

الحديث في تدبير فرط التوتر الشرياني

الدكتور أكرم ججاج

□ الملخص □

انتشر العلاج الدوائي الفعال خلال السنوات القليلة الماضية حتى لفرط التوتر الطفيف، وذلك لوجود ثلاثة عوامل:

- 1- بعد أن تبين أن الارتفاع المتساوي للضغط بشكل طفيف يزيد من الاستعداد للإصابة بمرض قلبي وعائي منتشر.
 - 2- يتضح من الاختبارات أنه يمكن إعطاء تقدم حالات فرط التوتر والمسكنة وربما القصور القلبي بواسطة المعالجة الدوائية.
 - 3- بسبب توفر واتساع استخدام الأدوية العلاجية في الأسواق.
- وقد تبين أنه لا يوجد وصفة لفرط ضغط الدم، فلكل مريض تدبير خاص، وعلاج دوائي مختلف. وقد حاولنا تطبيق العلاج على 100 حالة ودراسة تأثير مختلف الأدوية وأثر الالتزام بالعلاج أو عدم الالتزام به وتقييم ذلك.
- وقد تبين نتيجة المعالجات الدوائية عدم فعالية المدرات لوحدها في حين أظهر الكابتوبريل أو النيفديبين بانفراد أو معا فعالية في تخفيض التوتر الشرياني الانبساطي.
- كما تعادلت حاصرات B مع الكابتوبريل الذي استعمل عند طرفي الحياة بغياب مضادات استقلاباته. وقد لوحظ حوالي 75% من المرضى لا يتقيدون بالعلاج وهذا سبب لحدوث الاختلالات والعواقب لارتفاع الضغط لذلك التشخيص الباكر والعلاج المناسب يبقى الدور الرئيسي للوقاية من ذلك.

The Modern Treatment of Hypertension

Dr. Akram JAHJAH*

□ ABSTRACT □

- *Effective medication agents are increasingly used in the last few years even for slight hypertension cases due to three factors:*

1- *It is manifested that even slight equal elevation in pressure will increase predisposition to diffuse cardiovascular diseases.*

2- *It is manifested through studies that possibility exists to slow the progression of hypertension and stroke cases and even the cardiac failure through medical agents.*

3- *Due to availability and wide use of therapeutic agents in the markets.*

- *It became evident that no ready prescription exists for hypertension cases, where every patient has specific and different therapy and management.*

We have attempted to apply treatment on 100 cases and to study the effect of various drugs and to manifest the effect of adhering to treatment and to evaluate these points. In consequence of medication it is clear that diuretics alone are not enough, while nivobine or cartoprile separately or jointly proved effective in controlling diastolic arterial pressure.

Beside that beta-blockers equalized the captopril which was used at both ends of life in the absence of any contraindication.

About 75% of patients never adhere to treatment that will cause complications for hypertension, therefore, early diagnosis and effective treatment will play major role in prevention.

* Lecturer at the Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

في العادة يكون العلاج سهلاً لمعظم حالات فرط التوتر الجهازى فقط نسبة ضئيلة قد لا تتجاوز 5% من المرضى معنيين على العلاج. وقد انتشر العلاج الدوائى الفعال للمرضى المصابين بفرط توتر طفيف بين (90-104) ملم.ز للضغط الانبساطى (DBP) بشكل واضح خلال السنوات القليلة الماضية نتيجة وجود ثلاثة عوامل:

- 1- بعد أن تبين أن الارتفاع المتساوي للضغط بشكل طفيف يزيد من الاستعداد للإصابة بمرض قلبي وعائي منتشر.
 - 2- يتضح من الاختبارات أنه يمكن إبطاء تقدم حالات فرط التوتر والسكتة وربما القصور القلبي بواسطة المعالجة الدوائية.
 - 3- بسبب توفر واتساع استخدام الأدوية العلاجية في الأسواق وأصبح العلاج من فرط التوتر اليوم السبب الأول لزيارات المرضى إلى الأطباء والسبب الأول لوصف الأدوية للمريض.
- وقد بينت الدراسات بأن تخفيف ضغط الدم أدى إلى تخفيض معدل الوفيات من السكتة كما أدى إلى منع تطور حالات ارتفاع التوتر إلى حالات فرط توتر أشد خطورة.

أسس المعالجة:

هناك 20-40% من المرضى المعالجين دوائياً تعرضوا لمشاكل وأعراض جانبية مع انها لا تشكل خطراً على الحياة إلا أنها كافية غالباً لتتغص على المرضى حياتهم. وربما ستتأقص هذه النسبة مع استخدام أدوية جديدة لعلاج فرط التوتر.

لذلك من المناسب إعادة النظر في طرق معالجة كافة حالات فرط التوتر الخفيف ولا ننكر الحاجة الماسة إلى العلاج الدوائى الفعال للمصابين بفرط توتر معتدل أو شديد أي (الضغط الانبساطى DPB أكثر من 150 ملم.ز) لكن ما لم تكن هناك حاجة ماسة للمعالجة الدوائية الفورية كحصول تلف أو ارتفاع ضغط الدم بشكل صاعق يهدد حياة المريض، فيجب ترك المرضى يحققون تخفيضاً تلقائياً في ضغط الدم لديهم خلال فترات بين أربع إلى ست أشهر وخلال ذلك الوقت من الضروري مراقبة ضغط الدم لديهم حيث انه إذا ارتفع كما يحدث عند نسبة 10-15% من المرضى المعالجين بالأدوية فيتم إعطاؤهم العلاج الدوائى فوراً.

يمكن مراقبة الضغط في المنزل لبعض المرضى طيلة 24 ساعة وهذا يمكن أن يعطي بشكل مكثف مؤشر إنذاري أفضل من قياس ضغط الدم المتكرر في العيادة، وخلال مراقبة ضغط الدم يمكن الاستعانة بالمعالجة غير الدوائية من أجل تخفيض الضغط بدون أخطار ويقدر قليل من الإزعاج. ومثل هذا العلاج غير الدوائى يؤدي إلى تخفيض ضغط الدم وينخفض احتمال حدوث اختلاطات وعائية قلبية بمنع حدوث فرط شحوم الدم وعدم تحمل الفلوكوز والإدمان على الكحول.

مستوى ضغط الدم المطلوب علاجه:

بغض النظر عن قدرة المعالجة الدوائية على منع حدوث أمراض تاجية عند المصابين بفرط توتر خفيف، فإن النجاح في تخفيض ارتفاع ضغط الدم سيحمي من تطور فرط التوتر والسكتة وربما قصور القلب الاحتقاني وحدوث تلف كلوي. لذا يلجأ الطبيب إلى المعالجة الدوائية عند كافة المرضى الذين لديهم معدلات DBP مستمر أكبر من 100mmHg وعند العديد من المرضى الذين لديهم معدل DBP أكبر من 90 ملم.ز وحتى المعدلات الأقل.

كما تبين أن الخطر المرافق لارتفاع ضغط الدم الانقباضي أكثر خطورة وأقوى منه عند ارتفاع ضغط الدم الانبساطي. لذلك ارتفاع الضغط الانقباضي أكبر من 170 ملم.ز في أي سن يتطلب تخفيضاً متدرجاً لضغط الدم بواسطة طرق علاج لادوائية وطرق دوائية.

وقد اختلفت الآراء حول معدل ضغط الدم المطلوب البدء بمعالجته فبعضهم يقول عند ارتفاع الضغط عن 90 ملم.ز والبعض الآخر يقول عند ارتفاعه عن 100 ملم.ز للانبساطي ولكن المؤتمر الطبي الذي أصبح تحت رعاية منظمة الصحة العالمية والجمعية العالمية لأمراض فرط التوتر الشرياني يرى أنه بعد 3-6 أشهر من المراقبة يجب اعتبار معدل 95 ملم.ز المستوى الذي يتطلب البدء بالعلاج الدوائي الفعال. وبعض المرضى الشديدي الاستعداد للإصابة بمرض تاجي شرياني يجب علاجهم حتى ولو كان لديهم معدل DBP منخفض وتضم هذه المجموعة المرضى المصابين بمرض شرياني تاجي معروف والذين لديهم سوابق إصابة بفرط معدل كولسترول الدم ومدخني السجائر وسوابق عائلية بإصابات بمرض شرياني تاجي مبكر ومرض السكر مع فرط توتر خفيف. ويمكن البدء بالعلاج الدوائي لهؤلاء المرضى حتى لو كان معدل الضغط DBP أقل من 90 ملم.ز.

ومع انه لا يمكن التكهّن بشكل مؤكد أي أن المريض ستحدث لديه اختلاطات لكن كلما زاد عدد العوامل المساعدة (المؤهبة) الوعائية القلبية الأخرى كلما زاد عدد الاختلاطات ونذكر هنا أهمية إيقاف التدخين بالنسبة للمرضى وتعتبر حاجة النساء إلى العلاج أقل منها لدى الرجال بسبب وجود معدلات خطورة أقل في كل مستوى من الضغط. ولكن يعتبر معدل حوالي 100 ملم.ز هو المعدل المطلوب لمباشرة العلاج الدوائي عند معظم النساء في حين أنه لدى الرجال 95 ملم.ز.

مستوى ضغط الدم المطلوب تحقيقه:

لوحظ أن انخفاض ضغط الدم إلى ما دون 85-90 ملم.ز قد يؤثر على عضلة القلب ولكن هذا لا ينطبق على الأعضاء الحيوية الأخرى بالجسم. فما هو سبب التأثير الزائد لفرط التوتر في الدوران التاجي؟ هناك تفسيرات متعددة ومنها:

- 1- إن عضلة القلب تكون عادة متضخمة وبحاجة لقدر أكبر من التغذية.
- 2- يكون وصول الأوكسجين إلى عضلة القلب مفراطاً تقريباً وحتى ولو لم يكن القلب متضخماً بحيث لا يمكن سحب سوى قدر قليل عند تخفيض ضغط التروية.
- 3- عدم وجود قدرة تحكم ذاتي في الأوعية التاجية كما هو موجود في الأوعية المخبة ولاسيما عند وجود تصلب.
- 4- يكون الاحتياطي أو المدخر الوعائي القلبي محدوداً بحيث قد لا يتحمل المريض تخفيف ضغط التروية.

لا يوجد جواب بسيط أو جواب واحد حول من يجب علاجه دوائياً من فرط التوتر الخفيف أو إلى أي درجة يجب تخفيض الضغط. يجب أن نأخذ حالة كل مريض على حدة. يتطلب التدبير الناجح لفرط ضغط الدم معرفة العوامل المحددة للضغط والآليات المرضية لأشكال ارتفاعه المختلفة، وذلك أنه لا يوجد وصفة جاهزة لفرط ضغط الدم، فلكل مريض تدبير خاص وعلاج دوائي مختلف.

المعالجة غير الدوائية:

ازداد الاهتمام في السنوات القليلة الماضية باستخدام مختلف أنظمة المعالجة غير الدوائية ولاسيما وجبات الحمية والتمارين. ومع ذلك فكثير من الأطباء عامة أما يتجنب استخدامها أو يلجأ إليها في حالات خاصة عارضة وقد يكون السبب صعوبة إقناع المريض باتباعها هذه الأنظمة والتقيد بها. أضف إلى ذلك فإنه حين يقرر الطبيب علاج حالة ما بدون دواء فإنه يتوقع تحقيق نتائج فورية بدرجة عالية من الفعالية.

المعالجة غير الدوائية تطبق في مريض الضغط الخفيف، وخاصة إذا كان يتناول كمية كبيرة من الملح أو كان بديناً أو قليل الحركة، كثير الجلوس وهو إجراء مساعد غالباً ذلك أن المريض قد لا يتكيف مع هذا التبدل المطلوب في نمط حياتهم وينتهي إلى أن يوضع على المعالجة الدوائية، تشمل المعالجة غير الدوائية الإجراءات التالية:

- 1- تخفيف الكرب (Stress): تجنب الانفعال والظروف الاجتماعية والعاطفية المزعجة.
- 2- الحمية:
 - أ- الحد من تناول الملح (4-6 غ يومياً) تقيد الصوديوم الغذائي يلزم التقيد بما يلي:
 - a- لا تضيف كلوريد الصوديوم إلى الطعام أثناء الطبخ أو على المائدة.
 - b- إذا رغبت بطعم مالح للطعام استخدم مركب نصف بوتاسيوم ونصف صوديوم (كلوريد) أو كلوريد بوتاسيوم فقط.
 - c- ابتعد أو خفف من استعمال الأغذية السريعة ومعظمها ذو محتوى صوديوم عال.
 - d- يجب معرفة محتوى الصوديوم في بعض مضادات الحموضة والأدوية الأخرى حيث بعض الأدوية يحتوي على أكثر من 500 ملغ صوديوم.
 - ب- الحد من الوارد الحروري، ومن المتناول من الكولسترول والدهون المشبعة لإنقاص خطر المضاعفات العصبية الشريانية.
 - ج- تخفيف شرب الكحول: إن شرب كميات معتدلة من الكحول أقل من أونزة من الاتناول باليوم لا يزيد من احتمال فرط التوتر لكن شرب كميات أكبر يجعل من إدمان شرب الكحول السبب الأول لفرط التوتر.
 - د- تشجيع التمارين اسوية التوتر (Isotonic) كالسباحة وألعاب القوى وهي أفضل من التمارين الاسوية المقاسات (Isometric) كرفع الأثقال.
 - هـ- إيقاف التدخين، وهو أهم عامل خطر يجب إبعاده.
 - ز- التخفيف من شرب القهوة والتي تسبب رفع ضغط الدم من خلال تنشيط الجهاز العصبي الودي.
 - ح- تعويض بوتاسيوم الدم.
 - ط- تعويض الكالسيوم وان تضمن عدم هبوط مدخول الكالسيوم بسبب إنقاص استهلاك الحليب والجبن في محاولة إنقاص مدخول الصوديوم والدهون المشبعة بدون إعطاء المريض كميات كالسيوم داعمة.

المعالجة الدوائية المضادة لفرط التوتر:

عند عدم تقيد المريض بأنظمة العلاج المذكورة سابقاً أو عدم فعاليتها أو إذا كان مستوى فرط التوتر عند بدايته عالياً جداً بشكل يستدعي المعالجة الدوائية الفورية فيجب التقيد بالعلاج الدوائي: طريق الدرجات:

درجة I يعطى المدرات اليولية.

درجة II يضاف حال ودي (محصر بيتا أو ميتيل دوبا أو رزربين).

درجة III يضاف موسع وعائي (هيدرالازين، كابتوبريل).

درجة IV يضاف غوانيثرين أو يعطى كلونيدين أو برازوسين.

وهنا طريقة المعالجة حسب فرط الضغط، ولها نفس مضمون طريقة الدرجات.

فرط ضغط دم خفيف (أقل أو يساوي 16/11): تبدأ بمدى تيازيدي، ونضيف محصر بيتا عند الحاجة.

فرط ضغط دم متوسط: (12-17/13): تبدأ بمدى تيازيدي مع محصر بيتا ونضيف موسع وعائي (هيدرالازين، نيفيدين) عند الحاجة.

فرط ضغط دم شديد أكثر من 13/17: راحة فراش تامة مع مدر تيازيدي مع محصر بيتا مع موسع وعائي (هيدرالازين، نيفيربين) وعند الحاجة يجب تغيير طريقة المعالجة وإعطاء الكابتوبريل أو الفوروسيميد.

اختيار الدواء: حسب طريقة الدرجات نختار المدر التيازيدي ذا الفاعلية المديدة بحيث يعطى مرة واحدة يومياً، وإذا كانت وظيفة الكلية سيئة نعطي الفوروسيميد بدلاً منه ويعتمد الخيار الثاني (حال بيتا) على سهولة الاستعمال والتأثيرات الجانبية فالرزربين والغوانيثرين سهلاً الاستعمال ولكن تأثيراتهما الجانبية كثيرة وكذلك الميتيل دوبا له مشاكله الخاصة، ويجب تجنب إعطاء الكنديين لمريض غير واع لأن قطعه المفاجئ خطر وقد يحدث نوبة (Crisis) فرط ضغط. محصرات بيتا جيدة ولكن يجب إعطاؤها عدة مرات في اليوم ولها تأثيرات جانبية وتعتبر أفضل خط ثان، لتأثيرها الواقي من الحوادث الإكليلية.

مدرات البول: تقسم المدرات حسب آلية فعلها:

1- مدرات تؤثر في النبيب الداني وهي مثبطات أنزيم انهيدرازكربونيك وهي ذات فعالية محدودة لعلاج فرط التوتر.

2- المدرات الحلقية (القوة).

3- مركبات التيازيد ومركبات السولفاناميد المتعلقة بها.

4- الأدوية الحافظة للبووتاسيوم.

والتيازيد هو الخيار المعتاد هنا وغالباً بالاشتراك مع أدوية حافظة للبووتاسيوم.

ميكانيكية التأثير: كافة المدرات أساساً تخفض ضغط الدم بزيادة طرح الصوديوم بالبول وإنقاص حجم المصورة وحجم السائل خارج الخلوي والنتاج القلبي. وخلال ستة إلى ثمانية أسابيع يعود حجم المصورة والسائل خارج الخلوي والنتاج القلبي إلى المعدل الطبيعي لكن المدرات لا تستطيع تخفيض ضغط الدم عند عودة الصوديوم المطروح (تعويض) أو عند إعطاء المدرات إلى مريض بفشل كلوي مزمن معالج بغسيل كلوي. لكن التضيق الوعائي بتأثير الصوديوم واحتباس الصوديوم بتأثير الالدوسترون يمنع استمرار تناقص سوائل الجسم والهبوطات في ضغط الدم مع استمرار العلاج بالمدرات.

اختيار الدواء والجرعات: معظم المصابين بفرط توتر بين خفيف إلى معتدل لديهم تراكيز كرياتنين وصل أقل من 2mg يستجيبون للجرعات الصغيرة من المدرات. وفي العادة تكفي جرعة تساوي 12.5 ملغ من مركب هيدروكلورتيازيد والجرعات الأكبر لها تأثير إضافي مضاد لفرط التوتر ولكن على حساب طرح أكبر من البوتاسيوم.

ولعلاج حالات فرط التوتر الخفيفة يعتبر عقار التيازيد الذي يتميز بفترة فعالية متوسطة حيث أن تناول جرعة صباحية واحدة من مركب هيدروكلوديتازيد سيعطي تأثيراً مضاداً لفرط التوتر تستمر طيلة 24 ساعة. ويتميز عقار انداباميد بخواص تجعل منه دواء فعالاً فهو نادراً ما يؤثر على تركيز الجلوكوز والدهون

بل قد يعطي تأثيراً موسعاً للأوعية أكبر من خلال زيادة إفراز البوستاميكالين من خلايا العضلات الوعائية الملمساء لكن عند حدوث قصور كلوي يعتبر العلاج بالتيازيد غير فعال ونحتاج لإعطاء المريض جرعات متعددة من الفوروسميد أو جرعة واحدة من ميتولازون.

الأعراض الجانبية: يراقق المعالجة الناجمة بالمدرات في الغالب حدوث العديد من التبدلات البيوكيميائية ومنها نقص بوتاسيوم المصورة وزيادة الغلوكوز والانسولين والكوليسترول وتعتبر الوقاية من نقص البوتاسيوم أفضل من تصحيح نقص البوتاسيوم وفيما يلي الإجراءات التي تساعد على الوقاية من ذلك:

- 1- تناول أقل جرعات مطلوبة من المدرات.
- 2- تناول جرعات مدرات ذات فترات تأثير متوسطة 12/18 ساعة. مثلاً هيدروتيازيد لأن المدرات ذات فترات تأثير أطول قد تزيد من نقص البوتاسيوم (كلورتاليزون).
- 3- اقتصار مدخول الصوديوم على 100mg باليوم (2غ صوديوم).
- 4- زيادة مدخول البوتاسيوم الغذائي (زيادة الحصص الغذائية اليومية الغنية بالبوتاسيوم).
- 5- تقييد استعمال المسهلات إلى جانب المعالجة بالأدوية المضادة لفرط التوتر.
- 6- استعمال مزيج من التيازيد ودواء حافظ للبوتاسيوم وفي هذه الحالة يجب الامتناع عن إعطاء البوتاسيوم بجرعات تعويضية حيث أنه يحتمل حدوث فرط بوتاسيوم عند المريض المعالج بهذه الأدوية في وقت واحد.

7- العلاج المشترك بصادات بيتا ودواء مثبط ACE قد يوقف نقص البوتاسيوم وربما يتم ذلك من خلال تخفيف تزايد معدل الاندوسترون - رينين بتأثير تناول المدرات ومن الأعراض الجانبية للمدرات:

- فرط حمض البول في الدم.
- وفرط سكر الدم ومقاومة الانسولين حيث يضعف تحمل الغلوكوز وقد يسبب في حالات نادرة الإصابة بداء سكر حيث يزداد الانسولين ولكن تنقص انحسامية تجاهه.
- فرط الكلسية وتُشاهد عند المعالجة بالتيازيد نتيجة زيادة الامتصاص.
- العناية.

المدرات الحلقية: (مدرات تثبط هذه الأدوية عود امتصاص الصوديوم من الأنبوب الصاعد لعروة هنلي Henle فتزيد طرح الكلور والبوتاسيوم والهيدروجين وتحدث بالتالي قلاء استقلابياً.

الفوروسميد: يتوفر بشكل أقراص Faranthryl, Lasilix, Lasix... الخ تحوي 40 ملغ والجرعة اليومية 20-160 ملغ.

حمض الايتاكريني يتوفر بشكل أقراص Edecrin تحوي 25 أو 50 ملغ والجرعة اليومية 25-100 ملغ. بيوميثانيد: يتوفر تجارياً بشكل أقراص Burinex تحوي 0.5 أو 1 ملغ والجرعة اليومية 0.5-3 ملغ تعطى أعلى الجرعات للمصابين بقصور كلوي.

المدرات التيازيدية والأدوية المشابهة لها: تنقص عود امتصاص الصوديوم من الأنبوب القريب والبعيد ويتبع الماء والكلور شوارد الصوديوم ويزيد طرح (البوتاسيوم بسبب التبادل في الأنبوب البعيد مع الصوديوم.

- كلوريتازيد تجارياً قرص Diuril يحوي 250، 500 ملغ والجرعة اليومية 500-1500 ملغ.
- هيدروكلوريتازيد تجارياً Esidrex يحوي 25 أو 50 ملغ أو 100 ملغ والجرعة اليومية 50-100 ملغ.
- كلورتاليزون تجارياً Hygroton يحوي 25 أو 50 أو 100 ملغ والجرعة اليومية 50-100 ملغ.

- انداباميد Indopamide تجارياً Natrilix, Lojol تحوي 2.5ملغ من المادة الدوائية بجرعة 2.5ملغ ويمكن زيادتها إلى 5ملغ بجرعة وحيدة.
- ميتولازون Metolazon تجارياً بشكل أقراص Diulo تحوي 2.5 أو 5 أو 10مع. المدرات الحافظة للبوتاسيوم: سيرونولاكوتون يتوفر تجارياً بشكل أقراص Aldocton spiridon (مثبط تنافسي لللدوسترون). تحوي 25 أو 100 ملغ والجرعة اليومية 50-200ملغ يومياً
- ترايمترين.
- أميلوريد.

دور المدرات في علاج فرط التوتر:

تعتبر المدرات فعالة لعلاج ملايين المصابين بفرط توتر طيلة الثلاثين سنة الماضية وخاصة المسنين والزواج وعادة لا تكون الأعراض الجانبية للمدرات مزعجة بشكل واضح ولكن المدرات تفشل في الإنقاص من معدل الوفيات من الأمراض التاجية لذلك يجب استخدامها بجرعات أصغر مع بذل مجهود أكبر لمراقبة وضع مختلف التبدلات البيوكيميائية التي تعقبها.

الأدوية المثبطة لمستقبلات الفعل الأدرينالي:

وتوجد العديد من هذه الأدوية بما فيها تلك التي تؤثر مركزياً على نشاط المركز الحركي الوعائي ومحيطياً على تفرغ الكاتيكولامين العصبي أو عن طريق تثبيط مستقبلات الفعل الأدرينالي وألفا. الريسربين Reserpine: تضعف إفراز النورابينغرين في العصبونات الأدرينالية بعد العقديّة من خلال إعاقه الامتصاص إلى الحويصلات المخزنة ويكون التأثير المحيطي واضحاً مع أن العقار يدخل الدماغ وينقص مخزون الكاتيكولامين المركزي وهذا يؤدي إلى حدوث السبات والاكنتاب المرافق لاستعماله. يلزم منه جرعة واحدة بمقدار 0.05 ملغ باليوم تحقق فعالية جيدة. وقد يحدث بالإضافة إلى السبات والاكنتاب هبوط توتر طفيف، وكذلك لم نتأكد من أن هذا العقار يزيد من الاستعداد للإصابة بمرض السرطان. الغوانيدتين Guanetidine: يؤثر هذا العقار في إعاقه إفراز النورابينغرين من العصبونات الأدرينالية وربما من خلال التأثير الشبه مخدر موضعي على غشاء العصبونات. هناك أدوية خاصة مضادات الاكنتاب الحلقية والـ ايغدرين تضعف امتصاص العقار إلى العصب وتعيق تأثيره.

الانحلالية الضعيفة لهذه الأدوية في الدهون تمنعها من دخول الدماغ وبالتالي لا تشاهد الأعراض الجانبية التي تصيب الجهاز العصبي المركزي كالسبات والاكنتاب وغيره. وأهم الأعراض الجانبية هبوط التوتر الوضعي. الجرعة بين 10-300 ملغ وقد اقتصر استخدام هذا العقار لعلاج حالات فرط التوتر الحادة المعندة لكافة أنواع الأدوية الأخرى.

الأدوية التي تؤثر في المستقبلات:

- صادات ألفا المركزية:
- 1- Methyl dopa يؤثر بشكل أساسي في الجهاز العصبي المركزي حيث يتم إفراز (ميتلنور بينغرين) ألفا.

ينتشر استخدام هذا الدواء لعلاج حالات التوتر المصحوب بقصور كلوي أو مرض وعائي مخي. يكفي إعطاء الميتيل دوبا مرتين في اليوم وتتراوح الجرعات بين 250-3000 مع/يوم. قد يسبب احتباس سوائل تفاعلي (رد فعلي) لذلك من الأفضل استخدامه مع المدرات البولية.

الأعراض الجانبية: السبات، هبوط توتر وضعفي، عانة، ثر اللين وبعض الأعراض الجانبية ذات طبيعة مناعية ذاتية حيث شاهدنا اختبار أضداد مضادة نووية موجبة لدى نسبة 10% من المرضى المعالجين. 2- Clonidine: يشبه الميتيل دوبا ويحدث نفس الأعراض الجانبية ولكن لا يسبب أعراضاً جانبية مناعية ذاتية والتهابية ويستخدم الكلونيدين لمعالجة فرط التوتر الشديد مع جرعات 0.1-0.2 ملغ/ساعة.

مضادات مستقبلات الفعل الأدرينالي ألفا:

Prazosin: كان مستعملاً بشكل موسع وعائي محيطي لكن اتضح من الدراسات اللاحقة أن التأثير الأولي لمجموعة الدواء هذه هي نفسها في الصادات ألفا بعد مشبكية ومن خلال منع البرازوسين لحدوث تضيق وعائي ألفا فإنه يضعف المقاومة المحيطية من خلال توسيع الأوعية والشرايين. كذلك يعيق إفراز النورايبرين وقد يكون هذا هو السبب في حدوث الفعالية العالية المضادة لفرط التوتر التي يتميز بها هذا الدواء وعدم حدوث أعراض تسرع قلب أو إفراز رنين مرافقة للعلاج. تعطى الجرعة الأولى من البرازوسين بمقدار 1/ملغ تأثيراً أكبر (هبوط في ضغط الدم الانقباضي لكل نانوغرام دواء بالملمتر مصورة قدره 11.5mm Hg) مما نراه بعد العلاج المستمر بجرعة 1/ملغ مرتين في اليوم.

ويمكن إعطاء البرازوسين بشكل آمن وفعال لمرضى قصور الكلية وكذلك لمرضى الربو أو المصابين بمرض وعائي محيطي. كذلك لا يحدث تعديل في معدل شحوم الدم بل قد يتحسن معدلها بشكل فعال مع إعطاء المريض حاصرات ألفا خلافاً للأعراض الجانبية التي نراها مع العلاج بالمدرات وحاصرات بيتا. كذلك فقد لاحظنا تحسناً في الحساسية تجاه الانسولين مع ارتفاع أقل في معدل غلوكوز المصورة ومعدلات الانسولين.

تشمل الأعراض الجانبية غير هبوط التوتر الوضعي بعد الجرعة الأولى - التأثيرات غير المحددة لهبوط ضغط الدم مثل الدوار والضعف، والإعياء والسبات وجفاف الفم والعانة.

هناك نوعان آخران من صادات ألفا (تيرازوسين وروكسازوسين وهي تختلف قليلاً عن البييرازوسين لكن تتميز بتأثيرات طويلة.

مضادات مستقبلات الفعل الأدرينالي Beta:

انتشر استعمال هذه الأدوية في فترة الثمانينات بشكل كبير وقد يكون السبب فعاليتها النسبية في خفض الضغط وقلّة الأعراض الجانبية.

الأعراض الجانبية: الإعياء، تشنج القصبات، تشنج وعائي محيطي، اكتئاب، هلوسة كوابيس، وقد تبين أن صادات بيتا تؤدي إلى تخفيض معدلات الوفيات عند أخذها قبل وبعد حدوث احتشاء عضلة قلبية. أي وقاية ثانوية لكن بعض الدراسات أثبتت أن المرضى المعالجين بعقار (هيتوبرولول) تحدث عندهم معدلات وفيات أصغر من أمراض تاجية وأقل منها لدى المعالجين بالمدرات.

أنواع صادات بيتا:

الاستثنائية القلبية، والنشاط المقاد الودي الداخلي، الانحلالية بالدهون - ورغم هذه الاختلافات تبدو هذه الأدوية متساوية الفعالية كأدوية علاج لفرط التوتر. يعتبر عقار أتينولول، نادولول الأقل انحلالية بالدهون وهذا يفسر وجود ميزتين هامتين:

- 1- لأنها لا تتعرض لتأثير الكبد المعطل وإطراحها بدون تغيير عن طريق الكلية فإنها تبقى أدوية فعالة فسي المصورة لفترة أطول بشكل يكفي إعطاءها بجرعة واحدة يومياً.
- 2- نظراً لصعوبة دخول الدماغ فقد تحدثت أعراضاً جانبية جهازية عصبية مركزية أقل.

التأثيرات المريرة لصادات بيتا:

حتى وجرعات قليلة تبدأ في تخفيض ضغط الدم خلال بضعة ساعات حيث يتضح من الأبحاث الجارية أن الجرعات الصغيرة تحقق تأثيرات قريبة من الأعظمية. ففي دراسة مزدوجة عشوائية شملت 24 مريضاً أمكن من خلال جرعات بروبرانولول 40ملغ مرتين باليوم تحقيق نفس درجة تخفيض ضغط الدم التي يحققها العلاج بجرعات 80-160-240ملغ مرتين باليوم. تعمل صادات بيتا في تخفيض الضغط الانبساطي إلى أقل من 90 ملم.ز عند حوالي نصف المرضى المصابين بفرط توتر خفيف إلى معتدل. وإذا أعطينا هذه الصادات مع المدرات بشكل مشترك ترتفع هذه النسبة إلى 80% تقريباً.

استعمالات خاصة لصادات بيتا:

- 1- مرضى القلب الإقفاري + مضادة الاضطرابات النظم.
- 2- لعلاج المرضى المحتاجين إلى أدوية موسعة للأوعية لأن الأدوية الموسعة تحدث تحريضاً ودياً ينعكس في القلب.
- 3- المرضى المصابون بفرط توتر مفرط الحراك.
- 4- المرضى المصابون بتوتر ظاهر (لقلق والتوتر والرجفة وتسرع القلب).
- 5- الإجهاد حوالي العمل الجراحي.

مضادات الاستطباب:

- 1- حالات نقص نتاج القلب.
- 2- زبحة برنزميتال المتغيرة.
- 3- درجة عالية من الاحصار الأذيني البطيني.
- 4- داء وعائي محيطي شديد، عرج متقطع، موات.
- 5- ربو أو تشنج قصبي معتدل أو شديد.
- 6- قصة ذهان اكتتابي.
- 7- أثناء الحمل، حيث تحدث نقص نمو عند الأجنة أو مشاكل ما.

محصرات مستقبلات بيتا:

- البروبرانولول متوفر بشكل أقراص Irdicardin, Obsidan, Inderol يعطى بين 40-160 وأحياناً 400ملغ مجزأ كل 6-12 ساعة.
- إبتنولول Tenormin: تحوي 50 أو 100 ملغ يعطى بين 50-100ملغ جرعة وحيدة.
 - تالينولول متوفر بشكل أقراص تحوي 50 ملغ Cordanum يعطى 150 ملغ مجزأ على ثلاث جرعات.
 - أوكسمي برينولول متوفر بشكل أقراص Trasicor تحوي 20 أو 40 أو 80 ملغ يعطى بين 40-80 ملغ ثلاث مرات باليوم.

- بنرولول Visken تحوي 5 أو 15ملغ يعطى بين 7.5-20ملغ مجزأ على ثلاث جرعات.
- نادولول متوفر بشكل أفراس Corgard تحوي 80ملغ يعطى 80-320ملغ جرعة وحيدة كل يوم.
- ميتوبرولول Beloc, Lopresor تحوي 50ملغ أو 100ملغ يعطى بين 50-150ملغ مجزأ كل 8 ساعات.

مضادات مستقبلات الفعل الادرنالي ألفا وبيتا:

متوفرة بشكل لايتولول وبسبب هبوط ضغط عادة بسبب هبوط المقاومة الوعائية المحيطية مع تناقص ضئيل في نتاج القلب.

يفيد في الحالات الإسعافية خاصة فرط الضغط الناجم عن فرط إفراز الكاتيكولامينات الجرعة 100ملغ مرتين يومياً.
موسعات الأوعية:

ذات تأثير مباشر ويعتبر دواء الهيدرازين الدواء الأوسع انتشاراً كما أن عقار مينيأوكسيديل أكثر فعالية لكنه يستخدم فقط لعلاج المصابين بفرط توتر معدن شديد مصحوب بقصور كلوي.

- الهيدروالازين Hydralazin: يستخدم غالباً مع صادات بيتا والمدرات حيث أن صادات بيتا تقيّد في منع أعراضه الجانبية وزيادة فعاليته وذلك لأن الهيدرازين يهبط ضغط الدم من خلال إنقاص المقاومة الوعائية المحيطية.

أهم الأعراض الجانبية: تسرع قلب، واحمرار، صداع، وذبحة صدرية، ومتلازمة شبيهة يؤدي إعطاء أدوية مضادة التهابية غير ستيروئيدية لإضعاف تأثيره الخافض للضغط.

- Minoxidil: يشبه الهيدرازين ولكنه أكثر فعالية وخاصة المرضى المصابين بقصور كلوي لكنه يزيد كثافة نمو الشعر لذلك لا يستخدم عند النساء وقد يسبب أحياناً انصباب شاموري.
مضادات الكالسيوم:

يزداد استخدام هذه الأدوية لعلاج حالات فرط التوتر وتختلف من حيث مواقع وأنماط تأثيرها ومن أهمها النيفيدين والفيراباميل والديلتازيم. قد تحدث مضادات الكالسيوم بيلة صوديوم أولية على الأقل وربما من خلال إحداث توسع وعائي كلوي وهذا يوضح الحاجة إلى المعالجة المرافقة بالمدرات.

وقد تم استخدام النيفيدين بشكل ناجح لإنقاص معدلات ضغط الدم العالية بسرعة. وتحقق الجرعات بين 10-20ملغ هبوطاً منتظماً في ضغط الدم بنسبة 25% خلال 30 دقيقة.

صادات الرنين انجيوتنسين:

نتيجة التطورات الحاصلة في مجال الأبحاث الدوائية يمكن تعطيل فعالية نظام الرنين - انجيوتنسين بأربع طرق منها ثلاث طرق قابلة للتطبيق طبيياً. الطريقة الأولى استخدام صادات مستقبل الفعل الادرينالي لتعطيل إفراز الرنين، الثانية التعطيل المباشر لنشاط الرنين بواسطة مثبطات رنين معينة وهذه الطريقة بقيت قيد الدراسة. ثالثاً تعطيل الانزيم الذي يحول الانجيوتنسين (1) العشاري المعطل إلى انجيوتنسين II الانزيم المحول للانجيوتنسين والفعالة بالفم (ACE) من الطريقة الأولى كابنوبريل كانت تستخدم أصلاً بجرعات كبيرة مع المرضى الذين لديهم مقاومة أو عدم طاقة أو تحمل للعلاجات الأخرى. وان وجود المدرات هنا يزيد من فعالية صادات. الطريقة الرابعة لصد وتنشيط نظام الرنين - انجيوتنسين عن طريق صاد منافس تعتبر فعالة مع عقار ساراالازين لكن هذه الطريقة تستدعي إعطاء الجرعات بالوريد.
الكابتوبريل:

يُبطئ الاثرzim المحول ويشل نظام الانجيوتنسين رينين وبالتالي ابطال الانجيوتنسين II الداخلى كمضيق وعائي ومعرض على تصنيع الالدومسترون وزيادة مستوى البراديكنين، ومهما كانت طريقة العمل والتأثير لصادات ACE فإنها تخفض ضغط الدم من خلال إنقاص المقاومة المحيطة بدون حدوث تأثير يذكر على سرعة القلب أو الناتج القلبي أو حجم سائل الجسم.

يستعمل الكابتوبريل بحذر في قصور الكلية لأن هبوط الضغط الذي يحدث هنا يسيء أكثر إلى نقص التروية الكلوية، متوفر بشكل أقراص Tensiopril, Copoten, Coptal تحوي 25 أو 50ملغ والجرعة هي 10-40ملغ كل 6-8-12 ساعة.

وقد تسبب الجرعة الأولى من صادات ACE هبوط صاعق لكنه عابر في ضغط الدم، لكن يتأخر التأثير الكامل لمدة بين 7-10 أيام وقد لا تتجاوز الجرعة الأولية 12.5mg مرتين باليوم من عقار كانوبيريل أو 5 ملغ مرة باليوم من عقار أنالابريل و(لينسينوبريل) لقد كانت هذه الأدوية نعمة على المرضى بفرط توتر وعائي كلوي.

الأعراض الجانبية:

تكمّن الفوائد الكبيرة في عدم وجود تأثيرات جانبية في مواقع تأثير الأدوية الأخرى فلا توجد أعراض جانبية للجهاز العصبي المركزي ولا هبوط الناتج القلبي ولا تداخل مع الفعالية الودية كما أنها لا ترفع معدل الشحوم والغلوكوز أو حمض اليوريك ولا تنقص معدل البتوتاسيوم كما قد تتحسن درجة حساسية الانسولين مع الأعراض الجانبية، الطفح وفقدان الذوق واعتلال كببي يتمثل بحدوث بيلة بروتينية وتنقص الكريات البيض، سعال حساسية مع وجود وذمة عصبية وعائية.

اختيار الدواء:

تختلف من شخص لآخر ومن مريض مسن أو شاب وقد نحتاج لأكثر من دواء ويمكن اختيار المدرات أو حاصرات بيتا وعند الحاجة إلى دواء ثالث نضيف إلى العلاج موسعاً للأوعية. وكان هذا في الماضي هو عقار هيدرالزين وسيتم التحول تدريجياً إلى مضاد الكالسيوم وإلى دواء حاد.

أسباب ضعف الاستجابات:

غالباً تكون استجابة المرضى ناقصة لأنهم لا يتناولون أدويتهم ومن ناحية أخرى ان ما نلظنه استجابة ضعيفة استناداً إلى إجراءات قياس ضغط الدم بالعيادة يتضح أنه استجابة كامنة عند قياس الضغط بالمنزل. لكن هناك عدة عوامل مسؤولة عن الاستجابة الناقصة حتى لو تناول دواء الصحيح بصورة منتظمة. وكثيراً ما نصادف في حالة المريض حدوث زيادة حمولية حجمية ناتجة إما عن عدم إعطائه المدرات الكافية أو عن زيادة حصص الصوديوم الغذائي الذي يتناولها المريض. من ناحية أخرى هناك عدد قليل من المرضى الذين ضغط دمهم معند على العلاج نظراً لكثرة تعاطيهم المدرات وهذا يؤدي إلى تقليص الحجم الوعائي وينشط تأثير الرنتين والكاتيكولامين ويغلب ذلك عند المرضى المصابين بمرض كلي خلالي يستلزم طرح الأملاح.

التخدير في مرضى الضغط:

لا يوجد تأثيرات مقاومة لأدوية الضغط أثناء أو بعد التخدير (عدا الرزربين) والمرضى المعالجين بمحصرات بيتا، يكون ضغطهم مرتفعاً قليلاً أثناء التخدير، وقد نجح استخدام صادات بيتا قصيرة المفعول جداً (ازمولول) لتفادي ارتفاع ضغط الدم خلال عمليات قنطرة المريض.

معالجة الأطفال المصابين بفرط ضغط دم:

تتبع طريقة الدرجات ذاتها، وتحسب الجرعة على أساس الوزن.

معالجة المسنين:

يدبر فرط ضغط الدم الانقباضي والانبساطي بالطريقة المعتادة ولكن يجب تجنب الأدوية التي تحدث هبوط ضغط وضعي (Posturo) لأن فعالية منعكس مستقبلات بارو تنقص لديهم وتعطى الأدوية بزيادة تدريجية تجنباً لحدوث هبوط ضغط شديد. ويجب تخفيض الضغط الانقباضي إلى ما دون 160 مم.ز لكونه يحمل خطر السكتة، ويقام الأمراض القلبية الوعائية.

فرط التوتر مع القصور الكلوي:

(والسبب زيادة الحجم) ينخفض الضغط غالباً بالحد من تناول الملح مع إعطاء مدر تيازيدي وإذا كان عيار الكرياتين أعلى من 2.5 مع% يكون التيازيد قليل الفعالية ونحتاج إعطاء مقدار عال من الفوروسميد، ويعتبر الهيدرالازين ومحصرات بيتا مناسبين كخطوة ثانية وثالثة، وللكابوبريل فائدة خاصة في هؤلاء المرضى.

فرط ضغط الدم مع قصور قلب احتقائي:

قد يضعف النتاج القلبي بشكل ملحوظ عند المرضى بفرط التوتر والمصابين بقصور قلبي وغالباً يرتفع الضغط الانبساطي من خلال التضيق الوعائي الشديد مع هبوط الضغط الانقباضي نتيجة ضعف حجم الضربة. وان هبوط ضغط الدم يخفف من قصور القلب. وأمكن تحقيق ذلك بصورة دائمة بالاستعانة بصادات ACE بالإضافة إلى المدرات والدجتة، والبرازوسين مفيد جداً في هذه الحالة بتوسيعه الأوردة وإنقاصه الحمل القلبي. أما الأدوية التي تنقص نتاج القلب فتعتبر خطرة وخاصة محصرات بيتا التي تلغي الدعم الودي للقلب.

فرط ضغط الدم مع الاقفار الإكليلي:

إن خفض ضغط الدم يحسن المرض الإكليلي ومحصرات بيتا مفيدة بشكل خاص إذا ترافقت الحالة مع الأنظمة أو ذبحة.

فرط ضغط الدم مع الداء السكري:

تسيء المدرات لضبط داء السكري ربما بإنقاصها البوتاسيمية وتعتبر حاصرات بيتا اللانثانائية مضادا استقلابي نسبي في المرضى الموضوعين على الانسولين، لأنها تمنع فعل الكاتيوكولاين المعاكس

لهبوط سكر الدم، فتحجب تشخيص نقص سكر الدم وتؤخر الارتفاع المرتد في سكر الدم، ويفيد هنا تخفيض جرعة الانسولين المعطاة للمريض لعلاج ضغط الدم.

فرط ضغط الدم مع مرض نفسي:

تفيد محصرات بيتا إلى القلق والاضطراب المرافق ولكن يجب تجنب المقادير العالية لإمكان إحداثها هلوسة وكوابيس.

تدبير الحالات الإسعافية: نوبة فرط ضغط الدم:

حالة فرط ضغط عال يحدث تنخر وعائي خطر يكون الضغط الوسطي أكثر من 150 مم.ز وهذا يكفي لإحداث أذية وعائية خلال ساعات، يترافق عادة باعتلال دماغ بفرط الضغط.

فرط ضغط الدم الخبيث: الصورة السريرية هي وذمة حلمية العصب البصري مع ضغط انبساطي فوق 130 مم.ز وغالباً ما يموت المريض بتخرب الكليتين إذا لم يخفض الضغط بسرعة.

المعالجة: التروبروسايد (Nipride):

تذاب 50مع من المادة الدوائية في 500 مل سيروم سكري 5% وتعطى تسريباً وريدياً فيبدأ بمقدار 0.5 مع/كغ/د وتزيد حسب الاستجابة وهي فورية عادة ويهبط الضغط إلى حدود قريبة من السوي خلال أقل من دقيقة.

- الدينازوكسيد Hyperstot: يعطى بلعة وريدية بمدار 300 مع فيخفض الضغط خلال دقيقة. وتعطى مع أحد الدوائين السابقين أحد الأدوية التالية لكونها تؤثر متأخرة فتبقى الضغط ضمن حدود مقبولة بعد انتهاء مدة تأثير الأدوية السابقة.

- هيدرازين Apresolin: 10ملغ في العضل يمكن إعادتها خلال ساعة.
- رزربين: يعطى عضلياً حبة Serposil سعة 2 مل تحوي 5ملغ رزربين يعطى 0.5ملغ جرعة بدئية ثم يعاد إعطاء الجرعة بمقدار 2-4ملغ كل 3 ساعات ويعطى بالإضافة إلى الأدوية السابقة الفوروسميد حقناً وذلك لخفض الضغط أكثر ومنع احتباس الماء والملح.

وقد دعم البحث بدراسة عملية تمت على 100 حالة ودراسة تأثير مختلف الأدوية وأثر الالتزام بالعلاج أو عدم الالتزام به وتقييم ذلك.

كان لدينا 65 ذكور و35 إناث.

العمر الوسطي	الجنس
52.5	ذكور 65
54.6	إناث 35

من الجدول السابق نجد أرجحية لإصابة الذكور في دراستنا وهذا واضح حيث أن الجنس الذكر يعتبر أحد عوامل الخطورة.

العلاجات المطبقة: وتأثير هذه العلاجات على ارتفاع التوتر مدة الاستجابة كانت خلال 30-45 دقيقة.

النواء	عدد المرضى	العمر الوسطي	SBP قبل/بعد	SBP قبل/بعد
Captopril 50-25 ملغ	28	53.5	99/133	160/205
Nefedipine 10 ملغ تحت اللسان 20 ملغ فمويًا	25	52	107/133	164/205
كابتوبريل+نيفيوبين 10+25 ملغ	32	49.8	103/134	163/208
حاصرات بيتا	9	42.8	99/134	151/198
هامبتون+مدرات	8	65.8		193/229
نيياميت+مدرات	7	45.5	107/136	178/220
المدرات لوحدها	25	55.80	132/138	205/215

علمًا أن 25/10 مريضاً لم يستجيب على المدرات أبداً. نتائج المعالجة الدوائية السابقة أظهرت أن المعالجة بالمدرات لوحدها لا تعطي الحماية الكاملة أو الفائدة المرجوة في تدبير ارتفاع التوتر الشرياني في حين أن المعالجة بإعطاء الكابتوبريل أدى إلى إنقاص ملحوظ في ضغط الدم المرتفع وكذلك النيفيدين سواء لوحده أو مشارك مع الكابتوبريل بالمقارنة مع مرضى عولجوا بخافضات ضغط أخرى. أما حاصرات بيتا فاستعملت لدى 9 مرضى معظمهم كانوا بأعمار صغيرة مع غياب مضادات استقلاباته، أعطى نتائج جيدة. النتيجة: مراقبة ضغط الدم بواسطة الدواء المناسب سوف يحمي المريض من ضغط الدم المرتفع وعواقبه وخاصة التوتر الشرياني الشديد وغالباً ما تكون هذه الأدوية هي حاصرات الكالسيوم ومثبطات ACE. وقد حاولنا مراقبة التزام المرضى بالعلاج أو عدم الالتزام به وكان توزع المرضى حسب الجدول التالي:

الالتزام	عدد الحالات	النسبة المئوية
ملتزم	25	25%
بدون علاج	23	23%
غير ملتزم	52	52%

4/3 المرضى (75%) كانوا بدون علاج أو بعلاج بدون التزام به وهذا قد يكون سببه نقص الوعي الصحي لدى المرضى وتفهم المريض لمرضه وقد يكون السبب في ارتفاع نسبة ذوي الدخل المتوسط أو دون الوسط مع غلاء ثمن العلاج لذلك التشخيص الباكر والعلاج المناسب الدور الرئيسي للوقاية من اختلالات وعواقب ارتفاع الضغط.

REFERENCES

المراجع

- [1]- Braunwald, Eugene: Heart disease-Atest Book of cardio-vascular Medicine Fourth edition 1994.
- [2]- Koplman. N.M: Clinical hypertension. 5th ed. Baltimore Williams 1990 p. 252.
- [3]- McClellan, W, Neel. J. and Owen. S: Correlates of drug therapy of diastolic blood pressure between 80-89mm Hg by physician w the community Am-J Hypertens. 2: 869, 1989.
- [4]- Mork C. Hons. M.B. Treatment of hypertensivel urgencies with ni fedipine. Am J, 1989.
- [5]- Harison: Principles of unternol Medicine, Me Graw Hill, 1983.
- [6]- Mimran. A. Treatment De.L Hypertennion Arteriol Maligne 1985.
- [7]- David J. Wallin Am.J Feb. 1990.
- [8]- Benneti Hypertensiv emergency Am.J, 1988.
- [9]- Deant, Moson editor – in chief – Acomparion of the acut. Hypertensive Effects of two different doses of nifedipine Am.J, 1992.