

الأدوية المضادة لارتفاع الضغط الشرياني (٢)

Antihypertensive drugs

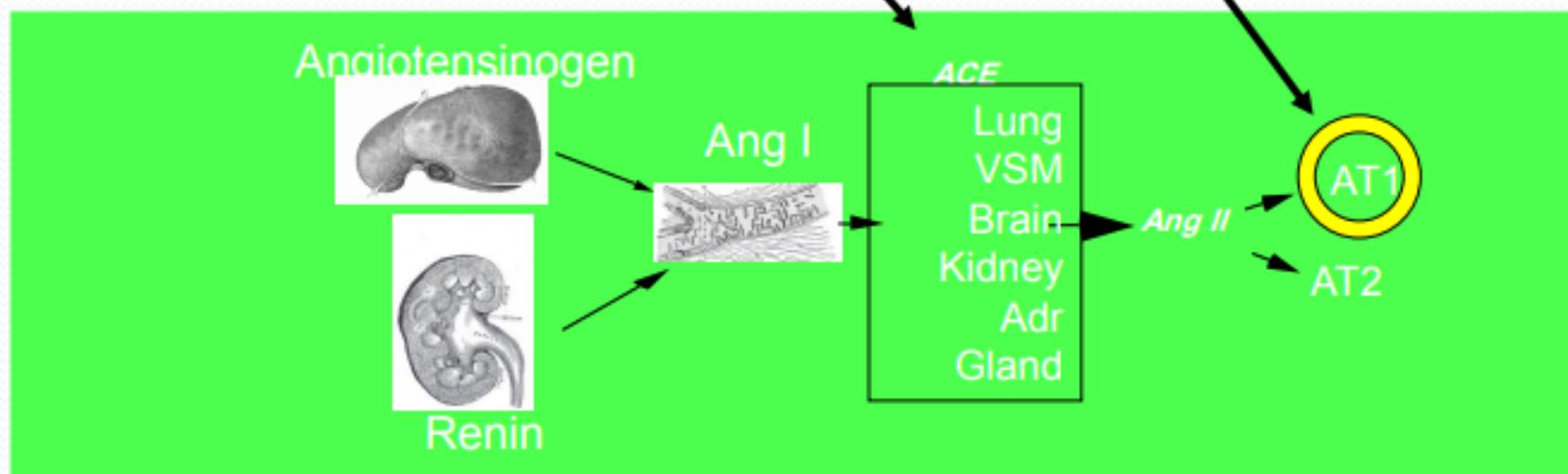
الأنجيوتنسين II المضادة للأدوية

1. ACE Inhibitors

Enalopril (Vasotec*)
Quinapril (Accupril*)
Fosinopril (Monopril*)
Moexipril (Univasc*)
Lisinopril (Zestril*, Prinivil*)
Benazepril (Lotensin*)
Captopril (Capoten*)

2. ARBs

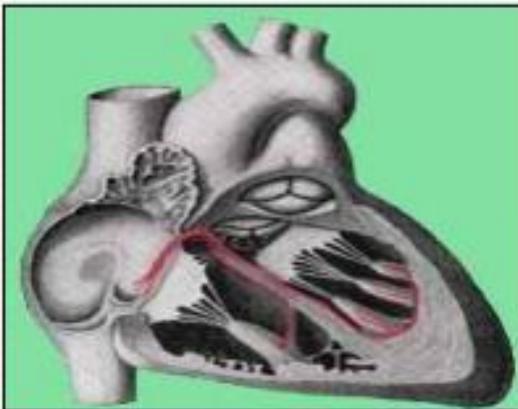
Losartan (Cozaar)*
Candesartan (Atacand*)
Valsartan (Diovan*)



الأدوية المضادة للـ Angiotensin II

التأثير على الجملة القلبية الوعائية

Kidney



↓
Volume
Aldosterone
Vasopressin

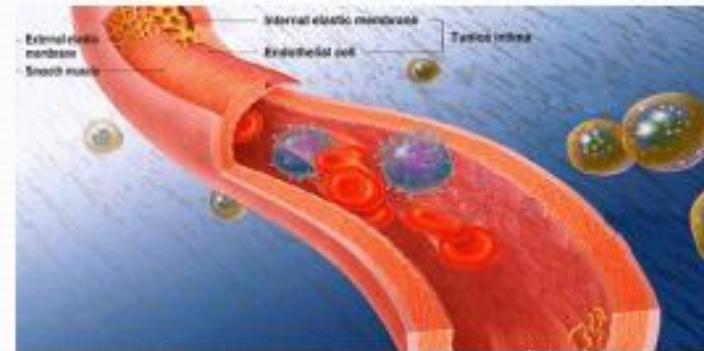
↓ CO

↓ CO

↓
HR/SV
Angiotensin II
Norepinephrine

↓ SymNS

↓ CO



↓
Angiotensin II
Vasoconstriction

↓ SymNS

↓ TPR

مثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors

- يوصى باستعمال مثبطات أنزيم التحويل عند وجود مضاد استطباب أو عدم فعالية أدوية الخط الأول (المدرات أو حاصرات β)
- على الرغم من استعمالها الواسع فمن غير الواضح إذا كانت تزيد من خطر حدوث الأمراض الرئيسية الأخرى
- تخفض الضغط الشرياني عن طريق **إنقاص المقاومة الوعائية المحيطية** بدون أن تزيد بشكل انعكاسي القلوصية contractility أو توافر القلب، أو نتاج القلب
- آلية التأثير:
 - تثبط أنزيم التحويل ACE الذي يحول I angiotensin إلى II angiotensin (↓ التقبض الوعائي، ↓ إفراز aldosterone)
 - تزيد مستويات الأ Bradykinin (توسيع وعائي)
- تعتبر الخيار المفضل في حالات ارتفاع الضغط الشرياني المترافق مع الداء السكري أو قصور القلب

التأثيرات غير المرغوبة:

- سعال جاف في 10-20% من الحالات
(↑bradykinin)
- هبوط الضغط الشرياني
- فرط بوتاسيوم الدم hyperkalemia
(معيضات K⁺ والمدرات الحافظة للبوتاسيوم
تعتبر مضادات الاستطباب)
- وذمة وعائية Angioedema قد تكون
مهددة للحياة
- قصور كلوي عكوس (في حال وجود تضيق
شرياني شديد ثانوي الجانب)
- يفضل أن يكون الاستعمال الأول في العيادة

مضادات الاستطباب:
• الحمل (fetotoxic)



حاصرات مستقبلات Angiotensin II

- تعتبر حاصرات مستقبلات Angiotensin II (ARBs) بديلاً لمثبطات أنزيم التحويل ACE inhibitors
- آلية التأثير: تحصر مستقبلات Angiotensin II : ACE inhibitors
- تمتلك تأثيرات دوائية مشابهة لـ ACE inhibitors
 - توسيع شريني ووريدي
 - تثبيط إفراز aldosterone
- لا تزيد ARBs مستويات الـ bradykinin
- تنقص الـ ARBs السمية الكلوية للداء السكري لذلك تعتبر خيارات جذابة في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني HT عند المرضى السكريين
- التأثيرات الجانبية: مشابهة لمثبطات أنزيم التحويل لكن السعال والوذمة الوعائية angioedema أقل شيوعاً
- مضادات الاستطباب: الحمل

مثبطات الرينين

- يستعمل **الـ Aliskerin** (مثبط انتقائي لا renin) في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني
- آلية التأثير: يثبط **الـ Aliskerin** الرينين بشكل مباشر وبالتالي يمنع تحول **angiotensin** إلى **angiotensinogen**
- تكون **الفعالية الخافضة للضغط** مساوية تقريباً لمثبطات أنزيم التحويل أو حاصرات **angiotensin II** أو المدرات التيازيدية
- يمكن مشاركتها أيضاً مع بقية خافضات **الضغط** (مثبطات أنزيم التحويل، حاصرات **angiotensin II**، المدرات، حاصرات الكلسيوم)
- قد يسبب **الـ Aliskerin** السعال والوذمة الوعائية لكن بشكل أقل من مثبطات أنزيم التحويل
- **مضادات الاستطباب:** الحمل
- المشاركة بالجرعات القصوى بين **الـ Aliskerin** و**Valsartan** تخفض الضغط الشرياني **HT** بشكل أكبر من الجرعات القصوى لكل منها على انفراد، لكنها لا تزيد عن فعالية المشاركات الأخرى

١) CCBs حاصرات قنوات الكالسيوم

Drugs:

Diphenylalkylamines:

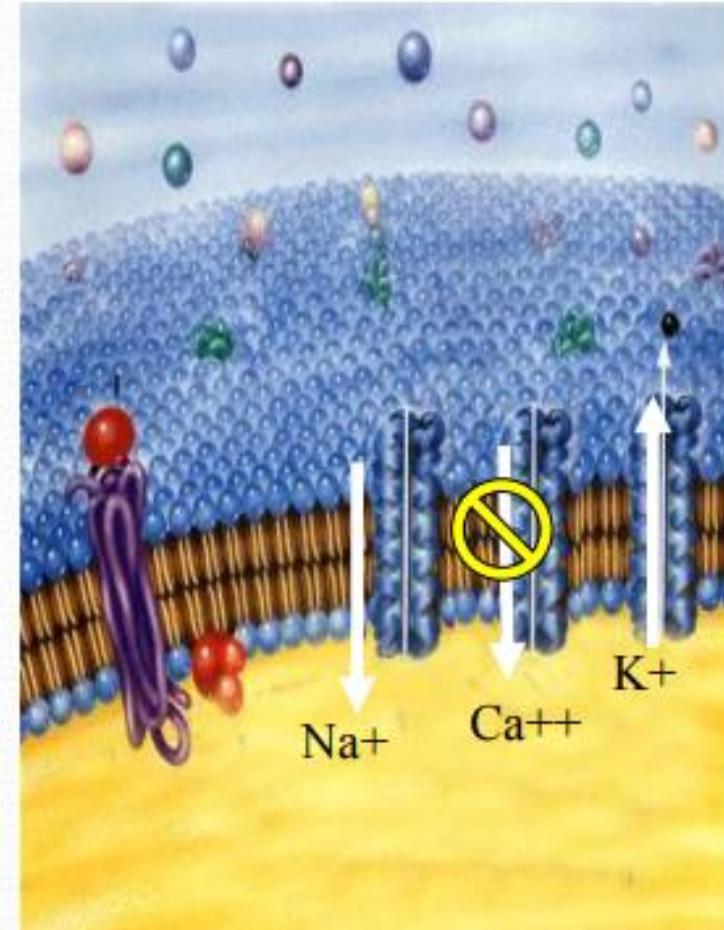
- Verapamil (Calan*, Isoptin*)

Benzothiazepines:

- Diltiazem (Cardizem*)

Dihydropyridines:

- Nifedipine (Procardia*, Adalat*)
- Amlodipine (Norvasc*)
- Felodipine (Plendil*)
- Nicardipine (Cardene*)
- Nisoldipine (Sular*)
- Isradipine (Prescal*, DynaCirc*)



تأثيرات حاصرات الكالسيوم CCBs (٢)

1. موقع التأثير:

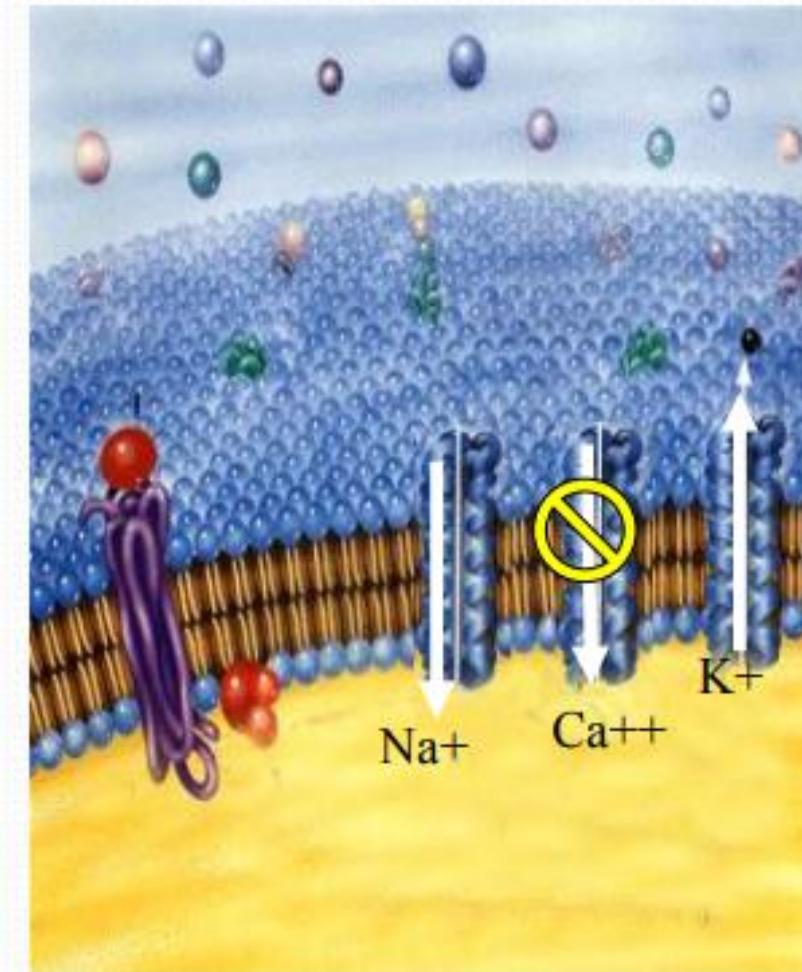
الألياف العضلية الملساء الوعائية والقلبية

2. آلية التأثير:

حصر قنوات الكالسيوم من النمط L
تنقص / تمنع التقلص

3. التأثير على الجملة القلبية الوعائية

ارتخاء الأوعية خاصة الشريانات
إنقاص المقاومة الوعائية الكلية



حاصرات قنوات البوتاسيوم (٣) CCBs

- يوصى باستعمال حاصرات البوتاسيوم CCBs عند وجود مضاد استطباب أو عدم فعالية أدوية الخط الأول (المدرات أو حاصرات β)
- تمتلك حاصرات البوتاسيوم تأثيراً داخلياً مدرأً للصوديوم intrinsic لذاك ليس هناك عادة حاجة لإضافة مدر بولي natriuretic effect
- تعتبر حاصرات البوتاسيوم فعالة في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني عند المرضى الذين يعانون أيضاً من:
 - الداء السكري diabetes
 - خناق الصدر angina (حاصرات البوتاسيوم هي الخيار الأول)
 - الربو القصبي asthma
 - مرض وعائي محبطي peripheral vascular disease

حاصرات قنوات الكلسيوم CCBs (٤)

- يجب تجنب إعطاء جرعات عالية من حاصرات البوتاسيوم قصيرة التأثير بسبب خطر حدوث احتشاء قلب MI ناجم عن:
 - التوسع الوعائي الزائد excessive vasodilation
 - التنبيه القلبي الانعكاسي الملحوظ marked reflex cardiac stimulation
- يستجيب مرضى ارتفاع الضغط الشرياني من العرق الأسود بشكل جيد لحاصرات البوتاسيوم
- يمكن استعمال حاصرات البوتاسيوم عند المصابين بقصور الكلية renal failure وهي تستعمل بحذر عند المصابين بقصور الكبد hepatic insufficiency

حاصرات قنوات الكلسيوم CCBs (٥)

• الحرائق الدوائية :pharmacokinetics

- تتميز معظم حاصلرات الكلسيوم بعمر نصفي قصير لذلك تعطى 3 مرات يومياً
- توجد مستحضرات مديدة التأثير
- يتميز الا Amlodipine بنصف عمر طويل جداً

• التأثيرات غير المرغوبة:

- **nifedipine**: تسرع قلب (تبيه انعكاسي لـ SNS)، صداع، دوار vertige، وذمة محيطية

- **Dihydropyridines** -
(Diltiazem, Verapamil) - بطء قلب

• مضادات الاستعمال:
- فصور القلب الاحتقاني
- الحمل والإرضاع
- بعد احتشاء العضلة القلبية

الفيراباميل Verapamil

- الا Verapamil هو الدواء الوحيد في زمرة Diphenylalkylamines USA
- الا Verapamil هو أقل حاصرات الكلسيوم انتقائية
- يتميز Verapamil بتأثيرات ملحوظة على الخلايا العضلية الملساء بمستوى القلب والأوعية
- تأثيرات الا Verapamil الرئيسية قلبية وهو يتدخل مع الغليوكوزيدات القلبية
- يستطع الا Verapamil في معالجة:
 - خناق الصدر Angina
 - تسرعات القلب فوق البطينية
 - الصداع النصفي Migraine

Diltiazem الديلتيازيم

- **Benzothiazepines** هو الدواء الوحيد في زمرة **Diltiazem** المرخص للاستعمال في **USA**
- يؤثر **Diltiazem** على الخلايا العضلية الملساء القلبية والوعائية
- يتميز **Diltiazem** بتأثير سلبي على تقلص العضلة القلبية negative inotropic effect أقل وضوحاً من **Verapamil** كما أن تأثيراته الجانبية أقل
- يمكن لاستعمال **Diltiazem** أن يؤدي إلى حصار أذيني بطيني

Dihydropyridines

- يشكل الـ **Nifedipine** الدواء الأول في زمرة **DHP** (Dihydropyridines) التي تشمل أيضاً العديد من أدوية الجيل الثاني
- تختلف أدوية الجيل الثاني عن بعضها بالحرائك الدوائية والاستعمالات السريرية والتدخلات الدوائية
- تتميز كل أدوية الـ **DHP** بـ **affinity** أكبر تجاه قنوات الكلسium بمستوى الأوعية لذلك تعتبر جذابة في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني
- بعض الأدوية الحديثة من **DHP** (Amlodipine, Nicardipine) تتميز بتدخلات دوائية قليلة مع بقية الأدوية القلبية الوعائية مثل **Warfarin** أو **Digoxin** التي تستعمل غالباً بالمشاركة مع حاصرات الكلسium

حاصرات α_1 الانتقائية

- أهم الأدوية:

Prazosin (Minipress*) -

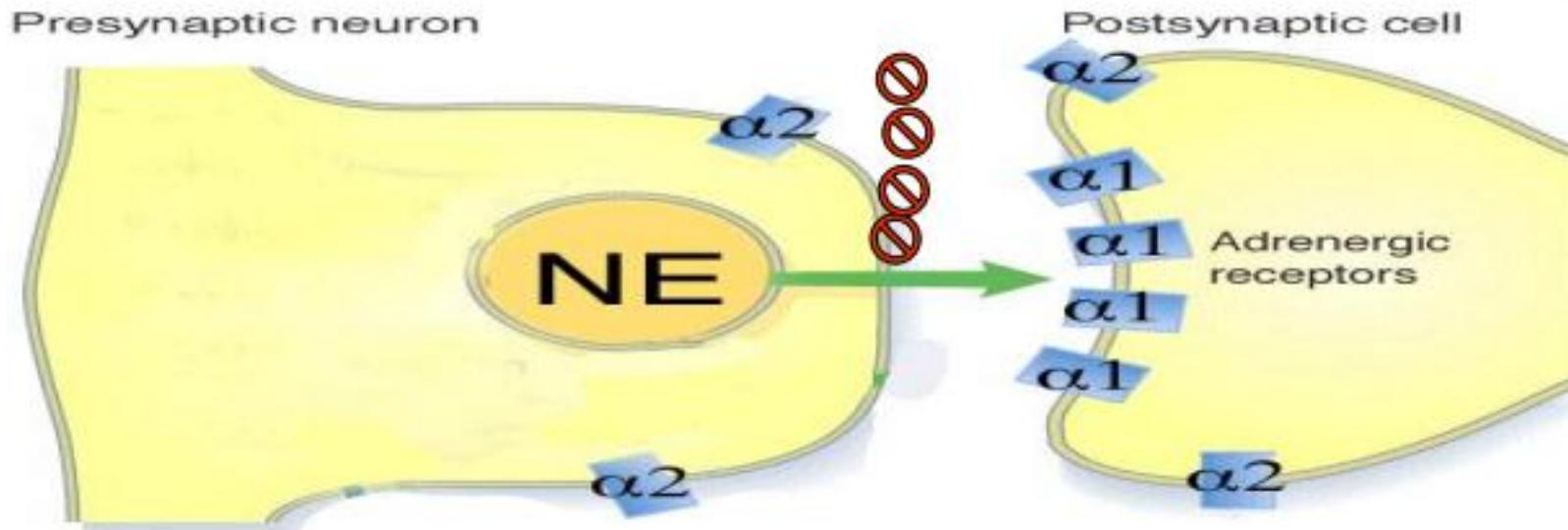
Terazosin (Hytrin*) -

Doxazosin (Cardura*) -

- تحصر بشكل تنافسي المستقبلات α_1 ما بعد المشبك post-synaptic
- تخفض الضغط الشرياني HT نتيجة :
 - إنقاص المقاومة المحيطية PVR
 - توسيع الأوعية الوريدية $> \downarrow$ العود الوريدي $> \downarrow$ نتاج القلب CO بشكل طفيف
- أهم التأثيرات غير المرغوبة: هبوط ضغط انتصابي، تسرع قلب انعكاسي، دوار vertigo، اضطرابات جنسية (تشبيط القذف أو القذف الراجع (retrograde ejaculation

α_1 -blockers

١. موقع التأثير: الشريانات المحيطية، العضلة الملساء
٢. آلية التأثير: تحصر تنافسياً المستقبلات α_1 في العضلات الملساء الوعائية
(الشريانات والأوردة)



٣. التأثيرات على الجملة القلبية الوعائية **CVS**: توسيع وعائي PVR، إنقاص المقاومة المحيطية **vasodilation**

Prazosin

- يستعمل الا Prazosin في حالات ارتفاع الضغط الشرياني الخفيفة أو معتدلة الشدة، بالمشاركة مع الا Propranolol أو أحد المدرات للحصول على تأثيرات إضافية
- يعتبر تسرع القلب الانعكاسي reflex tachycardia والإغماء syncope التاليين للجرعة الأولى من التأثيرات الشائعة
- قد تكون المشاركة مع أحد حاصرات β ضرورية للوقاية من التأثير قصير الأمد لتسريع القلب الانعكاسي
- يزداد معدل حدوث قصور القلب الاحتقاني عند استعمال الا Prazosin لوحده بالمقارنة مع استعمال مدر تيازيدي لوحده
- يندر استعمال حاصرات α بسبب:- تأثيراتها الجانبية
 - حدوث التحمل tolerance
 - وجود أدوية أخرى أكثر أماناً

حالات الودي المركبة (مشابهات α_2)

Drugs: Clonidine (Catapres*), Methyldopa (Aldomet)

١ . موقع التأثير:

الجملة العصبية النخاعية
المراكز القلبية الوعائية

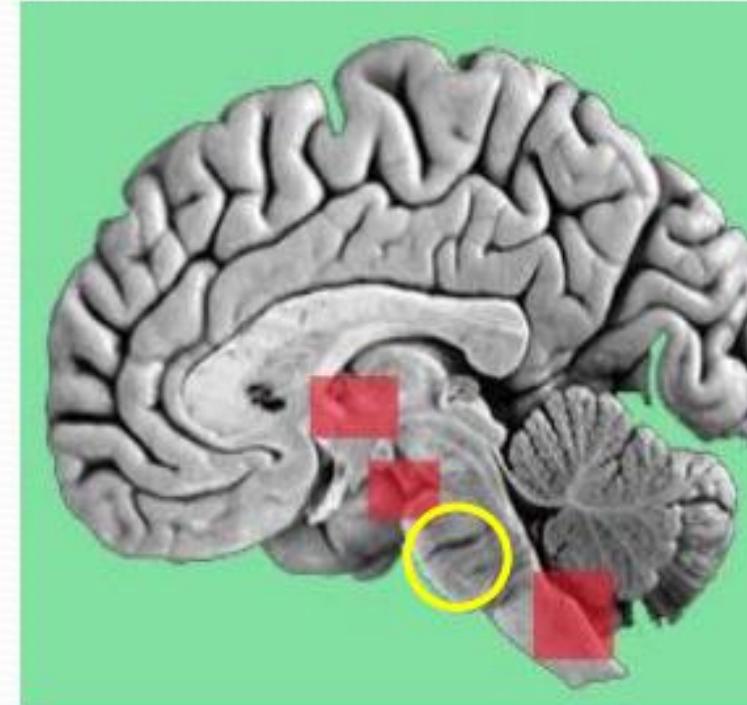
Clonidine: direct α_2 agonist

methyldopa: “false neurotrans.”

٢ . آلية التأثير:

تنبيه α_2 الأدريnergية في CNS
تشبيط الودي محيطياً

norepinephrine



٣ . التأثيرات على الجملة القلبية الوعائية:

إنقاص α NE ----> توسيع وعائي ----> \downarrow TPR

تنبيه المستقبلات في النخاع ينقص الفعالية الودية المحيطية فينقص المقاومة وتتوسيع الأوعية وتنقص المقاومة المحيطية

الكلونيدين Clonidine

- منبه مباشر لمستقبلات α_2 ينقص التنبية الودي المركزي
- يستعمل الا **Clonidine** لمعالجة حالات ارتفاع الضغط الشرياني HT التي لا تستجيب بشكل مناسب للمعالجة بدوائين أو أكثر
- لا ينقص الا **Clonidine** الجريان الدموي الكلوي ولا الرشح الكبيبي وبالتالي فهو يفيد في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني المختلط بمرض كلوي
- يمتص بشكل جيد بعد الاعطاء الفموي وهو يطرح عن طريق الكلية
- يؤدي الاستعمال المطول إلى احتباس الماء والملح (إضافة دواء مدر)
- **التأثيرات الجانبية:** خفيفة لكنه قد يحدث تهدئة وجفاف مخاطية الأنف
- يحدث ارتفاع ضغط ارتدادي rebound HT عند الوقف المفاجئ للدواء

α - Methyl Dopa

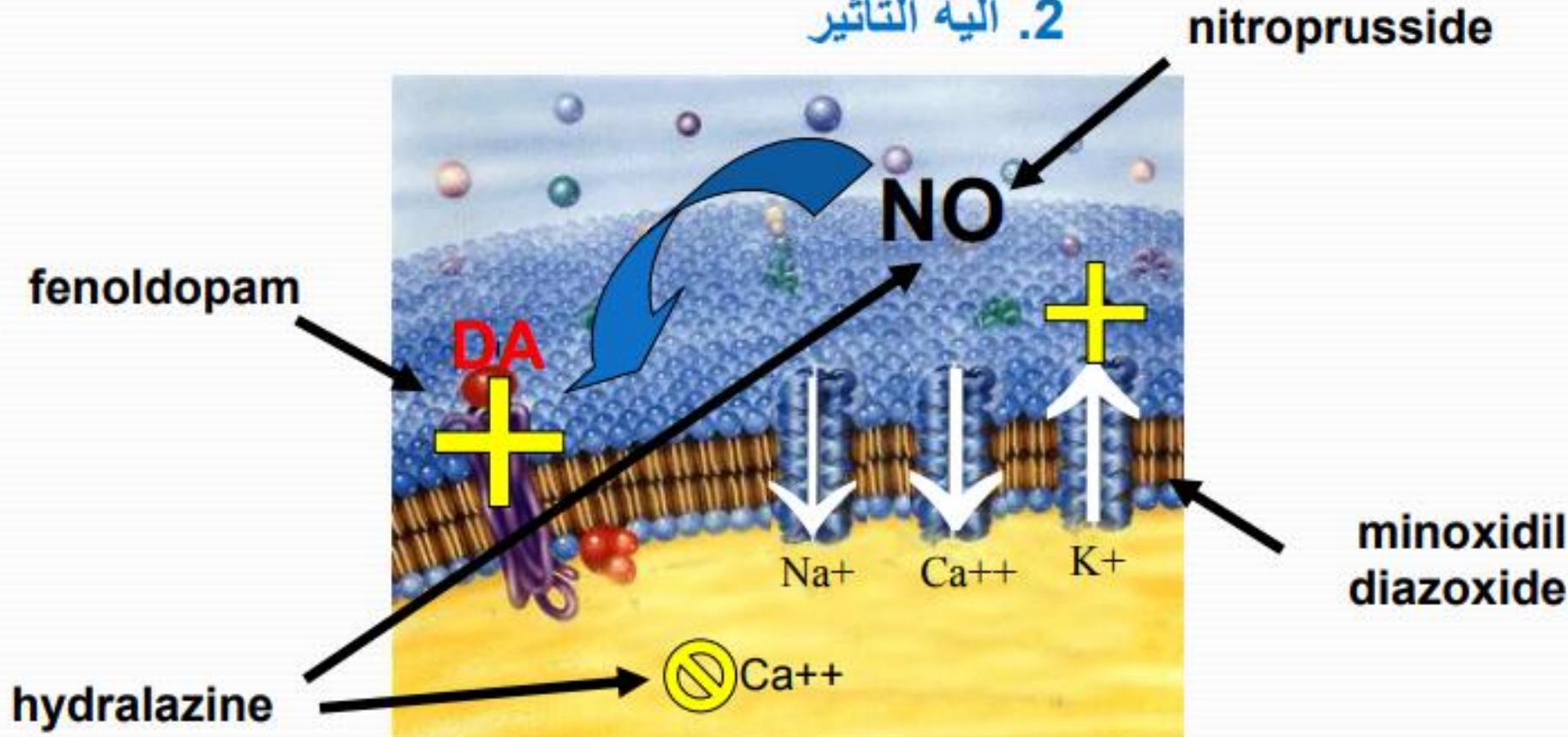
- منبه لمستقبلات α_2 يتحول مركزيًا إلى لينقص التنبية الودي في CNS
- ينقص المقاومة الوعائية المحيطية والضغط الشرياني بينما لا يحدث أي تبدل في نتاج القلب والجريان الدموي في الأعضاء الحيوية
- بما أن α methyldopa لا ينقص الجريان الدموي الكلوي فهو يفيد بشكل خاص في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني المترافق بقصور كلية
- أهم التأثيرات الجانبية: تهدئة sedation ونعاس drowsiness
- يستعمل في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني عند الحوامل

(1) Vasodilators مسعات الأوعية

Drugs: Hydralazine (Apresoline*); Minoxidil (Loniten*, Regaine*); Nitroprusside (Nipride*, Nitropress*); Diazoxide (Proglycem*, Hyperstat*); Fenoldopam (Corlopam*)

1. موقع التأثير: العضلات الملساء الوعائية

2. آلية التأثير



موسعات الأوعية (2) Vasodilators

- ترخي العضلات الملساء في الأوعية الدموية بشكل مباشر ← توسيع ← ↓ المقاومة الوعائية المحيطية وبالتالي إنقاص الضغط الشرياني
- لا تستعمل بشكل أولي في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني
- تحدث هذه الأدوية **تبيهاً انعكاسياً للقلب** مؤدية إلى ↑ قلوصية العضلة القلبية و ↑ نظم القلب و ↑ الحاجة للأكسجين
- يمكن للتآثيرات السابقة أن تسرع حدوث خناق صدر أو احتشاء عضلة قلبية أو قصور قلب عند الأشخاص المهيئين
- يمكن أن تحدث احتباساً في الصوديوم والماء نتيجة زيادة تركيز renin في البلاسما
- يمكن تجنب هذا التأثير غير المرغوب بإضافة دواء مدر وحاصر β

موسّعات الأوعية (3) Vasodilators

- التأثير على الجملة القلبية الوعائية : CVS

توسيع وعائي vasodilation، إنفاس المقاومة الوعائية الكلية TVR

- التأثيرات غير المرغوبة:

- تسرع قلب انعكاسي

Hydralazine, Minoxidil, Diazoxide :SNS - زيادة فعالية الجهاز الودي

- ذئبة (Hydralazine)

- شعرانية (Minoxidil)

- سم بالسيانيد (Nitroprusside)

- اعتبارات علاجية:

- Nitroprusside في الوريد IV فقط

- Hydralazine آمن عند الحامل

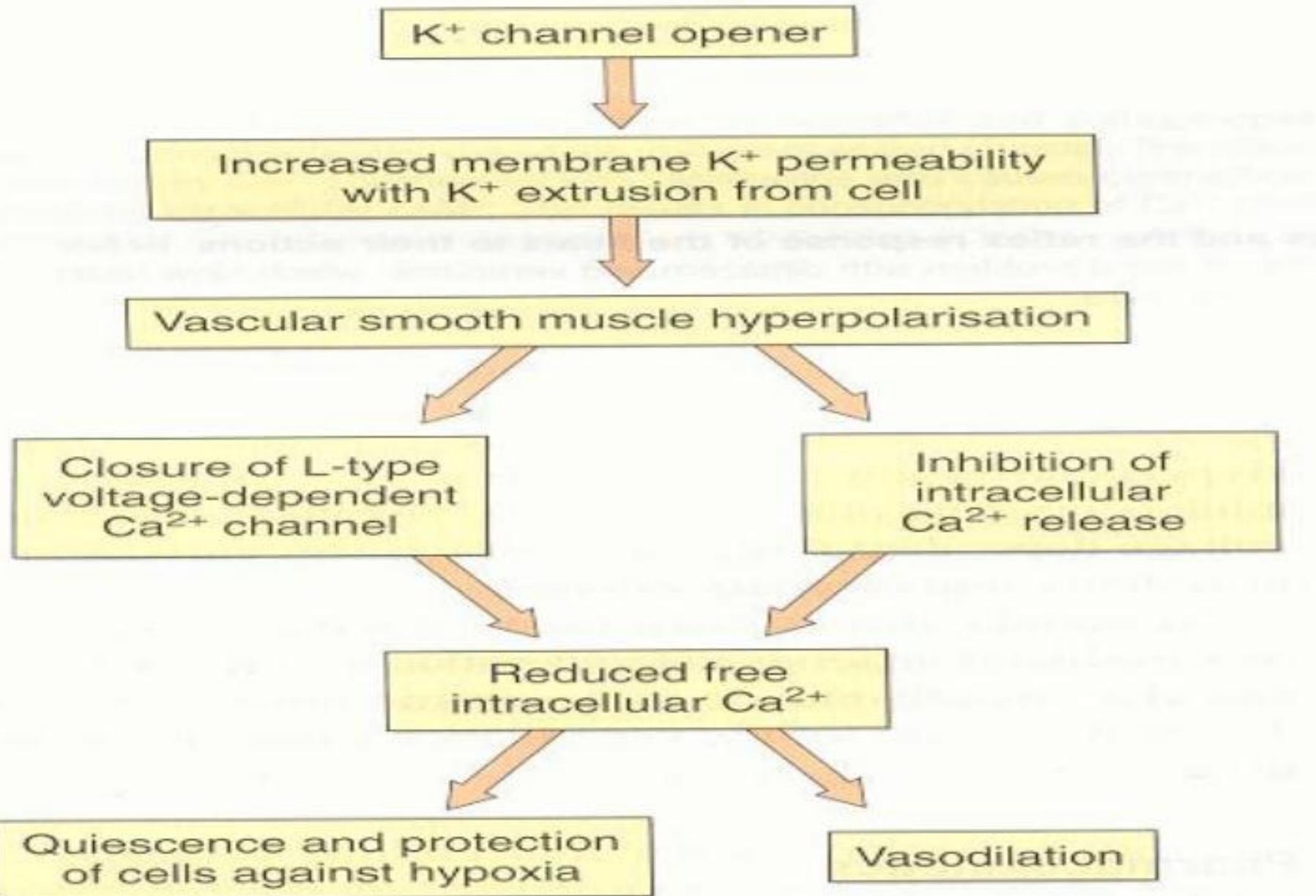
- Diazoxide إسعافي يستعمل في معالجة ارتفاع الضغط الخطر

Hydralazine الهيدرالازين

- يحدث **Hydralazine** توسيعاً وعائياً خاصة بمستوى الشرايين والشريانات مؤدياً إلى إنقاص المقاومة الوعائية المحيطية وبالتالي هبوط الضغط
- يترافق استعمال **Hydralazine** مع زيادة انعكاسية في نظم القلب وناتج القلب
- يستعمل الا **Hydralazine** لمعالجة ارتفاع الضغط الشرياني معتدل الشدة
- يستعمل غالباً بالمشاركة مع حاصر β مثل الا **Propranolol** (المعاكسة تسرع القلب الانعكاسي) ومدر (إنقاص احتباس الصوديوم)
- تنقص هذه المشاركة الثلاثية كلاً من ناتج القلب وحجم البلاسما و المقاومة الوعائية المحيطية
- تعتبر المشاركة السابقة مقبولة في معالجة ارتفاع الضغط المحرض بالحمل
- التأثيرات الجانبية: صداع، تسرع قلب، غثيان، تعرق، اضطراب نظم، تسريع حدوث الذبحة الصدرية
- قد تحدث متلازمة شبيهة بالذئبة باستعمال جرعات عالية وهي تتراجع عند وقف الدواء

المينوكسيديل Minoxidil

- يحدث الا Minoxidil توسيعاً في الشريانات في حين أنه لا يؤثر على الوريدات (يحسن من خروج K^+ من الخلايا العضلية الملساء الوعائية VSMC)
- يستعمل الا Minoxidil لمعالجة حالات ارتفاع الضغط الشرياني الشديدة والخبيثة (انسداد الشريان الكلوي أو متلازمة Conn) والتي تكون معندة على الأدوية الأخرى
- قد يكون تسرع القلب الانعكاسي واحتباس السوائل شديدين الأمر الذي يتطلب إضافة أحد مدرات العروة مع حاصر β
- يحدث الا Minoxidil احتباساً خطيراً للماء والصوديوم مؤدياً إلى حدوث الوذمات وقصور قلب احتقاني
- المعالجة بالـ Minoxidil تؤدي أيضاً إلى نمو الأشعار لذلك يستعمل هذا الدواء موضعياً لمعالجة الصلع (male pattern baldness)



ارتفاع الضغط الشرياني الإسعافي (١)

- ارتفاع الضغط الشرياني الإسعافي هو حالة نادرة لكنها مهددة للحياة
- تعريف ارتفاع الضغط الشرياني الإسعافي:
 - سليم من النواحي الأخرى
 - $\text{DBP} > 130 \text{ mm Hg}$ عند مريض لديه **اختلالات مسبقة** مثل: اعتلال الدماغ، النزف الدماغي، قصور البطين الأيسر، تضيق الأبهر

ارتفاع الضغط الشرياني الإسعافي (٢)

- الهدف العلاجي هو إنقاص الضغط الشرياني بسرعة

- أهم الأدوية المستعملة:

(Nipride*) Sodium nitroprusside -

(Trandate*) Labetolol -

(Corlopam*) Fenoldopam -

(Cardene*) Nicardipine -

Sodium nitroprusside (Nipride*)

- يعطى وريدياً وهو يسبب توسيعاً وعائياً شديداً مع تسرع قلب انعكاسي
- ينقص الضغط الشرياني مهما كان السبب
- يتميز بتأثيرات قليلة خارج الجهاز الوعائي وهو يؤثر بشكل متساو على العضلات الملساء الشريانية والوريدية
- ينقص الحمل القبلي cardiac preload (لأنه يؤثر على الأوردة)
- يتميز بنصف عمر قصير جداً (دقائق) لذلك يعطى بالتسريب الوريدي للحفاظ على التأثير الخافض للضغط
- يؤدي استقلاب الـ Nitroprusside إلى تشكيل شوارد cyanide وفي حال حدوث تسمم بالسيانيد (نادر) يمكن معالجته عن طريق تسريب sodium thiocyanate لانتاج sulfate الكلية
- يكون الـ Nitroprusside ساماً عند إعطائه فموياً وهو حساس للضوء

Labetolol (Trandate*)

- يتميز الـ Labetolol بأنه حاصر للمستقبلات الأدrenجية α و β
- يعطى **وريدياً** (حقناً أو بالتسريب) في ارتفاع الضغط الشرياني الإسعافي
- لا يحدث تسرع قلب انعكاسي
- له نفس مضادات استنباب حاصرات β غير الانتقائية
- يتصرف بنصف عمر طويل نسبياً

Fenoldopam (Corlopam*)

- ينبه الا Fenoldopam مستقبلات الدوبامين D1 المحيطية
- يعطى بالتسريب الوريدي
- يتميز عن بقية خافضات الضغط التي تعطى بالطرق الخاللية بأنه يحافظ على (أو يزيد) الجريان الكلوي في حين أنه يخفض الضغط الشرياني
- يستعمل الا Fenoldopam بأمان في جميع حالات ارتفاع الضغط الشرياني الإسعافي وهو يفيد بشكل خاص في حال وجود قصور كلية
- يمنع استعماله عند مرضى الزرق Glaucoma

Nicardipine (Cardene*)

- ينتمي الـ Nicardipine إلى زمرة حاصرات الكالسيوم
- يمكن اعطاؤه بالتسريب الوريدي في الحالات الإسعافية بجرعة أولية 5 مغ/الساعة (الجرعة القصوى 15 مغ/الساعة)
- المشكلة الرئيسية في استعمال الـ Nicardipine في حالات ارتفاع الضغط الشريانى الإسعافية هي نصف عمره الطويل (حوالي 8 ساعات)

معالجة ارتفاع الضغط الشرياني في بعض الحالات الخاصة

قصور القلب :heart failure

ACE inhibitors (ARBs)

Diuretics

احتشاء القلب :myocardial infarction

β-blockers

ACE inhibitors

المرضى السكريين :diabetic patients

ACE Inhibitors (ARBs)

AVOID- b-blockers

قصور الكلية :renal insufficiency

ACE Inhibitors (ARBs)

معالجة ارتفاع الضغط الشرياني في بعض الحالات الخاصة

ارتفاع الضغط الانقباضي المعزول (المرضى المسنين) :

Diuretics (preferred)

CCBs

:angina pectoris

β -blockers

CCBs

الربو :asthma

CCBs

AVOID- β -blockers