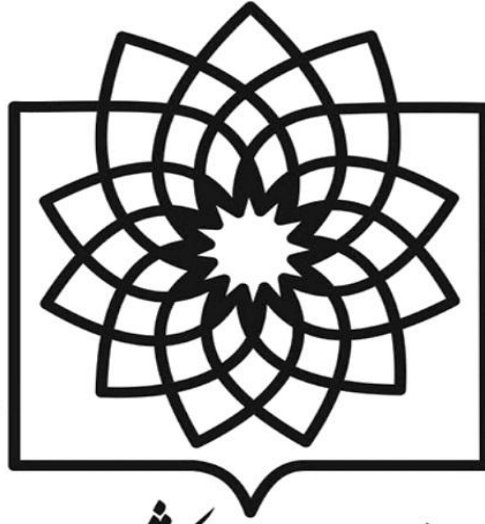


بهشتی  
شهید  
دراستی



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی

دانشگاه داروسازی

گروه داروسازی بالینی - واحد کارآموزی یک

**Skill lab**

درسنامه داروهای قلبی، عروقی ۱

## داروهای پایین آورنده فشار خون

### دیورتیک‌ها:

#### تیازیدها:

داروهای این دسته با اثرگذاری بر پمپ سدیم - پتاسیم - هیدروژن موجب بروز دیورز می شوند.

اثرات ضدفشار خون دیورتیک‌ها، ارتباطی با مکانیسم دیورتیک آنها ندارد. در واقع این خاصیت به دلیل اثرات مستقیم آنها بر گشاد کردن عروق و یا **Direct vasodilator** بودن آنهاست. بر این اساس، دیورتیک‌هایی برای بیماری‌های قلبی - عروقی مناسبند که علاوه بر داشتن اثر **vasodilator**، موجب کاهش حوادث قلبی - عروقی هم شوند. به همین دلیل تیازیدها انتخاب اولند.

در کسانی که قبلاً سکتة مغزی کرده‌اند و فشارخونشان هم بالاست، تیازیدها برای جلوگیری از سکتة مجدد به همراه ACEI ها و CCB ها از بهترین داروهای انتخابی هستند.

تیازیدها در نارسایی‌های کلیوی از جمله CKD، داروهای خوبی نیستند و در  $CrCl < 30$  دیگر اثری ندارند.

#### **Hydrochlorothiazide: Tab 50 mg (HTZ)**

در درمان فشارخون دوز تجویزی آن بین ۱۲.۵ تا ۵۰ میلی‌گرم روزانه می‌باشد.

مصرف **Single Dose** آن ترجیحاً بهتر است پس از صبحانه باشد البته این دارو تداخلی با غذا ندارد و توصیه به مصرف پس از صبحانه آن در جهت کاهش عوارض احتمالی گوارشی است.

شروع اثر آن در درمان فشار خون ۳ تا ۴ روز است. هیدروکلرتیازید در کنترل ادم ناشی از علل قلبی (**Cardiogenic**)، کبدی

(**Hepatogenic**) و انواع ادم‌های کلیوی (مثل سندرم نفروتیک، نارسایی مزمن کلیوی و نارسایی‌های حاد کلیوی) مورد مصرف دارد.

این دسته دارویی همچنین در کنترل هایپوکالسمی و کاهش دفع کلسیم در مبتلایان به سنگ‌های کلیوی کلسیم‌اگزالات مورد مصرف دارد.

این دارو با لیتیم تداخل رده D دارد. چون کلیرانس لیتیم را کاهش می‌دهد موجب بالا رفتن **level** آن می‌شود پس نیاز به تنظیم دوز دارد. مکانیسم این تداخل به دو صورت است:

✓ هیدروکلرتیازید به صورت مستقیم کلیرانس لیتیم را کم کرده و موجب افزایش سطح خونی آن می‌شود.

✓ هیدروکلرتیازید، سدیم را دفع می‌کند، سدیم هم که به نحوی آنتاگونیست فیزیولوژیک لیتیم است، پس به صورت غیر مستقیم موجب افزایش سطح لیتیم می‌شود.

در اوایل مصرف بالاخص در صورت شروع همزمان با سایر داروهای کاهش دهنده فشار خون می‌تواند باعث **Orthostatic Hypotension** شود، بنابراین به بیمار توصیه می‌کنیم از تغییر وضعیت ناگهانی در اوایل مصرف اجتناب کند. همچنین این دارو ممکن است در بیماران مبتلا به نقرس باعث بدتر شدن کنترل بیماری نقرس شود.

برچسب این دارو در دوران بارداری **B** است و با توجه به ترشح در شیر مصرف آن در دوران شیردهی توصیه نمی‌شود. اگر چه این دارو در کنترل فشار خون بیمار مبتلا به **Preeclampsia** تا زمان بروز ادم جایگاهی ندارد.

تجویز تنهای این دارو در اختلالات کلیوی تا زمانی که  $GFR > 30 \text{ ml/min}$  باشد مؤثر است و در  $GFR < 30 \text{ ml/min}$  در ترکیب با دیورتیک‌های لوپ تجویز می‌شود و در صورت **Anuric** بودن بیمار منع مصرف دارد.

نکته: با توجه به احتمال بروز شب ادراری (**Nocturia**) در بیماران، توصیه می‌شود داروهایی که اثرات دیورتیک دارند در طول روز و با فاصله از ساعات خواب استفاده شود. مصرف بیش از ۲۵ میلی‌گرم در روز از هیدروکلرتیازید تأثیر بیشتری بر کاهش فشار خون ندارد و تنها عوارض جانبی بیشتری را به بیمار تحمیل می‌کند.

#### **Chlorthalidone: Tab 100mg (Hygroton®)**

این دارو که دیگر در بازار دارویی کشور موجود نیست، از قدیمی‌ترین و معروف‌ترین داروهای این دسته است.

نسبت به هیدروکلرتیازید در دوز معادل قدرت اثر، دو برابر و عوارض کمتری دارد.

#### **Metolazone: Tab 5mg**

این دارو یک شبه تیازید است و با دوز ۲.۵ تا ۱۰ میلی‌گرم روزانه استفاده می‌شود.

#### دیورتیک‌های لوپ:

داروهای این دسته روی لوپ هنله اثر می‌گذارند، قوی‌ترین دسته دیورتیک‌ها هستند، اما اثر **Direct vasodilator** ندارند به همین دلیل اثر ضد فشار خونی آن در مصرف مداوم کمتر از تیازیدهاست و بیشتر در درمان ادم به کار می‌روند.

#### **Furosemide Tab 40 mg, Amp 20 mg/2 ml, 40 mg/4 ml, 250 mg/25 ml (Lasix®)**

دلیل نامگذاری برند آن، طول اثرش است. (Lasix: Last for six hours)

فروزماید حساسیت متقاطع با سایر سولفونامیدها دارد و همچنین در ۴۰٪ مصرف‌کنندگان باعث درجاتی از هایپراوریسمی می‌شود. فروزماید طول اثر کوتاهی دارد و حداقل دو بار در روز باید تجویز شود، قوی‌ترین دیورتیک است ولی اثرات قلبی - عروقی بارزی ندارد و خط اول درمان محسوب نمی‌شود. این دارو غیر از فشار خون در نارسایی قلبی و ادم ریوی هم کاربرد دارد و در صورت بروز هایپرکلسمی‌های بدخیم همراه با هیدراتاسیون بیمار این دارو نیز تجویز می‌شود.

در بیماران کلیوی فقط در صورت الیگوریک شدن بیمار نباید تجویز شود در غیر این صورت حتی در شرایط نارسایی حاد کلیوی با دوز بالا (تا ۳ گرم روزانه) قابل تجویز است.

در بارداری رده C است ولی در صورت بروز HF در مادر باردار تجویز می‌شود، مصرف این دارو با توجه به ترشح در شیر و کاهش میزان ترشح شیر در دوران شیردهی توصیه نمی‌شود ولی (AAP) American Academy of Pediatrics مصرف دیورتیک‌ها را در دوران شیردهی ایمن اعلام نموده است.

❖ آمپول‌های Laasix به هیچ عنوان در اورژانس فشار خون جایگاهی ندارند.

دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم:

بر لوله پیچیده دور اثر کرده و موجب افزایش سطح پتاسیم سرمی می‌شوند.

**Triamterene-H: Tab Triamterene 50 mg + Hydrochlorothiazide 25 mg**

**Amiloride-H: Tab Amiloride 5 mg + Hydrochlorothiazide 50 mg (Modiuretic®)**

این داروها خط اول درمان فشار خون نیستند و غالباً در ترکیب با تیازیدها برای کنترل عوارض هایپوکالمیک آنها در افراد دارای ریسک فاکتور مصرف می‌شوند.

آنتاگونیست‌های آلدوسترون:

داروهای این دسته هم مانند دسته قبل، خاصیت نگهدارندگی پتاسیم را دارند.

بجز دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم و آنتاگونیست‌های آلدوسترون، بقیه دیورتیک‌ها موجب هایپوکالمی می‌شوند.

**Spirolactone: Tab 25, 100 mg (Aldactone®)**

اسپیرونولاکتون در درمان پرفشاری خون و نارسایی قلبی با دوز ۲۵-۵۰ میلی‌گرم و در درمان اختلالات هایپراندریسم و هیرسوتیسم زنان با دوز ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم بکار می‌رود.

آلدوسترون، دیورتیک انتخابی در اختلالات گوارشی از جمله سیروز کبدی و Ascites می‌باشد.

**Eplerenone: Tab 25, 50 mg**

اسپیرونولاکتون و اپلرنون مهارکننده رقابتی رسپتور مینرالوکورتیکوئید هستند. عوارض اندوکراین Eplerenone کمتر از Spirolactone است.

دیورتیک‌های اسموتیک:

این دیورتیک‌ها وارد ادرار می‌شوند و به دنبال خود آب را هم به درون ادرار می‌کشند. روی قسمت خاصی از توپول اثر نمی‌گذارند و تا زمانی که مصرف می‌شوند؛ خاصیت دیورتیک خود را حفظ می‌کنند.

**Manitol: Serum (LVP) 10, 20% (500ml)**

مانیوتل تنها داروی دیورتیک اسموتیک است و به صورت فراورده کریستالوئیدی در بازار موجود است.

مانیوتل هیچگونه مصرفی در درمان بیماری‌های قلبی - عروقی ندارد، هم‌چنین این دارو در ادم ریوی و نارسایی قلبی منع مصرف دارد.

مهارکننده‌های Carbonic anhydrase:

**Acetazolamide: Tab 250mg, Vial 500mg (Diamox)**

این داروها با مهار آنزیم کربونیک انیدراز و در نتیجه عدم تولید بی‌کربنات، خاصیت دیورتیک دارند که این خاصیت به مرور زمان و در اثر مصرف مزمن می‌تواند کاهش پیدا کند.

به جز داروهای مهارکننده کربونیک انیدراز که موجب اسیدوز متابولیک می‌شوند، بقیه دیورتیک‌ها موجب آلكالوز متابولیک می‌گردند.

## نکات دیورتیک ها:

1. تقریباً همه دیورتیک ها موجب دفع سدیم و بروز هایپوناترمی می شوند.
2. تیازیدها موجب نگه داشتن کلسیم در بدن و دیورتیک های لوپ موجب دفع کلسیم می شوند.
3. همه دیورتیک ها موجب افزایش دفع منیزیم و کاهش سطح آن در بدن می شوند.
4. علائم کمبود سطح K و Mg در بدن، شامل ضعف عمومی و کرامپ های عضلانی ساق پا اسن و به صورت مزمن هم موجب بروز یبوست می شوند.
5. تیازیدها و دیورتیک های لوپ، کمی باعث افزایش سطح قند خون می شوند.
6. تیازیدها و دیورتیک های لوپ، می توانند موجب کاهش HDL و افزایش LDL شوند.
7. همه دیورتیک ها بجز فوروزماید باید با شکم پر مصرف شوند. ( فوروزماید باید با معده خالی مصرف شود).

## داروهای Sympatholytics:

### آنتاگونیست های $\beta$ آدرنرژیک:

این داروها در درمان فشار خون خط اول نیستند، مگر در شرایطی مثل آسیب قلبی ایسکمیک به دنبال MI و Coronary Heart Disease که می خواهیم Rate قلب را کم کنیم.

بسته به نوع دارو، گیرنده های متفاوتی را بلاک می کنند. پروپرانولول و اسمولول و را بلاک می کنند اما متوپرولول و آتنولول فقط را بلاک می کنند.

❖ از نظر اختصاصی بودن بر گیرنده  $\beta_1$ :

Atenolol > Metoprolol > Propranolol

پروپرانولول در آسم منع مصرف دارد، ولی متوپرولول و آتنولول احتیاط مصرف دارند.

همه بتابلاکرها در پدیده رینود منع مصرف دارند.

**Propranolol:** Tab 10, 20, 40 mg, Amp 1 mg/ml (Inderal®)

دلیل تفاوت دوز اشکال خوراکی و تزریقی آن، دارا بودن First pass effect بالاست، به همین دلیل هم مصرف آن باید بعد از غذا باشد تا متابولیسم کبدیش کم شود.

مصارف غیر قلبی این دارو: پروفیلاکسی میگرن، لرزش بدون علت، کاهش ضربان قلب و لرزش در حملات اضطرابی، هایپرتیروئیدی پروپرانولول در یک اختلال اضطرابی خط اول است، و آن Stage fright یا ترس از صحنه است. ( شخصی که از ارائه یک lecture یا نمایش می ترسد، نیم تا یک ساعت قبل از ارائه می تواند دوز پایین پروپرانولول را مصرف کند.

**Esmolol:** Vial 2500mg

مصرف آن محدود به ICU و CCU برای کنترل فشار خون و Rate استو به صورت انفوزیون مصرف می شود.

**Atenolol:** Tab 50, 100 mg (Tenormin®)

آتنولول بیشتر برای عروق انتخابی است، اما باقی داروهای این دسته بیشتر اثرات قلبی دارند.

به دلیل عدم اثر روی قلب، در درمان آریتمی موثر نیست و چون از BBB عبور نمی کند، در پروفیلاکسی میگرن هم اثری ندارد.

**Metoprolol: as Tartrate (Lopressor®):** Tab 50 mg (Metoral®, Lopressor®), **as Succinate:** Tab SR

47. 5, 95, 190 mg (MetoHEXAL®)

این دسته دارویی با کاهش ضربان قلب و اثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون، از طریق کاهش ترشح رنین، فشار خون را کاهش می دهد. این داروها غیر از پر فشاری خون در درمان آریتمی های بطنی و فوق بطنی (فیبریلاسیون و فلوتر دهلیزی، فیبریلاسیون بطنی) بکار می روند. برنداآلمانی که فرآورده آهسته رهش است دارای ملح سوکسینات بوده اما برند ایرانی آن دارای ملح تارتارات است. دوز شکل معمولی درو برای فشار خون به صورت ۵۰ تا ۲۰۰ میلی گرم در روز می باشد و باید به صورت BID تجویز شود، اما فرآورده آهسته رهش آن می تواند یک بار در روز تجویز شود.

مزیت ملح سوکسینات، علاوه بر آهسته رهش بودن، approve آن در درمان Systolic Heart Failure است.

پروپرانولول و متوپرولول در درمان کمکی اضطراب، Essential Tremor و درمان پروفیلاکسی میگرن (و متوپرولول) نیز بکار می‌رود. شایع ترین عوارض  $\beta$ -Blocker ها احساس گیجی، خستگی است و در اوایل مصرف بالاخص در صورت شروع همزمان با داروهای دخیل در RAAS (Renin Angiotensin Aldosterone System)، مانند ACEI، ARB و آنتاگونیست های گیرنده آلدسترون منجر به سرگیجه، افت فشارخون وضعیتی و سیاهی رفتن چشم ها شوند. همچنین این داروها منجر به کاهش میل جنسی و Impotence هم خواهند شد که معمولاً نسبت به این عارضه تحمل ایجاد می‌شود.

$\beta$ -Blocker ها در بیماران دیابتی شوک هیپوگلیسمیک را ماسکه می‌کنند به همین دلیل از  $\beta$ -Blocker های غیر اختصاصی بهتر است در این بیماران استفاده نشود.

برچسب داروب لابتالول در بارداری C است ولی یکی از داروهای پر مصرف در کنترل فشار خون بیماران باردار و کنترل Preeclampsia است، پس از این دارو و با کاربرد کمتر Metoprolol Succ در دوران بارداری استفاده می‌شود. در دوران شیردهی پروپرانولول، لابتالول و متوپرولول از نظر AAP ایمن هستند ولی سایر  $\beta$ -Blocker ها توصیه نمی‌شوند.

آنتاگونیست های  $\alpha$  آدرنرژیک:

این داروها گشادکننده عروق بوده و بیشتر روی  $\alpha_1$  موثرند. البته اثرات بلوک کنندگی  $\alpha$  این داروها بیشتر شریانی است. از عوارض مهم این داروها Postural Hypotension می‌باشد. بایستی به First Dose Phenomenon توجه کرد. به همین دلیل توصیه می‌شود شروع این داروها با دوز کم و هنگام خواب باشد.

این داروها در پدیده رینود به دلیل اثر گشادکنندگی عروقی که دارند، جایگزین CCB ها می‌شوند.

**Prazosin: Tab 1, 5 mg (Minipress®)**

نیمه عمر این دارو کوتاه است و بیمار مجبور است ۲ تا ۳ بار در روز آن را مصرف کند. دوز مصرفی آن ۲ تا ۲۰ میلی گرم در روز است.

**Terazosin: Tab 2, 5 mg (Hytrin®)**

چون طول اثر بیشتری دارد، می‌تواند یک یا دو بار در روز تجویز شود. دوز مصرفی هم شبیه پرازوسین است.

**Doxazosin: Tab 1, 2, 4 mg (Cardura®)**

پرازوسین و ترازوسین و دوکسازوسین در درمان فشار خون و BPH بکار می‌روند.

**Tamsulosin: Tab 0.4 mg (Omnice®, Flomax®, Modalosin)**

دلیل نامگذاری Flomax این است که یعنی این دارو flow ادرار را به max می‌رساند.

تامسولوسین خیلی روی گیرنده  $\alpha$  عروقی تاثیر ندارد، بلکه به صورت انتخابی روی گیرنده  $\alpha_1$  که در دهانه پروستات روی اسفنگتر مثانه قرار دارد، اثر می‌کند و فقط در کنترل علائم BPH بکار می‌رود. دوز مصرفی آن یک تا دو کپسول بعد از صبحانه است.

یک مصرف off-label هم دارد، چون اسفنگتر مثانه را شل می‌کند در کسانی که سنگ حالب یا انسداد مجاری ادراری دارند استفاده می‌شود.

**Phenoxybenzamine: Tab 10 mg (Dibenyline®)**

تفاوتش با بقیه آلفابلاکرها در این است که این دارو با گیرنده آلفا پیوند کوالان برگشت ناپذیر برقرار می‌کند. و تا حدود ۷۲ ساعت در بدن می‌ماند تا یک رسپتور جدید ساخته شود.

فنوکسی بنزامین داروی انتخابی در درمان فنوکروموسایتوماست.

**Pentolamine: Amp 10 mg/ml (Regitine®)**

فنتولامین در کنترل فشارخون های بحرانی مثل فنوکروموسایتوما و درمان Impotency بکار می‌رود.

آمپول این دارو یخچالی است و در Extravasation داروهای وازوکانستریکتور، یعنی آگونیست های آلفا به کار می‌رود.

آنتاگونیست های مختلط آدرنرژیک:

**Carvedilol: Tab 6.25, 12.5, 25 mg (Socardil®, Coryol®, Kredex®)**

دوزینگ آن در درمان فشار خون بین ۶.۲۵ تا ۵۰ میلی گرم در روز است و حتما باید در دو دوز منقسم تجویز شود.

در Systolic Heart Failure با دوزهای کم ۳.۲۵ میلی گرم شروع شده و به صورت آهسته دوز را افزایش می‌دهند.

**Labetalol: Tab 100, 200, 400 mg, Amp 100 mg/20 ml (Trandate®)**

لابتالول در پرفشاری خون بارداری و اورژانس های فشار خون بکار می‌رود. و فرم تزریقی آن در هایپر تنشن emergency خط اول درمان است.

در فرم خوراکی آن اثرات آلفا به بتا نسبت یک به چهار دارد و در فرم تزریقی این نسبت یک به هفت است.

### داروهای مهار کننده تبدیل آنژیوتانسین: (ACEIs)

داروهای این دسته بیشتر روی آنژیوتانسین I اثر می گذارند. و خط اول درمان پرفشاری خون هستند.

اثرات ACEIs: کاهش فشار خون، کاهش تولید AgII و به دنبال آن آلدوسترون و احتباس آب و نمک، کاهش remodeling سلول های

قلبی، اثرات Anti proliferative و Nephroprotective

این داروها در CHF و پس از MI نیز برای جلوگیری از کاردیومگالی استفاده می شوند.

سرفه های خشک شبانه از عوارض این دسته است که شیوع آن با انالاپریل بیشتر است. در صورت بروز سرفه شبانه می توان آنها را با ARBها

جایگزین نمود. ( دلیل بروز سرفه، افزایش سطح برادی کینین است.)

به علت کاهش سطح AgII و آلدوسترون، آب و نمک را بیشتر دفع می کنند در نتیجه می توانند موجب هایپرکالمی شوند، که این عارضه در

مصرف همزمان با دیورتیک های نگهدارنده پتاسیم بیشتر هم می شود.

داروهای این خانواده در بیماران دارای سابقه آنژیوادم، افراد مبتلا به Volume depletion و بیمارانی که تنگی دو طرفه شریان کلیه دارند یا

تنگی یک طرفه در افرادی که یک کلیه دارند، منع مصرف دارد.

این داروه در مصرف همزمان با NSAID ها به دلیل افزایش ریک بروز نارسایی کلیه، منع احتیاز مصرف دارند.

### Captopril: Tab 25, 50 mg

جذب این دارو شدیداً با غذا تداخل دارد، و باید قبل از غذا و با معده خالی مصرف شود.

ACEI ها در بیماران دیابتی به علت به تاخیر انداختن پیشرفت نوروپاتی انتخابی هستند.

راش پوستی از عوارض ACEIs است که در کاپتوپریل به دلیل داشتن گروه سولفیدریل، شایع تر است.

### Enalapril: Tab 5, 20 mg

این دارو یک Pro-Drug است که در اورژانس فشار خون، کاربردی ندارد.

با غذا تداخلی ندارد و می توان آن را با یا بدون غذا مصرف نمود.

دوز مصرفی آن ۵ تا ۴۰ میلی گرم روزانه، به صورت یک یا دو بار در روز تجویز می شود.

همه داروهای اثر گذار بر RAAS در بارداری رده D هستند ولی مصرف کاپتوپریل و انالاپریل از نظر AAP در شیردهی مجاز و ایمن است.

انالاپریل، لیپوفیلیسیته بیشتری نسبت به دو داروی دیگر این خانواده دارد، به همین دلیل عبور آن از BBB بهتر است و موجب کاهش حس

تشنگی می شود. ( چون یکی از محرک هایی که نوروترانسمیترهای تشنگی را تحریک می کند، آنژیوتانسین II است.) بنابراین انالاپریل در

بیماران دیالیزی و CHF که محدودیت مصرف آب دارند، داروی انتخابی است.

### Lisinopril: Tab 5, 10, 20 mg (Zestril®)

لیزینوپریل هم یک پیش دارو (Pro-Drug) است که با دوز ۵ تا ۴۰ میلی گرم یک بار در روز تجویز می شود. این دارو هم با غذا تداخلی ندارد.

نفوذ لیزینوپریل به بافت ریه بهتر از دو داروی دیگر این خانواده است و از آنجاییکه تراکم آنزیم ACE بیشتر در ریه است، پس از لحاظ

فارماکولوژیک لیزینوپریل بهتر می تواند آن را مهار کند. اما در بالین تفاوتی از لحاظ اثربخشی دیده نشده است.

### مهار کننده های کانال کلسیم:

در کنار تiazیدها، ACEIs و ARBs از داروهای خط اول درمان فشار خون بالا هستند.

این دسته دارویی، کرونوتروپ منفی، اینوتروپ منفی و درموتروپ منفی هستند.

\* آملودیپین و نیفدیپین به دلیل خاصیت گشادکنندگی عروقی، ممکن است تاکی کاردی رفلکسی بدهند ولی نباید این اثر را تحت عنوان کرونوتروپ مثبت

در نظر بگیریم، چون اثر مستقیماً روی قلب نیست.

به علت ایجاد هایپوتنشن اورتواستاتیک در اثر مصرف این داروها، به بیمار توصیه می کنیم که از تغییر وضعیت ناگهانی اجتناب کند.

این داروها به دو دسته دی هیدروپیپیدینی و غیر دی هیدروپیپیدینی تقسیم می شوند؛ CCB های دی هیدروپیپیدینی کمترین اثر مهاری را بر

روی قدرت انقباضی قلب دارند. لذا بیشتر در درمان فشار خون استفاده می شوند. اما CCB های غیر دی هیدروپیپیدینی در کنترل انواع آریتمی

هم بکار می روند.

دی هیدروپیریدینی ها بیشتر عارضه فلاشینگ، ادم محیطی، تاکی کاردی، و سردرد ایجاد می کنند. در حالی که غیر دی هیدروپیریدینی ها بیشتر ایجاد یبوست و برادی کاردی می دهند.

از عوارض داروهای این دسته، ادم وابسته به دوز و ادم غوزک پا ( بیشتر در مصرف دی هیدروپیریدینی ها) است که ادم ایجاد شده هیچ پاسخی به دیورتیک نمی دهد چون مکانیسم آن احتباس آب و نمک نیست. برای درمان ادم ایجاد شده، یا باید دارو را قطع نمود، یا دوزش را کاهش داد و یا آن را همراه با ACEIs و ARBs مصرف نمود.

\* بهتر است کلیه CCB ها به علت عارضه گوارشی بعد از غذا مصرف شوند.

داروهای این خانواده هم مانند بتابلاکرها در نارسایی قلبی دیاستولیک قابلیت مصرف و در نارسایی قلبی سیستولیک منع مصرف دارند.

دی هیدروپیریدینی ها:

داروهای این دسته خط اول درمان پدیده رینود هستند. همچنین در درمان آشالازی و تنگی مری هم به کار می روند.

### **Nifedipine: Cap SR 20, 30 mg, Tab 10, 20, 30 mg, Pearl SL 10 mg (Adalat®)**

از نیفدیپین معمولا در پیشگیری از سردردهای میگرنی و گاهی در کنترل افزایش فشار ریوی (Pulmonary Hypertension)، در کنترل علائم بیماری رینود، آشالازی و جلوگیری از زایمان زودرس استفاده می شود، که البته از سایر گزینهها بالاخص آملودیپین هم استفاده می شود. نیفدیپین آهسته رهش یک بار در روز و فرم معمولی آن به صورت سه بار در روز استفاده می شود. که مصرف فرم معمولی آن به خاطر افت فشار خون سریع و افزایش ریسک MI سنکوپ منسوخ شده است.

### **Amlodipine: Tab 5 mg (Norvasc®, Amlor, Amlapres®)**

آملودیپین به علت نیمه عمر طولانی، نیازی به آهسته رهش کردن ندارد و روزی یکبار استفاده می شود.

آملودیپین، تنها داروی این خانواده است که می تواند در نارسایی قلبی سیستولیک مصرف شود.

### **Felodipine: Tab 5 mg (Plendil®)**

دوزینگ شروع آن در درمان فشار خون، ۲.۵ تا ۵ میلی گرم یک بار در روز است.

این دارو انتخاب مناسبی برای بیماران دچار مشکلات هایپرلیپیدمیک می باشد.

### **Nimodipine: Tab 30 mg, Vial 10 mg/50 ml (Brainal®, Nimotop®)**

Nimodipine به علت لیپوفیلیسیتهی بالایش اصلا در محیط نمی ماند و از BBB عبور می کند، مصرف فشار خونی و قلبی ندارد و در خونریزیهای تحت عنکبوتیه (SAH) بکار می رود.

فرم تزریقی این دارو تاییدیه FDA ندارد و یک داروی اروپاییست.

غیر دی هیدروپیریدینی ها:

از عوارض داروهای این دسته، افت ضربان قلب است.

وراپامیل و دیلتیازم، اگر بخاطر مشکلات قلبی و آریتمی تجویز می شوند، هم می توانند معمولی رهش باشند و آهسته رهش، ولی برای کنترل فشار خون، فقط فرم آهسته رهش آن تاییدیه گرفته است.

### **Diltiazem: Tab 60 mg, Tab SR 120 mg, Topical gel 2% (Cardizem®)**

قرص های معمولی آن را دو تا سه بار در روز و قرص های آهسته رهش را یک تا دو بار در روز تجویز می کنند. که برای آنژین و آریتمی هر دو فرم را می توان استفاده کرد ولی برای فشار خون فقط فرم SR را مصرف می کنند.

فرم Topical Gel دیلتیازم برای Annal Fisher استفاده می شود.

### **Verapamil: Tab 40 mg, Tab SR 40MG, Amp 5 mg/2ml (Lecoptin®)**

برای فشار خونف فقط فرم آهسته رهش آن تاییدیه گرفته است. فرم معمولی آن را ۲ تا ۳ بار در روز و فرم آهسته رهش را یک تا دو بار در روز تجویز می کنند. دوزینگ روزانه آن ۱۸۰ تا ۴۸۰ میلی گرم می باشد.

از این دارو در پروفیلاکسی میگرن هم استفاده می شود. و عارضه یبوست با وراپامیل نسبت به دیگر CCB ها شایع تر است.

در شرایط Hypertensive Emergency ناشی از abuse کوکائین، خط اول درمان فرم تزریقی ترکیب وراپامیل و یک بنزودیازپین است.

## آنتاگونیست‌های رسپتور (ARBs): Angiotensin II

این داروها همچون ACEI ها در بارداری رده D هستند. این داروها جایگزین مناسب برای افرادی هستند که نمی‌توانند عوارض ACEI ها را تحمل کنند. همچنین در پرفشاری خون و نوروپاتی دیابتی هم استفاده می‌شوند. دیده شده در بیمارانی که نوروپاتی دیابتی دارند، ACEI برای دیابت تیپ I و ARB برای دیابت تیپ II بهتر بوده اند ولی این موضوع هنوز اثبات نشده است.

### Losartan: Tab 25, 50 mg (Cozzar®, Pozzarex®, Lozar®)

دوزینگ آن در درمان پرفشاری خون، ۱۲.۵ تا ۱۰۰ میلی گرم روزانه در یک یا دو دوز منقسم است.

### Valsartan: Tab 40, 80, 160 mg (Diovan®)

دوزینگ آن ۸۰ تا ۳۲۰ میلی گرم یک بار در روز است.

مصرف همزمان آن با Aliskiren در بیماران دیابتی منع شده است.

### Telmisartan: Tab 20, 40, 80 mg (Micardis®), Tab 40,80mg Telmisartan + 12.5mg HTZ (Micardis-Pluss®)

Telmisartan در بیماران دیابتی گیرنده انسولین را حساس نموده و پاسخ به انسولین را در بیماران دیابتی بهتر می‌نماید. مصرف آنها با غذا تداخلی ندارد. والزارتان و تلمیسارتان را یک بار در روز و لوزارتان را تا روزی دو بار هم می‌دهند.

### عوامل آدرنرژیک مرکزی:

داروهای این دسته، خط اول درمان نیستند و در موارد ثانویه یا در شرایط خاص استفاده می‌شوند.

عوارض آنها شامل؛ سرگیجه، خواب آلودگی ( به دلیل عبور از BBB)، خشکی دهان و بی‌خوابی است.

### Methyldopa: Tab 250 mg (Aldomet®)

متیل دوپا یکی از داروهای انتخابی فشار خون در بیماران باردار و شیرده می‌باشد.

علاوه بر عارضه احتباس آب و نمک که داروهای این دسته دارند، متیل دوپا عوارضی مانند آنمی همولیتیک اتوایمیون، هیپاتوتوکسیسیته و تب دارویی هم می‌دهد.

### Clonidine: Tab 0.2 mg (Catapres®)

کلونیدین علاوه بر کنترل فشارخون، در پیشگیری از سردردهای میگرنی، کمک به بهبود علائم ترک مواد مخدر، در کنترل علائم آزوموتور یائسگی (مانند گرگرفتگی و اضطراب)، در موارد کمی در کنترل اسهال افراد دیابتی، کمک به کاهش درد قاعدگی، درمان و کنترل سندرم کمی توجه و افزایش فعالیت (ADHD)، کمک به تشخیص کمبود هورمون رشد هم کاربرد دارد.

در همه داروهای کاهنده فشار خون، قطع ناگهانی دارو موجب rebound hypertension می‌شود، ولی این عارضه در کلونیدین از بقیه شایع تر است و تنها دارویی که به آن جواب می‌دهد هم خودش است.

از کلونیدین در کنترل عارضه ترشح بیش از حد بزاق داروی کلوزاپین هم استفاده می‌شود.

### واژودیلاتورهای مستقیم:

این داروها اثری روی ورید و Preload ندارند ولی با اثر بر شریان، After load را کاهش می‌دهند.

اگر داروهای این دسته به تنهایی استفاده شوند، به دلیل خاصیت گشادکنندگی شریانی که دارند، موجب تاکی کاردی رفلکسی می‌شوند و با کاهش تون مقاومت عروقی به صورت جبرانی موجب احتباس آب و سدیم می‌شوند. پس مصرف این دسته بدون دیورتیک و بتابلاکرها در درمان فشار خون توجیهی ندارد.

\* وقتی قرار است بیمار از واژودیلاتور مستقیم و آلفابلاکرها استفاده کند، باید از یک بتابلاکر و دیورتیک هم استفاده کند تا چار ادم نشود.

### Minoxidil: Tab 10 mg (Loniten®) Topical solution 2, 5% (Rogaine®)

در درمان فشار خون با دوز ۲.۵ تا ۸۰ میلی گرم روزانه در دو دوز منقسم استفاده می‌شود.

ماینوکسیدیل معمولاً در فشار خون‌های مقاوم در بیماران End Stage Renal Disease (ESRD) و فشارخون های رنوسکولار با دوز خیلی کم شروع شده و به تدریج افزایش دوز می‌یابد.

عارضه شایع آن هایپرتریکوئیز (رشد موهای کرکی) می‌باشد که با هیپرسوتیسم (رشد موی نهایی) متفاوت است.



## Hydralazine: Tab 10, 25, 50 mg, Amp 20 mg/ml (Apresolin®)

هیدرالازین بعد از متیل دوپا از داروهای انتخابی در بیماران باردار است. از فرم وریدی هیدرالازین در اورژانس فشار خون استفاده می شود. دوز مصرفی آن ۱۰ تا ۱۰۰ میلی گرم روزانه در دو دوز منقسم است.

عارضه مهم و نادر هیدرالازین، لوپوس دارویی است که در صورت مشاهده باید سریعاً دارو را قطع نمود.

### داروهای ضد آنژین:

الف) نیترات‌ها:

نیترات‌ها با آزاد نمودن NO موجب گشاد شدن بستر عروقی می شوند و در درمان آنژین بکار می‌روند. گاهی از این دارو در بیماریهای اسپاسماتیک مری هم استفاده می شود.

نباید نیترات‌ها را داروهای ضد فشار خون به حساب آورد، اما افت فشار خون از عوارض مصرف آنهاست.

این داروها بیشترین اثر خود را روی وریدها اعمال می کنند و Preload را کاهش می دهند، اثر گشادکنندگی عروق کرونر دارند و به صورت Specific می توانند شریان های کرونر را گشاد کنند. البته در دوزهای بالای تزریقی ممکن است اثرات بارز شریانی هم داشته باشند.

برای پیشگیری از بروز تحمل نسبت به اثرات نیترات‌ها بایستی در دوزهای منقسم روزانه فاصله ۱۲ ساعته را به عنوان Nitrate Free Interval در نظر گرفت. چون نیترات‌ها برای آزاد نمودن NO به یک تحول آنژیومی نیاز دارند، بنابراین اگر بعضی از ذخایر تمام شوند این داروها بدون وقفه استفاده شوند، تحمل به نیترات حاصل می شود.

\* نیترات‌ها first pass effect بالایی دارند، می دانیم داروهایی که عبور اول کبدی بالایی دارند معمولاً بعد از غذا مصرف می شوند ولی نیترات‌ها استثنا هستند و باید قبل از غذا مصرف شوند چون متابولیتهشان فعال است.

\*\* دقت شود که فرم پچ‌های پوستی دارو ممکن است حاوی فلز باشد، قبل از انجام ام آی آر، آن‌ها باید خارج شوند.

\*\*\* نیترات‌ها به علت اثر وازودیلاتوری ایجاد سردرد می‌کنند، که می‌توان برای رفع آن از استامینوفن استفاده کرد. ولی دقت شود که به علت افزایش عارضه قلبی عروقی، نباید از NSAID استفاده شود.

**Nitroglycerin(TNG): Sublingual Tab, Pearl 0.4mg, Transdermal Patch 5 mg, 10 mg/24 h, Spray 400 mcg/Dose, Oint 2% (Myovin®, Nitroderm®), Amp 1 mg/ml, 5 mg/ml (1, 2, 10 ml), Tab SR 2.6, 6.4, 6.5 mg (Nitrocontin®, Sustac®), Tab SR 2.6, 6.5 mg Nitromint®)**

پرل نیتروگلیسرین زیر زبانی در حملات حاد آنژیینی استفاده می‌شود.

دلیل ساخت فرم اسپری آن، مصرف در مواردی است که فرد نمی تواند قرص را در دهانش نگه دارد و می توان ان زا روی زبان هم اسپری نمود. یا در کسانی که دهانشان خشک است و بزاق ندارند، هم فرم مصرف اسپری راحت تر است.

نحوه مصرف قرص و پرل زیرزبانی در حملات آنژیینی:

ابتدا بیمار را می نشانیم، یا قرص یا پرل را زیر زبان گذاشته و یا یک پاف اسپری می زنیم و تا ۵ دقیقه صبر می کنیم، اگر خوب نشد همزمان با گذاشتن قرص دوم یا زدن اسپری دوم با اورژانس تماس می گیریم، بعد از ۵ دقیقه در صورت عدم بهبودی باید قرص سوم را در اورژانس به بیمار بدهیم. البته در کشور ما با توجه به سرعت کم اورژانس در رسیدن به محل استقرار بیمار، توصیه می شود با گذاشتن اولین قرص در زیر زبان بیمار با اورژانس تماس گرفته شود.

فرم تزریقی این دارو در افرادی که crease فشار خون به همراه MI دارند به کار می رود.

قرص های SR را برای پروفیلاکسی آنژین مصرف می کنند و به درد شرایط حاد نمی خورد، فقط در مصرف آنها حتما رعایت Nitrate Free Period به بیمار گوشزد می کنیم.

قرص های SR بسیار به نور و حرارت حساسند و نباید بی دلیل از ظرف خود خارج شوند. ترجیحاً هم نصف نشوند.

**Isosorbide-Dinitrate (ISDN): Tab Sublingual 5 mg, Tab 10 mg, Tab SR 40 mg (Isordil®)**

قرص ایزوسورباید زیر زبانی از نظر اثر بخشی شروع اثر کند تری نسبت به نیتروگلیسرین دارد.

اما قرص آهسته رهش آن نسبت به نیتروگلیسرین آهسته رهش این مزیت را دارد که تعداد دفعات مصرف کمتری در شبانه روز دارد. ( دوبار در روز مصرف می شود) ولی باید Nitrate Free Period آن بیشتر از دوازده ساعت ( حدود ۱۸ ساعت) رعایت شود.

قرص های ۵ میلی گرمی زیرزبانی آن را هر ۴ ساعت تجویز می کنند که باید Nitrate Free Period دوازده ساعته را در مورد آن رعایت نمود

### **Isosorbide-Mononitrate (ISMN): Tab SR 60 mg, Cap SR 50mg (Imdur®)**

دوز ینگ این دارو ۶۰ تا ۱۲۰ میلی گرم یک بار در روز است.

در بیماران Heart Failure که ACEI و ARB منع مصرف داشته باشد، می توان از Combination یک نیترات مثل ایزوسورباید و یک وازودیلاتور مستقیم استفاده نمود.

### **Nicorandil: Tab 10, 20 mg (Ikorel®)**

نیکوراندیل دارای مکانیسم اثر دوگانه است. یک باز کننده کانال های پتاسیم (Potassium Channel Opener) و دهنده نیتریک اکساید (Nitric Oxide Donor) است که باعث اثر بخشی در درمان آنژین می شود. مزیت آن نسبت به نیترات ها این است که تحمل نسبت به آن ایجاد نمی شود.

### **Sodium Nitroprusside: Vial 50 mg (Nipride®)**

این دارو در اورژانس های فشارخون و بحران نارسایی قلبی استفاده می شود.

این دارو بین نیترات ها استثناست و با آن تحمل نیترات را نداریم. چون شلاتی است که درون خود NO دارد و به صورت مستقیم NO آزاد می کند و نیازی به تغییر و تحول آنزیمی ندارد.

با وجود مکانیسم مناسبی که دارد، و به آن تحمل ایجاد می شود همچنان برای درمان موارد مزمن از آن استفاده نمی شود، چون متابولیت نیتروپروساید، CN آزاد می کند که بسیار سمی است.

در مسمومیت با سیانور از کوبالامین باید استفاده شود، اما فرم هیدروکسی کوبالامین باید استفاده شود (هیدروکسی کوبالامین در ترکیب با CN به سیانوکوبالامین که متابولیت قابل دفع از طریق کلیه است، تبدیل می شود). اما متاسفانه ما در ایران خود سیانوکوبالامین را داریم.

این دارو شدیداً حساس به نور می باشد، به همین دلیل بایستی از ست سرم رنگی استفاده کرد یا روی ست سرم آن در حین انفوزیون، یک محافظ تیره بکشند.

رنگ محلول آن زرد و شفاف است؛ اگر به رنگ آبی و خاکستری تبدیل شود، یعنی فاسد شده است.

\* نیترات ها نباید به طور همزمان با PDE5 Inhibitors (سیلدنافیل و تادالافیل) مصرف شوند. بین مصرف سیلدنافیل یا واردنافیل و اشکال دارویی نیتروگلیسیرین ۲۴ ساعت و بین مصرف تادالافیل و اشکال دارویی نیتروگلیسیرین ۴۸ ساعت باید فاصله زمانی رعایت شود. هم نیتراتها و هم PDE5 Inhibitors در کنترل فشارخون ریوی جایگاه دارند، با این وجود ترکیب این دو دارو در این بیماران با توجه به تشدید افت فشارخون ناشی از NO توسط PDE5 Inhibitors ترکیب مناسبی نیست و توصیه نمی شود و حتی منع مصرف آن در منابع ذکر شده است، ولی با این وجود در نسخ بعضی از فوق تخصص های ریه این دو دارو با هم برای بیماران Pulmonary Hypertension با استناد به مقالاتی که تجویز آن ها را با هم ایمن دانسته اند می بینیم، و ممکن است این تداخل در سالهای آتی از منع مصرف به حالت دیگری تبدیل شود.

ب)  $\beta$  بلاکرها: این داروها به علت افزایش تعداد و حساسیت رسپتورها در طی دوره درمان نباید به یکباره قطع شوند.

پ) مهار کننده های کانال کلسیم: قبلاً توضیح داده شده است.