأمد ← ثخانة جدر الأوعية ←
  ↓ إنتاج الـ nitric oxide (موسع وعائي vasodilator)
  و ↑ endothelin (↑ المقوية الوعائية vascular tone)
- فرط أنسولين الدم والمقاومة للأنسولين IR ← سوء وظيفة الأندوتيليوم
  (↑ الجذور الحرة للأوكسجين) ← تلف الأندوتليوم و ↓ NO
  و ↑ الجواب الودي ← ↑ التقبض constriction والمقوية الوعائية
  vascular tone

ارتفاع الضغط الشريانى : القاتل الصامت



احتشاء القلب

Myocardial infarction

السكتة الدماغية

stroke

قصور الكلية

Kidney failure

ارتفاع الضغط الشرياني – غير عرضي

تلف الأعضاء النهائية مسؤول عن الامراضية والوفيات

الضغط الشرياني الدموي = المقاومة المحيطية X نتاج القلب

CO x PVR = BP

نتاج القلب CO = حجم الضربة SV X تواتر القلب HR

إذن يمكن إنقاص الضغط الشرياني

(a) توسيع الأوعية Vasodilation

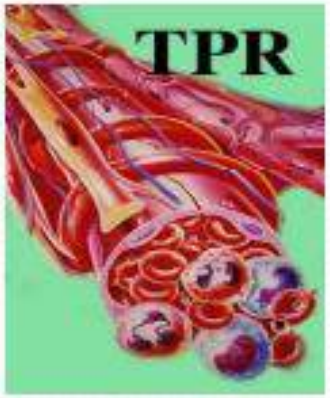
(b) إنقاص تواتر القلب Heart rate

(c) إنقاص حجم الدم Blood volume

محددات الضغط الشرياني

متوسط الضغط الشرياني =

X



حجم الدم

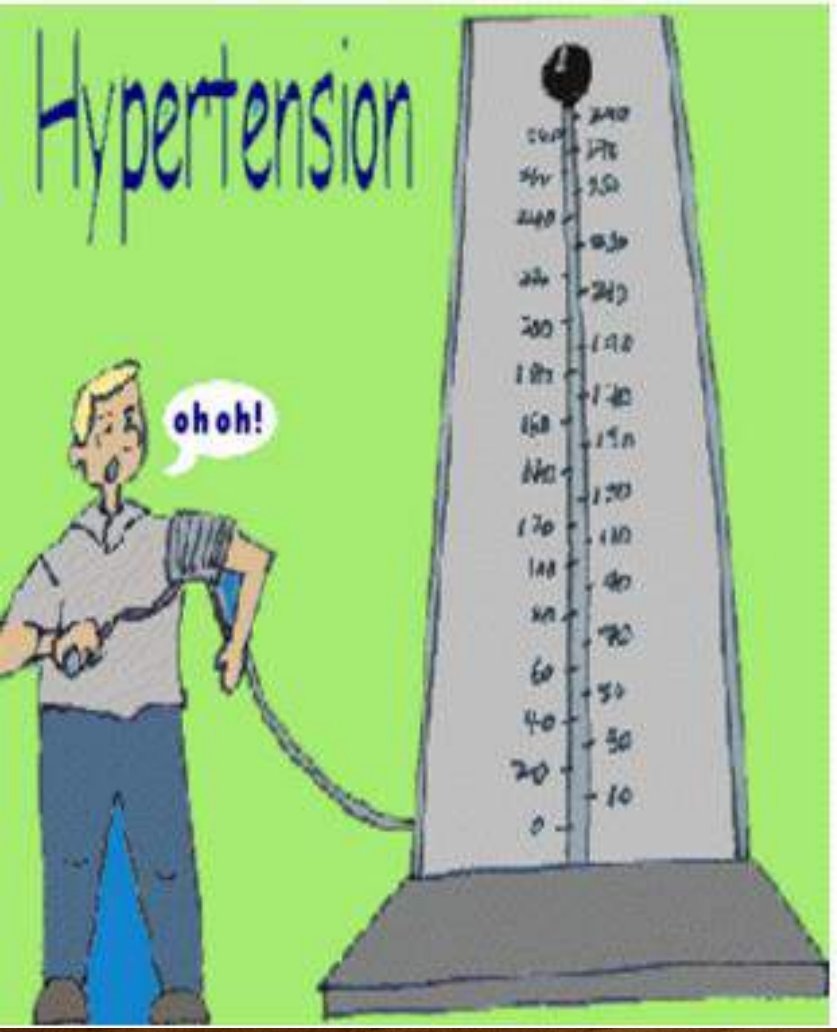
قطر الشرين

تواتر القلب حجم الضربة

القلوصية ضغط الامتلاء

مقوية الأوردة حجم الدم

نماذج وأسباب ارتفاع الضغط الشرياني



1- ارتفاع الضغط المرتبط باللباس الأبيض White coat HT

2- ارتفاع الضغط الثانوي secondary HT الناتج عن مرض عضوي

- تضيق الشريان الكلوي
- ورم القواتم
- أورام الكظر
- تضيق الأبهر

3- ارتفاع الضغط الأساسي EHT مجهول السبب

الاستراتيجية العامة لمعالجة ارتفاع الضغط الشرياني (١)

- التشخيص بعد ٣-٦ قياسات منفصلة
- تحديد نوعية ارتفاع الضغط (بدئي / ثانوي)
- معالجة أسباب ارتفاع الضغط الثانوي
- البدء بتبديل العادات المعيشية في ارتفاع الضغط البدئي EHT
  - وقف التدخين smoking
  - تخفيض الوزن
  - الحمية
  - إنقاص الشدة
  - منع شرب الكحول
- المعالجة الدوائية

الاستراتيجية العامة لمعالجة ارتفاع الضغط الشرياني (٢)

- إن الهدف من معالجة HT هو إنقاص معدلات المراضة morbidity والوفيات mortality القلبية الوعائية
- أي تخفيض في الضغط الشرياني المرتفع ـ مهما كان بسيطاً ـ ينقص خطر حدوث الأمراض القلبية الوعائية CVD
- إن التصنيف الجديد الذي يتحدث عن حالة ما قبل ارتفاع الضغط الشرياني يظهر أهمية خفض الضغط الشرياني عند عامة الناس عن طريق التثقيف وتبديل العادات الغذائية ونمط الحياة
- يتم ضبط الحالات الخفيفة من HT عادة باستعمال دواء واحد لكن معظم المرضى يحتاجون إلى أكثر من دواء

تبديل نمط الحياة life style

Modification	Approximate SBP reduction (range)
إنقاص الوزن	5–20 mm/10 kg wt loss
الالتزام بنظام غذائي	8–14 mmHg
النشاط الفيزيائي	4–9 mmHg
حمية ناقصة الصوديوم	2–8 mmHg
منع شرب الكحول	2–4 mmHg

Diuretics

Angio II Inhibitors

Bêta - blockers

7 عائلات

ACE Inhibitors

Central

CCBs

Alpha-blockers

المعالجة الدوائية (١)

- تصنيف الأدوية الخافضة للضغط الشرياني المرتفع:

- المدرات diuretics
- حاصرات β الأدرنرجية β-blockers
- الأدوية المضادة للـ angiotensin II
- حاصرات قنوات الكالسيوم CCBs
- حاصرات المستقبلات الأدرنرجية المحيطية α1 blockers
- حالات الودي المركزية α2-agonists
- موسعات الأوعية Vasodilators

المعالجة الدوائية (٢)

- من المهم اختيار الأدوية بشكل دقيق بحيث يتم التقليل من التأثيرات غير المرغوبة وإنقاص عدد مرات تناول الدواء
- يوصى حاليا بالبدء بمدر ثيازيدي (ما لم يكن هناك أسباب وجيهة للبدء بدواء آخر)
- يمكن إضافة دواء ثان حسب الضرورة:

  - β- blocker عادة إذا كان الدواء الأول مدراً ثيازيدياً
  - مدر بولي إذا كان الدواء الأول من حاصرات β

- يمكن إضافة موسع وعائي كخطوة ثالثة إذا لم تكن الاستجابة كافية
- يمكن بدء المعالجة أيضاً باستعمال:

  - مضادات Angiotensin II (ACE inhibitors, ARBs)
  - حاصرات الكلسيوم CCBs

ملاحظات هامة حول المعالجة الدوائية

- تتأثر الاستجابة الدوائية بالعديد من العوامل كالعرق والعمر أو وجود أمراض أخرى مرافقة
- يستجيب المرضى من العرق الأسود بشكل جيد للمدرات وحاصرات الكلسيوم CCBs بينما تكون حاصرات β ومثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors أقل فعالية
- تكون المدرات ومثبطات أنزيم التحويل و وحاصرات الكلسيوم مفضلة عند المسنين أما حاصرات β وحاصرات α فهي أقل تحملاً
- من أهم أسباب فشل المعالجة عدم التزام المريض بالعلاج
- وجود تأثيرات جانبية مزعجة (β- blockers مثلاً) قد يدفع المريض إلى الامتناع عن تناول الأدوية

اختيار العلاج وفقاً :

- الحالة السريرية الخاصة
- الفعالية الدوائية
- التحمل
- الأمراض المرافقة
- ثمن العلاج
- طبيعة المراقبة

(1) Diuretics المدرات

1. **Thiazides:** المدرات التيازيدية
   Hydrochlorothiazide (Esidrex*); Chlorthalidone (Hygroton*)

2. **Loop diuretics** مدرات العروة: تستعمل في قصور الوظيفة الكلوية
   Furosemide (Lasilix*); Bumetanide (Burinex*); Ethacrynic acid (Edecrin*), Piretanide (Burelix*)

3. **K+ Sparing diuretics** المدرات الحافظة للبوتاسيوم:
   مدرات بطيئة تستعمل عادةً بالمشاركة
   Amiloride (Modamide*); Spironolactone (Aldactone*); Triamterene (Dyrenium*)

4. **Combinations:** HCTH + Triamterene (Prestole*, Dyazide*)
   Furosemide + Spironolactone (Aldalix*)
   Furosemide + Amiloride (Logirene*)
   HCTH + Amiloride (Moduretic*)

(2) Diuretics المدرات

١ موقع التأثير

النفرون الكلوي

٢ آلية التأثير

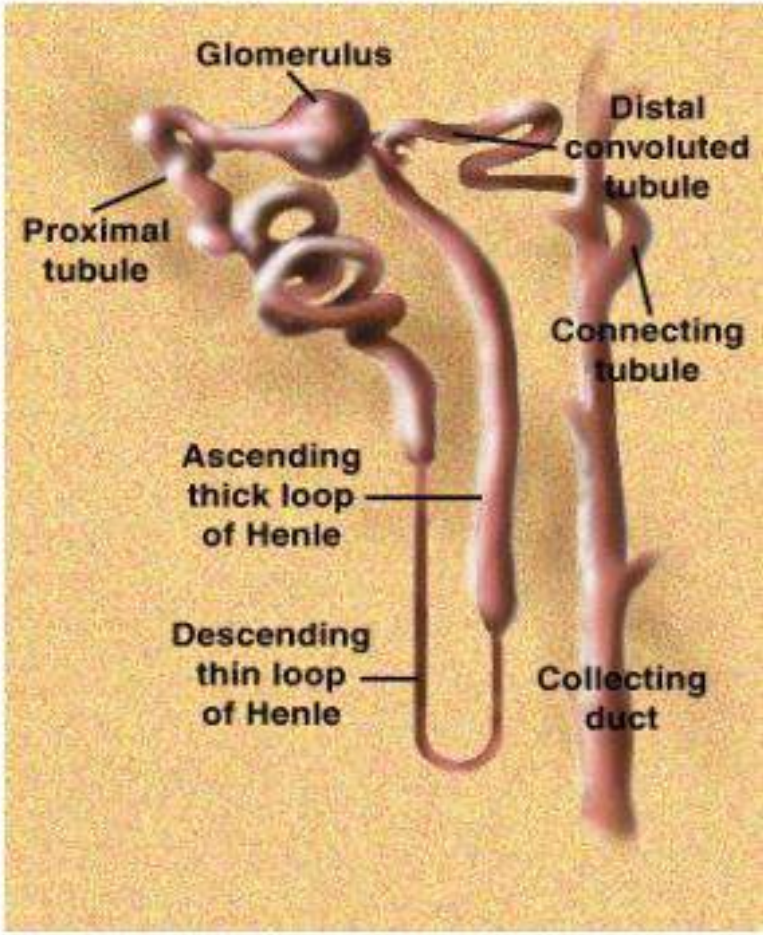
↑ Urinary Na+ excretion
Urinary water excretion

↓ Extracellular Fluid
and/or Plasma Volume

٣ التأثير على الجملة القلبية الوعائية

↓ Acute decrease in CO

↓ Chronic decrease in TPR, normal CO
Mechanism(s) unknown



المدرات (3) Diuretics

- تستعمل كخط أول في المعالجة ما لم يكن هناك سبب وجيه للبدء بدواء آخر
- تستعمل في ارتفاع الضغط الشرياني الناتج عن انحباس الصوديوم والماء
- يمكن أن تستخدم لوحدها
- يفضل استعمالها عند المسنين والأمريكيين الأفارقة
- يجب أن تتضمن في أي معالجة متعددة الأدوية
- إن جرعة خفيفة من المدرات تتميز بأنها آمنة، رخيصة الثمن وفعالة في الوقاية من الحوادث الوعائية الدماغية واحتشاء العضلة القلبية وقصور القلب الاحتقاني
- بينت الدراسات الحديثة أن المدرات أكثر فعالية من حاصرات β في معالجة HT عند المسنين

(4) Diuretics المدرات

- تجنب زيادة الملح في الطعام
- يجب عيار البوتاسيوم في البلاسما بشكل دوري
- زيادة الطعام الغني بالبوتاسيوم
- المرضى السكريين ؟
- التحسس للضوء
- تبديل الوضعية ببطء
- تؤخذ مع الطعام

المدرات التيازيدية Thiazide diuretics

- **المدرات التيازيدية** هي أكثر المدرات استخداماً في معالجة HT
- تتميز المدرات التيازيدية Thiazides بأنها:

  ـ مدرات قوية

  ـ غير فعالة في إحداث إدرار آني

  ـ تستعمل في العلاج طويل الأمد
- **آلية التأثير:** تزيد إطراح الماء والصوديوم الأمر الذي يؤدي إلى نقص السوائل خارج الخلوية وبالتالي إنقاص نتاج القلب والجريان الدموي الكلوي
- في المعالجة طويلة الأمد يقترب حجم البلاسما من الطبيعي بينما تنقص المقاومة الوعائية المحيطية
- تستعمل المدرات الحافظة للبوتاسيوم غالبا بالمشاركة مع Thiazides

الاستعمالات السريرية للمدرات التيازيدية

- تنقص thiazides الضغط الشرياني في وضعيتي الوقوف والاضطجاع
- يحدث هبوط الضغط الانتصابي في حالات نادرة (خاصة عند المسنين)
- تعاكس thiazides احتباس الماء والصوديوم المشاهد لدى استعمال بعض خافضات الضغط مثل Hydralazine لذلك تعتبر thiazides مفيدة في العديد من المشاركات مع الأدوية الأخرى الخافضة للضغط (حاصرات β، مثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors ، معاكسات الأنجيوتنسين ARBs، المدرات الحافظة للبوتاسيوم)
- تكون thiazides مفيدة بشكل خاص عند المرضى المسنين والسود
- المدرات التيازيدية غير فعالة في حال قصور الوظيفة الكلوية (تصفية الكرياتينين < 50 مل/د) ويستطب في هذه الحالة استعمال مدرات العروة Loop diuretics

الحرائك الدوائية والتأثيرات الجانبية للتيازيدات

- تكون المدرات التيازيدية thiazides فعالة عن طريق الفم وتختلف معدلات الامتصاص والإطراح من مركب إلى آخر
- قد تتنافس الـ thiazides مع حمض البول uric acid على الإطراح
- التأثيرات غير المرغوبة: نقص بوتاسيوم الدم، نقص صوديوم الدم، زيادة حمض البول، زيادة سكر الدم، زيادة شحوم الدم
- يجب مراقبة بوتاسيوم الدم بشكل دقيق عند المرضى المهيئين للإصابة باضطرابات النظم (ضخامة البطين الأيسر، قصور قلب مزمن، الداء القلبي الإقفاري) والمرضى المعالجين بالتيازيدات والـ Digoxin

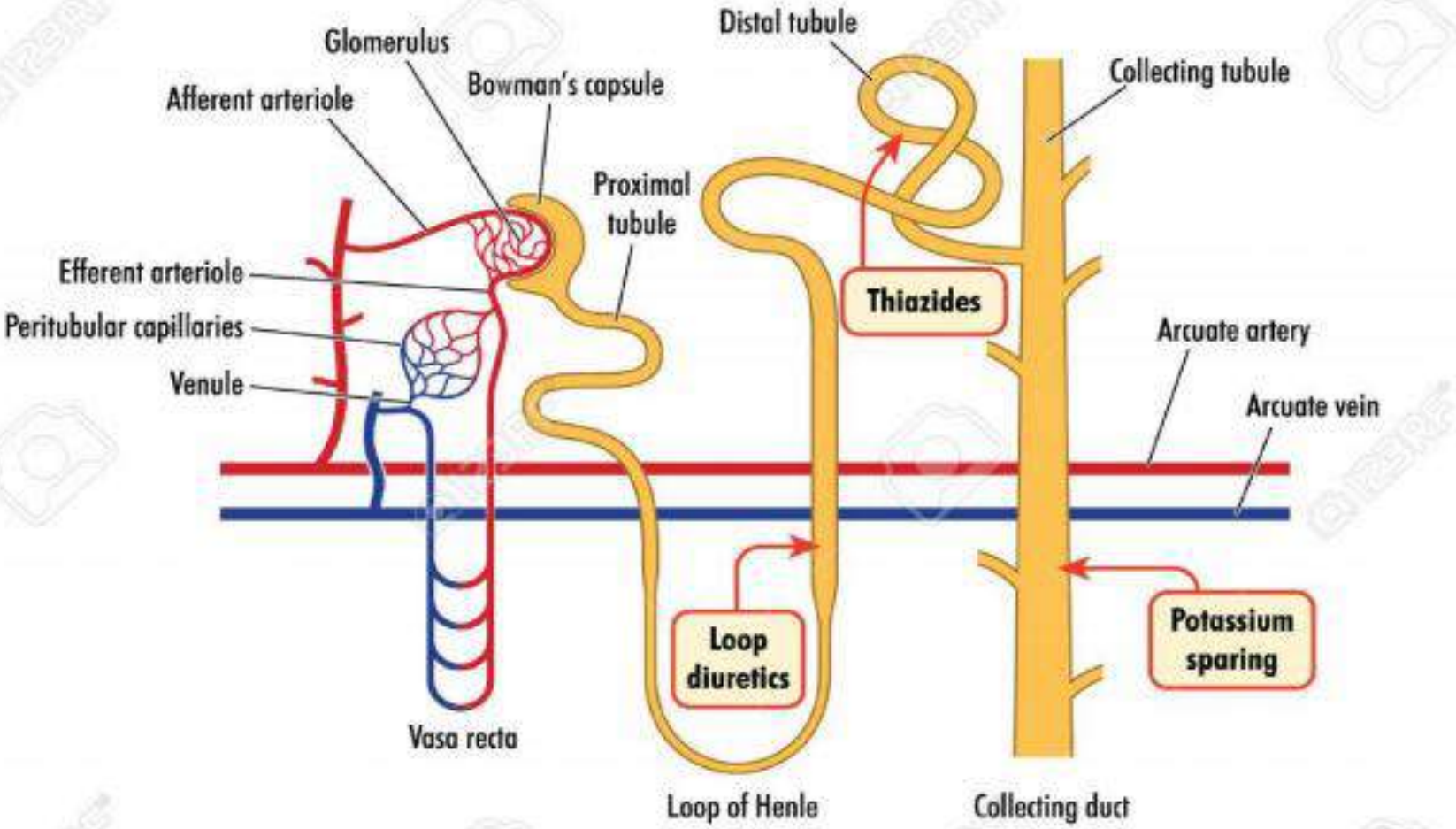
مدرات العروة Loop diuretics

- تتميز مدرات العروة loop diuretics بأنها سريعة التأثير حتى في حال نقص الوظيفة الكلوية أو عند المرضى الذين لا يستجيبون بشكل جيد للتيازيدات أو المدرات الأخرى
- تنقص مدرات العروة المقاومة الوعائية الكلوية وتزيد الجريان الدموي الكلوي
- بخلاف الـ thiazides، تزيد مدرات العروة محتوى البول من الكالسيوم

المدرات الحافظة للبوتاسيوم Potassium-sparing diuretics

- تنقص هذه الأدوية ضياع البوتاسيوم في البول ونذكر منها:
  - Amiloride
  - Triamterene
  - Spironolactone
  - Eplerenone
- يتميز الـ Spironolactone بفائدة إضافية حيث ينقص إعادة تشكيل القلب cardiac remodeling الذي يحدث في سياق قصور القلب

مواقع تأثير المدرات البولية



حاصرات المستقبلات الأدرنرجية β (١)

- تقوم هذه الأدوية بحصر المستقبلات الأدرنرجية β بشكل تنافسي، وهي تقسم إلى مجموعتين:

ـ حاصرات β غير الانتقائية nonselective: تؤثر على مستقبلات β1 و β2

ـ حاصرات β1 الانتقائية cardioselective: تؤثر على مستقبلات β1

- تختلف هذه الأدوية بـ : ـ الفعالية الداخلية المقلدة للودي

ـ التأثيرات العصبية

ـ الحرائك الدوائية

- تخفض هذه الأدوية الضغط الشرياني، وينصح باستخدامها كخط أول عند وجود أمراض مرافقة مثل قصور القلب المزمن
- تتميز بأنها فعالة لكن يوجد العديد من مضادات الاستطباب

حاصرات المستقبلات الأدرنرجية β (٢)

- **مواقع التأثير:** القلب، الكلية
- **آلية التأثير:** تحصر تنافسياً مستقبلات β الأدرنرجية

تنقص: ـ تواتر القلب HR

ـ القوة التقلصية القلبية contractility

ـ نتاج القلب CO

ـ حاجة القلب من الـ O_2

ـ تحرر الرينين renin من الكلية

ـ تنبيه الجهاز العصبي الودي SNS

- تستعمل حاصرات β1 الانتقائية (metoprolol, atenolol, ..) بشكل واسع، وهي تستعمل بحذر عند مرضى الربو
- يجب استعمال حاصرات β بحذر عند مرضى قصور القلب الحاد أو الأمراض الوعائية المحيطية

أهم حاصرات β

- حاصرات β1 الانتقائية:
  - Atenolol (Tenormine*)
  - Metoprolol (Lopressor*)
  - Acebutolol (Sectral*)
  - Esmolol (Brevibloc*)
- حاصرات β غير الانتقائية:
  - Propranolol (Inderal*)
  - Pindolol (Visken*)
  - Nadolol (Corgard*)
- حاصرات α و β:
  - Carvedilol (Coreg*)

الاستعمالات السريرية لحاصرات β

- تكون حاصرات β أكثر فعالية في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني HTعند المرضى البيض والشباب بالمقارنة مع المرضى السود والمسنين
- إن الحالات المرضية التي تحد من استعمال حاصرات β (قصور القلب الاحتقاني المزمن، الربو، التناذر الرئوي الانسدادي المزمن COPD، مرض وعائي محيطي انسدادي شديد) تكون أكثر شيوعاً عند المسنين ومرضى السكري
- تكون حاصرات β مفيدة في معالجة الحالات المرضية المرافقة لارتفاع الضغط الشرياني مثل:

ـ اضطرابات النظم التسرعية فوق البطينية

ـ قصور قلب مزمن

ـ احتشاء عضلة قلبية سابق

ـ خناق صدر Angina pectoris

ـ الصداع النصفي Migraine

حاصرات β الأدرنرجية (٣)

ـ التأثيرات على الجملة القا وعائية:

a. Cardiac-- ⇓ HR, ⇒ ⇓ CO

b. Renal-- ⇓ Renin ⇒ ⇓ Angiotensin II ⇒ ⇓ TPR

ـ التأثيرات غير المرغوبة:

عجز جنسي، بطء قلب، تعب، عدم تحمل الجهد، هبوط ضغط، نقص HDLc

الوقف المفاجئ قد يؤدي إلى حدوث خناق صدر، احتشاء قلب أو حتى موت مفاجئ

ـ مضادات الاستطباب:

الربو القصبي، الداء الرئوي الانسدادي المزمن COPD، الداء السكري، بطء قلب، فرط الحساسية

حاصرات α و β الأدرنرجية

موقع التأثير	حاصرات α Prazosin	حاصرات β Atenolol
العضلة القلبية	↑ التواتر (تأثير معتدل)	↓ التواتر
النقل القلبي	-	↓
الأوعية الدموية	توسع وعائي	تقبض وعائي
العضلة الملساء القصبية	ارتخاء معتدل	تقلص
مثلث المثانة Trigone والمصرة	تنبيه	تثبيط