

افزایش فشارخون (هیپرتانسیون)

فشارخون سیستولیک بیشتر یا مساوی ۱۴۰ mmHg و فشارخون دیاستولیک بیشتر یا مساوی ۹۰ mmHg افزایش فشارخون یا هیپرتانسیون گفته می‌شود.

تشخیص و درمان هیپرتانسیون، میزان ناخوشی و مرگ و میر قلبی - عروقی را در این بیماران کاهش می‌دهد و از مشکلات مربوط به هیپرتانسیون مانند سکته، وقایع کرونر، نارسائی قلب، پیشرفت بیماری کلیه، پیشرفت به هیپرتانسیون شدیدتر و همه عواملی که منجر به مرگ می‌شوند می‌کاهد. جدول زیر طبقه‌بندی فشارخون بزرگسالان را به منظور تشخیص افراد در معرض خطر نشان می‌دهد. هنگام شک به هیپرتانسیون، فشارخون باید حداقل ۲ بار در ۲ معاینه جداگانه پس از بیماریابی اولیه اندازه‌گیری شود.

جدول (۱): طبقه‌بندی فشارخون برای بزرگسالان ≤ 18 سال

Category	Systolic		Diastolic(mmHg)
Optimal	< 120	And	< 80
Normal	< 130	And	< 85
High- normal	130-139	Or	85-89
Hypertension			
Stage 1	140-159	Or	90-99
Stage 2	160-179	Or	100-109
Stage 3	≥ 180	Or	≥ 110

این طبقه‌بندی برای بزرگسالانی است که داروهای ضد هیپرتانسیون مصرف نمی‌کنند و دچار بیماریهای حاد نیستند. اگر فشارهای سیستولی و دیاستولی در دو گروه متفاوت قرار گیرند گروه بالاتر برای طبقه‌بندی فشارخون بیمار منظور می‌شود. برای مثال فشارخون ۱۶۰/۹۲ mmHg به عنوان هیپرتانسیون مرحله دوم و فشارخون ۱۷۴/۱۲۰ mmHg به عنوان هیپرتانسیون مرحله سوم طبقه بندی می‌شوند.

فشارخون از نظر علت بوجود آورنده به دو دسته اولیه (اساسی یا ایدیوپاتیک) شامل مواردی که بیماران، دچار هیپرتانسیون شریانی بدون علت مشخص هستند و ثانویه که هیپرتانسیون ناشی از بیماری دیگری است تقسیم می‌شود. خطر قلبی - عروقی تنها با سطح فشارخون تعیین نمی‌شود بلکه حضور یا عدم حضور فاکتورهای خطرزا، آسیب ارگان انتهائی و بیماری قلبی - عروقی نیز نقش دارند.

جدول (۲): طبقه‌بندی خطر قلبی - عروقی در بیماران فشار خونی

Major Risk Factors
Smoking
Dyslipedemia
Diabetes mellitus
Age >60 years
Sex (men and postmenopausal women)
Family history of cardiovascular disease: Women <65 years of age or men < 55 years of age
Target Organ Damage / Clinical Cardiovascular Disease (TOD/CCD)
Heart diseases
Left ventricular hypertrophy
Angina / prior MI
Prior coronary revascularization
Heart failure
Stroke or transient ischemic attack
Nephropathy
Peripheral arterial disease
Retinopathy

جدول ذیل برای تعیین روش درمانی در شرایط مختلف در نظر گرفته می‌شود.

جدول ۳: طبقه‌بندی روشهای درمانی فشار خون^۱

Blood pressure Stages (mmHg)	Risk group A (no risk factors, no TOD/CCD) ²	Risk group B (≥ 1 risk factor, not including diabetes; no TOD/CCD)	Risk group C TOD/CCD or diabetes, w/ or w/o other risk factors)
High normal (130-139/85-89)	Lifestyle modification	Lifestyle modification	Drug therapy ⁴
Stage 1 (140-159/90- 99)	Lifestyle modification (≤ 12 months)	Lifestyle modification ³ (≤6 months)	Drug therapy
Stage 2 and 3 (≥ 160/ ≥100)	Drug therapy	Drug therapy	Drug therapy

¹ Lifestyle modification should be adjunctive therapy for all patients recommended for pharmacologic therapy.

² TOD/CCD indicates target organ disease/clinical cardiovascular disease.

³ For patients with multiple risk factors, consider drugs as initial therapy plus lifestyle modification.

⁴ For those with heart failure, renal insufficiency, or diabetes.

پیشگیری و کنترل:

کاهش ناخوشی و مرگ و میر ممکن است با رساندن و نگهداشتن فشارخون سیستولیک به کمتر یا مساوی ۱۴۰mmHg و فشارخون دیاستولیک به کمتر یا مساوی ۹۰mmHg و کنترل عوامل خطرزای قابل اصلاح برای بیماری قلبی - عروقی حاصل شود این مهم ممکن است با اصلاح روش زندگی به تنهایی یا با درمان فارماکولوژیک انجام شود.

اصلاح روش زندگی در پیشگیری از هیپرتانسیون، کاهش فشارخون و دیگر عوامل خطرزای قلبی - عروقی مؤثر می‌باشد و هزینه و خطری در بر ندارد. باید بیماران را به شدت تشویق کرد تا خود را با این اصلاحات مطابقت دهند بویژه افرادی که عوامل خطرزای اضافی برای بیماری قلبی - عروقی زودرس شامل دیس لیپیدمی یا دیابت ملیتوس دارند. حتی وقتی اصلاح روش زندگی به تنهایی در کنترل فشارخون کافی نباشد ممکن است تعداد و دوز داروهای ضد فشارخون مورد نیاز برای کنترل فشار خون را کاهش دهد.

جدول ۴: اصلاحات روش زندگی برای پیشگیری و کنترل فشارخون

<ul style="list-style-type: none"> •Lose Weight if overweight. •Limit alcohol intake to ≤ 30 ml ethanol (eg, 720 ml beer, 300 ml wine, or 60 ml 100-proof whiskey) per day or 15 ml ethanol per day for women and lighter weight people. •Increase aerobic physical activity (30 to 45 minutes most days of the week). •Reduce sodium intake to ≤ 100 mmol per day (2.4 g sodium or 6 g sodium chloride). •Maintain adequate intake of dietary potassium (≈ 90 mmol per day). •Maintain adequate intake of dietary calcium and magnesium for general health. •Stop smoking and reduce intake of dietary saturated fat and cholesterol for overall cardiovascular health.

درمان دارویی :

بطور ایده‌آل باید یک برنامه درمانی انتخاب نمود که بطور اختصاصی اختلال زمینه‌ای عامل افزایش فشارخون را اصلاح کند. مثلاً درمان با اسپرونولاکتون برای بیماران مبتلا به آلدوسترون‌سم اولیه. در درمان فشارخون از یک روش تجربی استفاده می‌شود که بر اساس میزان بی‌خطر بودن، اثر بر کیفیت زندگی، پذیرش بیمار، کاربرد آسان و قیمت آن است. دسته‌های دارویی ضد فشار خون عبارتند از: دیورتیکها، بتابلوکرها، کلسیم کانال بلوکرها، مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین، آنتاگونیستهای رسپتور آنژیوتانسین II، آنتاگونیستهای α₁ محیطی، آگونیستهای α₂ مرکزی، آنتاگونیستهای آدرنرژیک، گشاد کننده‌های شریانی در استفاده همزمان از چند دارو انتخاب بر اساس محل‌های اثر متفاوت صورت می‌گیرد. با این وجود جز در مورد هیپرتانسیون شدید که معمولاً درمان شدید با چند دارو به طور همزمان مورد نیاز است، اغلب بیماران فشار خونی باید در ابتدا با یک دارو تحت درمان قرار گیرند.

نکات مهم در رویکردهای درمان بیماران فشارخون شامل:

- ۱- درمان با دوز کم دارو شروع می‌شود و در صورت کنترل نشدن فشارخون، دوز دارو فقط تا حد متوسطی افزایش می‌یابد.
- ۲- درمان دارویی باید با دارویی شروع شود که اثر سوئی بر بیماری همزمان نداشته باشد و یا آن را درمان کند.
- ۳- اگر فشارخون با دوز متوسط داروی اول کنترل نشد داروی دوم از گروه دارویی دیگر تجویز می‌گردد.
- ۴- شروع درمان باید با دارویی باشد که بیمار بهترین تحمل را نسبت به آن دارد. پذیرش طولانی مدت به میزان تحمل و تأثیر داروی اول مربوط است.
- ۵- هنگام استفاده از دو دارو، یکی از آنها باید داروی دیورتیک باشد. این موضوع باید تقریباً در همه موارد رعایت گردد.
- ۶- فقط از دوز کم دیورتیکهای تیازیدی ($\geq 25\text{mg}$ در روز هیدروکلروتیازید یا معادل آن) استفاده شود مگر آنکه علت خاصی وجود داشته باشد.

۷- در صورت لزوم درمان دارویی مرکب به عنوان درمان اولیه، از دوز کم دارو استفاده شود که شامل:

الف) یک داروی دیورتیک با بتابلوکر، مهارکننده ACE، یا آنتاگونیست آنژیوتانسین II.

ب) یک کلسیم بلوکر با بتابلوکر یا مهارکننده ACE.

۸- تجویز یک یا دو دارو فشارخون را در ۹۰٪ بیماران کنترل می‌کند.

اگر درمان با دو دارو فشارخون را کنترل نکند داروی اولیه را باید به دوز کامل افزایش داد. مثلاً ۱۰۰ میلی‌گرم کاپتوپریل یا آنتولول، ۲۰ میلی‌گرم انالاپریل یا ۳۶۰ میلی‌گرم دیلتیازم، اگر باز هم فشارخون کنترل نشود یک بررسی دقیق از لحاظ علت ثانویه برای هیپرتانسیون همانگونه که در بالا شرح داده شد مورد می‌یابد. اگر علتی یافت نشود، بررسی رژیم غذایی اغلب نشان می‌دهد که دریافت سدیم زیاد است. با کاهش دادن دریافت نمک به ۵ گرم در روز یا کمتر، اغلب فشارخون کنترل می‌شود. اگر باز هم فشارخون کنترل نشود آنگاه باید داروی اولیه را تغییر و تیازید را ادامه داد. اگر داروی اولیه یک مهارکننده ACE نباشد باید احتیاط کرد زیرا تجویز این دارو به بیماری که یک دیورتیک مصرف می‌کند می‌تواند باعث کاهش شدید فشارخون شود.

اگر هیچ یک از تغییرات فوق موجب کنترل بهتر فشارخون نگردد آنگاه ترکیب یک آنتاگونیست کانال کلسیم و یک بازدارنده ACE یا درمان سه دارویی معمولاً با یک داروی دیورتیک، بازدارنده آنژیم مبدل آنژیوتانسین و هیدرالازین می‌تواند مؤثر باشد.

اگر فشارخون کنترل شود باید بطور قدم به قدم دوز برخی از داروها را کاهش داد و یا مصرف بعضی از آنها را قطع نمود تا حداقل برنامه درمانی که فشارخون را در حد ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه یا کمتر نگهدارد یقین شود. این که درمان سه یا چهار دارویی جهت پائین آوردن بیشتر فشارخون مناسب باشد هنوز قطعی نیست. کمتر از ۵٪ بیماران هنوز در این مرحله هم دارای فشارخون بالا هستند. در این افراد باید ابتدا دلایل شکست درمانی را در نظر گرفت. مثل عدم همکاری بیمار، افزایش حجم داخل عروقی، مصرف بیش از حد سدیم، افزایش شدید وزن، آنتاگونیسم دارویی، داروهای سرماخوردگی و مقلد سمپاتیک، ضد بارداری، استروئیدهای آدرنال و هیپرتانسیون ثانویه. اگر هیچ کدام از این دلایل یافت نشود باید یکی از داروهای دیگر از قبیل یک گشادکننده عروقی یا یک آنتی‌آدرنرژیک (مانند پرازوسین یا کلونیدین) اضافه نمود. چنانچه فشارخون کنترل شود داروهای قبلی به طور متوالی قطع می‌شوند تا حداقل برنامه درمانی که فشارخون را در حد طبیعی نگه می‌دارد مشخص شود.

داروهای ضد فشارخون ممکن است اثر مثبت یا منفی روی بیماریهای همراه داشته باشند. اثرات مطلوب روی بیماریهای همراه همیشه میزان ناخوشی و مرگ و میر قلبی - عروقی را در دراز مدت کاهش نمی‌دهد (جدول ۶).

در بیمارانی که نیاز به چند دارو دارند هنگامی که ترکیب مناسب مشخص گردید استفاده از یک فرمولاسیون با ترکیب مناسب داروها می‌تواند رژیم دارویی را ساده کند و در نتیجه پذیرش و همکاری بیمار را افزایش دهد. تا حد ممکن باید تلاش نمود تا تعداد دفعاتی که بیماران باید در هر روز برنامه‌شان را جهت مصرف دارو قطع کنند کاهش یابد. درمان دارویی هیپرتانسیون اولیه معمولاً مادام‌العمر

است و چون اکثر بیماران بی علامت هستند همکاری بیمار با یک برنامه پیچیده دارویی ممکن است مشکلی جدی باشد بویژه اگر رژیم درمانی اثر منفی بر کیفیت زندگی بیمار بگذارد.

دیورتیکها با کاهش حجم خون تمایل دارند تا اثر ضد فشارخون داروهای ضد فشارخون دیگر را افزایش دهند. ترکیب یک دیورتیک تیازید با یک بتابلوکر یا یک ACEI اثر سینرژسم دارد و فشارخون را در ۸۵٪ بیماران کنترل می کند. بتابلوکر یا ACEI اختلالات متابولیک ناشی از دیورتیک (مثل هیپوکالمی، هیپریوریسمی و هیپرلیپیدمی) را کاهش می دهند و از هیپوولمی ناشی از افزایش آنژیوتانسین II که به طور معمول پاسخ به دیورتیک را محدود می کند جلوگیری می کنند. اختلالات پتاسیم و اوریک اسید همچنین می توانند با آنتاگونیست های رسپتور آنژیوتانسین II کاهش یابند.

جدول ۶: موارد مصرف ویژه داروهای ضد فشار خون

Indication	Drug Therapy
Compelling Indications Unless Contraindicated	
Diabetes mellitus (type 1) with proteinuria Heart failure Isolated systolic hypertension (older patients) MI	ACE I ACE I, diuretics Diuretics (preferred), calcium antagonists (long – acting DHP) Beta blockers (non-ISA), ACE I (with systolic dysfunction)
May Have Favorable Effects on Comorbid Conditions²	
Angina Atrial tachycardia and fibrillation Cyclosporine – induced hypertension (caution with the dose of cyclosporine) Diabetes mellitus (type 1 and 2) with proteinuria Diabetes mellitus (type 2) Dyslipidemia Essential tremor Heart failure Hyperthyroidism Migraine MI Osteoporosis Preoperative hypertension Prostatism (BPH) Renal insufficiency (caution in renovascular hypertension and creatinine ≥ 265.2 mmol/L [3 mg/dl])	Beta blockers, calcium antagonists Beta blockers, calcium antagonists (non- DHP) Calcium antagonists ACE I (preferred), calcium antagonists Low- dose diuretics Alpha blockers Beta blockers (noncardioselective) Carvedilol, losartan potassium Beta blockers Beta blockers (noncardioselective), calcium antagonists (non- DHP) Diltiazem HCL, verapamil HCL Thiazides Beta blockers Alpha blockers ACE I
May Have Unfavorable Effects on Comorbid Conditions^{2,3}	
Bronchospastic disease Depression Diabetes mellitus (types 1 and 2) Dyslipidemia Gout 2° or 3° heart block Heart failure Liver disease Peripheral vascular disease Pregnancy Renal insufficiency Renovascular disease	Beta blockers ⁴ Beta blockers, central Alpha agonists, reserpine ⁴ Beta blockers, high- dose diuretics Beta blockers (non- ISA), diuretics (high- dose) Diuretics Beta blockers ⁴ , calcium antagonists (non- DHP) ⁴ Beta blockers (except carvedilol), calcium antagonists (except amlodipine besylate, felodipine) Labetalol HCL, methyldopa ⁴ Beta blockers ACE I ⁴ , angiotensin II receptor blockers ⁴ Potassium- sparing agents ACE I, angiotensin II Receptor blockers

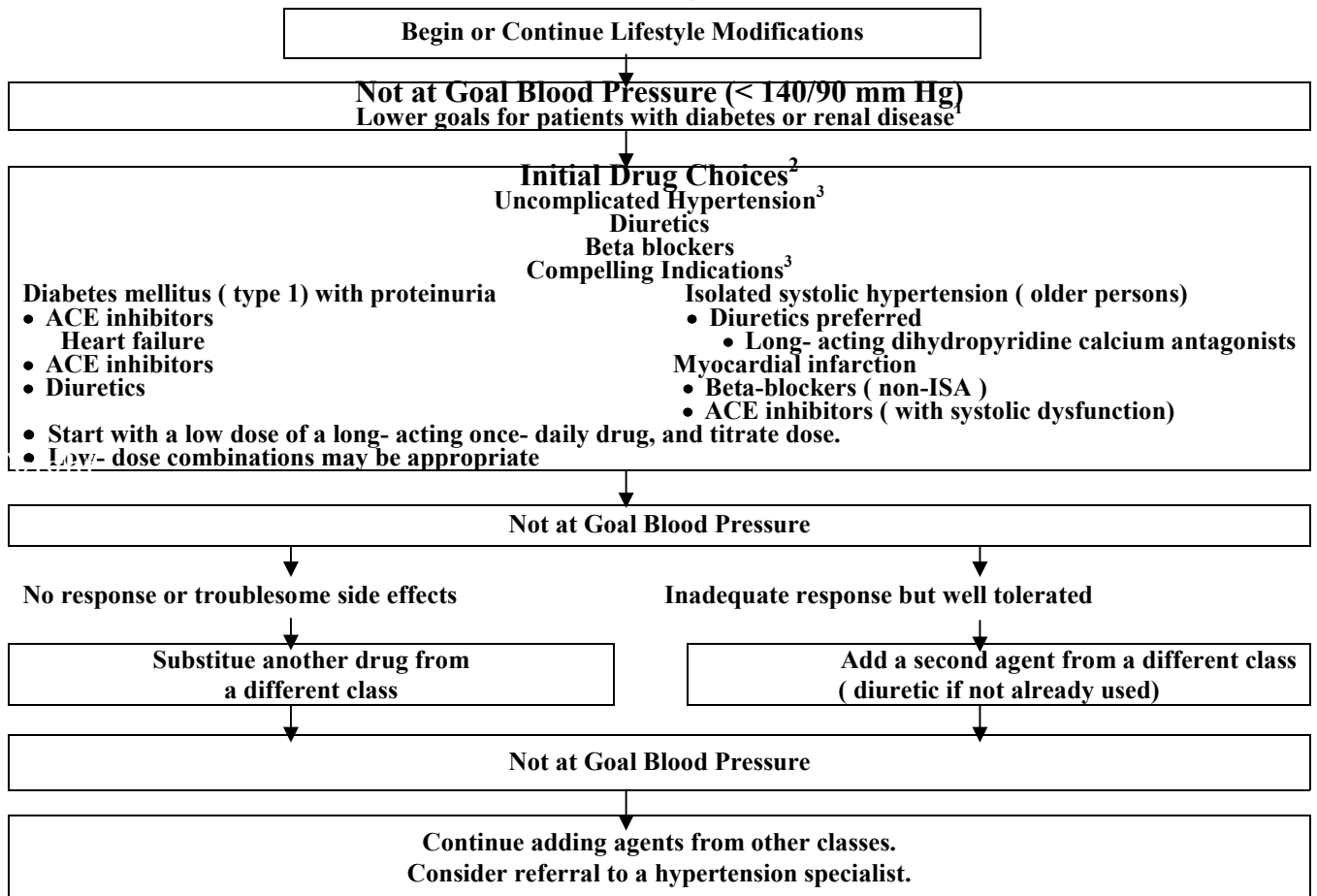
¹ ACE I indicates angiotensin- converting enzyme inhibitors; BPH, benign prostatic hyperplasia; DHP dihydropyridine; ISA, intrinsic sympathomimetic activity; MI, myocardial infraction.

² Conditions and drugs are listed in alphabetical order.

³ These drugs may be used with special monitoring unless contraindicated.

⁴ Contraindicated

الگوریتم درمان فشار خون



¹ Goal blood pressure for patients with diabetes is < 130/85 mm Hg. Goal blood pressure for patients with renal disease is ≤ 130/85 mm Hg or ≤ 125/75 mm Hg in patients with proteinuria > 1 gram /24 hours.

² Unless contraindicated. ACE indicates angiotensin- converting enzyme; ISA , intrinsic sympathomimetic activity.

³ Based on randomized controlled trials.

از بین دسته‌های دارویی مورد استفاده در درمان فشار خون مهارکننده‌های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین مورد بحث قرار می‌گیرند.

مهارکننده‌های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors):

این داروها مزیت‌های بسیاری در درمان هیپرتانسیون دارند و در همهٔ گروه‌های بیماران حتی بیماران با سطوح نسبتاً پائین رنین پلاسما مؤثر هستند. فاقد اثرات جانبی روی چربی و قند خون که با تiazیدها و بتابلوکرها دیده می‌شود بوده و در کل عوارض جانبی کمی دارند. بعلاوه ممکن است با کیفیت بهتر زندگی همراه باشند اما اثر ارجح آنها روی کیفیت زندگی در چندین مطالعهٔ بزرگ تأیید نشده است. مهارکننده‌های ACE با دیورتیکهای تیازیدی به صورت سینرژیسیم عمل می‌کنند. پاسخ ضد فشارخون به دیورتیکها اغلب با کاهش حجم خون ناشی از افزایش آزادسازی رنین محدود می‌شود. این اثر با مهار آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین پیشگیری می‌شود و منجر به کاهش بیشتری در فشارخون میگردد بعلاوه مهار آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین ممکن است تعدادی از مشکلات مربوط به درمان با دیورتیک را کاهش داده یا پیشگیری کند مانند هیپوکالمی (با کاهش آزادسازی آلدوسترون القاء شده با آنژیوتانسین II)، افزایش چربی خون (از طریق مکانیسم ناشناخته) و هیپریوریسمی (احتمالاً توسط کاهش بازجذب پروگزیمال سدیم و اورات).

بیماریهای زمینه‌ای که موارد مصرف نسبی برای استفاده از مهارکننده‌های ACE هستند شامل نارسائی احتقانی قلب، انفارکتوس میوکارد، دیابت ملیتوس (چون مصرف گلوکز ممکن است بهبود یابد) و نارسائی مزمن کلیوی (خصوصاً نفروپاتی دیابتی) چون این داروها ممکن است سرعت پیشرفت بیماری را آهسته‌تر کنند. بعلاوه هیپرتروفی بطن چپ را مؤثرتر از دیگر دسته‌های دارویی که کاهش معادل در فشارخون ایجاد می‌کنند بحالت اول باز می‌گردانند.

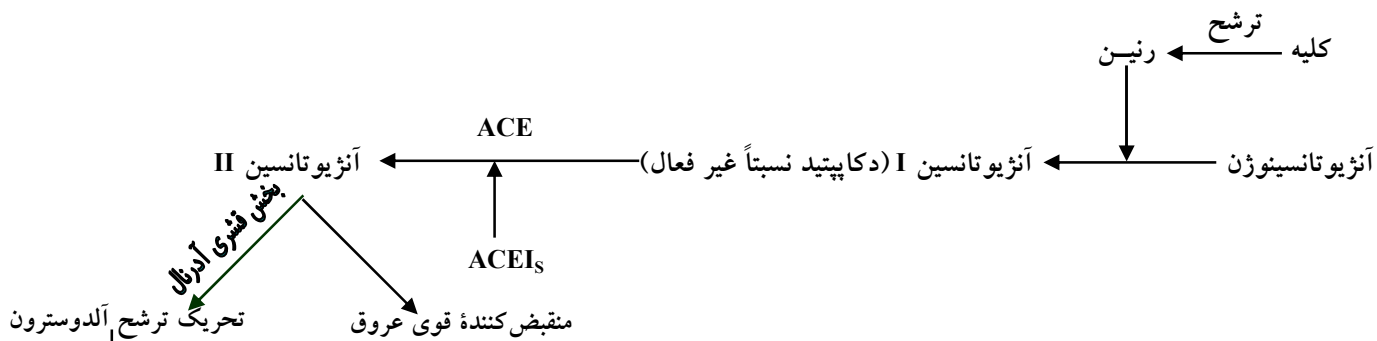
معمولاً عوارض جانبی ناشی از مصرف مهارکننده‌های ACE در استفاده از این داروها محدودیت ایجاد نمی‌کنند. سرفه خشک شایعترین عارضه است که تقریباً در ۷٪ مردان و ۲۰-۱۵٪ زنان اتفاق می‌افتد. هیپرکالمی که در بیماران با عملکرد نسبتاً طبیعی کلیه غیر معمول است مهمترین مورد منع مصرف مهارکننده‌های ACE است. عیب عمده این داروها بعنوان داروی انتخاب اول در هیپرتانسیون غیر پیچیده قیمت بالای آنها نسبت به دیورتیکهای تیازیدی یا پروپرانولول است. اینکه مهارکننده‌های ACE علاوه بر کاهش فشار خون، واقعاً مرگ و میر را نیز کاهش می‌دهند باید مطالعه شود.

مهارکننده‌های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACEIs)

نام ژنریک	نام تجارتي	اشکال داروئی موجود در ایران	نحوه تهیه	قیمت (ریال)
Captopril	Capoten	Tab. 25,50 mg	کلیه داروخانه‌ها	۱۴۰ Tab. 25 mg ۲۱۱ Tab. 50 mg
Enalapril	Vasotec	Tab. 5,20 mg as maleate Inj 1.25mg/ml	کلیه داروخانه‌ها	۷۰ Tab. 5 mg ۲۴۶ Tab. 20 mg
Lisinopril	Prinivil Zestril	Tab. 5,10,20 mg	مراکز تک نسخه‌ای از طریق داروخانه‌ها	
Fosinopril	Monopril	-		
Moexipril	Univasc	-		
Quinapril	Accupril	-		
Ramipril	Altace	-		
Tradolapril	Mavik	-		
Benazepril	Lotensin	-		

مکانیسم عمل:

ACEIs پپتیدهای هستند که عملکرد آنها بر پایه مهار سیستم رنین، آنژیوتانسین و آلدوسترون است و بر اساس ساختمان شیمیایی به سه گروه تقسیم می‌شوند: حاوی سولفیدریل (کاپتوپریل)، حاوی دی کربوکسیل (انالاپریل، لیزینوپریل، بنازپریل، کیناپریل، کلسپریل، تراندولاپریل، وامپریل) و حاوی فسفر (فوزینوپریل).



ACEIs همچنین تولید آنژیوتانسین موضعی را در محل‌های عروقی و کلیوی مهار می‌کنند و آزاد سازی کاتکول آمینها از پایانه‌های عصبی آدرنژیک را نیز کاهش می‌دهند.

مهار ACE منجر به کاهش غلظت پلاسمائی آنژیوتانسین II و افزایش فعالیت رنین پلازما (PRA) می‌شود. این وقایع منجر به کاهش ترشح آلدوسترون می‌گردد که از دست دادن آب، سدیم و پتاسیم سرم را تا اندازه‌ای افزایش می‌دهد. افزایش سنتز پروستاگلندین نیز ممکن است در فعالیت ضد فشار خون ACEIs نقش داشته باشد.

ACEIs در بیماران مبتلا به فشارخون، باعث کاهش مقاومت شریانه‌های محیطی، افزایش برون‌ده قلب و گاهی تغییر کم در ضربان قلب می‌گردند. این داروها منجر به افزایش جریان خون کلیوی می‌شوند اما معمولاً میزان فیلتراسیون گلوبولومولی (GFR) بدون تغییر می‌ماند.

بیشترین کاهش فشار خون پس از ۶-۱ ساعت از مصرف دارو حاصل می‌گردد. کاهش فشار خون ممکن است فزاینده باشد. برای حصول به حداکثر اثربخشی ممکن است چندین هفته درمان نیاز باشد.

فشار خون ایستاده و خوابیده تقریباً به میزان یکسانی پائین می‌آید. اثرات ارتوستاتیک و تاکیکاردی شایع نیستند اما ممکن است در بیماران با کمبود نمک یا حجم خون رخ دهد. قطع مصرف ناگهانی دارو با افزایش سریع فشار خون مرتبط شده است.

ACEIs حتی در حالت با رنین پائین نیز اثر ضد فشارخونی دارند. در مطالعاتی که با این داروها در نژادهای مختلف انجام شده اثر ضد فشار خون آنها محرز است اما افراد سیاه پوست مبتلا به فشارخون (بویژه در حالت‌های با رنین پائین) میانگین پاسخ کمتری به تک درمانی نسبت به غیر سیاه پوستان داشته‌اند.

بعضی از ACEIs اثرات مفیدی در نارسائی قلبی نشان داده‌اند و منجر به بهبود حداکثر تحمل ورزش در بیماران با نارسائی قلبی شده‌اند. در این بیماران بطور چشمگیری مقاومت عروق سیستمیک محیطی، فشار خون (پس بار)، فشار مویرگی ریوی (پیش بار)، مقاومت عروق ریوی و اندازه قلب را کاهش داده، برون‌ده قلبی و زمان تحمل ورزش را افزایش داده‌اند. این اثرات پس از اولین دوز بروز کرده و در طی درمان ادامه دارد.

موارد مصرف:

– **افزایش فشارخون (ACEIs: hypertension):** به تنهایی و یا همراه با دیگر ترکیبات ضد فشار خون بویژه دیورتیک‌های تیازیدی در درمان فشار خون مؤثرند. اثرات ضد فشار خون ACEIs و تیازیدها در مصرف همزمان آنها تقریباً مضاعف می‌گردد.

– **نارسائی قلبی (CHF):** بعضی از ACEIs معمولاً بعنوان درمان کمکی در CHF و یا اختلال عملکرد سیستمیک بطن چپ در چند روز اول پس از یک MI حاد مؤثر هستند.

– **انفارکتوس میوکارد:** لیزینوپریل در بیماران با پایداری همودینامیکی در طی ۲۴ ساعت از انفارکتوس میوکارد (MI) برای افزایش طول زندگی مؤثر است. بیماران باید دیگر درمانهای استاندارد توصیه شده مانند ترومبولیتیک‌ها، آسپرین و بتابلوکرها را نیز دریافت کنند.

– **اختلال عملکرد بطن چپ (LVD):** ACEIs افزایش طول عمر و کاهش میزان گسترش نارسائی واضح قلبی در بیماران با درجات مختلف LVD (از خفیف، بدون علامت تا شدید با CHF) را از خود نشان داده‌اند.

– **نفروپاتی دیابتی:** کاپتوپریل منجر به درمان نفروپاتی دیابتی (پروتئین اوری < ۵۰۰ mg/day) در بیماران با دیابت ملیتوس تیپ I و رتینوپاتی می‌گردد. کاپتوپریل میزان پیشرفت نارسائی کلیوی و گسترش عوارض بالینی جدی ناشی از آن مانند نیاز به پیوند کلیه و یا دیالیز و مرگ را کاهش می‌دهد.

موارد مصرف تأیید نشده:

کاپتوپریل:

– کنترل کریزهای ازدیاد فشارخون: (۲۵ میلی‌گرم ابتدا و ۱۰۰ میلی‌گرم ۹۰-۱۲۰ دقیقه بعد، ۲۰۰-۳۰۰ mg/day برای ۵-۲ روز، سپس تنظیم دوزها بر اساس پاسخ بیمار). ۲۵ میلی‌گرم کاپتوپریل به صورت زیر زبانی نیز بطور مؤثری استفاده شده است.

– هیپرتانسیون شدید بچه‌ها (۰/۳ mg/kg دوز اولیه، افزایش تا کمتر از ۶ mg/day در ۳-۲ دوز منقسم).

– سندرم بارترا (متابولیسم پتاسیم را بهبود بخشیده و هیپوکالمی را تصحیح می‌کند).

– آرتریت روماتوئید، ۷۵-۱۵۰ mg/day در دوزهای منقسم.

– تشخیص انسداد آناتومیکی شریان کلیوی (تست کاپتوپریل).

– ادم ایدیوپاتیک.

– تشخیص فشار خون renovascular بیماران خاص.

– تشخیص آلدوسترون‌نسیسم اولیه.

– هیپرتانسیون مرتبط با بحران کلیوی اسکلوئودرمی.

– سندرم ری‌نود (درمان علامتی) (۳۷/۵ mg/day).

انالاپریل:

- نفروپاتی دیابتی.

انالاپریلات:

ممکن است در اورژانسهای فشار خون استفاده شود (5-1/25 mg/every 6 hour) اما اثربخشی آن اغلب متغیر است.

دوزاژ:

کاپتوپریل:

هیپرتانسیون: به تنهایی و یا همراه با دیگر داروهای ضد فشار خون بویژه دیورتیکهای تیازیدی استفاده می شود. کاپتوپریل ممکن است بعنوان شروع درمان در بیماران با عملکرد طبیعی کلیه ها در نظر گرفته شود اما در بیماران با اختلال عملکرد کلیوی بویژه بیماری کلاژن واسکولار، کاپتوپریل برای آندسته از بیماران در نظر گرفته می شود که داروهای دیگر در آنها منجر به عوارض جانبی گشته اند و یا استفاده از ترکیبهای دارویی منجر به شکست شده اند.

مقدار مصرف 25 mg، 3-2 بار در روز می باشد. چنانچه کاهش فشار خون پس از 2-1 هفته رضایت بخش نبود دوز دارو تا 50 mg، 3-2 بار در روز افزایش داده می شود دوز معمولاً از 50 mg سه بار در روز تجاوز نمی کند. اگر فشار خون پس از 2-1 هفته با این دوز کنترل نشد (و بیمار هنوز یک داروی دیورتیک نگرفته است) دوز پائین دیورتیک تیازیدی (برای مثال 25 mg هیدروکلروتیازید) می تواند به درمان اضافه شود. افزایش دوز دیورتیک در فواصل 2-1 هفته تا رسیدن به بالاترین دوز ضد فشار خون آنها صورت می گیرد. وقتیکه کاپتوپریل به تنهایی استفاده می شود محدودیت سدیم رژیم غذایی می تواند مفید باشد. اگر کاهش فشار خون بیشتری نیاز است دوزاژ می تواند به 100 mg، 3-2 بار در روز و سپس اگر ضروری شد به 3mg، 150-2 بار در روز (در حالیکه دیورتیک ادامه دارد) افزایش داده شود. دوز معمول 150-250 mg، 3-2 بار در روز است و دوز نباید از 450 mg در روز بیشتر شود.

در هیپرتانسیون تسریع شده یا بدخیم وقتی که قطع موقتی درمان ضد فشار خون قبلی عملی نباشد یا وقتیکه نیاز به کاهش سریع فشار خون است دیورتیک ادامه داده می شود اما درمان قبلی متوقف می شود و بلافاصله کاپتوپریل با دوز 25 mg، 3-2 بار در روز تحت پایش دقیق پزشکی شروع می شود. دوز دارو باید در فواصل حداقل 24 ساعت تا رسیدن به یک پاسخ رضایت بخش و یا رسیدن به حداکثر دوز افزایش داده شود. در این رژیم از یک دیورتیک قوی تر (مثل فوروزماید) می توان استفاده نمود. بتابلوکرها ممکن است با کاپتوپریل استفاده شوند اما اثر آنها کمتر از دیورتیکها می باشد.

نارسائی قلبی: برای درمان CHF معمولاً همراه با دیورتیکها و دیژیتال بکار می رود. اثرات مفید کاپتوپریل در CHF نیازی به حضور دیژیتال ندارد.

دیورتیک درمانی اخیر و احتمال کاهش شدید حجم پلاسما و نمک باید مد نظر باشد. در بیماران با فشار خون نرمال یا پائین که شدیداً با دیورتیکها درمان شده اند و افرادی که ممکن است هیپوناترمیک یا هیپوولومیک باشند برای به حداقل رساندن مقدار یا مدت اثر هیپوتانسیون دوز شروع 12/5-6/25 mg سه بار در روز کاپتوپریل توصیه می شود. دوز طی چند روز بعد به دوز معمول روزانه رسانده می شود.

دوز شروع اولیه 25 mg، سه بار در روز است بعد به 50 mg، سه بار در روز می رسد. اگر امکان داشته باشد افزایش بیشتر در دوز تا 2 هفته یا بیشتر بتعویق می افتد تا معلوم شود آیا پاسخ رضایت بخش ایجاد می شود. اکثر بیماران از نظر بالینی با دوز 100-50 mg، سه بار در روز بهبود رضایت بخشی داشته اند. دوزاژ دارو نباید از 450 mg در روز تجاوز کند.

نفروپاتی دیابتی: دوز توصیه شده برای مصرف طولانی مدت 25 mg سه بار در روز است. چنانچه درمان اضافی برای کاهش بیشتر فشار خون نیاز شود دیگر داروهای ضد فشارخون (برای مثال دیورتیکها، بتابلوکرها، ترکیبات عمل کننده مرکزی، وازودیلاتورها) می توانند همزمان با کاپتوپریل استفاده شوند.

اختلال عملکرد بطن چپ (LVD) پس از MI: برای افزایش طول عمر پس از MI در بیماران پایدار از نظر بالینی با تظاهرات LVD بطوریکه $Ejection\ Fraction \leq 40\%$ باشد بمنظور کاهش وقوع نارسائی قلبی بیشتر و متعاقب آن بستری شدن به علت CHF استفاده می‌شود. دوز نگهدارنده 50 mg سه بار در روز است. درمان باید هرچه زودتر طی سه روز پس از MI شروع شود. پس از یک تک دوز 6/25 mg، دوز 12/5 mg سه بار در روز داده می‌شود و سپس به 25 mg سه بار در روز طی روزهای بعد افزایش می‌یابد تا به دوز 50 mg سه بار در روز طی چندین هفته برسد. دیگر درمانهای پس از MI مانند ترومبولیتیک‌ها، آسپرین، بتابلوکرها ممکن است همزمان استفاده شود.

نارسائی کلیوی: دفع دارو در بیماران با نارسائی کلیوی کاهش می‌یابد و این بیماران ممکن است به دوز کمتر یا دفعات کمتر پاسخ بدهند. بر این اساس دوز شروع روزانه کمتر بوده و افزایش دوزها باید در مقیاس کوچکتري باشد و کند انجام گیرد (فواصل یک تا دو هفته). وقتی که اثر درمانی مورد نظر حاصل شد به آهستگی باید به حداقل دوز مؤثر برگشت. در صورت نیاز به دیورتیک درمانی، یک دیورتیک لوپ (مثل فوروزماید) در بیماران با نارسائی شدید کلیوی ترجیح داده می‌شود.

محلول: در صورتی که محلولی از کاپتوپریل مورد نظر باشد از قرصهای آن می‌توان تهیه نمود. در یک مطالعه، پایداری کاپتوپریل در محلولهای مختلف (در بطریهای شیشه‌ای) به این صورت بود:

۱- شربت ۷ روز در دمای °C ۲۲-۴، آب مقطر ۷ روز در دمای °C ۲۲ و ۱۴ روز در دمای °C ۴، آب مقطر همراه با سدیم آسکوربات، ۱۴ روز در دمای °C ۲۲ و ۵۶ روز در دمای °C ۴.

انالاپریل (خوراکی):

شکل وریدی این دارو در صورتی استفاده می‌شود که استفاده از شکل خوراکی امکانپذیر نباشد.

هیپرتانسیون: دوز شروع 5 mg یک بار در روز برای بیمارانی که دیورتیک نمی‌گیرند و تنظیم دوزها بر پایه پاسخ فشار خون صورت می‌گیرد. محدوده معمول دوزها، 40-10 mg در روز به صورت تک دوز یا در دو دوز منقسم است. در عده‌ای از بیماران که یکبار در روز درمان می‌شوند اثرات ضد فشارخونی دارو تا رسیدن به پایان فاصله دوز کاهش می‌یابد. در این بیماران باید افزایش دوز و یا دوز دو بار در روز در نظر گرفته شود.

اگر فشار خون با انالاپریل تنها کنترل نشد، یک دیورتیک می‌تواند به درمان اضافه شود.

در مصرف همزمان با دیورتیک علائم هیپوتانسیون گاهگاهی ممکن است با مصرف دوز شروع بروز کند. در صورت امکان باید دیورتیک برای 3-2 روز قبل از شروع انالاپریل برای کاهش احتمال هیپوتانسیون قطع شود. اگر قطع دیورتیک امکان‌پذیر نباشد دوز شروع 2/5 mg انالاپریل می‌توان در نظر گرفت و باید بیمار را برای حداقل 2 ساعت و یک ساعت پس از پایداری شدن فشار خون تحت پایش بالینی قرار داد.

در نارسائی کلیوی افزایش دوز تا حدی که فشار خون کنترل شود و یا تا حداکثر 40 mg در روز باید صورت گیرد. دوز شروع در وضعیت نرمال کلیوی و نارسائی خفیف ($CLcr > 30\text{ ml/min}$) 5 mg در روز، در نارسائی متوسط تا شدید کلیوی ($Ccr \leq 30\text{ ml/min}$) 2/5 mg در روز و 2/5 mg در روز دیالیز در بیماران دیالیزی می‌باشد.

نارسائی قلبی: جهت درمان کمکی همراه با دیورتیکها و دیژیتال با دوز 2/5 mg دو بار در روز استفاده می‌شود. پس از دوز شروع بیمار باید برای حداقل 2 ساعت و یک ساعت پس از پایداری شدن فشار خون پایش شود. در صورت امکان دوز دیورتیک باید کاهش یابد تا احتمال بروز هیپوتانسیون کم شود.

محدوده دوز درمانی توصیه شده انالاپریل در درمان CHF، 20-2/5 میلی‌گرم 2 بار در روز است. و ماکزیمم دوز روزانه انالاپریل 40 mg در چند دوز منقسم است.

LVD بدون علامت: 2/5 mg، 2 بار در روز تا حداکثر 20 mg در چند دوز منقسم. پس از دوز شروع بیمار باید بمدت حداقل 2 ساعت و یکساعت پس از پایدار شدن فشار خون پایش شود.

در بیماران با سدیم سرمی $> 130 \text{ meq/L}$ یا کراتینین سرم $< 1/6 \text{ mg/dl}$ دوز شروع $2/5 \text{ mg/day}$ تحت پایش دقیق است. دوز دارو ممکن است به $2/5 \text{ mg}$ دو بار در روز و سپس 5 mg دو بار در روز و بالاتر در صورت نیاز معمولاً در فواصل حداقل 40 روز افزایش یابد. حداکثر دوز روزانه 40 mg است.

لیزینوپریل:

هیپرتانسیون:

10 mg یک بار در روز در بیماران با هیپرتانسیون غیر پیچیده که تحت درمان با دیورتیکها نیستند. دوز معمول روزانه $40-20 \text{ mg}$ یکبار در روز است. اثر ضد فشار خون دارو ممکن است در پایان فاصله دوز بویژه با دوز 10 mg در روز کاهش یابد. فشار خون بیمار را قبل از مصرف دوز بعدی تعیین کنید اگر فشار خون کنترل نشده بود دوز را افزایش دهید. دوزهای $\geq 80 \text{ mg}$ نیز استفاده شده‌اند اما اثر بیشتری را از خود نشان نداده‌اند. اگر فشار خون با لیزینوپریل تنها کنترل نشد یک دیورتیک با دوز پائین (مثلاً $12/5 \text{ mg}$ هیدروکلروتیازید) می‌تواند اضافه شود. پس از اضافه شدن یک دیورتیک کاهش دوز لیزینوپریل میسر می‌باشد.

در بیماران تحت درمان با دیورتیکها ممکن است گاهی پس از دوز شروع لیزینوپریل علائم هیپوتانسیون بروز کند. در صورت ممکن باید دیورتیک برای $3-2$ روز قبل از شروع درمان با لیزینوپریل برای کاهش احتمال هیپوتانسیون قطع گردد. اگر فشار خون بیمار با لیزینوپریل تنها کنترل نشد، دیورتیک درمانی دوباره از سر گرفته می‌شود. اگر قطع مصرف دیورتیک مقدور نباشد لیزینوپریل با دوز شروع 5 mg شروع تجویز می‌شود بیمار برای حداقل 2 ساعت و یک ساعت پس از پایدار شدن فشار خون تحت پایش بالینی قرار داد.

نارسائی قلبی:

5 mg یکبار در روز با دیورتیکها و دیژیتال. پس از شروع درمان بیمار باید تحت پایش بالینی قرار گیرد بویژه بیمارانی که فشار خون پائین دارند ($100 \text{ mm Hg} <$ سیستولیک). بیشترین کاهش فشار خون $8-6$ ساعت پس از مصرف دارو بروز می‌کند. تا پایدار شدن فشار خون، بیمار باید تحت نظر باشد. در صورت امکان، دوز دیورتیک همراه باید کاهش داده شود تا هیپوولمی و در نتیجه هیپوتانسیون به حداقل رسانده شود. محدوده دوز مؤثر $20-5 \text{ mg}$ در روز به صورت تک دوز است.

در بیماران با نارسائی قلبی که هیپوناترمی ($130 \text{ meq/L} <$ سدیم سرم) یا نارسائی کلیوی متوسط تا شدید ($\text{Ccr} \leq 30 \text{ ml/min}$) یا $3 \text{ mg/dl} >$ کراتینین) دارند لیزینوپریل با دوز $2/5 \text{ mg}$ یکبار در روز تحت پایش دقیق تجویز می‌شود.

MI حاد: در بیماران با پایداری همودینامیکی طی 24 ساعت از شروع علائم MI حاد دوز شروع 5 mg است، که با 5 mg 24 ساعت بعد، 10 mg ، 48 ساعت بعد و سپس 10 mg یکبار در روز دنبال می‌شود. مصرف دارو برای 6 هفته ادامه می‌یابد و بیماران باید اقدامات درمانی دیگر را دریافت کنند (مثل ترومبولیتیکها، آسپرین و بتابلوکرها).

بیماران با فشار خون سیستولیک پائین ($120 \text{ mg Hg} \leq$) با شروع و ادامه درمان در سه روز اول بعد از انفارکتوس باید دوز $2/5 \text{ mg}$ را بگیرند.

افراد مسن: در بیماران پیر و جوان که دوزهای مشابهی از لیزینوپریل را می‌گیرند عموماً پاسخ فشار خون و عوارض آن مشابه است اما حداکثر سطوح خونی و AUC در بیماران پیر دو برابر است. تنظیم دوزها در افراد مسن باید با احتیاط ویژه صورت گیرد.

اختلافات احتمالی بین ACEIs: عموماً فرض شده که ACEIs مختلف به یک اندازه تحمل می‌شوند. برای مثال در یک مطالعه بزرگ انالاپریل و کاپتوپریل به یک اندازه مؤثر بودند. وقوع یکسانی از عوارض جانبی معمول (مثل سرفه) و تواتر یکسان قطع دارو را داشتند اما پیشنهاد شد که بیماران درمان شده با کاپتوپریل کیفیت کلی زندگی مساعدتر و احساس سلامت عمومی بالاتری داشتند این اثرات در آن دسته از بیمارانی که قبل از شروع دارو کیفیت زندگی بالاتری داشتند واضحتر بود. معلوم نیست که چگونه این اختلافات ممکن است اتفاق بیفتد اما اختلافات در نفوذ به سیستم اعصاب مرکزی ممکن است مهم باشد.

اهمیت بالینی این مشاهده در حال حاضر نامعلوم است. مطالعات دیگر علاوه بر تجربه اکثر پزشکان از این مشاهده حمایت نمی‌کنند.

موارد منع مصرف: حساسیت به این داروها برای مثال بیماران با سابقهٔ آنژیوادم مرتبط با درمان قبلی با یکی از داروهای ACEI. **فارماکوکینتیک:**

Pharmacokinetics of the Active Moieties of ACEIs								
ACEI	Onset/duration (hrs)	Protein binding	Effect of food on absorption	Active metabolite	Half-life		Elimination(24 hr)	
					normal renal function	Impaired renal function	Total	Unchanged
Captopril	nd ² /dose-related	≈25%-30%	Reduced		< 2 hr	Prolonged	>95%urine	40%-50% in urine
Enalapril	1/24	nd ²	None	enalaprilat	1.3 hr(11hr) ¹	Nd ²	94%urine and feces	54% In urine (40%) ¹
Enalaprilat	0.25/≈6	na ³	na ⁴		11 hr	Prolonged	nd ²	>90% in urine
Lisinopril	1/24	na ³	None	--	12 hr	Prolonged	nd ²	100% in urine

¹ Of active metabolite.

² nd –No data

³ na- Not applicable.

⁴ na- Not applicable;available IV only.

اخطارها:

نوتروپنی - اگرانولوسیتوز: با مصرف کاپتوپریل نوتروپنی ($<1000/mm^3$) همراه با هیپوپلازی میلوئید ایجاد شده است. حدود نیمی از بیماران نوتروپنیک عفونتهای سیستمیک یا حفرهٔ دهانی و یا دیگر الگوهای اگرانولوسیتوز را نشان داده‌اند. ریسک نوتروپنی، در بیماران با نارسائی کلیوی، بیماری کلاژن واسکولار همراه (مثل لوپوس اریتماتوز سیستمیک، اسکلرودرما) نارسائی قلبی و تجویز همزمان کاپتوپریل با آلوپورینول افزایش می‌یابد.

نوتروپنی در طی سه ماه پس از شروع درمان با کاپتوپریل تشخیص داده شده است. تستهای مغز استخوان بطور قاطع هیپوپلازی میلوئید، مکرراً همراه با هیپوپلازی اریترئید و کاهش تعداد مگاکاریوسیتها (برای مثال مغز استخوان هیپوپلاستیک و پانسیتوپنی) را نشان داده‌اند. گاهاً آنمی و ترومبوسیتوپنی دیده شده است.

معمولاً نوتروفیلها ۲ هفته پس از قطع مصرف کاپتوپریل به حالت نرمال برگشت می‌کنند. حدود ۱۳٪ موارد نوتروپنی منجر به مرگ می‌شوند اما تقریباً تمام موارد مربوط به بیمارانی می‌شود که بیماری کلاژن واسکولار، نارسائی کلیوی، نارسائی قلبی، درمان با سرکوب کننده‌های ایمنی و یا ترکیبی از این فاکتورها را دارند.

نوتروپنی / اگرانولوسیتوز بندرت با مصرف انالاپریل، لیزینوپریل یا کیناپریل اتفاق می‌افتد.

ادم آنژیونوروتیک و واکنش‌های آنافیلاکتوئید: احتمالاً از آنجا که ACEIs بر روی متابولیسم ایکوزانویدها و پلی‌پپتیدها شامل برادی کینین درون‌زا مؤثرند، بیماران دریافت‌کنندهٔ ACEIs ممکن است درگیر عوارض جانبی متعددی بشوند که بعضاً جدی هستند. ادم آنژیونوروتیک نادر است اما مشکل‌کنندهٔ ACEIs است. این مشکل معمولاً در عرض ساعات یا اکثراً یک هفته ظاهر می‌شود اما می‌تواند یکسال یا بیشتر بعد از شروع درمان نیز اتفاق بیفتد. به طور تپسبک با تورم دهان، زبان، حلق و پلکها و گاهاً انسداد حنجره مشخص می‌شود. باید بیماران را آگاه کرد در صورتیکه ادم صورت یا گلو درد مستقل از عفونت دستگاه تنفسی فوقانی پیدا کردند دارو را قطع کنند و به پزشک اطلاع دهند. همهٔ ACEIs می‌توانند ادم آنژیونوروتیک را القاء کنند گرچه معلوم نیست آیا آنها به یک اندازه این عارضه را ایجاد می‌کنند.

مکانیسم مسئول ادم آنژیونوروتیک کاملاً معلوم نشده است اما افزایش کینین‌ها ممکن است نقش داشته باشند. برای مثال امکان دارد که کمبودهای ملایم ژنتیکی در تجزیهٔ کینین، بعضی بیماران را بخصوص وقتی سطوح کینین با تجویز مهارکنندهٔ ACE بیشتر می‌شود به این مشکل مستعد کند. اما احتمال دارد که تنها کینین‌ها نقش نداشته باشند چون تعدادی از موارد ادم آنژیونوروتیک با آنتاگونیست‌های رسپتور آنژیوتانسین II گزارش شده است با اینکه این داروها سطوح کینین را افزایش نمی‌دهند.

در مواردیکه تورم محدود به صورت و لبها باشد، معمولاً بدون درمان برطرف می‌شود اگرچه آنتی‌هیستامینها در رفع علائم مفید هستند. آنژیو ادم همراه با ادم حنجره کشنده می‌باشد. اگر استریدور حنجره‌ای یا آنژیو ادم صورت، زبان، حنجره یا گلو اتفاق افتاد و احتمال بسته‌شدن راههای هوایی وجود داشت، قطع دارو و جایگزین فوری درمان مناسب (برای مثال محلول اپی‌نفرین $1:1000^{SC}$) باید صورت پذیرد. ACEIs باید در بیماران با آنژیوادم ارثی با احتیاط زیادی مصرف شوند. بیماران با سابقه آنژیوادم غیر وابسته به ACEIs ممکن است در معرض خطر بیشتری از آنژیوادم با مصرف ACEIs باشند.

پروتئین اوری: پروتئین ادراری بیش از یک گرم در روز در تقریباً ۰/۷٪ بیماران دریافت کننده کاپتوپریل دیده شده است. حدود ۹۰٪ این بیماران شواهدی از بیماری کلیوی یا دریافت مقادیر بالای کاپتوپریل (150 mg/day) و یا هر دو را داشته‌اند. سندرم نفروتیک در حدود ۲۰٪ این موارد بروز کرده است. در اکثر موارد پروتئین اوری طی ۶ ماه بدون توجه به ادامه مصرف کاپتوپریل برطرف می‌شود. کراتینین و BUN گاهگاهی تغییر می‌کند.

هیپوتانسسیون: ACEIs ممکن است باعث یک افت شدید فشار خون با مصرف اولین دوز دارو شوند. بطور کلی وقوع هیپوتانسسیون در بیماران فشارخونی غیر پیچیده نادر است اما در افراد با افت شدید مایع / نمک (مانند افراد تحت درمان با دیورتیکها، محدودیت رژیم غذایی، مبتلا به اسهال و بیماران تحت عمل دیالیز) که ACEIs مصرف می‌کنند و در افرادی که CHF دارند امکان پذیر است.

نارسائی قلبی: در نارسائی قلبی وقتی که فشار خون نرمال یا پائین باشد کاهش موقتی بیش از ۲۰٪ در میانگین فشار خون در حدود نیمی از بیماران اتفاق می‌افتد. افت موقتی فشار خون ممکن است پس از چند دوز اول رخ دهد. این اتفاق معمولاً خوب تحمل می‌شود و بدون علامت یا همراه با سرگیجه خفیف است. اگرچه بندرت با آریتمی یا نواقص هدایتی همراه می‌شود.

درمان باید با مراقبت شدید پزشکی شروع شود همچنین بیماران باید برای ۲ هفته اول پی‌گیری شوند و هرگز نباید دوز ACEIs یا دیورتیک افزایش داده شود. همچنین بیماران باید از نظر نارسائی قلبی، استنوز آئورتی یا بیماری سربروواسکولار در افرادی که افت بیشتر فشار خون می‌تواند باعث انفارکتوس میوکارد یا وقایع عروق مغزی شود پایش شوند.

امکان هیپوتانسسیون با قطع مصرف دیورتیک یا افزایش مصرف نمک تقریباً یک هفته قبل از شروع درمان با ACEIs و یا شروع با دوزهای پائین به حداقل می‌رسد. جانشین آن پایش پزشکی برای حداقل ۲ ساعت پس از دوز اولیه و تا اینکه فشار خون برای حداقل چند ساعت بیشتر پایدار بماند صورت می‌گیرد. هیپوتانسسیون دلیلی برای قطع مصرف ACEI نیست. گاهی کاهش فشار خون سیستمیک شایع است که در نارسائی قلب مطلوب است.

یک کاهش فشار خون گذرا دلیلی برای منع استفاده از دوزهای بالاتر این ترکیبات نیست. بطوریکه دوزهای بیشتر را با پایدار شدن فشار خون معمولاً بدون هیچگونه مشکلی می‌توان داد. اگر هیپوتانسسیون بیشتری رخ داد بیمار را باید در حالت خوابیده قرار داد و اگر ضرورت داشت سرم فیزیولوژی وریدی تجویز نمود. کاهش دوز دارو یا قطع مصرف ACEIs و یا دیورتیک همراه آن ممکن است ضرورت یابد.

نارسائی عملکرد کلیوی: بعضی از بیماران مبتلا به فشار خون با انسداد یکطرفه یا دوطرفه شریان کلیوی پس از کاهش فشار خون افزایش BUN و کراتینین سرم داشته‌اند (۲۰٪ بیماران دریافت کننده انالاپریل). پایش عملکرد کلیوی در چنین بیمارانی در طی چند هفته اول درمان باید صورت پذیرد. این مسئله بیشتر احتمال دارد که در بیماران با نارسائی کلیوی قبلی اتفاق بیفتد. کاهش دوز یا قطع مصرف ACEIs یا دیورتیک ممکن است نیاز باشد.

در حدود ۲۰٪ بیماران مبتلا به CHF افزایش BUN و کراتینین سرم حداقل ۲۰٪ بالاتر از حد نرمال یا حد پایه با مصرف دوره‌های طولانی مدت کاپتوپریل بروز می‌کند. کمتر از ۵٪ بیماران و عموماً آنهایی که از قبل بیماری شدید کلیوی داشته‌اند نیاز به قطع درمان دارند.

در بیماران با CHF شدید، افرادی که عملکرد کلیویشان ممکن است وابسته به فعالیت سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون باشد، درمان با ACEIs ممکن است با اولیگوری یا ازوتمی پیش‌رونده و بندرت با نارسائی حاد کلیوی یا مرگ همراه باشد. بعضی از بیماران مبتلا به فشارخون یا CHF بدون بیماری عروق کلیوی اولیه، افزایش BUN و کراتینین سرم داشته‌اند. این موارد معمولاً کم و گذرا است بویژه وقتی که ACEIs با یک دیورتیک داده می‌شود. تنظیم دوز یا قطع مصرف دیورتیک یا ACEIs ممکن است ضرورت یابد.

نارسائی کلیوی، دفع لیزیوپریل که اصولاً از طریق کلیه‌ها صورت می‌گیرد را کاهش می‌دهد اما این مسئله تنها وقتی که سرعت فیلتراسیون گلوبولری $> 30 \text{ ml/min}$ باشد از نظر بالینی اهمیت پیدا می‌کند.

اختلال عملکرد کبدی: در موارد نادری ACEIs منجر به ایجاد سندرمی می‌شوند که باعث یرقان کلاستاتیک و پیشرفت به نکرروز کبدی و گاهی مرگ می‌شود. مکانیسم این سندرم پیدا نشده است.

بیماران دریافت کننده ACEIs که دچار یرقان یا افزایش چشمگیر آنزیم‌های کبدی شده‌اند باید مصرف دارو را قطع کرده و تحت پایش مناسب بالینی قرار گیرند.

افراد مسن: بیماران مسن ممکن است سطح خونی و سطح زیر منحنی بالاتری از لیزینوپریل، رامپیریلات، کیناپریل و موکسی پریلات داشته باشند که این مسئله ممکن است باعث کاهش عملکرد کلیوی وابسته به سن باشد.

حاملگی: این داروها در سه ماه اول حاملگی در دسته C و در سه ماهه دوم و سوم در دسته D قرار دارند. با تشخیص حاملگی باید مصرف ACEIs هر چه زودتر قطع گردد.

مصرف ACEIs در سه ماهه دوم و یا سوم حاملگی می تواند منجر به هیپوتانسیون، هیپوپلازی سر نوزاد، انوری، نارسائی برگشت پذیر و یا برگشت ناپذیر کلیوی و مرگ شود.

نسیبدهی: بدلیل عوارض جانبی جدی این داروها باید در تجویز ACEIs در مادران شیرده احتیاط صورت گیرد. تصمیم قطع مصرف و یا ادامه درمان با ACEIs باید براساس اهمیت دارو برای مادر اتخاذ گردد.

کودکان: ایمنی و اثربخشی ACEIs در کودکان مشخص نشده است اما تجربیات محدودی در استفاده از کاپتوپریل در آنها وجود دارد. دوزاز براساس وزن قابل مقایسه یا کمتر از آنچه که برای بزرگسالان استفاده می شود است. کودکان بویژه نوزادان ممکن است حساسیت بیشتری به عوارض همودینامیک کاپتوپریل داشته باشند. مضافاً به اینکه کاهش طولانی مدت و غیر قابل پیش بینی فشار خون و مشکلات مرتبط با آن شامل الیگوری و تشنج اتفاق افتاده است.

تجویز کاپتوپریل در کودکان تنها در صورتی که دیگر روشهای کنترل فشار خون مؤثر نباشد باید در نظر گرفته شود.

احتیاطات:

هیپرکالمی: افزایش پتاسیم سرم (بیش از 5 meq/l نسبت به بالاترین حد نرمال) در تعدادی از بیماران دریافت کننده ACEIs دیده شده است. این مسئله در اکثر موارد با ادامه درمان مرتفع می شود. ریسک فاکتورهای گسترش هیپرکالمی می تواند نارسائی کلیوی،

دیابت ملیتوس و استفاده همزمان ترکیبات افزاینده پتاسیم سرم مانند دیورتیکهای نگهدارنده پتاسیم و مکملهای پتاسیم باشد.

تنگی دریچه ای: از نظر تئوری بیماران با تنگی آئورت که با وازودیلاتورها درمان می شوند ممکن است در خطر کاهش پرفیوژن کرونری قرار گیرند به دلیل آنکه آنها به اندازه دیگران پس بار را کاهش نمی دهند.

جراحی - بیهوشی: در بیماران تحت عمل جراحی بزرگ یا در طی بیهوشی با ترکیبات کاهنده فشارخون، ACEIs تشکیل آنژیوتانسین II ناشی از آزادسازی جبرانی رنین را بلوک می کنند. هیپوتانسیون با افزایش حجم اصلاح می شود.

سرفه: سرفه خشک ممکن است در 20-30٪ بیماران درمان شده با ACEIs ایجاد شود این سرفه خصوصیت بالینی ذیل را دارا است:

- معمولاً در عرض 2-1 هفته از شروع درمان آغاز شده اما می تواند تا 6 ماه به تعویق بیفتد.

- زنان بیشتر از مردان تحت تأثیر قرار می گیرند.

- در چینی ها حداقل در هنگ کنگ شیوع بالاتری دارد که تا 50٪ هم می رسد.

- در عرض 4-1 روز پس از قطع درمان بهبود می یابد اما تا 4 هفته می تواند ادامه یابد.

- با استفاده مجدد همان دارو یا مهارکننده ACEI دیگر اتفاق می افتد.

- با استمرار بیشتر در آسمی ها نسبت به افرادی که آسم ندارند اتفاق نمی افتد اما در آنها ممکن است با برونکواسپاسم همراه باشد.

مکانیسم سرفه ناشی از مهارکننده ACE معلوم نیست اما افزایش غلظت موضعی کینین ها، ماده P، پروستاگلندین ها یا ترومبوکسان ممکن است مهم باشد. سرفه با آنتاگونیست های رسپتور آنژیوتانسین II وجود ندارد چرا که این داروها اثر آنژیوتانسین II را بلوک می کنند و روی میانجیگرهای هورمونی دیگر اثری ندارند. چرا سرفه فقط در تعدادی از بیماران درمان شده با ACEIs اتفاق می افتد معلوم نیست. پیشنهاد شده که فاکتورهای ژنتیک ممکن است مهم باشد. درمان شامل کاهش دوز یا قطع دارو است که منجر به برطرف شدن سرفه می گردد. بهبود اغلب در عرض 7-4 روز شروع می شود اما ممکن است تا 4-3 هفته یا حتی بیشتر در تعدادی از بیماران ادامه داشته باشد.

استفاده از سولینداک، دیکلوفناک، ایندومتاسین، نیفدپین، کرومولین یا نبولایز بویپواکائین ممکن است در کنترل سرفه مؤثر باشد. اگر چه این مسئله براساس مطالعه روی تعداد کوچکی از بیماران بوده است و مطالعات بیشتری نیاز است.

حساسیت نوری: حساسیت نوری ممکن است با مصرف این داروها بروز کند بنابراین بیماران باید از روشهای حفاظتی (مانند ضد آفتابها، لباسهای محافظ) در برابر UV یا نور خورشید استفاده کنند تا تحمل ایجاد شود.

تداخلات دارویی:

ACEI Drug Interactions			
Precipitant drug	object drug*		Description
Antacids	ACEI _s	↓	Bioavailability of ACEI _s may be decreased. may be more likely with captopril. Separate the administration times by 2 hours.
Capsaicin	ACEI _s	↑	Capsaicin may cause or exacerbate coughing associated with ACEI treatment and vice versa.
Indomethacin	ACEI _s	↓	Reduced hypotensive effects of ACEI _s . more prominent in lowrenin or volume – dependent hypertensive patients.
Phenothiazines	ACEI _s	↑	Pharmacologic effects of ACEI _s may be increased.
Probenecid	ACEI _s Captopril	↑	Increased captopril blood levels and decreased total clearance have occurred.
Rifampin	ACEI _s Enalapril	↓	Pharmacologic effects of enalapril may be decreased.
ACEI _s Captopril	Allopurinol	↑	Higher risk of hypersensitivity reaction possible when these drugs are given concurrently.
ACEI _s	Digoxin	↑	Increased plasma digoxin levels.
ACEI _s	Lithium	↑	Increased serum lithium levels and symptoms of toxicity may occur.
ACEI _s	Potassium preparations/ potassium- sparing diuretics	↑	Coadministration may result in elevated serum potassium concentrations.
ACEI _s Quinapril	Tetracycline	↓	Tetracycline absorption reduced 28% to 37%, possibly caused by the high magnesium content of quinapril tablets.

* ↑= object drug increased.

↓= object drug decreased.

تداخلات دارو و غذا:

غذا جذب کاپتوپریل را بطور چشمگیری کاهش می دهد (۴۰-۳۰٪). بنابراین کاپتوپریل باید یک ساعت قبل از غذا مصرف گردد. غذا جذب گوارشی انالاپریل و لیزینوپریل را متأثر نمی سازد.

عوارض جانبی:

این داروها قابلیت تحمل بالائی دارند. عوارض جانبی ایدیوسینکراتیک کمی ایجاد می کنند و مشکلات متابولیسم چربی و گلوکز که با دیورتیکها یا بتابلوکرها دیده می شود ندارند. گرچه کاپتوپریل با انواع مشکلات مربوط به گروه سولفیدریل مثل راش، نوتروپنی، مژه بد و حتی سندرم نفروتیک همراه است اما این مشکلات شایع نیستند چون دوز ماکزیمم ۱۵۰-۱۰۰ mg/day می باشد. احتمالاتی وجود دارد که ACEI_s در مقایسه با دیگر داروهای ضد فشارخون مثل پروپرانولول و متیل دوبا با بهبود کیفیت زندگی همراه باشد اما مطالعات ارجحیت هیچ داروی ضد فشارخونی را بر این اساس تأیید نمی کنند.

عمده ترین عوارضی که اتفاق می افتند بطور مستقیم یا غیرمستقیم مربوط به کاهش تشکیل آنژیوتانسین II شامل: هیپوتانسیون، نارسائی حاد کلیه، هیپرکالمی و مشکلات دوران بارداری هستند. عوارض دیگر مانند سرفه، ادم آنژیونوروتیک و واکنشهای آنافیلاکتوئید ظاهراً مربوط به افزایش کینین می باشند چون ACE یک کینیناز است. عوارض جانبی مربوط به کاهش آنژیوتانسین II، نه آنهاست که به کینینها مربوط می شوند با آنتاگونیست های رسپتور آنژیوتانسین II نیز دیده می شوند.

قلبی - عروقی:

کاپتوپریل: سندرم ری نود، نارسائی احتقانی قلب (۳-۰/۲٪)، بی کفایتی عروق مغزی، انالاپریل: آمبولی، انفارکتوس و ادم ریوی، فیبریلاسیون دهلیزی، برادیکاردی و پدیدة ری نود. لیزینوپریل: بدتر شدن نارسائی قلبی، اینرمالیهای صدای سینه، ادم ریوی، آمبولی ریوی، بزرگ شدن کبد، انقباضات بطنی زودرس، انفارکتوس ریوی، حملات ایسکمیک گذرا، دیسپنه شبانگاهی پاروگسیسمال، کاهش فشارخون، احساس ناراحتی سینه، فیبریلاسیون دهلیزی (۱٪) ≤.

CNS:

انالاپریل: نوروپاتی محیطی (۱-۰/۵٪)، اختلالات خواب (۱٪) ≤

لیزینوپریل: سکنه، اختلال حافظه، لرزش، تحریک پذیری، پر خوابی، نوروپاتی محیطی و اسپاسم (۱٪) ≤.

درماتولوژیک:

راش اغلب با خارش (و گاهی تب، درد مفاصل و ائوزینوفیلی) معمولاً در طی ۴ هفته اول درمان اتفاق می افتد. راش که معمولاً ماکولوپاپولار بوده و بندرت کهری است پس از چند روز از کاهش دوز، درمان کوتاه مدت با آنتی هیستامینها یا قطع درمان، خفیف و ناپدید می شود. این واکنشها حتی با ادامه درمان ACEI_s ممکن است فروکش کند.

بین ۱۰-۷٪ بیماران مصرف کننده کاپتوپریل با علائم راش پوستی، ائوزینوفیلی یا تیترا مثبت ANA نشان داده‌اند. از عوارض پوستی دیگر این داروها عبارتند از: ضایعات شبه پمفگوئید قابل برگشت، پمفیگوس تاولی، احساس سوزش دهان، رنگ پریدگی، سندرم استیون جانسون، اونیکولیز.

لیزینوپریل: هرپس زوستر، ضایعات پوستی، عفونتهای پوستی، نکروز اپیدرم (۱٪).
گوارشی:

کاپتوپریل: تحریک معده، زخمهای افتی، اولسر پپتیک (۲-۵٪)، گلوستیت، کاهش وزن که می‌تواند با از دست رفتن مزه مرتبط باشد، یرقان (هپاتوسلولار یا کلستاتیک)، کلستاز.

انالاپریل: نارسائی کبدی، زخم دهان، ایلئوس، تغییرات مزه، گلوستیت، دفع مدفوع سیاه‌رنگ، یرقان هپاتوسلولار یا کلستاتیک
لیزینوپریل: نفخ، گاستریت، سوزش سر دل، کرامپ شکمی، کاهش یا افزایش وزن، تغییرات مزه، یرقان هپاتوسلولار یا کلستاتیک (۱٪)، افزایش بزاق.

هماتولوژیک: نوتروپنی، آگرانولوسیتوز، ترومبوسیتوپنی، پانسیتوپنی (۱٪)، کاهش هموگلوبین و هماتوکریت اتفاق می‌افتد اما اهمیت بالینی ندارد مگر اینکه دیگر عوامل آنمی همراه آن وجود داشته باشد.

گاهی تضعیف مغز استخوان، نوتروپنی، لکوپنی (۱٪) اتفاق می‌افتد، آنمی همولیتیک همراه با همولیز در بیماران با کمبود G₆PD بروز کرده است.

کلیوی: پروتئین اوری، نارسائی کلیوی، سندرم نفروتیک، پلی‌اوری، تکرر ادرار، نفریت بینایی، ازوتمی پیش رونده، بدتر شدن نارسائی کلیوی (۱٪). افزایش گذرای BUN و کراتینین بویژه در بیماران با کاهش حجم یا هیپرتانسیون عروق کلیوی ممکن است رخ دهد. پتاسیم سرم بویژه در بیماران با نارسائی کلیه کمی افزایش می‌یابد.

اختلالات الکترولیتی: هیپوکالمی، هیپوناترمی.

متفرقه: واکنشهای آنافیلاکسی با مصرف این داروها اتفاق افتاده است.

کاپتوپریل: پنومونیت ائوزینوفیلی، ژینکوماستی، میاستنی، رینیت.

انالاپریل: پنومونی، عدم تشخیص بو، آبریزش بینی، خشکی گلو، خشونت صدا، انفیلتراسیون ریوی، نکروز اپیدرمی سمی، هرپس زوستر، التهاب ملتحمه، خشکی چشم، اشک ریزش، درد پهلوی، ژینکوماستی.

لیزینوپریل: علائم دستگاه تنفس فوقانی (۳٪)، درد پشت، سرماخوردگی (۱/۱٪)، آنفولانزا (۳/۰٪)، درد فارتز، درد گردن، هیپ، پا، زانو، ساعد، مفصل و شانه، احتقان بینی، نقرس، احساس ناراحتی در سینه، واکنش شبه آنافیلاکسی، نئوپلاسم‌های بدخیم ریه، سرفه خونی، انفیلتراسیون ریوی، پلورال افیوژن، ویزینگ، ارتوپنه، تنفس دردناک، خونریزی بینی، لارنژیت، فارتزیت، رینیت، آبریزش بینی، کاهش بینایی، دوبینی، ترس از نور، انوری، اورمی، اختلال عملکرد کلیوی، درد پستان، پیلونفریت، دیزوری (۱٪).

اختلالات تستهای آزمایشگاهی:

افزایش آنزیمهای کبدی، بیلی‌روبین سرم، اوریک اسید و گلوکز خون، کاهش هموگلوبین، لکوپنی، غیر طبیعی شدن تستهای عملکرد کبدی، افزایش ترانس آمینازها، پائین بودن لنفوسیتها، افزایش پتاسیم سرم، تغییرات ECG (بنازپریل)، پائین بودن نوتروفیلها و ترومبوسیتوپنی.

مسمومیت:

علائم مسمومیت با مهارکننده‌های ACE معمولاً ملایم است. اما اگر هیپوتانسیون شدید اتفاق افتاد مایعات داخل وریدی و حمایت اینوتروپیک ممکن است لازم باشد.

کاپتوپریل، انالاپریلات، تراندولاپریلات و لیزینوپریل ممکن است توسط همودیالیز دفع شوند.

باید در مصرف همزمان ACEIs و دیالیزکننده پلی‌اکریلونیتریل (PAN) بدلیل امکان واکنشهای شدید، ناگهانی و گاهی کشنده احتیاط شود.

توصیه‌های داروئی به بیمار:

☞ کاپتوپریل و موکسی‌پریل باید ۱ ساعت قبل از غذا مصرف شوند.

☞ چنانچه هر کدام از علائم ذیل بروز کرد پزشک در جریان گذاشته شود:

خشکی گلو، تب، تورم دست و پا، ضریان قلب نامنظم، درد سینه، علائم آنژیوادم (تورم صورت، چشمها، لبها، زبان، اشکال در بلع یا تنفس، خشونت صدا، تعریق شدید، دهیدره شدن، استفراغ و اسهال ممکن است منجر به افت فشار خون شوند.

این داروها ممکن است باعث گیجی، سبکی سر، بیهوشی، بویژه در طول اولین روزهای درمان شوند باید از تغییر وضعیت ناگهانی خودداری شود. اگر سنکوپ واقعی اتفاق افتاد باید دارو را قطع کرده پزشک را در جریان قرار داد. بیماران با نارسائی قلبی باید از فعالیت فیزیکی شدید خودداری کنند.

این داروها ممکن است منجر به راش پوستی یا اختلال درک مزه شوند. اگر این مسئله ادامه یافت پزشک در جریان گذاشته شود.

از مکملهای پتاسیم یا نمکهای حاوی پتاسیم بدون نظر پزشک استفاده نشود.

اگر سرفه خشک پایدار اتفاق افتاد و فروکش نکرد با پزشک مشورت شود.

References:

- 1) Up To Date 2001.
- 2) Current Therapy 2001.
- 3) Facts and Comparisons 2001

قابل توجه پزشکان محترم :

تجویز داروهای خارج از فهرست دارویی ایران مانند کپسول Fefol، شربت‌های Osteocare، Sanostol، Kidicare، Ferroglobin، آمپول Neurobion و غیره مشمول آئین نامه انضباطی شماره ۱۷ و ۱۸ سازمان نظام پزشکی می‌باشد. برای اطلاع از فهرست دارویی ایران می‌توانید به پایگاه اطلاع‌رسانی معاونت غذا و دارو به آدرس <http://www.fdo.ir> مراجعه نمائید.

اطلاعیه شماره ۲۶

عوارض شدید پوستی ناشی از مصرف لاموتریژین

به اطلاع کلیه همکاران محترم می‌رساند که مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها (ADR) گزارشی مبنی بر وقوع ضایعات جلدی شدید، زخم در قرنیه و بستری شدن در ICU در خانمی ۱۶ ساله متعاقب مصرف همزمان داروی لاموتریژین و والپروئیک اسید دریافت نموده است.

لاموتریژین یک داروی ضد صرع است که در کنترل صرع پارشیال مورد استفاده قرار می‌گیرد. مشکلات پوستی از جمله شایعترین عوارض گزارش شده ناشی از مصرف این دارو می‌باشد که معمولاً طی ۸-۲ هفته پس از شروع مصرف لاموتریژین بروز می‌نماید ولی به ندرت ممکن است پس از دوره‌های طولانی مدت (به عنوان مثال ۶ ماه بعد) نیز بروز نماید. این عوارض پوستی گاهی بسیار شدید و تهدید کننده حیات می‌باشند مانند سندرم استیونس جانسون و نکروز اپیدرمال سمی و در اثر مصرف همزمان با والپروئیک اسید، احتمال بروز آنها افزایش می‌یابد. با توجه به مصرف قابل توجه این فرآورده طی سالهای اخیر در کشور ما، از کلیه همکاران محترم تقاضا می‌گردد به نکات زیر توجه فرمایند:

- ۱- بر اساس شواهد موجود، افزایش غلظت پلاسمائی لاموتریژین طی هفته‌های ابتدائی درمان، منجر به بروز راش می‌گردد. لذا به منظور پیشگیری از عوارض پوستی شدید ناشی از این دارو توصیه می‌شود که مصرف لاموتریژین با مقادیر مصرف اندک آغاز گشته به تدریج افزایش یابد و از تجویز مقادیر مصرف بالا در ابتدای درمان خودداری گردد.
- ۲- از آنجائی که والپروئیک اسید موجب کاهش کلیرانس و افزایش غلظت پلاسمائی لاموتریژین به بیش از دو برابر حد معمول می‌گردد، میزان بروز راش‌های خطرناک در اثر مصرف همزمان این دو فرآورده به شدت افزایش می‌یابد.
- ۳- از جمله‌های راش‌های خطرناک ناشی از مصرف لاموتریژین که ممکن است منجر به بستری شدن بیمار در بیمارستان گردد به سندرم استیونس جانسون، نکروز اپیدرمال سمی (TEN)، اریتم مولتی فرم، انژیوادم و سندرم ازدیاد حساسیت (با علائم تب، راش، تورم صورت و درگیریهای خونی، کبدی و یا لنفاتیک) اشاره نمود.
- ۴- از آنجائی که امکان تشخیص راش‌های خفیف از راش‌های پیش رونده و تهدید کننده حیات وجود ندارد با مشاهده اولین علائم راش، مصرف دارو باید قطع گردد.
- ۵- مرگ در اثر راش‌های ناشی از مصرف لاموتریژین به ندرت گزارش شده است.

- ۶- کارائی و ایمنی لاموتریزین در کودکان زیر ۱۶ سال به جز سندرم Lennox Gastaut به اثبات نرسیده است. مشاهدات نشان می‌دهد که سن زیر ۱۶ سال فاکتور مستعد کننده در جهت افزایش خطر بروز راش‌های خطرناک می‌باشد.
- ۷- مصرف لاموتریزین در افراد با وزن کمتر از ۱۷ کیلوگرم توصیه نمی‌شود (زیرا دوزاژ دارویی مناسب که تأمین کننده مقدار مصرف اولیه در این افراد باشد موجود نیست).
- ۸- خطر بروز عوارض پوستی در زنان بیشتر از مردان گزارش شده است.

References:

- 1) American Hospital Formulary Service (AHFS) Drug Information 2001. 2) Microimedx 2003.

مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها
دفتر تحقیق و توسعه - معاونت غذا و دارو
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

سئوالات برگزیده:

- ۱- کدام مورد صحیح است؟ الف) بیمار با فشارخون mmHg ۱۵۰/۱۰۵ در تقسیم بندی فشارخون در مرحله ۲ فشارخون قرار دارد. ب) با کاهش فشار سیستولیک به کمتر یا مساوی mmHg ۱۴۰ میزان مرگ و میر کاهش می‌یابد. ج) الف و ب د) درمان فشارخون با اسپرونولاکتون در هیپرتنسیون اولیه ممنوع است.
- ۲- کدام گزینه نادرست است؟ الف) در دارو درمانی فشارخون با چند دارو انتخاب داروها بر اساس محل‌های اثر متفاوت است. ب) تقریباً در تمام موارد درمان فشارخون با دو دارو بهتر است یکی از آنها دیورتیک باشد. ج) در صورت عدم کنترل فشارخون با چند دارو باید بررسی دقیق از نظر علل ثانویه فشارخون صورت گیرد. د) برای تشدید اثر داروهای ضد فشارخون بهتر است از داروهای با محل اثر یکسان استفاده شود.
- ۳- در مورد دیورتیکها کدام مورد نادرست است؟ الف) اضافه کردن ACEI به بیماری که دیورتیک مصرف می‌کند می‌تواند باعث افزایش شدید فشارخون گردد. ب) دیورتیکها با کاهش حجم فشارخون می‌توانند اثر ضد فشارخون داروهای ضد فشارخون دیگر را تشدید نمایند. ج) مهارکننده‌های ACE می‌توانند هیپوکالمی ناشی از دیورتیکها را کاهش دهند. د) درمان با تیازیدها باید فقط با دوز کم این داروها شروع گردد مگر اینکه علت خاصی وجود داشته باشد.
- ۴- کدام داروی زیر بهتر است در درمان بیمار دیابتی یا نارسائی قلبی استفاده شود؟ الف) آنتولول ب) کاپتوپریل ج) وراپامیل د) هیچکدام
- ۵- در مورد ACEIs کدام درست است؟ الف) فقط در درمان بیماران با سطوح بالای رنین پلاسما مؤثر هستند. ب) با دیورتیکهای تیازیدی بصورت سینرژیس عمل می‌کنند. ج) می‌توانند باعث کاهش مشکلات متابولیک ناشی از مصرف دیورتیکها گردند. د) ب و ج
- ۶- کدام مورد صحیح است؟ الف) چون غذا جذب کاپتوپریل را به میزان فاحشی کاهش می‌دهد پس این دارو باید یکساعت قبل و یا ۲ ساعت پس از غذا مصرف شود. ب) جذب گوارشی انالاپریل و لیزینوپریل تحت تأثیر غذا قرار نمی‌گیرد. ج) جذب همه ACEIs با غذا کاهش می‌یابد. د) الف و ب
- ۷- کدام مورد صحیح است؟ الف) سرعت پیشرفت نروپاتی دیابتی با مصرف ACEIs کند می‌شود. ب) شایعترین عارضه جانبی ACEIs هیپوتانسیون ارتوستاتیک است. ج) سرفه ناشی از مصرف ACEIs در مردان شایعتر از زنان است. د) مهمترین مورد منع مصرف ACEIs هیپوکالمی است.
- ۸- کدام مورد نادرست است؟ الف) اثرات مفید ACEIs در نارسائی قلبی حتی پس از اولین دوز نیز ظاهر می‌گردد. ب) ACEIs فشارخون ایستاده و خوابیده را به یک نسبت کاهش می‌دهند. ج) سیاه پوستان نسبت به سایرین به درمان تک دارویی با ACEIs پاسخ بهتری می‌دهند. د) در نارسائی کلیه دیورتیکهای مؤثر بر لوپ هنله ترجیح داده می‌شوند.
- ۹- در یک بیمار ۵۷ ساله با نارسائی پیشرفت کلیه و فشارخون که تحت درمان با کاپتوپریل است الف) این بیمار به دوز یا دفعات کمتر تجویز دارو پاسخ می‌دهد. ب) در نارسائی کلیه دیورتیکهای لوپ ارجحیتی نسبت به سایر دیورتیکها ندارند. ج) در این بیمار نیاز به تعدیل دوز کاپتوپریل نیست. د) هیچکدام
- ۱۰- در مورد سرفه ناشی از ACEIs الف) مصرف سولینداک یا ایندومتاسین می‌تواند در کنترل سرفه مؤثر باشد. ب) سرفه می‌تواند حتی تا ۴ هفته پس از قطع دارو ادامه یابد. ج) آنتاگونیست‌های رسپتور آنژیوتانسین II نیز بطور شایع باعث سرفه می‌گردند. د) الف و ب