المحاضرة الرابعــة

الأدوية المضادة لفرط ضغط الدم

(Antihypertensive drugs)

ثانيا : الأدوية التي تتداخل مع جملة الرينين ـ أنجيوتنسين

الرينين :

الرينين هو انزيم ينتج من الكلية استجابة لعدد من العوامل التي تتضمن الفعالية الادرينية (مستقبلة بيتا 1) ونفاذ الصوديوم , ويحول الرينين البروتين السكري الدوراني (مولد الانجيوتنسين) الى انجيوتنسين I الخامل بيولوجيا الذي يتحول بعد ذلك بتوسط الانزيم المحول للانجيوتنسين الى انجيوتنسين II وهو المضيق الوعائي مرتفع الفعالية ومنبه لافراز الألدسترون

يتوضع الانزيم المحول للانجيوتنسين في السطح اللمعي للخلايا البطانية الشعيرية خاصة في الرئتين , وتوجد ايضا جمل الرينين – انجيوتنسين في العديد من الاعضاء مثل الدماغ والقلب وتكون العلاقة غير محدودة

1- مُثبِّطات الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين [(ACE) inhibitors]

كابتوبريل (Captopril)
إنالابريل (Enalapril)
رامي بريل (Ramipril)
فوزينوبريل (Fosinopril)
ليزينوبريل (Lisinopril)

يوجد إنزيم هام جداً في جملة الرينين–أنجيوتنسين يدعى ببتيديل دي ببتيد هيدرولاز الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين يحوِّل هذا الإنزيم الأنجيوتنسين I إلى الأنجيوتنسين II وهو مُضيِّق أوعية فَعُول ومنبه لإفراز الألدوستيرون. يحسِّن الألدوستيرون احتباس الصوديوم والماء وإفراغ البوتاسيوم ويؤدي ذلك لزيادة في الحجم الوعائي وزيادة في المقاومة الوعائية المحيطية.

تُحصِر مُثبِّطات الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين (ACE) تخليق الأنجيوتنسين II يؤدي لنقص في مستويات مُضيِّق الأوعية الدوراني هذا، مما يؤدي إلى نقص في ضغط الدم

تُنقص مثبطات الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين (ACE) أيضاً إفراز الألدوستيرون، مما يُؤدي إلى فقدان واضح للماء.

الاستعمال الغالب أكثر هو في معالجة مرضى فرط الضغط وفشل القلب

تستعمل في معالجة المرضى السُكريين المصابين بفرط الضغط بسبب أنها لا تؤثر على مستويات الجلوكوز

2- مُناهِضَات مُستقبِلة الأنجيوتنسين II

لوسارتان (Losartan)
ڤالسارتان (Valsartan)
إبروسارتان (Eprosartan)
إربيسارتان (Irbesartan)
كانديسارتان (Candesartan)

- تتداخل هذه الأدوية مع ارتباط الأنجيوتنسين II بمستقبلاته.
- تقي هذه الأدوية من تفعيل مُستقبِلِ الأنجيوتنسين؛ وبالتالي، فأفعالها مشابهة لمثبطات الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين
- لاتسبب السعال

ثالثا : الأدوية التي تنقص المقاومة الوعائية المحيطية أو النتاج القلبي

A- موسعات الأوعية المباشرة (Direct vasodilators)

1- مُحصِرات قنوات الكالسيوم (Calcium channel blockers)

ديلتيازم (Diltiazem)
ڤيراباميل (Verapamil)
نيفيديبين (Nifidipine)
نيموديبين (Nimodipine)
أملوديبين (Amlodipine)
فيلوديبين (Felodipine)
نيكارديبين (Nicardipine)

يُكْتَنَف الكالسيوم في بدء تقلص الخلايا العضلية الملساء والخلايا القلبية وانتشار الدفعة القلبية
يتطلب تقلص هذه الخلايا تدفق الكالسيوم لداخل الخلية عبر غشاء الخلية. يحدث ذلك عبر القنوات الأيونية التي تكون نوعية جداً تجاه الكالسيوم وتدعى قنوات الكالسيوم يسمح تفعيل قنوات الكالسيوم دخول الكالسيوم إلى داخل الخلايا يتبع ذلك أحداث متوالية ينتج عنها تفعيل البروتينات القلوصة الأكتين والميوزين اللذين يقصران الليفة العضلية ويقلصان العضلة الملساء , ينطلق الكالسيوم خلال الارتخاء من الليفة العضلية ولما كان لايخزن في الخلية فهو يخرج ثانية عبر القناة

تثبط محصرات قنوات الكالسيوم دخول الكالسيوم الى الخلايا وتسبب نقصا في الحمولة التلوية (afterload)

يُحدِّد التوتر والتقلص الوعائي بشكل كبير بتوافر الكالسيوم خارج الخلايا,عندما يتثبط دخول الكالسيوم إلى خلايا العضلات الملساء للشرايين تتوسع الأوعية. وتتغير الاستجابة القلبية لنقصان المقاومة الوعائية.

دواعي الاستعمال Indications for use

- *فرط ضغط الدم*: فيراباميل ، نيفيديبين، أملو ديبين، نيكارديبين .
- *الذبحة*: ديلتيازم ، فيراباميل، أملوديبين ، نيكارديبين.
- *اضطراب نظم القلب*: فيراباميل.
- *داء رينو*: نيفيديبين.
- *الوقاية* من الضرر العصبي الإقفاري التالي للنزف تحت العنكبوتية: نيموديبين.

2- النترات (Nitrates)

نتروجليسرين (Nitroglycerin)
النتروبروسيد (Nitroprosside)
إيزوسوربيد دي نترات (Isosorbide dinitrate)
إيزوسوربيد مونونترات (Isosorbide mononitrate)

تُوسِّع النترات الأوعية الدموية وتُنقِص طليعة التحميل القلبي (Cardiac preload)
تعمل هذه الأدوية بالتحول إلى أُكسيد النتريك , يزيد أُكسيد النتريك الجوانوزين أحادي الفسفات الحلقي (cGMP) داخل الخلايا، والذي يؤدي إلى إرخاء العضلة الملساء.

النتروجليسرين (Nitroglycerin)

هو العامل المضاد للذبحة الأكثر شيوعاً واستعمالاً
يُعطى النتروجليسرين تحت اللسان (Sublingually) لسرعة بدء الفعل، ولكن يمكن تطبيقه بطريق الأدمة من أجل مدة فعل أطول. وإذا أُخذ عن طريق الفم، فإنه يخضع لاستقلاب مكثَّف بالمرور الأول في الكبد.

النتروبروسيد (Nitroprosside)

موسع أوعية يُعطى بالتسريب الوريدي المستمر
يستعمل النتروبروسيد في حالة إسعاف فرط ضغط الدم لكي يخفِّض بسرعة ضغط الدم عالي الخطورة.

3- موسعات أوعية مباشرة أخرى (Other direct vasodilators)

المينوكسيديل (Minoxidil)
الهيدرالازين (Hydralazine)
ديازوكسيد (Diazoxide)

تعمل مباشرة على خلايا العضلات الملساء، مُنتجة توسع الأوعية.

-المينوكسيديل (Minoxidil)

ذو فعالية عالية في فرط ضغط الدم الوخيم ولكنه يسبب ازديادا في نتاج القل
يسبب فرط الاشعار ويكون نمو الاشعار معمما لذلك يستخدم كمحلول موضعي للصلع

-الهيدرالازين (Hydralazine)

يستعمل في فرط الضغط لمدة طويلة

-ديازوكسيد (Diazoxide)

هو مركب كيميائي تيازيدي ولكن لايمتلك تاثيرا كبيرا مدرا للبول
يستعمل في فرط ضغط الدم الوخيم لكنه غير ملائم للاستعمال المزمن

B- مُخَمِّدات الجهاز العصبي الودي

1- مُحصِرات المستقبلات الألفا (α) والبيتا (β)

2- الكلونيدين (Clonidine)

الكلونيدين (Clonidine)

ناهِض مستقبلة (α_2) في الدماغ مما يُنقِص التدفق الوُدي المركزي. وبالتالي يُنتج إنقاص التدفق الودي الواضح نقصاً في ضغط الدم.

ينقِص هذا الدواء المقاومة المحيطية الإجمالية دون تبديل النتاج القلبي.

ليس لهذا الدواء تأثير مباشر على الكلية ويمكن استعماله عند المرضى المصابين بمرض كلوي