

دارو درمانی فشار خون اولیه وفشارخون اولیه مقاوم

بیانیه سال ۲۰۰۷ انجمن قلب آمریکا (درمان فشارخون بالا در بیماران ایسکمیک) ، گایدلاین های ۲۰۱۰ مجمع اروپایی فشار خون بالا/کاردیولوژی (در مورد چگونگی درمان فشارخون بالا) و متآنالیز منتشر شده در سالهای ۲۰۰۸ و ۲۰۰۹، بیان می دارند ، میزان کاهش فشارخون، شاخص اصلی کاهش حوادث قلبی عروقی در هر دو گروه بیماران جوان و مسن می باشند(و نه نوع داروی کاهنده فشار خون).

این نتیجه گیری همچنین در مطالعات **VALUE** ، **CAMLOTE** و **ALLHAT** نشان داده شده است ، البته چنین نتیجه گیری ، احتمالاً در درمان دو یا چند دارویی قابل استفاده نمی باشد ، بعنوان مثال در مطالعه **ACCOMPLISH** ترکیب دو دارویی آملودیپین و بنزاپریل (مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین) در مقایسه با ترکیب دو دارویی هیدروکلروتیازید و بنزاپریل ، با یک کاهش ۲۰ درصدی در حوادث قلبی عروقی همراه بوده اند ، علیرغم آنکه فشارخون ۲۴ ساعته در گروه آملودیپین اندکی بالاتر بوده است .

همه داروهای کاهنده فشارخون ، یک پاسخ درمانی مناسب در ۳۰ تا ۵۰ درصد از بیماران ایجاد می کنند ، از نظر پاسخ دهی به داروهای کاهنده فشارخون ، تفاوت‌های زیادی در میان بیماران وجود دارد به گونه ای که گاه ، بیماران به یک دارو به خوبی پاسخ می دهند و به داروی دیگر خیر. پارامترهای بالینی قابل اعتماد اندکی (که بتوان بر اساس آنها پاسخ افراد به داروهای کاهنده فشارخون را پیش بینی نمود) وجود دارد ، بعنوان مثال سیاه پوستان عموماً به درمان تک دارویی با تیازیدها و مهارکننده های دی هیدروپیریدینی طولانی اثر کانال کلسیم (آملودیپین) پاسخ بهتر و به مهارکننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (مانند انالاپریل و لیزینوپریل) و بتابلوکرها پاسخ ضعیف تری می دهند. هدف درمان فشارخون بالا در بیماران زیر ۸۰ سال (بدون بیماری زمینه ای) رسیدن به فشارخون کمتر از **140/90 mmhg** می باشد. شواهدی وجود دارد که از فشار خون هدف پایین تر در بیماران قلبی عروقی آترواسکلروتیک، بیماران دیابتی و بیماران مزمن کلیوی(پروتئین اوری) حمایت می کند.

توصیه های ذیل در مورد بیمارانی است که تنها از فشار خون اولیه رنج می برند:

-درمان تک دارویی:

بیمارانی که فشارخون آنها کمتر از **20/10 mmhg** بالاتر از فشارخون هدف است باید با تک دارویی درمان گردند ، گروههای عمده دارویی که در درمان تک دارویی استفاده می شوند عبارتند از: دیورتیک تیازیدی با دوز پائین، مهارکننده طولانی اثر آنزیم مبدل / مهارکننده گیرنده آنژیوتانسین و مهارکننده دی هیدروپیریدینی

طولانی اثر گیرنده کلسیم (از گروه اول هیدروکلروتیازید- از گروه دوم لیزینوپریل و انالاپریل یا لوزارتان و والسارتان و از گروه سوم، آملودیپین را می توان نام برد). شایان ذکر است نیفدپین بعنوان یک داروی هم خانواده آملودیپین (به جز اشکال طولانی اثر آن)، دیگر در درمان فشارخون بالا جایگاهی ندارد. گروه دوم و سوم در بیمارانی که نیازمند درمان دو دارویی می گردند ترجیح داده می شوند، پیشنهاد می گردد یکی از داروهای دو گروه مذکور بعنوان درمان ابتدایی انتخاب گردد و در صورت نیاز، داروی دوم از گروه دیگر به آن افزوده گردد، چنانچه از این رویکرد تبعیت گردد، مهارکننده آنزیم مبدل/مهارکننده آنژیوتانسین در بیماران جوانتر موثرتر بوده و گروه دیگر در بیماران مسن یا سیاه پوست از تاثیر بیشتری برخوردار بوده و انتخاب اول خواهد بود. چنانچه بیمار به اولین داروی انتخابی کاهنده فشارخون پاسخ مناسبی ندهد، پیشنهاد میگردد با دارویی از گروه دیگر به درمان تک دارویی اقدام گردد، چنانچه پاسخ مناسبی ایجاد نشد می توان داروی سوم از گروه دیگر انتخاب نمود، در این موارد ۶۰ تا ۸۰ درصد بیماران با فشار خون خفیف با درمان تک دارویی به خوبی کنترل می شوند.

درمان دو دارویی :

درمان تک دارویی در بسیاری از بیمارانی که دچار فشارخون اولیه خفیف می باشند به خوبی پاسخ می دهد، اما در بیمارانی که فشارخون آنها بیش از 20/10 mmhg از فشارخون هدف بالاتر است با درمان تک دارویی، پاسخ مناسبی ایجاد نشده و نیاز به استفاده از درمان دو دارویی وجود دارد. پیشنهاد می گردد در چنین بیمارانی، جهت درمان دو دارویی از یک مهارکننده آنزیم مبدل/مهارکننده گیرنده آنژیوتانسین طولانی اثر بعلاوه مهارکننده دی هیدروپیریدینی طولانی اثر گیرنده کلسیم استفاده گردد. از میان بیماران غیر چاقی که با ترکیبی از مهارکننده آنزیم مبدل/مهارکننده گیرنده آنژیوتانسین بعلاوه هیدروکلروتیازید درمان شده اند و به فشارخون هدف نیز دست یافته اند، پیشنهاد می گردد داروی تیازیدی متوقف و آملودیپین جایگزین گردد، اما در بیماران چاقی که با ترکیب بالا به فشار خون هدف دست یافته اند، توصیه، ادامه درمان با همان ترکیب دارویی می باشد. از میان بیمارانی که با دیورتیک تیازیدی بعنوان مونوتراپی درمان شده اند اما علیرغم پاسخ، به فشارخون هدف دست نیافته اند، پیشنهاد می گردد دیورتیک تیازیدی متوقف و یکی از داروهای دو گروه عمده خط اول جایگزین گردد.

بهترین زمان استفاده از داروهای کاهنده فشارخون:

پیشنهاد می گردد حداقل یکی از داروها (اما نه دیورتیک) شب، هنگام خواب استفاده گردد.

اصول عمومی:

بهترین پاسخ به اثر کاهنده فشارخون داروها در نصف دوز استاندارد (نصف حداکثر دوز مجاز ذکر شده در منابع) بدست می آید ، دوزهای استاندارد و دو برابر استاندارد تنها اندکی در فشارخون سیستولی و دیاستولی کاهش بیشتر ایجاد می نمایند ، در مورد دیورتیک های تiazیدی ، مهارکننده های کانال کلسیم و بتابلوکرها وقوع عوارض جانبی در دوزهای استاندارد و دو برابر استاندارد بطور واضحی از دوزهای نصف استاندارد بیشتر می باشد، از آنجا که پس از شروع دوز ابتدایی داروهای کاهنده فشارخون ، حرکت به سمت دوزهای بالاتر، منجر به کاهش اندک در فشارخون و افزایش در وقوع عوارض جانبی می گردد ، پیشنهاد می گردد تغییر دوزازکاهنده فشارخون به یک گام محدود گردد(بعنوان مثال ۵ تا ۱۰ میلی گرم برای آملودیپین). این مشاهدات پیشنهاد می کند دو یا حتی سه دارو در دوزهای نصف استاندارد احتمالاً کارایی بیشتر و عوارض کمتری از یک دارو با دوزاستاندارد یا دو برابر استاندارد داشته و می تواند نتیجه بهتری در پی داشته باشد.

داروی انتخابی:

در بیماریانی که دچار فشارخون اولیه می باشند و اندیکاسیون ویژه ای برای داروی خاص در آنها وجود ندارد ۳ گروه اصلی ذکر شده بعنوان درمان تک دارویی استفاده می شوند ، بتابلوکرها عموماً در غیاب یک اندیکاسیون خاص ، بعنوان درمان تک دارویی استفاده نمی شوند (بوئژه در سالمندان بالای ۶۰ سال) چرا که محافظت کمتری در پیشگیری از وقوع سکته ایجاد می نمایند.

دفعات مصرف دارو :

داروهایی با طول اثر کوتاه که کارایی ۲۴ ساعته ندارند چنانچه یکبار در روز استفاده شوند فشارخون ، قبل از دوز بعدی دارو به طرف فشارخون پایه(فشارخون کنترل نشده) شیفت می کند و این افزایش فشارخون قبل از دوز بعدی ، می تواند خطر حوادث قلبی عروقی را افزایش دهد بنابراین داروهایی با طول اثر بالا ترجیح داده می شوند (مانند آملودیپین) ، بعنوان جایگزین داروهایی با طول اثر کوتاهتر با نصف دوز ابتدایی و دوبار در روز، می توانند پاسخ پایدارتری ایجاد نمایند. یک مثال می تواند دوز پایین لیزینوپریل (۱۰ میلی گرم) یکبار در روز باشد که طول اثر ۲۴ ساعته را نمی تواند اعمال نماید.

اندیکاسیون ویژه برای داروهای خاص:

ACEI(مهار کننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین):

HF, asymptomatic lv dysfunction, در بیمارانی که ST elevation MI داشته اند ،
بیمارانی با non ST - elevation MI که یک Anterior infarct داشته اند، دیابت ،
systolic dysfunction و بیمارانی با proteinuric chronic kidney disease

ARB: مشابه ACEI، همچنین فشارخون شدید با شواهدی از هایپرتروفی بطن چپ در ECG که در چنین
وضعیتی یک ARB می تواند به جای ACEI استفاده شود، البته پیشنهاد نمی شود در بیمارانی که قبلاً
ACEI گرفته اند و بخوبی آنرا تحمل نموده اند جایگزینی صورت پذیرد.

CCB (مسدودکننده های کانال کلسیم) : اندیکاسیون مطلق برای CCB در بیماران هایپرتانسیو وجود ندارد.

CCB غیردی هیدروپیریدینی مانند دیلتیازم و وراپامیل همچون بتابلوکرها در AF و ANGINA

CCB همچنین در بیماران با انسداد راههای تنفسی ترجیح داده می شوند.

بتابلوکرها : بعد از MI حاد ، در بیماران HF یا asymptomatic lv dysfunction که وضعیت پایداری
دارند (شروع با دوزهای پائین ، جهت کاهش خطر و درجه بدتر شدن ابتدایی عملکرد میوکارد) ANGINA, AF
و بعضی وضعیت های دیگر (جدول).

در غیاب چنین اندیکاسیونهایی ، بتابلوکرها بعنوان درمان خط اول در مونوتراپی توصیه نمی شوند ، بویژه در
بیماران بالای ۶۰ سال . بتابلوکرها (در اکثر مطالعات و نه همه آنها از آتنولول استفاده شده است) احتمالاً با
محافظت کمتری از خطر بروز سکتة همراه می باشند (بویژه در میان سیگاریها) و شاید آتنولول با یک افزایش
اندک در مورتالیتی همراه باشد، بتابلوکرها همچنین با اختلال تحمل گلوکز و یک خطر افزایش یافته از شروع
دیابت همراهند (یک استثناء ، بتابلوکرهای با خاصیت و ازودیلاتوری مانند کارودیلول می باشد) .

آلفابلوکرها : بعنوان درمان ابتدایی تک دارویی توصیه نمی شوند ، یک استثناء احتمالی مردان مسن با علائم
پروستاتیسیم می باشد ، بویژه در آنهایی که خطر بالای حوادث قلبی عروقی وجود ندارد.

فشار خون اولیه مقاوم :

طبق تعریف گایدلاین ۲۰۰۸ انجمن قلب آمریکا ، فشار خون اولیه مقاوم ، فشار خونی است که علیرغم استفاده
از ۳ دارو (از گروه های مختلف دارویی که یکی از آنها دیورتیک باشد) بالاتر از میزان هدف باشد .

اصول عمومی : جهت کنترل چنین مواردی ، نکات زیر را باید مد نظر داشت :

- تشخیص و درمان فشارخون ثانویه
- توقف داروهائی که باعث بالارفتن فشارخون می گردند (جدول ۲)، شایعترین عامل ، داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی می باشد) ، چنین داروهائی باید در صورت امکان قطع شده یا دوز آنها تقلیل یابد .
- ارجاع : در صورت شک به وجود علت ثانویه ویا در صورتی که علیرغم یک درمان ۶ ماهه ، فشارخون همچنان بالا باقی بماند ، می بایست مد نظر قرارگیرد .

- مانیتورینگ فشارخون در خارج از مطب : جهت کمک به تشخیص **WHITE COAT HYPERTANSION**

- درمان غیر داروئی : رژیم غذایی با نمک پائین ، کاهش وزن در بیماران چاق یا آنهائی که اضافه وزن دارند ، فعالیت فیزیکی منظم
- درمان داروئی : درمان فارماکولوژیک فشارخون مقاوم ، شامل ترکیبی از ۳ دارو یا بیشتر می باشد (شامل دیورتیک) . انتخاب دارو باید بر اساس وضعیت فرد صورت پذیرد و می تواند وابسته به عواملی چون ملاحظه منافع قبلی از داروی خاص ، سابقه ای از وجود عوارض جانبی ، محدودیت های مالی و وجود بیماری های زمینه ای مانند بیماری مزمن کلیوی ودیابت باشد . رژیم داروئی باید ساده بوده و تا حد امکان از داروهای طولانی اثر استفاده گردد(جهت کاهش تعداد داروی مصرفی و دفعات مصرف)
- برخی از بیماران اندیکاسیون ویژه ای برای یک داروی خاص دارند ، به عنوان مثال می توان به بتابلوکرها و مسدودکننده های غیر دی هیدروپیریدینی کانال کلسیم مانند دیلتیازم و وراپامیل در فیبریلاسیون دهلیزی اشاره نمود . اگر چنین اندیکاسیون هائی وجود نداشته باشد ، رژیم ۳ داروئی ترجیحی شامل **ACEI/ARB**، مسدودکننده های دی هیدروپیریدینی کانال کلسیم و دیورتیک تیازیدی می باشد . در بیمارانی با **GFR** کمتر از 30ml/min per m^2 ، یک دیورتیک لوپ مانند فوروزماید ، معمولا جهت کنترل موثر حجم ضروری است . در بیمارانی که علیرغم رژیم ۳ داروئی فوق با دوزهای بهینه ، فشارخون کنترل نشده مقاوم دارند ، پیشنهاد می گردد اسپرونولاکتون اضافه گردد . معمولا دارو با دوز ۱۲/۵ میلی گرم در روز شروع شده و به تدریج می توان به دوز دارو افزود ، حداکثر دوز روزانه اسپرونولاکتون در این موارد (در غیاب آلدوسترونیسیم اولیه) حداکثر ۵۰ میلی گرم در روز می باشد . قابل ذکر است ، مانیتورینگ سطح پتاسیم سرم الزامی است (در صورت استفاده همزمان دیورتیک تیازیدی و اسپرونولاکتون ، امکان هایپوکالمی ویا هایپرکلمی وجود دارد) . در بیمارانی که به

دلیل وقوع عوارض جانبی ، قادر به تحمل اسپرونولاکتون نمی باشند ، اپلرنون یک جایگزین می باشد. در بیمارانی که هایپرتانسیو باقی می مانند پیشنهاد می گردد ، یک بتابلوکر وازودیلاتور مانند کارودیلول اضافه گردد.

از میان بیمارانی که همچنان هایپرتانسیو باقی می مانند یک وازودیلاتور مستقیم مانند هیدرالازین یا ماینوکسیدیل (جهت مردان) می تواند استفاده شود . برخی بیماران با فشارخون اولیه مقاوم ممکن است با یک رژیم ۳ دارویی غیر از آنچه در فوق ذکر شد، درمان شده باشند ، رویکرد پیشنهادی در این موارد به شرح زیر است :

اگر بیمار بر روی درمان با هیدروکلروتیازید قرار دارد تغییر دارو به یک تیازید دیگر (کلرتالیدون : قویتر با طول اثر بیشتر - کلر تالیدون در فارماکوپه دارویی کشور وجود ندارد) پیشنهاد می گردد (در کشورهایی که داروی مذکور را در فارماکوپه خود دارند) و سپس دیگر داروها را در صورت نیاز ، می توان به رژیم دارویی افزود .

همچنین اگر رژیم دارویی مورد نظر شامل دارویی است که از ۳ گروه دارویی مذکور نمی باشد، می توان داروی ترجیحی (از ۳ گروه دارویی مذکور) را افزود و پاسخ بیمار را ارزیابی نمود . در این موارد قطع دارویی که طولانی مدت استفاده می شده و به خوبی نیز تحمل می شده است ، توصیه نمی گردد.

دوزاژ برخی داروهای پرمصرف

آملودیپین : در درمان فشارخون بالا ، دوز معمول آن ۵ میلی گرم ویکبار در روز می باشد ، در صورت نیاز تا ۱۰ میلی گرم یکبار در روز افزایش می یابد . در بیماران سالمند یا آنهایی که اختلال عملکرد کبدی دارند ، ممکن است مقادیر پایین تری در شروع درمان استفاده گردد (۲/۵ میلی گرم در روز) . تنظیم دوز در دوره های زمانی ۷ تا ۱۴ روز پیشنهاد می گردد مگر آنکه از نظر بالینی ، تنظیم سریعتر اندیکاسیون داشته باشد . حداکثر تغییر در فشارخون پس از ۴ هفته دیده می شود . دیگر داروی دی هیدروپیریدینی موجود در بازار دارویی کشور نیفدیپین است که امروزه در کنترل فشارخون بالا تنها از اشکال طولانی اثر آن استفاده می شود .

لوزارتان : به عنوان درمان تک دارویی در بیمارانی که دچار کاهش حجم نشده اند واز دیورتیک نیز استفاده نمی کنند ، ۵۰ میلی گرم یکبار در روز می باشد . تنظیم دوز باید حداقل در فواصل یک هفته ای بر پایه ارزیابی فشارخون در فواصل انتهایی دوز صورت پذیرد (معمولاً ۲۴ ساعت پس از مصرف دوز دارو) . حداکثر اثر ممکن است قبل از ۳ تا ۶ هفته ظاهر نشود . در صورتی که کنترل فشارخون ناکافی باشد ، تقسیم دوز ابتدائی به دو بار در روز یا افزایش در میزان تک دوز روزانه می تواند در نظر گرفته شود . حداکثر دوزاژ روزانه ۱۰۰ میلی گرم در

روز می باشد . دوزها بالاتر سودمندی بیشتری را نشان نداده اند . در افرادی که دچار کاهش حجم شده اند یا از دیورتیک استفاده می کنند ، دوز ابتدائی ۲۵ میلی گرم می باشد .

والسارتان : دوز ابتدائی ، به عنوان درمان تک داروئی فشارخون بالا در بزرگسالانی که دچار کاهش حجم نشده اند ۸۰ تا ۱۶۰ میلی گرم یکبار در روز می باشد . در بیماران که نیازمند کاهش بیشتر در فشارخون می باشند ، ممکن است درمان با دوزهای ابتدائی بالاتر شروع شود. محدوده دوز نگهدارنده ۸۰ تا ۳۲۰ میلی گرم یکبار در روز می باشد. اثرواضح کاهنده فشارخون این دارو در طی ۲ هفته آشکار شده و حداکثر پاسخ پس از ۴ هفته از شروع درمان مشاهده می شود. اضافه کردن یک داروی دیگر مانند دیورتیک تیازیدی ، اثر کاهنده فشارخون بیشتری نسبت به استفاده از دوزهای بالاتر از ۸۰ میلی گرم دارو به تنهائی برخوردار می باشد .

لیزینوپریل : دوز ابتدائی این دارو به عنوان درمان تک داروئی فشارخون ۱۰ میلی گرم روزانه می باشد . دوز نگهدارنده معمول این دارو ۲۰ تا ۴۰ میلی گرم یکبار در روز می باشد . دوزهای بالاتر از ۸۰ توصیه نمی شود . بر اساس پاسخ فشارخون ، دوز دارو در فواصل دو تا چهار هفته ای تنظیم می گردد . اندازه گیری فشارخون باید ، درست قبل از دوز قبلی صورت پذیرد (جهت اطمینان از کنترل مناسب ۲۴ ساعته) استفاده از داروهای دیورتیک ۲ روز یا بیشتر ، قبل از شروع درمان با این دارو باید قطع گردد. در صورتی که چنین امری ممکن نباشد، دوز ابتدائی از ۵ میلی گرم نباید فراتر رود .

انالاپریل: دوز اولیه ، ۵ میلی گرم یکبار در روز یا ۲/۵ میلی گرم یکبار در روز همراه با دیورتیک دوز معمول ، ۱۰ تا ۴۰ میلی گرم یکبار در روز یا منقسم در دو دوز حداکثر دوز روزانه ، ۴۰ میلی گرم در برخی از بیماران که دارو را به صورت یکبار در روز دریافت می کنند ، اثر کاهنده فشارخون این دارو ، در انتهای فواصل دوز کاهش می یابد . در این موارد ، افزایش در دوزها دارو یا تقسیم دوز دارو به دو بار در روز می تواند مد نظر قرار گیرد. زمانی که پاسخ درمانی مناسب با دارو مشاهده شد ، افزایش در مقدار مصرف دارو (از ۵ تا ۴۰ میلی گرم) عموماً باعث افزایش در پاسخ درمانی ایجاد شده نمی گردد اما دوره اثر دارو را افزایش می دهد .

