



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة المنارة
كلية الصيدلة

كيفية اختيار العلاج الأمثل لارتفاع الضغط الشرياني

Arterial antihypertension and choosing the
best treatment

مشروع تخرج أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلانية

إعداد

محمد علي مخلوف

إشراف

الدكتورة ربا سلمان

2021-2022

الإهداء

إلى مَنْ أفرح بحسن ذكره و صفاته .. مَنْ أفنى حياته لسعادتنا و مستقبلنا ..

إلى مَنْ تعب لأرتاح إلى مَنْ أحبه أكثر من نفسي .. إلى مَنْ كان رضاه عني سبب نجاحي ..

مَنْ يُقدم عطاء و حب غير محدود أو مشروط .. إلى قدوتي و مثلي الأعلى و سندي الثابت ..

أبي

إلى مَنْ تعجز الكلمات عن وصفها .. مَنْ أمنت بي دوماً و الحنونة التي تُضيء أيامي ..

إلى حبيبتي و أغلى ما أملك في هذه الحياة .. إلى من كان دعاءها لي سبب من أسباب نجاحي ..

إلى النعمة التي بوجودها امتلأ قلبي سعادةً .. إلى مَنْ تحملت معي كل التعب و عبء الطريق ..

أمي

إلى مَنْ جعلوا حياتي أجمل بوجودهم فيها و بحبهم لي ..

إلى مَنْ كانوا بجانبني بكل خطوة و فرحوا معي و حزنوا لي ..

إلى مَنْ هم أحد أسباب سعادتي ..

زينب, هيا, زيد, إيهاب

إلى ملاكي الصغير و الطفل الأقرب لقلبي .. الذي بضحكته و رؤيته يغمرنني فرحاً ..

علوشة

إلى عائلتي الثانية .. إلى مَنْ ضاقت السطور من ذكرهم فوسعهم قلبي ..

إلى مَنْ لم يبخلوا عليّ بحبهم و احتوائهم لي ..

خالتي علي, خالتي عفراء, قسورة, جنان, حيدرة

إلى الفتاة الأعلى و الأقرب لقلبي .. إلى مَنْ كانت و ما زالت بجانبى بكل خطوة أخطيها ..

إلى مَنْ هونت عليّ مسيرتي رغم كل الظروف و كانت الملجأ دوماً ..

إلى مَنْ كانت الأساس في وصولي إلى هذه المرحلة ..

يارا

إلى المشجع الدائم الذي دفعني للاستمرار عند كل عثرة .. إلى مَنْ كان أخاً و رفيقاً لي ..

حسن جديد

إلى شريكي و رفيق دربي بلوه و مرّه .. إلى مَنْ كانت مشاكلتي تهمه كما تهمني ..

علي مخلوف

إلى شركاء الذكريات و الأيام الجميلة .. مَنْ سنبقى أخوة مهما أبعدتنا الأيام .. أصدقاء العمر ..

قسورة سلهب, جعفر ابراهيم, جعفر سلامي, محمد خيربك

إلى رفاق الخطوة الأولى و الخطوة ما قبل الأخيرة ..

إلى مَنْ كانوا في السنوات العجاف سحاباً ممطراً ..

روبير, علي مظلوم, علي يوسف, بشار, علي خدام, ماهر

إلى مَنْ قضيت معهم أجمل الأيام و الذكريات .. أصحاب القلوب الجميلة ..

ميساء, هيا, حلا, نور, زينب, عرين, جنى, لينا

في خطواتي الأخيرة لا بد من وقفة أعود بها إلى أعوام قضيتها في رحاب جامعتي بظل أساتذتي الكرام الذين حملوا أقدس رسالة و نقلوها لنا .. و أخص بالذكر

د.صفاء دلا و د. كنده درويش

كل الشكر و الامتنان و التقدير لجهودها الكبيرة .. سخية الدعم و العطاء .. مَنْ مهدت لي طريق العلم و المعرفة .. إلى مَنْ رعتني بحسن توجيهها و إرشادها ..

د. ربا سلمان

الفهرس

1	الضغظ الدموى	5
2	ارتفاح ضغظ الدم	5
3	الوبائىة	6
3.1	خىارات العلاح	6
4	تصنيف الأءوىة الخافضة للضغظ الدموى	7
5	أولاً - المءرات Diuretics	8
5.1	التىازىءاء والمركبات المرطبءة	9
5.2	مءرات أءرى خافضة لضغظ الدم	15
5.3	المءرات الحافظة للبوئاسىوم	15
5.4	التءاءلاء الءوائىة المرطبءة بالمءرات	15
6	العوامل الحالة للفعالىة الءوىة Sympatholytic Agents	16
6.1	حاصراء ببئا β-Blockers	16
6.2	حاصراء ألفا 1 α1 Blockers	18
6.3	الأءوىة الحالة للفعالىة الءوىة المؤءرة مركزياً	19
7	حاصراء قئواء الكالسىوم	22
8	مببءاء نظام الرىبىن-أنجىوئبسىن	23
8.1	مببءاء الأنزىم المءول للأنجىوئبسىن	23
8.2	حاصراء مسئقبلاء AT1	24
8.3	مببءاء الرىبىن المباشرة	25
9	الموسعاء الوعاءىة	26
9.1	الهىءرالازىن	26
9.2	مفعلاء قئواء K_{ATP}	27
10	العلاح عىر الءوائى لارتفاح ضغظ الدم	29
11	اخئبار الأءوىة الخافضة لضغظ الدم عئء المرضى	30
12	العلاح الخافض لضغظ الدم الحاء	33

<u>34</u>	<u>13</u> ارتفاع ضغط الدم المعند
<u>41</u>	<u>15</u> قائمة المراجع

جدول المصطلحات

ACE	Angiotensin-converting enzyme	الأنزيم المحول للأنجيوتنسين
ACEI	Angiotensin-converting enzyme inhibitor	مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين
Aldo	Aldosterone	الألدوستيرون
AngII	Angiotensin II	الأنجيوتنسين 2
ANP	Atrial natriuretic peptide	الببتيد الأذيني الطارح للصوديوم
ARB	Angiotensin receptor blocker	حاصر مستقبل الأنجيوتنسين
AT1	type 1 receptor for angiotensin II	مستقبل نمط 1 للأنجيوتنسين 2
ATPase	Adenosine triphosphatase	أدينوزين ثلاثي الفوسفات
AV	Atrioventricular	أذيني بطيني
B β	β blocker	حاصر بيتا
β blocker	β adrenergic receptor antagonist	حاصر المستقبل الأدرينرجي β
BNP	Brain natriuretic peptide	الببتيد الدماغي المدر للصوديوم
BP	Blood pressure	ضغط الدم
CAD	Coronary artery disease	مرض الشريان التاجي
CCB	Ca ²⁺ channel blocker	حاصر قنوات الكالسيوم Ca ²⁺
CNS	Central nervous system	الجهاز العصبي المركزي
COX-2	Cyclooxygenase 2	سيكلو أوكسيجيناز
DOPA	3,4-dihydroxyphenylalanine	3-4 ثنائي هيدروكسي فينيل ألانين
DRI	Direct renin inhibitor	مثبط مباشر للرينين
ENaC	Epithelial Na ⁺ channel	قناة الصوديوم الظهارية
ESC	European Society of Cardiology	الجمعية الأوروبية لأمراض القلب
GI	Gastrointestinal	الجهاز الهضمي (معدى معوي)
GFR	Glomerular filtration rate	معدل الترشيح الكبيبي
HDL	High-density lipoprotein	البروتين الشحمي عالي الكثافة
HF	Heart failure	فشل القلب
HTN	Hypertension	ارتفاع ضغط الدم
ISA	Intrinsic sympathomimetic activity	الفعالية المحاكية الودية المتأصلة
ISDN	Isosorbide dinitrate	إيزوسوربيد ثنائي النترات
JNC8	Eighth Joint National	اللجنة الوطنية المشتركة الثامنة

	Committee	
MI	Myocardial infarction	احتشاء عضلة القلب
MRA	Mineralocorticoid receptor antagonist	حاصر مستقبل الكورتيكويد المعدني
NCC	NaCl cotransporter	الناقل المشترك للصوديوم/الكلور
NE	Norepinephrine	نورإبينفرين
NO	Nitric oxide	أوكسيد النتريك
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drug	مضاد التهاب لا ستيرويدي
RAAS	Renin-angiotensin-aldosterone system	جملة رينين أنجيوتنسين-ألدوستيرون
RAS	Renin-angiotensin system	جملة رينين-أنجيوتنسين
SA	Sinoatrial	جيبى أذيني
SNS	Sympathetic nervous system	الجهاز العصبي الودي
VMAT2	Vesicular catecholamine transporter 2	نواقل الكاتيكول أمينات الحويصلية 2

الضغط الدموي

الضغط الشرياني هو حصيلة النتاج القلبي والمقاومة الوعائية المحيطية. تقوم الأدوية بتخفيض ضغط الدم عن طريق تأثيرها على المقاومة المحيطية، أو النتاج القلبي أو كليهما. قد تقلل الأدوية من النتاج القلبي عن طريق تثبيط تقلص العضلة القلبية أو عن طريق تخفيض ضغط الإمتلاء البطيني. يمكن تحقيق تخفيض ضغط الإمتلاء البطيني عن طريق التأثير على التوتر الوريدي أو على حجم الدم عبر التأثيرات الكلوية. يمكن للأدوية أن تقلل من المقاومة المحيطية عن طريق التأثير على العضلات الملساء لتسبب ارتخاء أوعية المقاومة أو عن طريق التدخل في فعالية النظام التي تنتج انقباض أوعية المقاومة (على سبيل المثال الجهاز العصبي الودي، RAS (sympathetic nervous system)). عند المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الانقباضي المعزول تساهم حركية تدفق الدم المعقدة في جملة الشرايين غير المرنة في زيادة ضغط الدم، قد تتوسط تأثيرات الدواء ليس فقط عن طريق التغيير في المقاومة المحيطية ولكن أيضاً عن طريق التأثير على مرونة الشريان الأبهر.

ارتفاع ضغط الدم

يتم تعريف ارتفاع ضغط الدم على أنه زيادة مطولة في ضغط الدم لـ 90/140 مم زئبقي أو أعلى، وهو معيار يميز مجموعة من المرضى الذين يكون خطر إصابتهم بالأمراض القلبية الوعائية المرتبطة بارتفاع ضغط الدم مرتفعاً بدرجة كافية لاستحقاق الرعاية الطبية. خطر الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية المميتة وغير المميتة لدى البالغين بحدوده الدنيا مع ضغط دم انقباضي يقل عن 120 مم زئبقي وضغط دم انبساطي أقل من 80 مم زئبقي، تزداد هذه المخاطر تدريجياً مع ارتفاع ضغط الدم الانقباضي والانبساطي. على الرغم من أن العديد من التجارب السريرية صنفت شدة ارتفاع ضغط الدم بالضغط الانبساطي، إلا أن الارتفاعات التدريجية للضغط الانقباضي تنبئ بالمثل عن الأحداث القلبية الوعائية الضارة؛ تكون المخاطر عند كل مستوى من مستويات الضغط الانبساطي أكبر مع ارتفاع مستويات ضغط الدم الانقباضي. في الواقع عند المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 50 عاماً، تنبأ ضغط الدم الانقباضي بالنتائج السلبية بشكل أفضل من الضغوط الانبساطية. قد يضيف ضغط النبض الذي يعرف بأنه الفرق بين الضغط الانقباضي والضغط الانبساطي، قيمة تنبؤية إضافية. قد يكون هذا على الأقل جزئياً بسبب ضغط نبضي أعلى من الطبيعي يشير إلى إعادة امتلاء عكسية للأوعية الدموية، تمثل انخفاضاً متسارعاً في مطاوعة الأوعية الدموية مرتبط عادة بالشيخوخة والتصلب العصيدي. يقتصر ارتفاع ضغط الدم الانقباضي المعزول (الذي يعرف أحياناً باسم ضغط الدم الانقباضي الذي يزيد عن 140-160 مم زئبقي مع ضغط الدم انبساطي أقل من 90 مم زئبقي) إلى حد كبير على الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 60 عاماً.

ينبئ وجود تغيرات مرضية في بعض الأعضاء المستهدفة بإنذار أسوأ مقارنة بنفس المستوى من ضغط الدم لدى المريض الذي يفتقر إلى هذه الموجودات. على سبيل المثال تشير نزيف شبكية العين، ووذمة الحليمة في العين إلى إنذار أسوأ على المدى القصير لمستوى معين من ضغط الدم. يرتبط تضخم البطين الأيسر المحدد بواسطة مخطط القلب الكهربائي، أو بشكل أكثر حساسية عن طريق تخطيط صدى القلب أو تصوير الرنين المغناطيسي القلبي بنتيجة طويلة الأمد أسوأ بشكل كبير تتضمن خطر أعلى للسكتة القلبية المفاجئة.

الغرض من علاج ارتفاع ضغط الدم هو تقليل المخاطر القلبية الوعائية، وبالتالي قد تكون هناك حاجة لتعديلات في النظام الغذائي من أجل علاج عوامل الخطر الإضافية هذه. يقلل العلاج الدوائي الفعال لارتفاع ضغط الدم من معدلات الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية والوفيات الناجمة عنها، مما يقلل من خطر السكتات الدماغية، فشل القلب، وCAD. في حين يكون تقليل خطر الإصابة باحتشاء العضلة القلبية MI أقل أهمية.

الوبائية

ارتفاع ضغط الدم هو المرض القلبي الوعائي الأكثر شيوعاً. يسبب ارتفاع الضغط الشرياني تضخم البطين الأيسر وتغيرات مرضية في الجعلة الوعائية. نتيجة لذلك يعد ارتفاع ضغط الدم السبب الرئيس للسكتة الدماغية، عامل خطر أساسي للأمراض التاجية والمضاعفات المصاحبة لها، احتشاء عضلة القلب والموت القلبي المفاجئ، ويساهم ارتفاع ضغط الدم في قصور القلب، والقصور الكلوي، وأم الدم المسلخة للأبهر. تزداد الإصابة بارتفاع ضغط الدم مع تقدم العمر، فعلى سبيل المثال يعاني حوالي 50% من الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين 60 و69 عاماً من ارتفاع ضغط الدم، ويزيد الانتشار أكثر فوق 70 عاماً. وفقاً لدراسة إحصائية في الولايات المتحدة، فإن 81.5% من المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم يعرفون بإصابتهم به، وتتم معالجة 74.9% منهم فقط، ولكن يعتبر 52.5% فقط خاضعين للرقابة.

خيارات العلاج

إن العلاج غير الدوائي أو التغييرات المرتبطة بنمط الحياة عنصر مهم في علاج جميع المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم. حيث يمكن التحكم في ضغط الدم جيداً عند بعض مرضى ارتفاع ضغط الدم من الدرجة الأولى (الشكل 1)، من خلال الجمع بين فقدان الوزن (عند الأشخاص الذين يعانون من زيادة وزن)، تقييد وارد الصوديوم (إلى 5-6 غ/يوم)، زيادة التمارين الرياضية (< 30 دقيقة/اليوم)، استهلاك معتدل للكحول (الإيتانول/يوم $\geq 20-30$ غ عند الرجال [مشروب]، $\geq 10-20$ غ عند النساء [مشروب واحد])، الإقلاع عن التدخين، زيادة استهلاك الفواكه والخضروات، ومنتجات الألبان منخفضة الدسم. يحتاج أغلب المرضى إلى علاج دوائي لضبط ضغط الدم بشكل كافٍ (الشكل 1). لا تزال الأهداف المثلى للعلاج الدوائي لضغط الدم موضع نقاش، وتختلف المبادئ التوجيهية الحالية من الجمعيات القلبية الوعائية اختلافاً طفيفاً. تم في الأونة الأخيرة إيقاف دراسة مقارنة عند مرضى لاسكريبين لديهم خطر قلبي وعائي كبير قبل الأوان لأن مجموعة من المرضى الذين عولجوا بخافضات الضغط إلى ضغط دم انقباضي هدي يبلغ 120 ملم زئبقي بمتوسط 2.8 من الأدوية، أظهروا معدل أقل بـ 25% للنقاط النهائية القلبية الوعائية والوفيات الكلية عن المجموعة المستهدفة للوصول لهدف قياسي يبلغ 140 ملم زئبقي. كان معدل التأثيرات الجانبية كانخفاض ضغط الدم وتدهور الوظيفة الكلوية أعلى في المجموعة المعالجة بعلاج مكثف، ولكن لم يترجم هذا إلى إشارة لضرر حقيقي. من المحتمل أن تؤدي البيانات إلى إعادة فحص الأهداف الحالية الموصى بها لضغط الدم من خلال المبادئ التوجيهية.

الجدول 1. معايير فرط ضغط الدم حسب جمعية القلب الأمريكية

ضغط الدم (ملم زئبقي)		التصنيف
الإنقباضي SYSTOLIC	الإنبساطي DIASTOLIC	
<120	<80	الطبيعي
139-120	أو 89-80	قبل ارتفاع ضغط الدم Prehypertension
159-140	أو 99-90	ارتفاع ضغط، المرحلة 1 Hypertension, stage 1
≥ 160	أو ≥ 100	ارتفاع ضغط، المرحلة 2 Hypertension, stage 2
> 180	أو > 100	فرط ضغط الدم الشديد Hypertensive crisis

تصنيف الأدوية الخافضة للضغط الدموي

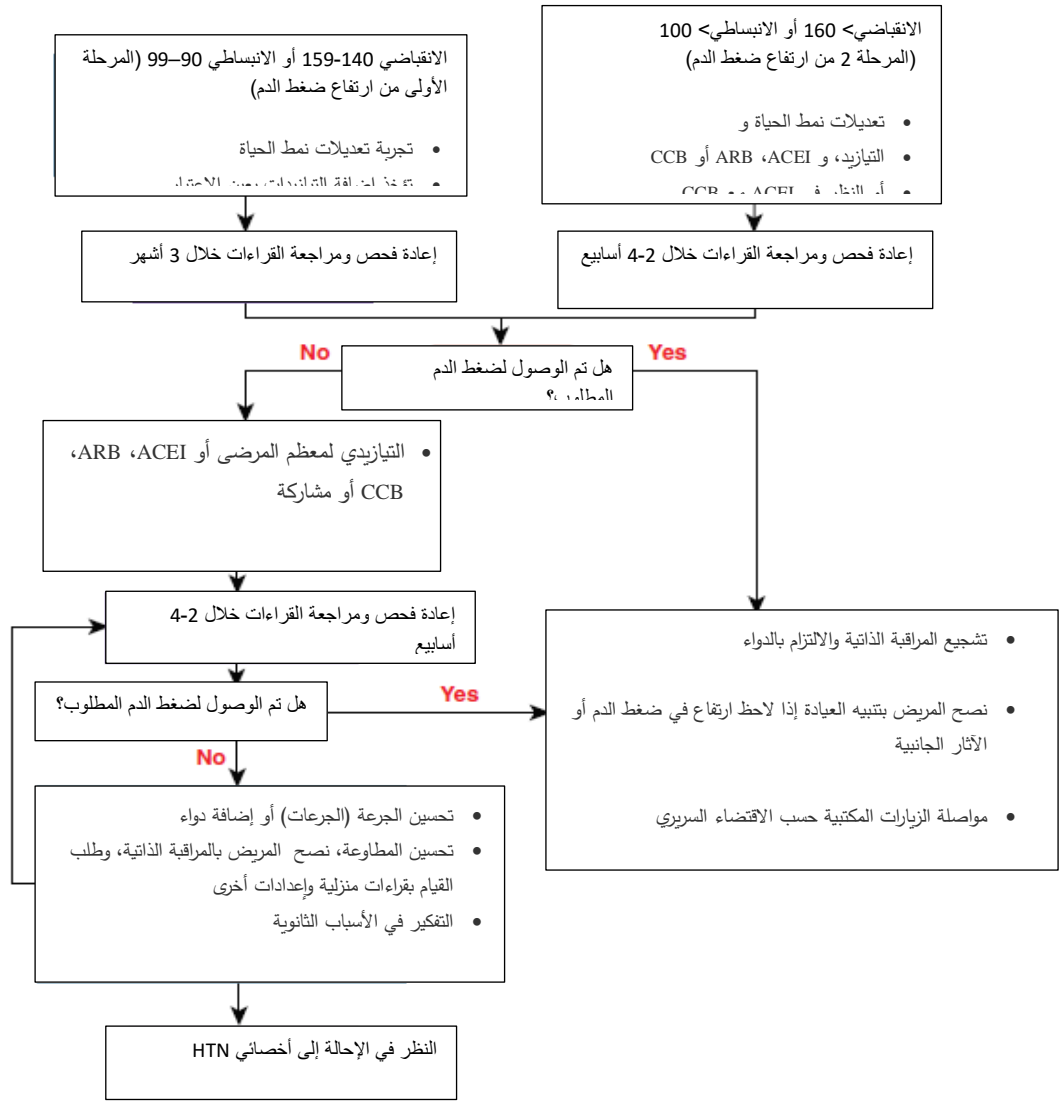
يمكن تصنيف الأدوية الخافضة للضغط وفقاً لموضع أو آليات تأثيرها (الجدول 2، الشكل 2). توفر نتائج الديناميكية الدموية للعلاج طويل الأمد بالأدوية الخافضة لضغط الدم (الجدول 3) الأساس المنطقي للتأثيرات المتكاملة المحتملة للعلاج المكون من دوائين أو أكثر. يعد الاستخدام المتزامن للأدوية من مختلف الفئات بمثابة استراتيجية لتحقيق التحكم الفعال في ضغط الدم مع التقليل من التأثيرات الجانبية المرتبطة بالجرعة إلى أدنى حد. بشكل عام لا يمكن التنبؤ باستجابات الأفراد المصابين بارتفاع ضغط الدم على أي دواء محدد. على سبيل المثال بالنسبة لبعض الأدوية الخافضة لضغط الدم فسيكون لحوالي ثلثي المرضى استجابة سريرية مفهومة، في حين أن حوالي ثلث المرضى لن يستجيبوا لنفس الدواء. قد يكون للأصل العرقي والعمر تأثير متواضع على احتمال وجود استجابة أفضل لفئة معينة من الأدوية. تم تحديد تعدد الأشكال الجينية Genetic polymorphism المشاركة في استقلاب الأدوية الخافضة للضغط في CYPs (الطور 1 من الاستقلاب) وفي الطور 2 للاستقلاب، مثل الكاتيكول-O-ميثيل ترانسفيراز. في حين أن تعدد الشكل يمكن أن يغير الحركية الدوائية لدواء معين بشكل ملحوظ (على سبيل المثال تراكيز بلازمية أعلى بخمسة أضعاف للميتوبترولول عند المرضى الذين يكون عندهم الاستقلاب بـ CYP2D6 ضعيفاً)، فإن الاختلافات في الفعالية تكون أصغر وذات أهمية سريرية غير معروفة. كما تم تحديد تعدد الشكل الذي يؤثر على الاستجابات الدوائية للأدوية الخافضة للضغط، بما في ذلك مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ومدرات البول، لكن الأدلة على وجود فروق ذات دلالة سريرية في الاستجابة للدواء قليلة. حدد المسح الجينومي الكامل العديد من المتغيرات الوراثية المرتبطة بارتفاع ضغط الدم، لكن أحجام التأثير أصغر بكثير من عوامل الخطر المحددة سريرياً مثل زيادة الوزن.

أولاً - المدرات Diuretics

أول الإستراتيجية التي طبقت لتدبير ارتفاع ضغط الدم هي تغيير توازن Na^+ عن طريق تقييد الملح في النظام الغذائي. أصبح التغيير الدوائي لتوازن Na^+ عملياً مع تطوير المدرات التيازيديّة الفعالة عن طريق الفم. هذه العوامل المدرّة للبول وذات الصلة لها تأثيرات خافضة للضغط عند استخدامها بمفردها، وتعزز فعالية جميع الأدوية الخافضة للضغط الأخرى تقريباً. بالتالي فإن هذه الفئة من الأدوية لا تزال مهمة في علاج ارتفاع ضغط الدم.

إن الآلية الدقيقة لخفض الضغط الدموي الشرياني بواسطة المدرات البولية ليست مؤكدة. يخفض التأثير الأولي للمدرّات التيازيديّة من الحجم خارج الخلوي عن طريق التفاعل مع NCC (SLC12A3) الحساسة للتيازيد المعبر عنه في النبيبات الكلوية البعيدة الملتوية، مما يعزز إخراج Na^+ في البول، ويؤدي إلى انخفاض في إنتاج القلب. على أية حال يتم الحفاظ على التأثير الخافض لضغط الدم أثناء العلاج على المدى الطويل بسبب المقاومة الوعائية المنخفضة، وعودة النتاج القلبي إلى قيم قبل المعالجة، وعودة الحجم خارج الخلوي إلى المعدل الطبيعي تقريباً بسبب الاستجابات التعويضية مثل تفعيل RAS. إن تفسير التوسع الوعائي على المدى الطويل الناجم عن مدرات البول التيازيديّة غير معروف. قد يفتح هيدروكلوروثيازيد قنوات كالسيوم Ca^{++} بوتاسيوم K^+ ، مما يؤدي إلى فرط استقطاب لخلايا العضلات الملساء الوعائية، الأمر الذي يؤدي بدوره إلى إغلاق قنوات الكالسيوم من النوع L وانخفاض احتمالية الفتح، مما يؤدي إلى انخفاض دخول الكالسيوم وتقليل التقبض الوعائي. كما يثبط هيدروكلوروثيازيد الكربونيك إنهدراز الوعائي والذي من الناحية الافتراضية يمكن أن يغير pH لخلايا العضلات الملساء الانقباضية وبالتالي يتسبب في فتح قنوات بوتاسيوم الكالسيوم-المفعلة مع النتائج المذكورة سابقاً.

إن علاقة هذه النتائج -التي يتم تقييمها إلى حد كبير في المختبر- للتأثيرات الخافضة للضغط المرصودة للتيازيديات متضاربة. يشير التأثير الرئيسي لهذه الأدوية على SLC12A3 - الذي يتم التعبير عنه في الغالب في النبيبات الملتفة البعيدة وليس في العضلات الملساء الوعائية أو القلب - إلى أن هذه الأدوية تقلل من المقاومة المحيطية كتأثير غير مباشر للتوازن السلبي للصوديوم. تفقد التيازيديات فعاليتها في علاج ارتفاع ضغط الدم لدى مرضى القصور الكلوي المتزامن والمتوافقين مع هذه الفرضية. علاوة على ذلك فإن حاملي الطفرات الوظيفية النادرة في SLC12A3 التي تقلل من عودة الامتصاص الكلوي للصوديوم لهم ضغط دم أخفض من الشواهد المناسبة، بمعنى ما هذه تجربة للطبيعة التي قد تحاكي التأثير العلاجي للتيازيديات.



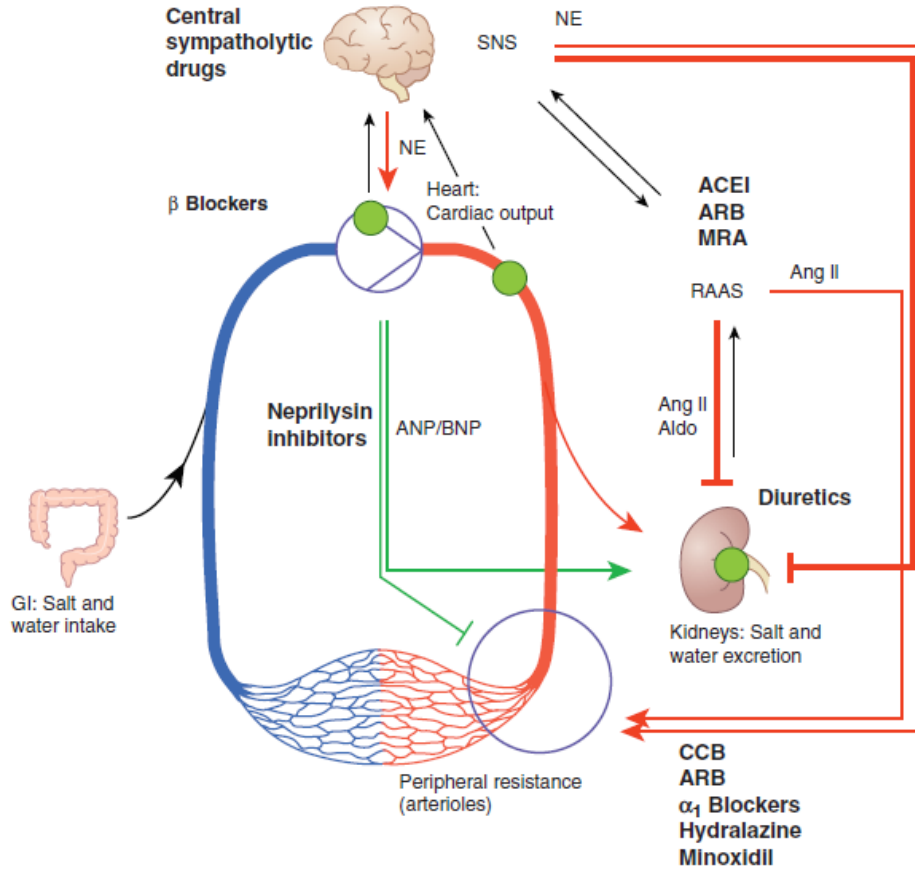
الشكل 1. خوارزمية العلاج للمرضى البالغين المصابين بارتفاع ضغط الدم. تعتمد هذه الخوارزمية على توصيات جمعية القلب الأمريكية والكلية الأمريكية لأمراض القلب

التيازيدات والمركبات المرتبطة

تعتبر التيازيدات والمدرات المرتبطة الفئة الأكثر استخداماً من الأدوية الخافضة لضغط الدم في الولايات المتحدة. تم تطوير عدد من مدرات البول الفموية التي تحتوي على بنية أريل سلفوناميد وتحصر NCC بعد اكتشاف الكلوروتيازيد. بعض هذه الأنواع ليست من المركبات التيازيدية ولكنها ذات خصائص بنوية ووظائف جزيئية تشبه المركبات التيازيدية الأصلية، وبالتالي يتم تصنيفها كأعضاء في فئة مدرات البول التيازيدية. على سبيل المثال يستخدم الكلوروتاليدون وهو واحد من المدرات غير التيازيدية، على نطاق واسع في علاج ارتفاع ضغط الدم كما هو الحال مع الإنداباميد.

نظام لإعطاء مدرات التيازيد في ارتفاع الضغط

نظراً لكون أفراد المدرات التيازيدية ذات تأثيرات دوائية متماثلة، فقد تم النظر إليها عموماً على أنها قابلة للتبديل فيما بينها مع التعديل المناسب للجرعة. على أية حال فإن الحرائك والديناميكية الدوائية لهذه الأدوية تختلف لذلك قد لا يكون لها بالضرورة نفس الفعالية السريرية في علاج ارتفاع ضغط الدم. كانت الفعالية الخافضة للضغط للكلورتاليدون أكبر من الهيدروكلوروتيازيد ولا سيما أثناء الليل، مما يشير إلى أن العمر النصفى الأطول للكلورتاليدون (< 24 ساعة) مقارنة بالهيدروكلوروتيازيد (عدة ساعات) أعطى تخفيضاً أكثر ثباتاً لضغط الدم. في ضوء البيانات التجريبية السريرية الكبيرة التي تدعم قدرة الكلورتاليدون على تقليل الحوادث القلبية الوعائية الضارة بالمقارنة مع تلك المتوفرة للجرعات المنخفضة المستخدمة حالياً من الهيدروكلوروتيازيد- هناك قلق متزايد من أن الكلورتاليدون قد يكون دواء قليل الاستعمال عند المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم.



الشكل 2. مبادئ تنظيم ضغط الدم وتعديله عن طريق الدواء. يتم تنظيم الناتج القلبي والمقاومة الشريانية المحيطة، المحددات الرئيسية لضغط الدم الشرياني، من قبل آليات لا تعد ولا تحصى تشمل SNS (الناقل العصبي الرئيسي المحيطي NE)، التوازن بين تناول الملح من الأمعاء (GI) وإطراح الملح من الكليتين، RAAS (شادات رئيسية AngII و Aldo)، والبيبتيدات الطارحة للصوديوم المنتجة في القلب (ANP و BNP). توفر المستشعرات (الدوائر الخضراء في المخطط) مدخلات واردة على الضغط في القلب والأوعية الدموية الكبيرة وعلى تراكيز الملح في الكلية. لاحظ تقييم راجع إيجابي بين SNS و RAAS عبر إطلاق الرينين المحفز بببتا 1 وتحرر NE المحفز بواسطة AngII. يشار إلى أصناف الدواء الموجودة بالخط الغامق في موقع تأثيرها الرئيسي. تشير السهام إلى زيادة ضغط الدم (بالأحمر) وتقليل الضغط (بالأخضر). إن مثبطات Neprilysin (على سبيل المثال sacubitril) في الاختبارات السريرية لارتفاع ضغط الدم وتمت الموافقة عليها لعلاج قصور القلب (بالاشتراك مع ARB).

يمكن تحقيق التأثيرات الخافضة للضغط لدى العديد من المرضى بجرعة يومية قليلة من الكلورتاليدون أو الهيدروكلوروثيازيد تبلغ حوالي 12.5 ملغ. علاوة على ذلك عند استخدامها كعلاج وحيد، يجب ألا تتجاوز الجرعة اليومية القصوى من المدرات التيازيدية عن 25 ملغ من الهيدروكلوروثيازيد أو الكلورتاليدون (أو ما يعادله). على الرغم من أنه يمكن تحقيق المزيد من الإدراج بجرعات أعلى، إلا أن بعض الأدلة تشير إلى أن الجرعات الأعلى من ذلك ليست أكثر فعالية بشكل عام في خفض ضغط الدم لدى المرضى الذين لديهم وظائف كلوية طبيعية. الجرعات المنخفضة من أي من التيازيدات تقلل من خطر التأثيرات الجانبية مثل نقص K^+ وتثبيط

إطراح حمض اليوريك، مما يشير إلى تحسن نسبة ضرر/فائدة risk-to-benefit عند الجرعات المنخفضة من التيازيدات. على أية حال أشارت دراسات أخرى إلى أن الجرعات المنخفضة من الهيدروكلوروتيازيد لها آثار غير كافية على ضغط الدم عند مراقبتها بطريقة مفصلة.

على عكس القيود المفروضة على جرعة المدرات التيازيدية المستخدمة كعلاج وحيد، قد يتطلب علاج ارتفاع ضغط الدم الحاد الذي لا يستجيب لثلاثة أدوية أو أكثر جرعات أكبر من المدرات التيازيدية. في الواقع قد يصبح مرضى ارتفاع ضغط الدم معنيين على الأدوية التي تحصر الجهاز العصبي الودي أو الأدوية الموسعة الوعائية، لأن هذه الأدوية تولد حالة يعتمد فيها ضغط الدم على الحجم بشدة. لذلك من المناسب النظر في استخدام المدرات التيازيد بجرعات قدرها 50 ملغ من مكافئ الهيدروكلوروتيازيد يومياً عندما يفشل العلاج باستخدام مشاركات وجرعات مناسبة من ثلاثة أو أكثر من الأدوية في السيطرة على ضغط الدم بشكل مناسب. بدلاً من ذلك قد تكون هناك حاجة لاستخدام مدرات القدرة الأعلى higher-capacity مثل الفوروسيميد خاصة إذا كانت وظيفة الكلى غير طبيعية.

تتناقص فعالية التيازيدات تدريجياً كمدرات أو عوامل خافضة للضغط تدريجياً عندما يقل معدل الرشح الكبيبي عن 30 مل/دقيقة. استثناء دواء واحد هو الميتولازون الذي يحتفظ بفعالية عند المرضى الذين يعانون من هذه الدرجة من القصور الكلوي.

يظهر التأثير الخافض للضغط الدموي عند استعمال المدرات التيازيدية خلال حوالي 4-6 أسابيع. لذلك لا يجب زيادة الجرعات خلال 4 إلى 6 أسابيع. لا توجد وسيلة للتنبؤ بالاستجابة الخافضة لضغط الدم من مدة أو شدة ارتفاع ضغط الدم لدى مريض معين، على الرغم من أنه من غير المرجح أن تكون المدرات فعالة كعلاج وحيد عند مرضى ارتفاع ضغط الدم من المرحلة الثانية 2 (الجدول 1). نظراً لأن تأثير المدرات التيازيدية يضاف إلى تأثير الأدوية الخافضة للضغط الأخرى، فإن أنظمة المشاركة التي تتضمن مدرات البول شائعة. يتم تسويق مجموعة واسعة من المنتجات المشاركة ثابتة الجرعة التي تحتوي على تيازيد لهذا الغرض. تتمتع المدرات أيضاً بميزة تقليل احتباس الملح والماء التي تسببها عادة الموسعات الوعائية وبعض الأدوية الودية. يُعد حذف مدرات البول أو الاستخدام غير الكافي لها سبباً شائعاً لارتفاع ضغط الدم المقاوم.

الجدول 2. فئات الأدوية الخافضة لضغط الدم

المدرات
<ul style="list-style-type: none"> • التيازيدات والمركبات المرتبطة بها: Chlorothiazide, chlorthalidone, hydrochlorothiazide, indapamide
<ul style="list-style-type: none"> • مدرات العروة: Bumetanide, furosemide, torsemide
<ul style="list-style-type: none"> • المدرات الحافظة للبوتاسيوم Amiloride, triamterene, MRA spironolactone
الأدوية الحالة للودي
<ul style="list-style-type: none"> • حاصرات β

Atenolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol, nadolol, nebivolol, propranolol, timolol	• حاصرات α
Prazosin, terazosin, doxazosin, phenoxybenzamine	• حاصرات α/β مختلطة
Labetalol, carvedilol	• الأدوية الحالة الودية مركزية التأثير
Clonidine, guanabenz, guanfacine, methyldopa, moxonidine, reserpine	
حاصرات قنوات الكالسيوم:	
Amlodipine, clevidipine, diltiazem, felodipine, isradipine, lercanidipine, nicardipine, nifedipine, nisoldipine, verapamil	
حاصرات الرينين أنجيوتنسين:	
Benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril	• حاصرات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين
Candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, valsartan	• حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين 2
Aliskiren	• مثبطات الرينين المباشرة:
الموسعات الوعائية	
Diazoxide, fenoldopam, hydralazine, minoxidil	• الشريانية:
Nitroprusside	• الشريانية والوريدية:

التأثيرات الجانبية والاحتياطات

يعتمد استنفاد البوتاسيوم الناتج عن المدرات التيازيدية على الجرعة ويختلف بين الأفراد، بحيث تصبح مجموعة فرعية من المرضى مستنفدة من البوتاسيوم بدرجة كبيرة نتيجة للمدرات البولية. نظراً لحدوثه المزمن فقد تؤدي حتى الجرعات الصغيرة إلى استنزاف البوتاسيوم، وهو عامل خطر معروف لاضطرابات النظم في البطين عن طريق تقليل احتياطي عودة الاستقطاب القلبي.

يقلل نقص بوتاسيوم الدم بشكل مباشر من احتياطي عودة الاستقطاب عن طريق تقليل العديد من موصلات البوتاسيوم (الداخلي المعدل I_{K1} ، المعدل المتأخر I_{Kr} ، وتيار البوتاسيوم العابر للخارج I_{to}) ويزيد من فعالية الربط للأدوية المثبطة لـ I_{Kr} مثل dofetilide. كما يؤدي الاستعمال المزمن إلى استنفاد البوتاسيوم.

الجدول 3. التأثيرات الديناميكية للإعطاء طويلة الأمد لخافضات الضغط

	HEART RATE	CARDIAC OUTPUT	TOTAL PERIPHERAL RESISTANCE	PLASMA VOLUME	PLASMA RENIN ACTIVITY
Diuretics	↔	↔	↓	↓	↑
Sympatholytic agents					
Centrally acting	-↓	-↓	↓	-↑	-↓
α ₁ Blockers	-↑	-↑	↓	-↑	↔
β Blockers					
No ISA	↓	↓	-↓	-↑	↓
ISA*	↓↑	↔	↓	-↑	-↓
Arteriolar vasodilators	↑	↑	↓	↑	↑
Ca ²⁺ channel blockers	↓ or ↑	↓ or ↑	↓	-↑	-↑
ACEIs	↔	↔	↓	↔	↑
AT ₁ receptor blockers	↔	↔	↓	↔	↑
Renin inhibitor	↔	↔	↓	↔	↓ (but renin ↑)

↑, increased; ↓, decreased; -↑, increased or no change; -↓, decreased or no change; ↔, unchanged.

*Heart rate can be increased at rest and decreased under exercise as a result of ISA. During rest, ISA may increase resting heart rate; during exercise, β adrenergic antagonism predominates, attenuating heart rate acceleration by NE.

يقلل نقص بوتاسيوم الدم أيضاً من فعالية Na^+ , k^+ -ATPase (مضخة الصوديوم/البوتاسيوم)، مما يتسبب في تراكم الصوديوم والكالسيوم داخل الخلايا، وهذا يزيد من خطر زوال الاستقطاب اللاحق. بالتالي يزيد نقص بوتاسيوم الدم من خطر تسرع القلب البطيني متعدد الأشكال الناتج عن الدواء وخطر الإصابة بالرجفان البطيني الإقفاري، والسبب الرئيس لتوقف القلب المفاجئ والمساهم الرئيسي في الوفيات القلبية الوعائية لدى مرضى ارتفاع ضغط الدم المعالجين. هناك علاقة إيجابية بين الجرعة المدرة للبول والتموت القلبي المفاجئ وعلاقة عكسية بين استخدام عوامل مساعدة حافظة للبوتاسيوم والتموت القلبي المفاجئ. بالتالي يجب تجنب نقص بوتاسيوم الدم، على سبيل المثال عن طريق المشاركة بين التيازيد مع مثبطات RAS أو مع المدرات الحافظة للبوتاسيوم.

للتيازيدات فعالية مثبطة للكربونيك إنهدراز، مما يقلل من عودة امتصاص الصوديوم في النبيب القريب. يؤدي زيادة تقديم الصوديوم في البقعة الكثيفة إلى انخفاض معدل الترشيح الكبيبي عبر التلقيم الراجع الأنوبي الكبيبي. في حين أن هذا التأثير ليس له تأثير سريري عند المرضى الذين لديهم وظائف كلوية طبيعية، إلا أنه يقلل من الفعالية المدرة للبول وقد يكتسب أهمية عند المرضى الذين يعانون من انخفاض وظائف الكلى.

ارتبطت المدرات التيازيدية أيضاً بالتغيرات في دسم البلازما وتحمل الجلوكوز الذي أدى إلى بعض القلق. تم التشكيك في الأهمية السريرية للتغيرات لأن الدراسات السريرية أظهرت فعالية مماثلة للمدر التيازيدي الكلوراليدون في الحد من المخاطر القلبية الوعائية.

تعتبر جميع الأدوية التي تشبه التيازيد المشيمة. على الرغم من عدم وجود آثار ضارة مباشرة على الجنين، إلا أن تناول التيازيد أثناء الحمل قد يؤدي إلى نقص تدفق الدم المشيمي. نظراً لأن التيازيدات تظهر في حليب الأم لذلك يجب تجنبها من قبل الأمهات المرضعات.

مدرات أخرى خافضة لضغط الدم

إن المدرات التيازيديية عوامل أكثر فعالية لارتفاع ضغط الدم من مدرات العروة مثل الفوروسيميد والبوميتانيد، عند المرضى الذين لديهم وظيفة كلوية طبيعية. يرتبط هذا التأثير التفاضلي في الغالب بالفترة القصيرة لتأثير مدرات العروة. في الواقع لا تسبب جرعة يومية واحدة من مدرات العروة خسارة كبيرة من الصوديوم لمدة 24 ساعة كاملة لأن التأثير المدر القوي الأولي يتبعه انتعاش متوسط بتفعيل RAS. لسوء الحظ يتم وصف المدرات في كثير من الأحيان وبشكل غير مناسب بجرعة واحدة في اليوم ليس فقط لعلاج ارتفاع ضغط الدم، ولكن أيضاً لقصور القلب الاحتقاني والاستسقاء. يمكن أن تكون الفعالية العالية لمدرات العروة بإحداث بيلة صوديوم سريعة وشديدة ضارة لعلاج ارتفاع ضغط الدم. يمكن أن يكون الإدرار الحاد مفرطاً عندما يتم إعطاء مدر العروة مرتين يومياً، ويؤدي إلى آثار جانبية أكثر مما يحدث مع مدر تيازيدي أخف. قد تكون مدرات العروة مفيدة بشكل خاص عند المرضى الذين يعانون من azotemia فرط نتروجين الدم (تنترج الدم) أو وذمة شديدة مرتبطة بموسع وعائية مثل المينوكسيديل.

المدرات الحافظة للبوتاسيوم

الأميلورايد والتريامتيرين مدرات حافظة للبوتاسيوم ولها قيمة قليلة كعلاج أحادي خافض لضغط الدم ولكنها مهمة في المشاركة مع التيازيديات لتفادي فقد البولي للبوتاسيوم ومخاطر الإصابة باضطراب النظم البطيني المترافق مع ذلك. إنها تعمل عن طريق تثبيط ENaC بشكل عكوس في الغشاء الأنبوبي البعيد، الناقل المسؤول عن إعادة امتصاص الصوديوم مقابل البوتاسيوم. تتضح أهمية ENaC لارتفاع ضغط الدم من خلال حقيقة أن متلازمة Liddle (شكل موروث لارتفاع ضغط الدم) تعود إلى فرط نشاط ENaC. يعد التعبير الجيني لـ ENaC حساساً للكشورانيات المعدنية، حيث يشرح التأثير الخافض للضغط والحافظ للبوتاسيوم لفئة أخرى من المدرات الحافظة للبوتاسيوم، MRAs سيرونولاكوتون وإيبيليرينون. على عكس التثبيط الفوري والقصير المدى لـ ENaC بواسطة الأميلورايد والتريامتيرين، يتأخر عمل MRAs لمدة 3 أيام ويستمر لفترة طويلة لأن MRAs تنظم كثافة بروتين القناة في الغشاء النيببي.

للسيرونولاكوتون بعض التأثيرات الجانبية المهمة خاصة عند الرجال (على سبيل المثال ضعف الانتصاب، التثدي، تضخم البروستات الحميد). الإيبيليرينون هو MRA أكثر نوعية، وإن كان أقل فعالية، مع آثار جانبية قليلة.

يجب استخدام جميع المدرات الحافظة للبوتاسيوم بحذر، مع قياس متكرر لتراكيز البوتاسيوم البلازمية عند المرضى المعرضين لفرط بوتاسيوم الدم. يجب توخي الحذر لدى المرضى فيما يتعلق باحتمال أن يؤدي الاستخدام المتزامن لبدائل الملح المحتوية على البوتاسيوم إلى فرط بوتاسيوم الدم. القصور الكلوي مضاد استطباب نسبي لاستخدام المدرات الحافظة للبوتاسيوم. يزيد الاستخدام المتزامن لمثبط ACE أو ARB يزيد من خطر فرط بوتاسيوم الدم مع هذه العوامل.

التداخلات الدوائية المرتبطة بالمدرات

يتم استخدام المدرات بشكل شائع مع أدوية أخرى نظراً لأن التأثيرات الخافضة للضغط التي تسببها المدرات البولوية مضافة إلى تلك الخاصة بالعوامل الأخرى الخافضة لضغط الدم. يمكن أن تؤدي التأثيرات المستنزفة للبوتاسيوم والمغنزيوم الناتجة عن التيازيديات ومدرات العروة إلى تنشيط اللانظميات القلبية التي تحدث من

التسمم بالديجيتال. تستطيع الستيروئيدات القشرية تضخيم نقص بوتاسيوم الدم الناتج عن المدرات. تقلل مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية التي تحول دون اصطناع البروستاغلاندين من التأثيرات الخافضة للضغط لمدرات البول وجميع الأدوية الخافضة للضغط الأخرى. تتشابه الآثار الكلوية لمثبطات COX-2 الانتقائية مع آثار مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية التقليدية. تقلل مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية ومثبطات RAS من التراكيز البلازمية للألدوستيرون ويمكن أن تزيد من آثار فرط الكالسيوم للمدرات الحافظة للبوتاسيوم. يمكن لجميع مدرات البول تقليل تصفية Li^+ ، مما يؤدي إلى زيادة التراكيز البلازمية لـ Li^+ وسمية محتملة.

العوامل الحالة للفعالية الودية Sympatholytic Agents

كان كثير من الأدوية الحالة للودي ضعيفة التحمل ولها آثار جانبية ضارة خاصة على الحالة المزاجية. هناك عدد من العوامل الحالة للودي مستخدمة حالياً يبين الجدول 2 بعض الأدوية الحاصرة للفعالية الودية. كانت حاصرات مستقبلات α و β الأدرينالية الدعامية الأساسية لعلاج ارتفاع ضغط الدم.

حاصرات بيتا β -Blockers

لم يكن من المتوقع أن يكون لحاصرات مستقبلات β الأدرينرجية تأثيرات خافضة للضغط عندما تم فحصها لأول مرة عند المرضى الذين يعانون من الذبحة الصدرية استطبها الرئيسي. على أية حال تم العثور على أن البرونتانولول، وهو دواء لم يتم تسويقه مطلقاً، يخفض ضغط الدم الشرياني لدى مرضى ارتفاع ضغط الدم المصابين بالذبحة الصدرية، وقد ظهر هذا التأثير الخافض لضغط الدم لاحقاً بالنسبة للبروبرانولول وجميع حاصرات بيتا الأخرى.

موضع وآلية التأثير

تؤثر حاصرات β على تنظيم الدورة الدموية من خلال عدد من الآليات، تشمل نقص النتاج القلبي بسبب انخفاض في تقلص عضلة القلب ومعدل ضربات القلب (على سبيل المثال نتاج القلب انظر الشكل 1). تخفض حاصرات مستقبلات β_1 للمعدن المجاور للكبد إفراز الرينين وفعالية RAS. من المرجح أن يسهم هذا التأثير في الفعالية الخافضة للضغط. بعض أفراد هذه المجموعة من الأدوية غير المتجانسة لها تأثيرات إضافية لا علاقة لها بقدرتها على ربط المستقبلات الأدرينرجية. على سبيل المثال يعد لابيتالول وكارفيديلول حاصرات ألفا 1 أيضاً، ويعزز نيبيفولول توسع الأوعية المعتمد على الخلايا البطانية عن طريق تنشيط إنتاج NO (انظر الشكل 4).

الاختلافات الديناميكية الدوائية

تختلف حاصرات β في انتقائيتها لمستقبل β_1 ، ووجود فعالية ناهضة جزئية أو محاكية ودية، وقدرة على توسيع الأوعية. في حين أن جميع حاصرات بيتا فعالة كعوامل خافضة لضغط الدم، تؤثر هذه الاختلافات على الصيدلة السريرية وطيف التأثيرات الجانبية الضارة للأدوية المختلفة. يكمن التأثير الخافض لارتفاع ضغط الدم في حصر مستقبلات β_1 ، في حين أن الآثار الرئيسية غير المرغوب فيها تنتج عن حصر مستقبلات β_2 (مثل تقبض الأوعية المحيطية، تقبض القصبات الهوائية، وهبوط سكر الدم). العلاجات الرئيسية هي حاصرات β_1 دون فعالية محاكية للودي (على سبيل المثال أتينولول، بيسوبرولول وميتوبرولول). فهي تنتج انخفاضاً أولاً نتاج القلب (بشكل أساسي β_1) والارتفاع الانعكاسي الناتج في المقاومة المحيطية، مع حدوث تغير غير حاد أو ضئيل في الضغط الشرياني. تعود المقاومة المحيطية تدريجياً إلى قيم ما قبل المعالجة أو أقل عند المرضى الذين

يستجيبون مع انخفاض في ضغط الدم. بشكل عام يعلل الانخفاض المستمر في النتاج القلبي والمقاومة المحيطية المنخفضة المحتملة الانخفاض في الضغط الشرياني. حاصرات بيتا غير الانتقائية (مثل البروبرانولول) لها تأثيرات جانبية أقوى على المقاومة المحيطية عن طريق حصر مستقبلات β_2 التي تتوسط عادة توسع الأوعية.

الاختلافات الحركية الدوائية

تتمتع حاصرات بيتا المحبة للدسم (الميتوبرولول، بيسوبرولول، كارفيديلول، وبروبرانولول) بفعالية مضادة لاضطراب النظم أكثر من المركبات المحبة للماء (أتينولول، نادولول، ولابيتالول)، وربما تتعلق بطريقة التأثير المركزية. للعديد من حاصرات بيتا عمر نصفي قصير نسبياً في البلازما وتتطلب أكثر من جرعة واحدة يومياً (الميتوبرولول، البروبرانولول، والكارفيديلول)، ويعد هذا عيب كبير في علاج ارتفاع ضغط الدم، وينبغي أن توصف بشكل عام بأشكال مديدة التحرر. للبيسوبرولول والنبيبيفولول عمر نصفي من 10-12 ساعة، ويحقق هذا مستويات فعالية دنيا كافية بجرعة واحدة يومياً. يعتمد الاستقلاب الكبدي للميتوبرولول، الكارفيديلول والنبيبيفولول على CYP2D6. من المحتمل أن تكون الأهمية أكبر في حالة الميتوبرولول، حيث يبدي الأشخاص ضعيفين التعبير عن CYP2D6 تعرض أكبر للدواء بمقدار 5 أضعاف وتناقص معدل ضربات القلب بمعدل ضعفين مقارنة بأغلبية مفرطي التعبير عن هذا الأنزيم.

الفعالية في ارتفاع ضغط الدم

لقد أوضحت التحليلات الشمولية أن حاصرات بيتا تقلل من حدوث MI بشكل مشابه لخافضات ضغط الدم الأخرى ولكنها لا تكون فعالة إلا بمقدار النصف تقريباً في الوقاية من السكتة الدماغية، وقد أدى ذلك إلى خفض تصنيف هذه الفئة من الأدوية في إرشادات بعض الدول، على أية حال فقد أجريت العديد من الدراسات التي تدعم هذا الاستنتاج باستخدام الأتينولول الذي قد لا يكون حاصراً مثالياً. قد لا يخفّض الأتينولول ضغط الدم المركزي بشكل فعال كما يظهر عند قياسه تقليدياً في الشريان العضدي باستخدام كُف الذراع القياسي. في الواقع لم يتم اختبار الأتينولول على عكس البيسوبرولول، كارفيديلول، ميتوبرولول، أو نبيبيفولول بشكل إيجابي في تجارب قصور القلب. كما لم تقارن الدراسات المستقبلية للعوامل الخافضة لضغط الدم مختلف حاصرات بيتا وجها لوجه، لذلك تبقى الأهمية السريرية للاختلافات الدوائية في هذه الفئة من الأدوية غير المتجانسة غير واضحة.

التأثيرات الجانبية Adverse effects

يجب تجنب هذه الأدوية عند المرضى الذين يعانون من مرض مجرى تنفس ارتكاسي (مثل الربو)، أو مع اختلال وظيفي في العقدة SA أو AV، أو مع أدوية أخرى تمنع توصيل AV مثل فيراباميل. قد يزداد خطر تفاعلات هبوط سكر الدم عند مرضى السكر الذين يتناولون الأنسولين، لكن الداء السكري من النوع 2 ليس مضاد استقلاب. تزيد حاصرات بيتا من تراكيز الشحوم الثلاثية في البلازما، وتخفف تركيز الكوليسترول HDL دون تغيير تراكيز الكوليسترول الكلي. النتائج طويلة الأجل لهذه الآثار غير معروفة.

الاستخدامات العلاجية

توفر حاصرات بيتا العلاج الفعال لجميع درجات ارتفاع ضغط الدم. ينبغي مراعاة الاختلافات في الخصائص الحركية الدوائية، تفضل الجرعات لمرة واحدة يومياً لتحسين المطاوعة.

لا تسبب حاصرات بيتا عادة احتباس الملح والماء، وإعطاء المدرات ليس ضرورياً لتجنب الوذمة أو تطور التحمل. على أية حال فإن المدرات لها تأثيرات إضافية خافضة للضغط عند مشاركتها مع حاصرات β . إن المشاركة بين حاصر بيتا، مدر وموسع وعائي فعال للمرضى الذين يحتاجون إلى دواء ثالث خافض لضغط الدم. تعتبر حاصرات بيتا (مثل بيسوبرولول، كارفيديلول، ميتوبرولول أو نيبوفولول) من الأدوية المفضلة للغاية لمرضى ارتفاع ضغط الدم الذين يعانون من حالات مثل MI، أمراض القلب الإقفارية أو قصور القلب الاحتقاني، وقد تكون مفضلة للمرضى الأصغر سناً الذين يبدون علامات زيادة في الفعالية الودية. على أية حال فقد تقلص الحماس لاستخدامها المبكر في العلاج بالنسبة لمرضى ارتفاع ضغط الدم الآخرين، وخاصة المرضى الأكبر سناً الذين لديهم مخاطر عالية للسكتة الدماغية.

حاصرات ألفا 1 Blockers α_1

إن توفر الأدوية التي تحصر المستقبلات الأدرينالية α_1 بشكل انتقائي دون التأثير على مستقبلات α_2 الأدرينية يضيف مجموعة أخرى من العوامل الخافضة لضغط الدم. تشمل الأدوية المتوفرة لعلاج ارتفاع ضغط الدم: البرازوسين، تيرازوسين، ودوكسازوسين. يستخدم الفينوكسي بنزامين حاصر ألفا غير عكوس ($\alpha_1 > \alpha_2$) في علاج الأورام المحدثة بالكاتيكولامينات (ورم الخلايا الكظرية).

التأثيرات الدوائية

تعمل حاصرات α_1 في البداية على تقليل مقاومة الشرايين وزيادة السعة الوريدية، يؤدي هذا إلى منعكس متوسط ودياً يزيد معدل ضربات القلب وفعالية رينين البلازما. يستمر توسع الأوعية خلال فترة طويلة من العلاج، ولكن يعود نتاج القلب، معدل ضربات القلب، وفعالية رينين البلازما إلى طبيعته. لا يتغير تدفق الدم الكلوي أثناء العلاج بحاصرات α_1 . تسبب حاصرات α_1 انخفاضاً متغيراً لضغط الدم الانتصابي اعتماداً على حجم البلازما. يحدث احتباس الملح والماء عند العديد من المرضى نتيجة للإعطاء المستمر، ويخفف هذا من هبوط ضغط الدم الانتصابي. تعمل حاصرات α_1 على تقليل التراكيز البلازمية للشحوم الثلاثية، والكوليسترول LDL وزيادة كوليسترول الـ HDL. تستمر هذه الآثار الإيجابية المحتملة على الشحوم عندما يتم إعطاء مدر من نوع التيازيد أثناء إعطاءها. إن الآثار بعيدة المدى لهذه التغييرات الصغيرة التي يسببها الدواء في الشحوم غير معروفة.

الاستخدامات العلاجية

لا ينصح بحاصرات α_1 كعلاج وحيد لمرضى ارتفاع ضغط الدم، في المقام الأول نتيجة لدراسة ALLHAT. بالتالي يتم استخدامها بشكل رئيسي بالمشاركة مع مدرات البول، حاصرات بيتا، وغيرها من العوامل الخافضة للضغط. تعزز حاصرات β فعالية حاصرات α_1 . لا تعتبر حاصرات α_1 الأدوية المفضلة عند المرضى الذين يعانون من ورم القواتم لأن الاستجابة المقبضة الوعائية للإيبينيفرين لا يزال يمكن أن تنجم عن تفعيل مستقبلات α_2 الأدرينالية غير المحصورة. تعد حاصرات α_1 جذابة لمرضى ارتفاع ضغط الدم مع تضخم بروتينات حميد لأنها تحسن أيضاً من الأعراض البولية.

التأثيرات الجانبية

إن استخدام الدوكسازوسين كعلاج وحيد لارتفاع ضغط الدم يزيد من خطر الإصابة بقصور القلب الاحتقاني. قد يكون هذا تأثيراً خاصاً بالصنف ويمثل تأثيراً جانبياً لجميع حاصرات α_1 وأدى إلى توصيات بعدم استخدام هذه الفئة من الأدوية عند المرضى الذين يعانون من قصور القلب. إن تفسير نتائج دراسة ALLHAT أمر مثير للجدل، ولكن لم يتم إثبات الاعتقاد السائد بأن ارتفاع معدل تطور قصور القلب الظاهر في مجموعات المرضى الذين عولجوا دون مدر ناتج عن سحب المدرات قبل الدراسة.

الاحتياطات الرئيسية فيما يتعلق باستخدام حاصرات α_1 لارتفاع ضغط الدم هو ما يسمى ظاهرة الجرعة الأولى، حيث يحدث انخفاض ضغط الدم الانتصابي العرضي في غضون 30-90 دقيقة (أو أطول) من الجرعة الأولى من الدواء أو بعد زيادة الجرعة. قد يحدث هذا التأثير في ما يصل إلى 50% من المرضى، وخاصة عند المرضى الذين يتلقون بالفعل مدرات. يتطور تحمل لدى المرضى تجاه هذه الاستجابة الخافضة للضغط بعد الجرعات القليلة الأولى.

الأدوية الحالة للفعالية الودية المؤثرة مركزياً

ميثيل دوبا Methyldopa

Methyldopa عامل خافض لضغط الدم ذو تأثير مركزي، وهو طليعة دواء يقوم بعمله الخافض لضغط الدم عبر مستقبله الفعال. على الرغم من استخدامه بشكل متكرر كعامل خافض لضغط الدم في الماضي، إلا أن التأثير السلبي للميثيل دوبا يحد من استخدامه الحالي إلى حد كبير لعلاج ارتفاع ضغط الدم أثناء الحمل، حيث له record for safety.

يتم استقلاب ميثيل دوبا (ألفا ميثيل -3،4-ثنائي هيدروكسي-L-فينيل ألانين)، نظير لـ DOPA، بواسطة I-aromatic amino acid decarboxylase في الخلايا العصبية الأدرينالية إلى ألفا-ميثيل دوبامين، الذي يتم تحويله بعد ذلك إلى ألفا ميثيل نورإينفرين المستقلب الفعال دوائياً. يتم تخزين ألفا ميثيل نورإينفرين في الحويصلات الإفرازية للخلايا العصبية الأدرينالية، لتحل محل NE، بحيث أن الخلايا العصبية الأدرينالية المحفزة تقوم الآن بإفراز ألفا ميثيل نورإينفرين بدلاً من NE. يعمل ألفا ميثيل نورإينفرين في الجهاز العصبي المركزي لتنشيط تدفق الخلايا العصبية الأدرينالية من جذع الدماغ، وربما عن طريق التصرف كعامل شاد لمستقبلات α_2 الأدرينالية قبل المشبكية في جذع الدماغ، مما يخفف من إطلاق NE وبالتالي يقلل من إخراج الإشارات العصبية الكظرية في الجهاز العصبي المحيطي.

الحرائك الدوائية ADME. نظراً لأن ميثيل دوبا عبارة عن طليعة دواء يتم استقلابه في الدماغ إلى الشكل الفعال، فإن C_p له أهمية أقل بالنسبة لتأثيراته مقارنة بالعديد من الأدوية الأخرى، حيث يتم الوصول لـ C_{max} في غضون 2-3 ساعات بعد تناول جرعة فموية، ويبلغ العمر النصفى للإطراح حوالي 2 ساعة، وي طرح في البول بشكل رئيسي كمقترن كبريتات (50%-70%) وكدواء أصلي (25%)، وتشمل المستقلبات الثانوية الأخرى ميثيل دوبامين، ميثيل نورإينفرين، ومنتجاتها الممتيلة. يتناول العمر النصفى للميثيل دوبا إلى 4-6 ساعات عند مرضى الفشل الكلوي.

على الرغم من الامتصاص السريع وقصر عمره النصفى، يتم تأخير تأثير الذروة للميثيل دوبا لمدة 6-8 ساعات حتى بعد إعطائه الوريدي، وتكون مدة تأثير جرعة واحدة حوالي 24 ساعة، يسمح هذا بإعطاء الجرعة مرة

واحدة أو مرتين يومياً. يرتبط هذا التباين بين تأثيرات Methyldopa والتراكيز البلازمية بالزمن اللازم للنقل إلى الجهاز العصبي المركزي، التحول إلى المستقلب الفعال، تخزين α -ميتيل NE، وإطلاقه لاحقاً في محيط مستقبلات α_2 في الجهاز العصبي المركزي. يعتبر Methyldopa مثال جيد على العلاقة المعقدة بين الديناميكا والحرائك الدوائية. يكون مرضى الفشل الكلوي أكثر حساسية للتأثير الخافض للضغط للميتل دوبا، لكن من غير المعروف ما إذا كان هذا بسبب التغيير في إطار الدواء أو زيادة في النقل إلى الجهاز العصبي المركزي. الاستخدامات العلاجية. إن Methyldopa دواء مفضل لعلاج ارتفاع ضغط الدم أثناء الحمل اعتماداً على فعاليته وسلامته لكل من الأم والجنين. الجرعة المبدئية الأولى المعتادة من ميتيل دوبا 250 ملغ مرتين يومياً، هناك تأثير إضافي ضئيل مع جرعات أكبر من 2 غ/اليوم. يقلل إعطاء جرعة يومية واحدة من Methyldopa في وقت النوم من الآثار المهدئة، ولكن الإعطاء مرتين يومياً ضرورياً لبعض المرضى. التأثيرات الجانبية والاحتياطات. يحدث Methyldopa تركيز عابر إلى حد كبير. قد يستمر النقص في الطاقة النفسية لدى بعض المرضى ويحدث الاكتئاب في بعض الحالات، كما قد يتسبب Methyldopa بجفاف فم، وتشمل التأثيرات الضارة الأخرى: انخفاض الرغبة الجنسية، علامات الشلل الرعاشي، وفرط بروتاكتين الدم الذي قد يصبح واضحاً بما يكفي للتسبب بالتهدي وثر الحليب. قد يسرع الميتيل دوبا من حدوث تباطوء القلب الحاد والتوقف الجببي.

كلونودين Clonidine وموكسونيدين Moxonidine

تحفز هذه الأدوية مستقبلات α_2A الأدرينالية في جذع الدماغ مما يؤدي إلى انخفاض في التدفق الودي من الجهاز العصبي المركزي. يرتبط التأثير الخافض لضغط الدم مباشرة بانخفاض التراكيز البلازمية ل-NE. يمكن لهذه الأدوية تنشيط مستقبلات α_2B على خلايا العضلات الملساء الوعائية عند تناول جرعات أعلى من تلك المطلوبة لتحفيز مستقبلات α_2A المركزية. يفسر هذا التأثير التقيض الأولي الذي يظهر عند تناول جرعات زائدة من هذه الأدوية وقد يكون مسؤولاً عن فقدان التأثير العلاجي الذي يتم ملاحظته بجرعات عالية. يتمثل أحد القيود الرئيسية في استخدام هذه الأدوية في قلة المعلومات حول فعاليتها في الحد من مخاطر العواقب القلبية الوعائية لارتفاع ضغط الدم.

التأثيرات الدوائية. تقوم ناهضات α_2 الأدرينالية بخفض الضغط الشرياني عن طريق التأثير على كل من إنتاج القلب والمقاومة المحيطية. عندما يكون التأثير الودي إلى الأوعية الدموية منخفض في وضعية الاستلقاء، فإن التأثير الرئيسي هو انخفاض في معدل ضربات القلب وحجم السكتة الدماغية، على أية حال في الوضع الرأسي عندما يزداد التدفق الودي للأوعية الدموية بشكل طبيعي، فإن هذه الأدوية تقلل من مقاومة الأوعية الدموية. قد يؤدي هذا التأثير إلى انخفاض ضغط الدم الانتصابي. يؤدي الانخفاض في التنبيه الودي القلبي إلى انخفاض في قلوصلية العضلة القلبية ومعدل ضربات القلب الذي يمكن أن يعزز قصور القلب الاحتقاني عند المرضى المعرضين للإصابة.

الاستخدامات العلاجية. إن التأثيرات على الجهاز العصبي المركزي هي أن هذه الفئة من الأدوية ليست خياراً رئيساً لعلاج ارتفاع ضغط الدم، ولا يوجد في الواقع مكان ثابت لهذه الأدوية في علاج ارتفاع ضغط الدم، لكنها تخفض ضغط الدم بشكل فعال عند بعض المرضى الذين لم يستجيبوا بشكل مناسب للمشاركة من العوامل

الأخرى. يتضائل الاندفاع نحو استخدام حاصرات مستقبلات α_2 بشكل عام بسبب غياب الأدلة التي تظهر انخفاض خطر حدوث التأثيرات الجانبية القلبية الوعائية.

التأثيرات الجانبية والاحتياطات. يعاني العديد من المرضى من تأثيرات جانبية مستمرة وأحياناً غير محتملة مع هذه الأدوية. يعد التركيز وجفاف الفم من التأثيرات الجانبية البارزة. قد يترافق جفاف الفم مع جفاف الأنف، جفاف العين، تورم وآلام الغدة النكافية. قد يكون هبوط ضغط الدم الانتصابي وضعف الانتصاب بارزاً عند بعض المرضى، كما وقد ينتج عن الكلونيدين معدل حدوث أقل لجفاف الفم والتركين عندما يعطى عن طريق الجلد وربما يعود ذلك لتجنب الوصول لتراكيز القمة العالية.

قد يؤدي الإيقاف المفاجئ للكلونيدين وناهضات α_2 الأدرينالية إلى حدوث متلازمة سحب تتكون من صداع، خوف، ارتعاش، آلام في البطن، تعرق وتسرع دقات القلب، كما وقد يرتفع ضغط الدم الشرياني إلى مستويات أعلى من تلك الموجودة قبل العلاج، ولكن قد تحدث متلازمة السحب بغياب تخطي حد الضغط. تحدث الأعراض عادة 18-36 ساعة بعد إيقاف الدواء وترتبط بتفريغ ودي زائد، كما يتضح من التراكيز البلازمية والبولية المرتفعة للكاتيكولامينات والمستقلبات. إن تواتر حدوث متلازمة السحب غير معروف، لكن من المحتمل أن تكون أعراض السحب مرتبطة بالجرعة وأكثر خطورة عند المرضى ذوي ضغط الدم المضبوط بشكل سيء. كما شوهد ارتفاع ضغط الدم الارتدادي بعد التوقف عن الإطاء عبر الجلدي للكلونيدين.

إن التداخلات الدوائية الضارة مع ناهضات α_2 الأدرينالية نادرة. من المتوقع أن تعزز المدرات من التأثير الخافض لضغط الدم لهذه الأدوية. قد تثبط مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات التأثير الخافض للضغط للكلونيدين، لكن آلية هذا التفاعل غير معروفة.

الريزيربين

الريزيربين هو قلويد مستخرج من جذر *Rauwolfia serpentina*، شجيرة مستقلة أصلها في الهند. تصف كتابات Hindu Ayurvedic القديمة الاستخدامات الطبية للنبات، وقد وصف Sen و Bose استخدامه في الأدبيات الطبية الحيوية الهندية. على أية حال لم تستخدم قلويدات الراوفوليا في الطب الغربي حتى منتصف الخمسينيات، وكان الريزيربين أول دواء وجد أنه يتداخل مع وظيفة الجهاز العصبي الودي لدى البشر، وبدأ استخدامه في العصر الحديث للعلاج الدوائي الفعال لارتفاع ضغط الدم.

آلية التأثير

يرتبط الريزيربين بإحكام مع حويصلات تخزين النواقل العصبية الأدرينالية في الخلايا العصبية الأدرينالية المركزية والمحيطية، ويبقى مرتبطاً بها لفترات طويلة من الزمن. يثبط هذا التداخل ناقل الكاتيكول أمينات الحويصلي VMAT2، بحيث تفقد النهايات العصبية قدرتها على تجميع وتخزين NE والدوبامين. تتسرب الكاتيكول أمينات إلى السيتوبلازما حيث يتم استقلابها، وبالتالي يتم إطلاق إشارات إرسال فعالة قليلة أو لا يتم إطلاقها من النهايات العصبية وهذا يؤدي إلى حل دوائي للفعالية الودية. يتطلب استعادة الوظيفة الودية اصطناع حويصلات تخزين جديدة تستغرق أياماً إلى أسابيع بعد إيقاف الدواء. بالنظر لأن الريزيربين يستنزف الأمينات في الجهاز العصبي المركزي وكذلك في الخلايا العصبية الأدرينالية المحيطية، فمن المحتمل أن تكون آثاره الخافضة لضغط الدم مرتبطة بالتأثيرات المركزية والمحيطية.

التأثيرات الدوائية. يتم تخفيض كل من النتاج القلبي والمقاومة المحيطية أثناء العلاج بالريزيربين على المدى الطويل.

ADME. تتوفر بيانات قليلة عن الخواص الديناميكية الدوائية للريزيربين بسبب عدم وجود اختبار قادر على اكتشاف التراكيز المنخفضة للدواء أو مستقلبته. لا يمكن إزالة الريزيربين المرتبط بحويصلات التخزين معزولة عن طريق التحال الكلوي، مما يشير إلى أن الارتباط ليس في حالة توازن مع الوسط المحيط. بسبب الطبيعة غير العكوسة لارتباط الريزيربين، من غير المرجح أن تحمل كمية الدواء في البلازما أي علاقة ثابتة بتركيز الدواء في موقع التأثير. يستقلب الريزيربين الحر بشكل كامل، لذلك لا يتم إفراز أي من الدواء الأصل دون تغيير. **السمية والاحتياطات.** معظم الآثار الضارة للريزيربين هي بسبب تأثيره على الجهاز العصبي المركزي. التركيز وعدم القدرة على التركيز أو أداء المهام المعقدة هي الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً. الأخطر من ذلك هو الاكتئاب الذهاني الذي قد يؤدي إلى الانتحار. عادة ما يظهر الاكتئاب بشكل تدريجي على مدى عدة أسابيع أو أشهر وقد لا يعزى إلى الدواء بسبب تأخر والبدء التدريجي لظهور الأعراض. يجب إيقاف الريزيربين عند أول علامة على الاكتئاب. قد يستمر الاكتئاب الناجم عن الريزيربين بعد عدة أشهر من إيقاف الدواء. عادة ما يكون خطر الاكتئاب مرتبط بالجرعة. تشمل التأثيرات الجانبية الأخرى: احتقان الأنف وتفاقم القرحة الهضمية الذي يعد أمر غير شائع بالجرعات الفموية الصغيرة.

الاستخدامات العلاجية. إن الريزيربين بجرعات منخفضة بالمشاركة مع المدرات فعال في علاج ارتفاع ضغط الدم وخاصة عند كبار السن. هناك حاجة لعدة أسابيع لتحقيق أقصى قدر من التأثير. تم استخدام الريزيربين عند المرضى المسنين الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الانقباضي المعزول (0.05 ملغ/اليوم) كبديل للأتينولول مع مدر. على أية حال ومع توفر الأدوية الحديثة التي أثبتت تأثيرها على إطالة مدة الحياة وتم تحملها بشكل جيد، تقلص استخدام الريزيربين إلى حد كبير ولم يعد يوصى به لعلاج ارتفاع ضغط الدم.

حاصرات قنوات الكالسيوم

تعد عوامل حصر قنوات الكالسيوم مجموعة مهمة من الأدوية لعلاج ارتفاع ضغط الدم. يأتي أساس استخدامها في ارتفاع ضغط الدم من فهم أن ارتفاع ضغط الدم بشكل عام هو نتيجة زيادة المقاومة الوعائية المحيطية. نظراً لأن تقلص العضلات الوعائية الملساء يعتمد على التركيز الحر للكالسيوم داخل الخوي، وبالتالي فإن تثبيط حركة شوراد الكالسيوم عبر الغشاء من خلال قنوات الكالسيوم الحساسة للجهد (الفولتاج) يمكن أن يقلل من إجمالي كمية الكالسيوم التي تصل إلى المواقع داخل الخلايا. في الواقع تعمل جميع حاصرات قنوات الكالسيوم على خفض ضغط الدم عن طريق إرخاء العضلات الملساء الشريانية وتقليل المقاومة الوعائية المحيطية. نتيجة لانخفاض في المقاومة الوعائية المحيطية، فإن حاصرات قنوات الكالسيوم تثير منعكس مستقبل baroreceptor reflex-mediated sympathetic.

إن حاصرات قنوات الكالسيوم من بين الأدوية المفضلة لعلاج ارتفاع ضغط الدم، سواء كعلاج وحيد أو بالمشاركة مع أدوية أخرى لخفض ضغط الدم، لأنها لها تأثير موثوق بنتائج إيجابية على end points القلبية الوعائية والوفيات الكلية، وثبت أن مشاركة الأملوديبين ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين البريندوبريل تتفوق على مشاركة حاصر بيتا الأتينولول والهيدروكلوروتيازيد، وقد كان الأملوديبين متفوقاً على الهيدروكلوروتيازيد كعنصر مشارك مع البيتا بربيل.

حاصرات قنوات الكالسيوم الأكثر دراسة واستخداماً لعلاج ارتفاع ضغط الدم هي الديهيدروبيريدينات طويلة التأثير مع فعالية كافية على مدار 24 ساعة بجرعة مرة واحدة يومياً (على سبيل المثال الأملوديبين، الفيلوديبيين، الليركانيديبين والمستحضرات مطولة التحرر للأخرى). تعد الوذمة المحيطة (وذمة الكاحل) أهم التأثيرات الجانبية غير المرغوب فيها. يبدو أن عدداً أقل من المرضى يعانون من هذا التأثير الجانبي غير المؤذي، ولكن ربما المشتت للانتباه، مع المركبات الأحدث مثل الليركانيديبين، ولكن المشاركة الشائعة الاستخدام مع مثبطات RAS لها نفس التأثير. النيفيديبين فوري التحرر والديهيدروبيريدينات قصيرة التأثير ليس لها مكان في علاج ارتفاع ضغط الدم. كما أن للفيراباميل والديلتيازيم عمر نصفي قصير، آثار جانبية قلبية أكثر، وإمكانية تداخلات دوائية عالية (فيراباميل < ديلتيازيم) وبالتالي فهي ليست الخط الأول لخافضات ضغط الدم.

مثبطات نظام الرينين-أنجيوتنسين

الأنجيوتنسين 2 منظم مهم للوظيفة القلبية الوعائية. كانت القدرة على تخفيض تأثيرات الـ AngII بالعوامل الدوائية تقدماً هاماً في علاج ارتفاع ضغط الدم وعواقبه. يلخص الجدول 2 تأثيرات مجموعة متنوعة من العوامل الخافضة لضغط الدم على مكونات RAS ويستدعي دراسة متأنية.

مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين

تمثل القدرة على تقليل مستويات الأنجيوتنسين بواسطة مثبطات ACE الفعالة فموياً تقدماً مهماً في علاج ارتفاع ضغط الدم. كان الكابتوبريل أول عامل من هذا النوع يتم تطويره لعلاج ارتفاع ضغط الدم. منذ ذلك الحين أصبح كل من الإينالابريل، الليسينوبريل، الكينابريل، الرامببريل، البينازبريل، الموكسيبريل، الفوسينوبريل، التراندولابريل والبيريندوبريل متوفراً. هذه الأدوية مفيدة لعلاج ارتفاع ضغط الدم بسبب فعاليتها ونموذج تأثيراتها الجانبية المفضل الذي يعزز التزام المريض.

يبدو أن مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين تمنح ميزة خاصة في علاج مرضى السكري، فهي تبطئ تطور وتقدم اعتلال كبيبات الكلى السكري. كما أنها فعالة في إبطاء تطور الأشكال الأخرى من مرض الكلى المزمن، مثل تصلب الكبيبات الذي يترافق مع ارتفاع ضغط الدم عند العديد من المرضى. مثبط ACE هو العامل الأولي المفضل لدى هؤلاء المرضى. المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم وأمراض القلب الإقفارية هم المرشحون للعلاج بمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين. تبين أن إعطاء مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين في الفترة المباشرة ما بعد MI لتحسين وظيفة البطين وتقليل المراضة والوفيات.

يؤثر توهين إنتاج الألدوستيرون بواسطة مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين على استتباب البوتاسيوم، هناك ارتفاع صغير وغير مهم سريرياً في بوتاسيوم المصل عند استخدام هذه العوامل بمفردها عند المرضى الذين لديهم وظائف كلوية طبيعية.

هناك العديد من التنبيهات في استخدام مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين عند المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم. السعال تأثير جانبي شائع (~ 5%) وسبب للتبديل إلى حاصرات مستقبلات ATI. الوذمة الوعائية تأثير جانبي نادر ولكنه خطير ومميت لمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين. يجب تحذير المرضى الذين يبدأون العلاج بهذه الأدوية بشكل صريح بالتوقف عن استخدامها مع ظهور أي علامات للوذمة الوعائية. يتم منع استخدام مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين أثناء الحمل نظراً لخطر التأثيرات الجانبية الشديدة على الجنين، وهي حقيقة ينبغي إبلاغها للنساء في سن الإنجاب.

تعمل مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين على خفض ضغط الدم إلى حد ما لدى معظم المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم. قد يكون هناك انخفاض كبير في ضغط الدم عند بعض المرضى بعد الجرعة الأولية لمثبط ACE، هذه الاستجابة للجرعة الأولية دالة لفعالية رنين البلازما قبل العلاج. إن احتمال حدوث هبوط بدئي كبير في ضغط الدم هو السبب في استخدام جرعة منخفضة لبدء العلاج، خاصة عند المرضى الذين قد يكون لديهم RAS فعال للغاية يدعم ضغط الدم مثل المرضى الذين يعانون من تقلص حجم البول الناتج عن المدر أو قصور القلب الاحتقاني. يجب أيضاً إدراك أنه لا يوجد عموماً سبب لتطبيع ضغط الدم خلال أيام قليلة عند المرضى الذين يعانون من مرض مدى الحياة. تزيد محاولات القيام بذلك من تكرار الآثار الجانبية وتقلل من مطاوعة المريض. عادة ما يكون هناك انخفاض تدريجي في ضغط الدم لا يصل في معظم المرضى إلى الحد الأقصى لعدة أسابيع مع استمرار العلاج. في حين تمت الموافقة على معظم مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) بجرعة مرة واحدة يومياً لارتفاع ضغط الدم، فإن نسبة كبيرة من المرضى لهم استجابة تدوم أقل من 24 ساعة وقد يتطلبون جرعة مرتين يومياً للسيطرة الكافية على ضغط الدم (على سبيل المثال الإينالابريل، فالر امبيريل). الكابتوبريل ذو مدة تأثير قصيرة جداً، وليس خياراً جيداً لعلاج ارتفاع ضغط الدم.

حاصرات مستقبلات AT1

أدت أهمية الأنجيوتنسين في تنظيم الوظائف القلبية الوعائية إلى تطوير حاصرات غير بيتيدية للنوع AT1 لمستقبلات AngII، وقد تمت الموافقة على اللوسارتان، الكانديسارتان، الإيريبيسارتان، الفالسارتان، التيلميسارتان، الأولميسارتان والإيبروسارتان لعلاج ارتفاع ضغط الدم. تعمل هذه العوامل على إرخاء العضلات الملساء من خلال حصر تأثيرات AngII وبالتالي تعزيز التوسع الوعائي، زيادة الإطراح الكلوي للملح والماء، تقليل حجم البلازما وتقليل تضخم الخلايا. بالنظر إلى الدور المركزي لمستقبلات AT1 لعمل AngII، فليس من المستغرب أن يكون لحاصرات مستقبلات AT1 نفس نموذج التأثير الدوائي لمثبطات ACE مع استثناء واحد ملحوظ، حيث لا تثبط حاصرات مستقبلات AT1 التفكك المتوسط ب ACE والمادة P للبراديكينين وبالتالي لا تسبب السعال.

الاستخدامات العلاجية

يكون لحاصرات مستقبلات AT1 تأثير كافٍ على مدار 24 ساعة بجرعة مرة واحدة يومياً (باستثناء اللوسارتان). لا يلاحظ التأثير التام لحاصرات مستقبلات AT1 على ضغط الدم عادة إلا بعد حوالي 4 أسابيع من بدء العلاج. إذا لم يتم التحكم في ضغط الدم بواسطة حاصر مستقبل AT1 وحده، يمكن إضافة دواء آخر يعمل بألية مختلفة (على سبيل المثال مدر أو حاصر لقناة الكالسيوم). لا ينصح بمشاركة مثبطات ACE وحاصرات مستقبلات AT1 لعلاج ارتفاع ضغط الدم.

التأثيرات الجانبية والاحتياطات

تحدث التأثيرات الجانبية لمثبطات ACE الناتجة عن تثبيط الوظائف المرتبطة ب AngII مع حاصرات مستقبلات AT1. تشمل هذه التأثيرات انخفاض ضغط الدم، فرط بوتاسيوم الدم، وانخفاض الوظائف الكلوية بما في ذلك المرتبطة بالتضييق ثنائي الجانب للشريان الكلوي والتضييق في شريان كلية واحدة فقط. من المرجح أن يحدث انخفاض ضغط الدم عند المرضى الذين يعتمد ضغط الدم عندهم على (AngII) بدرجة كبيرة، بما في ذلك

الذين يعانون من نضوب الحجم (على سبيل المثال مع المدرات)، ارتفاع ضغط الدم الوعائي الكلوي، فشل القلب وتليف الكبد. يعد بدء العلاج عند مثل هؤلاء المرضى بجرعات منخفضة والاهتمام بحجم الدم أمراً ضرورياً. لا ينبغي أن تعطى مثبطات ACE وحاصرات مستقبلات AT1 خلال فترة الحمل ويجب إيقافها بمجرد اكتشاف الحمل.

مثبطات الرينين المباشرة

Aliskiren هو أول مثبط فموي مباشر فعال للرينين معتمد من FDA لعلاج ارتفاع ضغط الدم. الأليسكيرين دواء فعال لارتفاع ضغط الدم ولكنه لم يدرس بشكل كافٍ كعلاج أحادي لارتفاع ضغط الدم. تم إيقاف دراسة كبيرة تقارن الدواء الوهمي أو الأليسكيرين إلى خلفية ARB أو مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين قبل الأوان بسبب الاتجاه نحو زيادة الأحداث القلبية الوعائية عند مجموعة العلاج بالأليسكيرين. يسبب هذا المزيج أيضاً تدهوراً كلوياً أكثر، انخفاض ضغط و فرط بوتاسيوم الدم. يعكس هذا الدراسات السابقة لمشاركات مثبط ARB/ACE ويشير إلى أن الحصار الكامل لنظام RAS يتسبب في ضرر أكثر من الفائدة.

التأثيرات الدوائية

كانت مثبطات الرينين الأولية نظائر ببتيدية من المتواليات إما في الرينين نفسه أو شملت موقع انشقاق الرينين في مولد الأنجيوتنسين. بينما كانت فعالة في تثبيط الرينين وخفض ضغط الدم، كانت هذه النظائر الببتيدية فعالة عن طريق الوريد فقط. على أية حال الأليسكيرين فعال بعد تناوله عن طريق الفم، فهو يثبط بشكل مباشر وتنافسي الفعالية التحفيزية للرينين، مما يؤدي إلى تناقص إنتاج Ang1 ، Ang2 والألدوستيرون، مما يؤدي إلى انخفاض في ضغط الدم. يؤدي الأليسكيرين جنباً إلى جنب مع مثبطات ACE وحاصرات مستقبلات AT1 إلى زيادة تكيفية في التراكيز البلازمية للرينين، على أية حال لأن الأليسكيرين يثبط فعالية الرينين لا تزداد فعالية رينين البلازما كما يحدث مع هذه الفئات الأخرى من الأدوية (الجدول 2).

ADME

يتم امتصاص الأليسكيرين بشكل ضعيف، مع توافر حيوي فموي أقل من 3%. قد يقلل تناول الدواء مع وجبة عالية الدسم من التراكيز البلازمية بشكل كبير. للأليسكيرين عمر نصفي للإطراح حوالي 24 ساعة على الأقل. قد يكون إطراح الدواء بشكل رئيسي من خلال الإفراز الكبدية مع الاستقلاب المحدود بواسطة CYP3A4.

الاستخدامات العلاجية

بالنظر إلى الفعالية غير الواضحة وسلامة العلاج الأحادي بالأليسكيرين، يبقى مكان هذا الدواء في علاج ارتفاع ضغط الدم غائماً. تعد مشاركة الأليسكيرين مع مثبطات RAS الأخرى مضاد استطباب، ولا توصي المبادئ التوجيهية للجمعية الأوروبية وأمراض القلب باستخدامه.

السمية والاحتياطات

عموماً يكون الأليسكيرين جيد التحمل. قد يحدث الإسهال، خاصة عند تناول جرعات أعلى من الموصى بها. قد تكون نسبة الإصابة بالسعال أعلى من حالات الغفل الوهمي ولكنها أقل بكثير من مثبطات الإنزيم المحول

للأنجيوتنسين. ارتبط الأليسكريين مع العديد من حالات الوذمة الوعائية في التجارب السريرية. قد تضر الأدوية التي تعمل على RAS بالجنين ويجب ألا تستخدم عند النساء الحوامل.

الموسعات الوعائية

الهيدرازين

كان الهيدرازين (1-hydrazinophthalazine) واحداً من أول الأدوية الخافضة للضغط التي يتم تسويقها في الولايات المتحدة الأمريكية، على أية حال في البداية كان يستخدم الدواء بشكل غير منتظم بسبب تسرع القلب وتسرع المقاومة للدواء. من خلال فهم أفضل للاستجابات المعاوضة القلبية الوعائية التي ترافق استخدام الموسعات الوعائية الشريانية، تم الجمع بين الهيدرازين مع عوامل حالة للفعالية الودية ومدد للبول مع نجاح علاجي أكبر. على الرغم من ذلك تضاعف دوره في علاج ارتفاع ضغط الدم بشكل ملحوظ مع إدخال فئات جديدة من العوامل الخافضة للضغط.

آلية التأثير

يرخي الهيدرازين العضلات الملساء الشريانية بشكل مباشر مع تأثير ضئيل على العضلات الملساء الوريدية. الآليات الجزئية التي تتوسط في هذا الإجراء ليست واضحة، ولكنها قد تنطوي في النهاية على انخفاض في تراكيز الكالسيوم داخل الخلايا. في حين أن مجموعة متنوعة من التغييرات في مسارات الإشارات الخلوية تتأثر بالهيدرازين، إلا أن الأهداف الجزئية الدقيقة التي توضح قدرته على تمدد الشرايين لا تزال غير مؤكدة. تشمل الآليات المحتملة تثبيط تحرر الكالسيوم المحرض بالإينوزيتول تري فوسفات من مواقع التخزين داخل الخلايا، وفتح قنوات البوتاسيوم المفعلة بالكالسيوم عالية الموصلية في خلايا العضلات الملساء، تفعيل حمض الأراشيدونيك، COX، ومسار البروستاتكين الذي يفسر الحساسية لمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية.

التأثيرات الدوائية

تحصر معظم آثار الهيدرازين في النظام القلبي الوعائي. يرتبط هبوط ضغط الدم بعد إعطاء الهيدرازين بانخفاض انتقائي في المقاومة الوعائية في الدورة الدموية التاجية، الدماغية والكلية، مع تأثير أقل في الجلد والعضلات. لا يعد انخفاض ضغط الدم الانتصابي مشكلة شائعة بسبب التوسع التفضيلي للشرايين على الأوردة، فالهيدرازين يخفض ضغط الدم بالمثل في وضعية الاستلقاء والوقوف.

ADME

يمتص الهيدرازين جيداً عبر القناة الهضمية بعد تناوله عن طريق الفم. يخضع الهيدرازين للأستلة-N في الأمعاء والكبد، مما يسهم في التوافر الحيوي المنخفض للدواء (16% عند سريعي الأستلة و35% عند بطيئي الأستلة). يتم تحديد معدل الأستلة وراثياً. ما يقرب من نصف عدد سكان الولايات المتحدة تحدث الأستلة عندهم بسرعة، وتحدث عند الباقي بشكل بطيء. المركب المؤسئل غير فعال، وبالتالي فإن الجرعة اللازمة لإنتاج تأثير جهازي أكبر عند سريعي الأستلة. قد يحدث استقلاب خارج كبدي نظراً لأن التصفية الجهازية تتجاوز التدفق الدموي الكبدي. في الواقع يتحد الهيدرازين بسرعة مع أحماض ألفا-كيتو الجائلة لتشكيل هيدرازونات، والمستقلب الرئيسي المستخلص من البلازما هو هيدرازين حمض البيروفيك هيدرازون. لهذا المستقلب عمر

نصفي أطول من الهيدراالازين ولكن يبدو أنه غير فعال نسبياً. على الرغم من أن معدل الأستلة هو أحد المحددات الهامة للتوافر الحيوي للهيدراالازين، إلا أنه لا يلعب دوراً في الإطراح الجهازى للدواء، ربما لأن التصفية الكبدية عالية جداً بحيث أن الإطراح الجهازى هو في الأساس تابع لتدفق الدم الكبدى.

التأثيرات العلاجية

لم يعد هيدراالازين دواءً في الخط الأول لعلاج ارتفاع ضغط الدم بسبب نموذج تأثيرتها الجانبية غير المواتية نسبياً. للدواء دور كمشارك في الحبوب التي تحتوي على إيزوسورييد ثنائى النترات (BiDiI) في علاج قصور القلب. قد يكون للهيدراالازين فائدة في علاج بعض المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الشديد، ويمكن أن يكون جزءاً من العلاج القائم على الأدلة عند المرضى الذين يعانون من قصور القلب الاحتقانى (بالمشاركة مع النترات للمرضى الذين لا يستطيعون تحمل مثبطات ACE أو حاصرات مستقبلات AT1)، وقد يكون مفيداً في علاج حالات ارتفاع ضغط الدم الإسعافى، وخاصة الانسمام الحملى عند النساء الحوامل. يجب استخدام الهيدراالازين بحذر شديد عند المرضى المسنين والمرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم والذين يعانون من CAD بسبب احتمال تسارع حدوث نقص تروية عضلة القلب بسبب تسارع قلب انعكاسى.

السمية والاحتياطات

يحدث نوعان من الآثار الجانبية بعد استخدام الهيدراالازين. الأول والذي هو امتداد للتأثيرات العلاجية للدواء ويشمل الصداع، الغثيان، الاحمرار، انخفاض ضغط الدم، الخفقان، عدم انتظام دقات القلب، الدوخة والذبحة الصدرية. يمكن أن يحدث نقص تروية عضلة القلب بسبب زيادة الطلب على ثاني أكسيد الكربون الناجم عن التحفيز المحرض بمنعكس مستقبل الضغط للجهاز العصبى الودى. قد يكون نقص تروية عضلة القلب حاداً وطويلاً بدرجة كافية للتسبب في إصابة MI الصريحة بعد الإغطاء الحقنى للمرضى الذين يعانون من CAD. لهذا السبب لا ينصح بالإغطاء الحقنى للهيدراالازين عند مرضى ارتفاع ضغط الدم الذين يعانون من CAD، مرضى ارتفاع ضغط الدم الذين يعانون من عوامل الخطر القلبية الوعائية المتعددة، أو المرضى الأكبر سناً. بالإضافة إلى ذلك إذا تم استخدام الدواء لوحده فقد يكون هناك احتباس ملح مع تطور قصور قلب احتقانى عالى النتاج. يكون الهيدراالازين أفضل تحمل عند مشاركته مع حاصر بيتا ومدر، على الرغم من أن الآثار الجانبية مثل الصداع لا تزال موصوفة بشكل شائع وقد تتطلب إيقاف الدواء.

النوع الثانى من الآثار الجانبية ناتج عن ردود فعل مناعية، والتي من بينها تعد متلازمة الذئبة المحرض بالدواء الأكثر شيوعاً. يمكن أن يؤدي إغطاء الهيدراالازين أيضاً إلى مرض يشبه داء المصل، فقر الدم الانحلالي، التهاب الأوعية الدموية، والتهاب كبيبات الكلى التدريجى السريع. إن آلية التفاعلات المناعية الذاتية هذه غير معروفة، على الرغم من أنها قد تنطوي على قدرة الدواء على تثبيط متيلة الحمض النووى. عادة ما تحدث متلازمة الذئبة المحرضة بالدواء بعد 6 أشهر على الأقل من العلاج المستمر بالهيدراالازين، ويرتبط حدوثه بالجرعة، الجنس، النمط الظاهرى للأستلة والعرق

مفعلات قنوات K_{ATP}

كان اكتشاف التأثير الخافض للضغط للمينووكسيدىل في عام 1965 بمثابة تقدم كبير في علاج ارتفاع ضغط الدم، ثبت أن الدواء فعال عند المرضى الذين يعانون من أكثر أشكال ارتفاع ضغط الدم مقاومة وشدة.

الموضع وآلية التأثير

المينوكسيديل غير فعال في الزجاج، لكن يجب استقلابه بواسطة سولفو ترانسفيراز الكبدي إلى الجزء الفعال كبريتات المينوكسيديل N-O، وإن تشكيل هذا المستقلب الفعال هو طريق ثانوي للتدبير الاستقلابي للمينوكسيديل. ترخي كبريتات المينوكسيديل العضلات الملساء الوعائية في الأنظمة المعزولة حيث الدواء الأصل غير فعال. تفعل كبريتات المينوكسيديل قناة البوتاسيوم المتوسطة بـ ATP مما يسمح بتدفق شوارد البوتاسيوم، ويسبب فرط الاستقطاب واسترخاء العضلات الملساء.

التأثيرات الدوائية

يحدث المينوكسيديل توسع في الأوعية الشريانية دون أي تأثير على أوعية السعة، ويشبه هذا الدواء الهيدرالازين والديازوكسيد في هذا الصدد. يزيد المينوكسيديل من تدفق الدم إلى الجلد، العضلات الهيكلية، الجهاز الهضمي والقلب أكثر من الجهاز العصبي المركزي. قد يكون للزيادة غير المتناسبة في تدفق الدم إلى القلب أساس استقلابي في أن تناول المينوكسيديل يرتبط بزيادة منعكسة في قلووية القلب وفي النتاج القلبي. يمكن أن يزداد نتاج القلب بشكل ملحوظ، بقدر يتراوح من 3 إلى 4 أضعاف. إن تأثير المينوكسيديل على المقاومة الوعائية المحيطية لتعزيز العود الوريدي إلى لقلب هو العامل الرئيسي للارتفاع في النتاج القلبي، عن طريق الاستدلال من الدراسات التي أجريت على أدوية أخرى من المحتمل أن تكون الزيادة الوريدية ناتجة عن تعزيز التدفق في الأسرة الوعائية الناحية، مع زمن عود وريدي إلى القلب سريع ثابت. تساهم الزيادة المتوسطة الأدرينية في القلووية القلبية في زيادة النتاج القلبي ولكنها ليست العامل المسبب السائد.

تأثيرات المينوكسيديل على الكلية معقدة. المينوكسيديل موسع للشريان الكلوي، ولكن يمكن أن يؤدي هبوط الضغط الجهازي الناتج عن الدواء أحياناً إلى تقليل تدفق الدم الكلوي. تتحسن وظيفة الكلى عادة عند المرضى الذين يتناولون المينوكسيديل لعلاج ارتفاع ضغط الدم، خاصة إذا كان الفشل الكلوي تالياً لارتفاع ضغط الدم. المينوكسيديل منشط قوي لإفراز الرينين. يتوسط هذا التأثير من خلال مشاركة التحفيز الودي الكلوي وتفعيل آليات الكلية المتأصلة لتنظيم إطلاق رينين.

ADME

يمتص المينوكسيديل جيداً من الجهاز الهضمي. على الرغم من أن تركيزات ذروة المينوكسيديل يتم الوصول إليها بعد 1 ساعة من تناوله عن طريق الفم، إلا أن التأثير الأقصى للخافض للضغط للدواء يحدث لاحقاً وربما يعزى هذا إلى تأخر تشكل المستقلب الفعال.

يتم التخلص من الجزء الأكبر من الدواء الممتص باعتباره غلوكورونيد، يطرح حوالي 20% في البول دون تغيير. لم يتم تقييم مدى التحول الحيوي للمينوكسيديل إلى مستقلبه الفعال كبريتات المينوكسيديل N-O في البشر. للمينوكسيديل عمر نصفي بلازمي حوالي 3 إلى 4 ساعات، ولكن مدة تأثيره 24 ساعة وأحياناً أطول. لقد تم اقتراح أن ثبات المينوكسيديل في العضلات الملساء الوعائية هو المسؤول عن هذا التناقض، ولكن من دون معرفة الخواص الحركية الدوائية للمستقلب الفعال، لا يمكن تقديم تفسير للمدة الطويلة للعمل.

الاستخدامات العلاجية

إن المينوكسيديل الجهازية أفضل ما يكون لعلاج ارتفاع ضغط الدم الحاد الذي يستجيب بشكل ضعيف للأدوية الأخرى الخافضة للضغط، وخاصة عند المرضى الذكور الذين يعانون من قصور كلوي. تم استخدام المينوكسيديل بنجاح في علاج ارتفاع ضغط الدم لدى البالغين والأطفال. لا ينبغي أن يستخدم المينوكسيديل لوحده، ويجب أن تعطى بشكل متزامن مع مدربولي لتجنب احتباس السوائل، مع دواء حال للفعالية الودية (على سبيل المثال حاصر بيتا) للسيطرة على آثار القلبية الوعائية المنعكسة ومثبط ل-RAS لمنع إعادة التأثيرات على القلب. عادة ما يتم إعطاء الدواء إما مرة أو مرتين في اليوم، لكن قد يحتاج بعض المرضى إلى جرعات أكثر تكراراً للتحكم في ضغط الدم بشكل مناسب. قد تكون الجرعة البدئية اليومية من المينوكسيديل قليلة بحوالي 1.25 ملغ، ويمكن زيادتها تدريجياً إلى 40 ملغ في جرعة واحدة أو جرعتين يومياً.

التأثيرات الجانبية والاحتياطات

تتقسم التأثيرات الجانبية للمينوكسيديل - التي يمكن أن تكون حادة - إلى ثلاث فئات رئيسية: احتباس السوائل والملح، تأثيرات قلبية وعائية وفرط شعرانية. ينتج عن احتباس الملح والماء زيادة عودة الامتصاص الأنثوي الكلوي القريب، وهو أمر ثانوي لخفض ضغط التروية الكلوي ولتحفيز الانعكاس لمستقبلات α الأدرينالية الكلوية. يمكن ملاحظة تأثيرات مماثلة مضادة لإطرح الصوديوم مع موسعات الشرايين الأخرى (مثل الديازوكسيد والهيدراالازين). على الرغم من أن إعطاء المينوكسيديل يؤدي إلى زيادة إفراز الرينين والألدوستيرون، إلا أنها ليست آلية مهمة للاحتفاظ بالملح والماء في هذه الحالة. عادة ما يمكن التحكم في احتباس السوائل عن طريق إعطاء مدر للبول. على أية حال قد لا تكون التيازيديات فعالة بما فيه الكفاية، وقد يكون من الضروري استخدام مدر عروة وخاصة إذا كان المريض يعاني من أي خلل وظيفي كلوي. الآثار القلبية التالية للتنفيل المتواسط بمستقبلات الضغط للجهاز العصبي الودي أثناء العلاج بالمينوكسيديل مماثلة لتلك التي شوهدت مع الهيدراالازين، هناك زيادة في معدل ضربات القلب، انقباض عضلة القلب، واستهلاك عضلة القلب للأوكسجين. بالتالي يمكن أن يحرض نقص تروية القلب بالمينوكسيديل عند المرضى الذين يعانون من CAD.

العلاج غير الدوائي لارتفاع ضغط الدم

قد تكون الطرائق غير الدوائية لعلاج ارتفاع ضغط الدم كافية عند المرضى الذين يعانون من ارتفاع خفيف لضغط الدم. يمكن لمثل هذه الأساليب أيضاً أن تزيد من تأثيرات الأدوية الخافضة للضغط عند المرضى الذين يعانون من ارتفاعات بدئية أكثر وضوحاً في ضغط الدم. تم استعراض استجابات وفعالية مختلف التعديلات لنمط الحياة في ارتفاع ضغط الدم في المبادئ التوجيهية الأخيرة.

- قد يكون من المفيد تخفيض وزن الجسم للأشخاص الذين يبدون زيادة خفيفة في الوزن أو بدانة ملحوظة
- يخفض تقييد استهلاك الصوديوم ضغط الدم لدى بعض المرضى
- قد يؤدي تقييد تناول الإيتانول إلى مستويات متواضعة (الاستهلاك اليومي أقل من 20 غرام لدى النساء، أقل من 40 غ عند الرجال) إلى خفض ضغط الدم
- تحسن زيادة النشاط البدني من السيطرة على ارتفاع ضغط الدم

- قد تكون إزالة التعصيب الكلوي فعالة عند المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم المقاوم بوضوح
- قد تؤدي الجراحة لعلاج البدانة لدى الأفراد الذين يعانون من زيادة مفرطة في الوزن إلى تطبيع ضغط الدم وزيادة العمر المتوقع.

اختيار الأدوية الخافضة لضغط الدم عند المرضى

قد يكون اختيار الأدوية الخافضة للضغط للمرضى الأفراد معقدًا، هناك العديد من مصادر التأثير التي تعدل القرارات العلاجية. في حين أن النتائج المستمدة من التجارب السريرية العشوائية المضبوطة هي الأساس الأمثل للعلاجات المنطقية، فإن الفرز من خلال تعدد هذه النتائج ومعالجة كيفية تطبيقها على مريض فردي يمكن أن يكون أمراً محيراً. على الرغم من أن الإرشادات العلاجية يمكن أن تكون مفيدة في الوصول إلى القرارات العلاجية المناسبة، لكن غالباً ما يكون من الصعب على الأطباء تطبيق الإرشادات في نقطة الرعاية، وغالباً لا تقدم الإرشادات معلومات كافية عن الأدوية الموصى بها. بالإضافة إلى ذلك فإن التسويق المكثف لدواء محدد لكل من الأطباء والمرضى قد يربك عملية صنع القرار المثلى. علاوة على ذلك فإن إقناع المرضى بمواصلة تناول الأدوية التي قد تكون باهظة الثمن لمرض عديم الأعراض يمثل تحدياً. قد يتردد الأطباء في وصف الأدوية ويحجم المرضى عن تناول عدد من الأدوية التي قد تكون ضرورية للسيطرة على ضغط الدم بشكل مناسب. لهذه الأسباب وغيرها ربما لم يحقق نصف المرضى الذين عولجوا لارتفاع ضغط الدم الأهداف العلاجية في خفض ضغط الدم.

يجب أن يكون الدافع وراء اختيار الدواء الخافض لضغط الدم هو الفائدة المحتملة لدى مريض بشكل فردي، مع مراعاة الأمراض المصاحبة لها مثل الداء السكري، التأثيرات الجانبية الإشكالية لأدوية معينة والتكلفة. يفقد العامل الأخير أهميته لأن فئات الأدوية الخافضة للضغط الأكثر أهمية (مدرات البول، حاصرات قناة الكالسيوم، مثبطات ACE/حاصرات مستقبلات AT1 ، وحاصرات بيتا) هي خارج حماية براءات الاختراع ومتاحة كأدوية منخفضة التكلفة.

هناك إجماع على أن خفض ضغط الدم في حد ذاته هو الهدف الأكثر أهمية في علاج ارتفاع ضغط الدم وذلك بعد نقاش طويل حول التأثيرات المستقلة لضغط الدم لفئات معينة من الأدوية الخافضة لضغط الدم. يستند هذا الاستنتاج إلى عدد من التجارب الرصدية المقارنة الكبيرة والتي بشكل عام لم تظهر اختلافات كبيرة في النتيجة اعتماداً على فئة الدواء. وضعت المبادئ التوجيهية JNC8 الأفضلية للعلاج الأولي بالمدرات التيازيديّة، حاصرات قنوات الكالسيوم، ومثبط ACE/ARB في عامة السكان غير السود (بما في ذلك مرضى السكري)، وتفضيل التيازيديات وحاصرات الكالسيوم عند المرضى السود. تنص إرشادات ESC على أنه "على الرغم من أن التحليلات الشمولية تظهر من حين لآخر، وتدعي بتفوق فئة من العوامل على فئة أخرى لبعض النتائج، فإن هذا يعتمد إلى حد كبير على تحيز اختيار التجارب، ولم تظهر أكبر التحليلات الشمولية المتاحة الاختلافات ذات الصلة سريرياً بين أصناف الأدوية". خلص الباحثون إلى أن "مدرات البول (بما في ذلك التيازيديات، الكلورثاليدون والإنداماميد)، حاصرات بيتا، حاصرات الكالسيوم، مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين وحاصرات مستقبلات AT1 كلها مناسبة لبدء العلاج الخافض لضغط الدم والحفاظ عليه، إما كعلاج وحيد أو في

بعض المشاركات". تمت مقارنة التوصيات الإرشادية الرئيسية حول العالم مؤخراً وهي أساس توصيات لتصنيف خيارات الدواء في الجدول 4.

ينبغي النظر في عدد من المبادئ الدوائية لتحسين نظام الأدوية الخافضة للضغط.

1. **الحرائك الدوائية:** ارتفاع ضغط الدم مرض مزمن، وغالباً ما يستمر مدى الحياة في كثير من الأحيان دون أعراض كبيرة ولكن مع مضاعفات خطيرة، مما يجعل الامتثال للأدوية الخافضة للضغط عاملاً في غاية الأهمية الإنذارية. يجب اختيار خافضات ضغط الدم التي تظهر تراكيز بلازمية متساوية نسبياً عند جرعة مرة واحدة يومياً، مما يحقق تحكم كافي على مدار 24 ساعة في ضغط الدم ونسب تأثير قمة-عتبة التي تزيد عن 50٪. كلما كان العمر النصفى أطول، قل التباين في التراكيز البلازمية (مثل الكلوروتاليدون مقابل هيدروكلوروتيازيد). تُفضل الأدوية ذات الحركية الدوائية الثابتة أي احتمال التداخل الدوائي منخفض وليس لها أي تأثير تباين جيني (على سبيل المثال بيسوبرولول مقابل ميتوبرولول).
2. **المشاركات الدوائية:** يحتاج ثلثا المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم إلى اثنين أو أكثر من خافضات ضغط الدم للسيطرة الكافية على ضغط الدم (أقل من 90/140 ملم زئبقي). لذلك من المنطقي البدء في مشاركة الأدوية بجرعات منخفضة إلى متوسطة بدلاً من زيادة جرعة الدواء الواحد. يحسن وصف المشاركات الدوائية الثابتة (على سبيل المثال حاصر كالسيوم + مثبط ACE أو مثبط ACE + مدر للبول) من الامتثال.
3. **قوة الأدلة العلمية:** توفر البيانات المستقاة من تجارب رصدية كبيرة درجة عالية من الثقة بالنسبة لنسبة فائدة إلى ضرر المفيدة وهي سبب لاستخدام دواء على آخر.

الجدول 4. الأدوية الخافضة لضغط الدم عند مجموعات محددة من المرضى

خافض ضغط الدم المفضل	الحالة الطبية
ACEI, ARB, CCB	تضخم البطين الأيسر
CCB	التصلب العصيدي اللاعراضي
ACEI, ARB	بيلة ألومينية زهيدة
ACEI, ARB, diuretics	سكتة دماغية سابقة
ACEI, ARB, BB	احتشاء عضلة القلب السابق
ACEI, ARB, BB	مرض الشريان التاجي
BB, CCB	الذبحة الصدرية
ACEI, ARB, BB, diuretics, MRA	فشل القلب
BB	تمدد الأبهر
ACEI, ARB, BB	الرجفان الأذيني، الوقاية
BB, CCB (nondihydropyridines)	الرجفان الأذيني، السيطرة على المعدل

ACEI	مرض الكلى في المرحلة الأخيرة، بيلة بروتين
ACEI, CCB	مرض الشريان المحيطي
ACEI, ARB, CCB, diuretics	ارتفاع ضغط الدم الانقباضي المعزول
ACEI, ARB, CCB	المتلازمة الاستقلابية
ACEI, ARB, CCB, diuretics	الداء السكري
ACEI, ARB	الداء السكري مع بيلة بروتين
MRA	فرط الألدسترونية
BB, CCB, α -methyldopa	الحمل
CCB, diuretics	العرق الأسود

4. **الاعتبارات الديناميكية الدوائية:** على الرغم من عدم اختبارها رسمياً في التجارب الرصدية، فإن بعض مشاركات الأدوية أكثر منطقية من غيرها. تزيد المدرات التيازيديدة من التأثيرات الخافضة للضغط لجميع الفئات الأخرى، ولكن مشاركتها مع مثبطات RAS يكون له معنى خاص كتأثيره الحافظ للبيوتاسيوم وبالتالي يتم تقليل مخاطرها الرئيسية من قبل أعضاء هذه الفئة.
5. **الآثار الجانبية للدواء ومضادات الاستطباب:** عادة ما تكون الفئات الرئيسية لخافضات ضغط الدم جيدة التحمل، وأظهرت في التجارب المضبوطة بغفل معدلات تأثيرات جانبية في نطاق العلاج الوهمي مع بعض الاستثناءات البارزة التي يجب أخذها في الاعتبار عند اختيار دواء محدد لمريض محدد (الجدول 5). يمكن تقليل معدل التأثيرات الجانبية مثل انخفاض ضغط الدم، بطء القلب إلى حد كبير عن طريق البدء بخافض ضغط الدم بجرعات منخفضة واستخدام استراتيجية تصعيد الجرعة البطيئة.
6. **استطبابات إجبارية:** يوجد عدد من الاستطبابات الإلزامية للعوامل الخافضة لضغط الدم بسبب الأمراض القلبية الوعائية الخطيرة الأخرى (الجدول 4). تشمل هذه قصور القلب، CAD، ما بعد MI، مرض الكلى المزمن أو مرض السكري. على سبيل المثال يجب علاج المريض الذي يعاني من ارتفاع ضغط الدم ويعاني من قصور القلب الاحتقاني بمدر بولي، حاصر بيتا، ومثبط ACE/حاصر مستقبلات AT1، وعند مرضى مختارين سيبرونولاكوتون بسبب فائدة هذه الأدوية في قصور القلب الاحتقاني حتى في حال عدم وجود ارتفاع ضغط الدم. على نحو مماثل يجب أن تكون مثبطات ACE/حاصرات مستقبلات AT1 من أدوية الخط الأول في علاج مرضى السكري الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم في ضوء فوائد هذه الأدوية في اعتلال الكلية السكري.
7. **الأمراض المترابطة:** يعاني بعض المرضى من أمراض أخرى يمكن أن تؤثر على اختيار الأدوية الخافضة للضغط. على سبيل المثال قد يستفيد مريض ارتفاع ضغط الدم مع تضخم بروتينات حميد عرضي من وجود حاصرات α_1 كجزء من برنامجه العلاجي لأن حاصرات α_1 فعالة في كلا المرضين. بالمثل قد يستفيد المريض المصاب بنوبات شقيقة متكررة بشكل خاص من استخدام حاصرات بيتا لأن عدداً من الأدوية في هذه الفئة تكون فعالة في منع نوبات الشقيقة. قد تستفيد النساء اللاتي لديهن خطر كبير للإصابة بهشاشة العظام من التأثير المزيد للكالسيوم لمدر البول التيازيدي. من ناحية أخرى قد تكون بعض الأدوية التي لا تستخدم إلا قليلاً (على سبيل المثال ميتيل دوبا) مفضلة في

حالات فرط ضغط الدم عند الحامل، ويوجد حاجة لتجنب الأدوية الشائعة (مثل مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين) بسبب المخاوف المتعلقة بالسلامة.

8. الخط الثاني والثالث لخافضات ضغط الدم: يمكن السيطرة على ارتفاع ضغط الدم في الغالبية العظمى من الحالات عن طريق خافضات الضغط من الفئات الرئيسية الخمسة مع أو بدون سيبرونولاكتون بجرعات منخفضة. على أية حال غالباً ما يحتاج المرضى الذين يعانون من مرض الكلى المزمن إلى استخدام إضافي للأدوية مثل الهيدرالازين أو المينوكسيديل. إن موضع الكلونيدين/الموكسونيدين أو حاصرات ألفا 1 في علاج ارتفاع ضغط الدم غير محدد بشكل جيد.

العلاج الخافض لضغط الدم الحاد

تتطبق الاعتبارات المذكورة على المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم والذين يحتاجون إلى علاج لتقليل المخاطر على المدى الطويل، وليس المرضى في الحالات التي تتهدد فيها حياتهم على الفور بسبب ارتفاع ضغط الدم. تفضل المحاكمة السريرية خفض ضغط الدم بسرعة عند المرضى الذين يعانون من مضاعفات ارتفاع ضغط الدم التي تهدد الحياة مثل اعتلال الدماغ أو الوذمة الرئوية بسبب ارتفاع ضغط الدم الشديد على الرغم من محدودية البيانات عن التجارب السريرية. على أية حال ينطوي الانخفاض السريع في ضغط الدم على مخاطر كبيرة للمرضى، إذا انخفض ضغط الدم بسرعة كبيرة أو بشكل كبير، فقد يتناقص تدفق الدم الدماغي بسبب التحويلات في الدورة الدموية الدماغية التي تحمي الدماغ من عواقب ضغوط الدم المرتفعة للغاية. يجب مقاومة إغراء علاج المرضى فقط على أساس زيادة ضغط الدم. يجب أن تشمل القرارات العلاجية المناسبة مدى استجابة أعضاء المريض الرئيسية لضغط الدم المرتفع للغاية. في حين تم استخدام العديد من الأدوية عن طريق الحقن لخفض ضغط الدم بسرعة في الحالات الإسعافية (بما في ذلك النيتروبروسيد، إينابريليلات، إسمولول، فينولدوبام، لابيتالول، سلفيديبين، نيكارديبين، هيدرالازين وفينتولامين)، فإن الأهمية السريرية لمختلف التأثيرات للعديد من هذه الأدوية في هذه الحالة غير معروف إلى حد كبير.

الجدول 5. مضادات الاستطباب الإلزامية أو المحتملة لخافضات ضغط الدم

مضادات الاستطباب المحتملة/الاحتياطات	الإلزامي	الصنف الدوائي
المتلازمة الاستقلابية عدم تحمل الغلوكوز الحمل فرط كالسيوم الدم فرط بوتاسيوم الدم ضعف الانتصاب	النقرس	المدرات (التيازيدات)
الحالات المرتبطة مع خطر أعلى لفرط بوتاسيوم الدم	فرط كالسيوم الدم كرياتينين المصل < 2.5 ملغ/دسل عند	حاصرات مستقبلات القشرانيات المعدنية

الرجال، و < 2 ملغ/دسل عند النساء	الداء السكري، ACEI، ARB	MRA
الحمل الوذمة الوعائية العصبية فرط بوتاسيوم الدم تضييق الشريان الكلوي ثنائي الجانب	النساء مع احتمالية الحمل والإنجاب	مثبطات ACE
الحمل فرط بوتاسيوم الدم تضييق الشريان الكلوي ثنائي الجانب	النساء مع احتمالية الحمل والإنجاب	حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين
	تسرع القلب/لانظميات فشل القلب	حاصرات قناة الكالسيوم (ديهيدروبيريدينات)
إحصار AV (الدرجة 2-3) فشل LV حاد فشل القلب	العلاج المشترك مع أدوية معتمدة على Pgp و CYP3A4 (مثل الستاتين والديجوكسين)	حاصرات قناة الكالسيوم (فيراباميل، ديليتيازيم)
الربو إحصار AV (الدرجة 2-3)	المتلازمة الاستقلابية عدم تحمل الغلوكوز الرياضيين والمرضى النشطين بدنياً مرض الرئة الانسدادي المزمن الصدفية الاكتئاب	حاصرات بيتا
فشل القلب		حاصرات ألفا
الاكتئاب إحصار AV (الدرجة 2-3)	ضعف الانتصاب جفاف الفم	الأدوية الحالة للفعالية الودية المركزية

ارتفاع ضغط الدم المعند

يفشل بعض المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم في الاستجابة للعلاجات الخافضة للضغط الموصى بها. هناك العديد من التفسيرات المحتملة. يحتاج العديد من المرضى إلى دوائين، ثلاثة أو أربعة أدوية يتم اختيارها بشكل مناسب وتستخدم بجرعات مثالية لتحقيق سيطرة صارمة على ارتفاع ضغط الدم. قد يتردد الأطباء في وصف أعداد كافية من الأدوية التي تستغل منحنيات الاستجابة للجرعة الكاملة للأدوية من خلال ظهور وفرة من التحذيرات والعطالة العلاجية، على العكس من ذلك قد لا يلتزم المرضى بالنظام الدوائي الموصى به. يتم في بعض الأحيان المشاركة بين أدوية متعددة من نفس الفئة العلاجية التي تعمل بنفس الآلية، لكن هذا عموماً ليس نهج عقلائي. قد يخفف الإفراط في تناول الملح وميل بعض خافضات الضغط وخاصة موسعات الأوعية لتعزيز احتباس الملح من انخفاض ضغط الدم، وبالتالي يلاحظ علاج بالمدرات غير مناسب عادة عند المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم المقاوم. يعاني جزء ذو صلة من مرضى ارتفاع ضغط الدم المقاوم من فرط الدوستيرونية أولي ويستفيد هذا الجزء من إضافة السيبرونولاكتون 25-50 ملغ يومياً. يمكن للمرضى تناول

الأدوية الموصوفة، الأدوية التي تصرف بدون وصفة طبية أو المستحضرات العشبية التي تعارض تأثيرات الأدوية الخافضة للضغط (مثل مضادات الالتهاب الستيروئيدية، مضادات الاحتقان المحاكية للودي، السيكلوسبورين، الإريندوبوتين، الإيفيدرا [تسمى أيضاً أماه هوانغ] أو عرق السوس). قد ترفع الأدوية غير المشروعة مثل الكوكائين والأمفيتامينات من ضغط الدم. يجب على الطبيب أن يستفسر عن الأدوية والمكملات الأخرى للمريض وأن يخصص له نظام خافض للضغط.

الدواء الخافض للضغط	استخداماته العلاجية	السمية الرئيسية والملاحظات السريرية
المدرات		
<p>التيازيدية:</p> <p>Chlorothiazide Hydrochlorothiazide</p> <p>الشبيهة بالتيازيد:</p> <p>Chlorthalidone Indapamide Metolazone</p>	<ul style="list-style-type: none"> ارتفاع ضغط الدم الوذمة المرتبطة ب HF، تليف الكبد، أمراض الكلى المزمنة، المتلازمة الكلوية داء السكري الكاذب (البُؤَالَةُ النَّقِيَّةُ) حصى الكلية الناجمة عن بلورات الكالسيوم 	<ul style="list-style-type: none"> الخيار الأول لعلاج HTN قد يكون الكلورثاليديون أفضل من هيدروكلوروثيازيد في HTN تفقد الفعالية عند $GFR > 30-40$ مل/دقيقة (استثناءات: إنداباميد، ميتولازون) تأثير فعال لمدرات العروة في HF (حصار أنبوبي متسلسل) خطر نقص بوتاسيوم الدم ولانظميات قلبية عند المشاركة بأدوية تطيل QT تشارك مع ARB/ACEI أو المدرات الحافظة للبوتاسيوم/MRA لمنع نقص بوتاسيوم الدم
<p>مدرات العروة:</p> <p>Bumetanide Furosemide Torsemide</p>	<ul style="list-style-type: none"> الوذمة الرئوية الحادة الوذمة المرتبطة ب HF، تليف الكبد، أمراض الكلى المزمنة، المتلازمة الكلوية نقص صوديوم الدم فرط كالسيوم الدم ارتفاع ضغط الدم 	<ul style="list-style-type: none"> ليست الخيار الأول لعلاج HTN بوظيفة الكلى الطبيعية: التأثير قصير جداً يتبعه ارتداد يستطب بشكل حاد في HTN الخبيث و $GFR < 30-40$ مل/دقيقة قد يكون التورسميد متفوقاً على فوروسيميد في HF خطر نقص بوتاسيوم الدم ولا نظميات قلبية عندما يشارك مع دواء يطيل QT

الأدوية الحالة للفعالية الودية		
<ul style="list-style-type: none"> • خيار أول في علاج HTN للنقاش؛ • استطباب صريح للذبحة الصدرية، HF، الرجفان الأذيني.. إلخ. • بطء القلب وإحصار AV • تشنج قصبي، تضيق الأوعية المحيطية • تفاقم قصور القلب الحاد • الاكتئاب • تفاقم الصدفية • استقلاب CYP2D6 متعدد الأشكال (الميتوبرولول) • النيفولول موسع وعائي متواسط بال-NO 	<ul style="list-style-type: none"> • ارتفاع ضغط الدم • قصور القلب (بيسوبرولول، ميتوبرولول، نيبيفول) • تستخدم على نطاق واسع لاستطبابات أخرى (الذبحة الصدرية، الوقاية من اللانظميات القلبية، التحكم بمعدل في الرجفان الأذيني، الشقيقة وما إلى ذلك) 	<p>حاصرات بيتا 1</p> <p>Atenolol</p> <p>Bisoprolol</p> <p>Metoprolol</p> <p>Nebivolol</p>
<ul style="list-style-type: none"> • ليس الخيار الأول لعلاج HTN • تأثيرات غير مرغوبة عن طريق حصر مستقبلات β_2 • ليست الخيار الأول لعلاج HTN • معدلات أعلى لتطور HF • تسارع مقاومة الدواء • يستخدم الفينوكسي بنزأمين (حاصر غير عكوس α_1/α_2) في ورم القواتم 	<ul style="list-style-type: none"> • ارتفاع ضغط الدم • الشقيقة • فرط تنسج البروستات الحميد • ارتفاع ضغط الدم 	<p>حاصرات بيتا غير الانتقائية:</p> <p>Propranolol</p> <p>حاصرات بيتا 1:</p> <p>Alfuzosin</p> <p>Doxazosin</p> <p>Prazosin</p> <p>Tamsulosin</p> <p>Silodosin</p>
<ul style="list-style-type: none"> • حاصر بيتا المختار عند المرضى الذين يعانون من مرض الشريان المحيطي • من بين الخيارات الأولى لعلاج HF • اللابتيلول الخيار الأول لـ HTN في الحمل 	<ul style="list-style-type: none"> • ارتفاع ضغط الدم • فشل القلب (كارفيديلول) 	<p>حاصرات بيتا وألفا 1</p> <p>Carvedilol</p> <p>Labetalol</p>
الأدوية الحالة للفعالية الودية		
<ul style="list-style-type: none"> • ليست الخيار الأول لـ HTN • التعب، الاكتئاب • احتقان أنفي 	<ul style="list-style-type: none"> • ارتفاع ضغط الدم 	<p>الأدوية الحالة للفعالية الودية المركزية</p> <p>Methyldopa</p> <p>Clonidine/moxonidine</p>

		Reserpine Guanfacine
حاصرات قنوات الكالسيوم		
<ul style="list-style-type: none"> • الديهيدروبيريدينات مطولة التحرر، طويلة التأثير ضمن الخيار الأول في HTN • ديلتيازيم وفيراباميل: فقط إذا كانت التأثيرات على معدل ضربات القلب وتوصيل AV مطلوبة، وليس بالمشاركة مع حاصرات بيتا، يجب الحذر من التداخلات الدوائية المتوسطة ب CYP3A4 	<ul style="list-style-type: none"> • ارتفاع ضغط الدم • الخناق • ضبط المعدل في الرجفان الأذيني (فيراباميل، ديلتيازيم) 	الديهيدروبيريدينات Amlodipine, felodipine Nifedipine Clevidipine, isradipine Lercanidipine, nitrendipine الأخرى Diltiazem, Verapamil
مثبطات نظام الرينين أنجيوتنسين		
<ul style="list-style-type: none"> • ضمن الخيار الأول لعلاج HTN • الكابتوبريل قصير المفعول فقط للبدء بالعلاج، الإينالابريل والراميبريل مرتين يومياً • السعال عند 5-10% من المرضى، وذمة وعائية • هبوط ضغط الدم، فرط بوتاسيوم، طفح جلدي، قلة العدلات، فقر الدم، متلازمة الضرر بالجنين • مضادات الاستطباب: الحمل، تضيق الشريان الكلوي. الحذر عند المرضى الذين يعانون من ضعف وظائف الكلى أو نقص حجم الدم • فوسينوبريل: إطراح كبدي وكلوي، وبالتالي يطرح عند المرضى المصابين 	<ul style="list-style-type: none"> • ارتفاع ضغط الدم • الفشل القلبي • اعتلال الكلية السكري 	مثبطات ACE Benazepril Captopril Enalapril Lisinopril Quinapril Ramipril Moexipril Fosinopril Trandolapril Perindopril

بفشل قلبي وتروية كلوية ضعيفة		
<ul style="list-style-type: none"> • نفس ACEI، أقل سعال أو وذمة وعائية • لا دليل على توفيقها على ACEI • تكون أكثر ضرر في المشاركة مع ACEI • مضاد استقلاب عند الحوامل 	<ul style="list-style-type: none"> • ارتفاع ضغط الدم • الفشل القلبي • اعتلال الكلية السكري 	حاصرات مستقبل الأنجيوتنسين Candesartan Eprosartan Irbesartan Losartan Olmesartan Telmisartan Valsartan Azilsartan
<ul style="list-style-type: none"> • قيمة علاجية غير واضحة، لا دليل على تفوقها على ACEIs أو ARBs 	<ul style="list-style-type: none"> • ارتفاع ضغط الدم 	مثبطات الرينين المباشرة Aliskiren
الموسعات الوعائية		
<ul style="list-style-type: none"> • ليست خيار أول في علاج HTN • تأثيرات جانبية: صداع، غثيان، احمرار، هبوط ضغط، خفقان، تسرع قلب، دوام، وخناق الصدر، تشارك عموماً مع حاصرات بيتا لتخفيض تأثير منعكس مستقبل الضغط • يستخدم بحذر عند المرضى المصابين بـ CAD • متلازمة الذئبة بجرعات كبيرة 	<ul style="list-style-type: none"> • ارتفاع ضغط الدم • فشل القلب عند الأمريكيين الأفارقة 	Hydralazine

<ul style="list-style-type: none"> ● فعل خافض لضغط الدم ضعيف عند المرضى المصابين بقصور كلوي ● احتباس الماء، تسرع القلب، خناق، انصباب التامور ● يستخدم بالمشاركة مع مدر، حاصر بيتا، ومثبط RAS ● فرط شعرانية 	<ul style="list-style-type: none"> ● هبوط الضغط ● تساقط الشعر 	<p style="text-align: center;">Minoxidil</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● تسريب وريدي لفترة قصيرة فقط ● التأثيرات الجانبية: هبوط الضغط ● تسمم بالسيانيد 	<ul style="list-style-type: none"> ● ارتفاع ضغط الدم الإسهافي 	<p style="text-align: center;">Sodium nitroprusside</p>

- Azizi M, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2015, 385:1957–1965.
- Giannopoulos G, et al. Central sympathetic inhibition to reduce postablation atrial fibrillation recurrences in hypertensive patients: a randomized, controlled study. *Circulation*, 2014, 130:1346–1352.
- James PA, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*, 2014, 311:507–520.
- Kjeldsen S, et al. Updated national and international hypertension guidelines: a review of current recommendations. *Drugs*, 2014, 74:2033–2051.
- Magee LA, et al. Do labetalol and methyldopa have different effects on pregnancy outcome? Analysis of data from the Control of Hypertension In Pregnancy Study (CHIPS) trial. *BJOG*, 2016, 123:1143–1151.
- Maille N, et al. Mechanism of hydralazine-induced relaxation in resistance arteries during pregnancy: hydralazine induces vasodilation via a prostacyclin pathway. *Vascul Pharmacol*, 2016, 78:36–42.
- Pezhouman A, et al. Molecular basis of hypokalemia-induced ventricular fibrillation. *Circulation*, 2015, 132:1528–1537.
- SPRINT Research group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*, 2015, 373:2103–2116.
- Williams B, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*, 2015, 386:2059–2068.