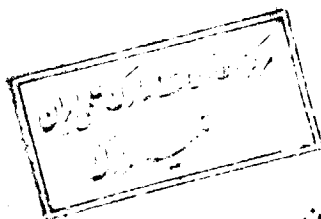


# بنام خداوند بخشنده مهربان

۱۳۸۰ / ۲ / ۲۰



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران  
دانشکده داروسازی

پایان نامه:

برای دریافت درجه Ph.D شیمی دارویی

موضوع:

تهیه و بررسی اثرات مشتقات جدید دی هیدروپیریدین و تهیه و بررسی اثرات مشتقات  
۲- پیرون به عنوان مهارکننده های اختصاصی سیکلواکسیژناز-۲

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر عباس شفیعی

012897

ا ساتید مشاور:

جناب آقای دکتر احمد رضا دهپور

۳۵۹۹۵

جناب آقای دکتر مرتضی پیرعلی همدانی

نگارش:

محسن امینی

شماره پایان نامه: پ-۳۸

سال تحصیلی: ۱۳۸۰-۱۳۷۹

با تشکراز استاد ارجمند جناب آقای دکتر عباس شفیعى

با تشکراز اساتید ارجمند  
جناب آقای دکتر احمد رضا دهپور

و

جناب آقای دکتر مرتضى پیرعلی همدانى

با تشکر فراوان از هیئت محترم داوران:

- ۱- جناب آقای دکتر یاوری
- ۲- جناب آقای دکتر خلیج
- ۳- جناب آقای دکتر روئینی

عنوان	صفحه
<b>فصل اول: تهیه و بررسی اثرات مشتقات جدید دی هیدروپیریدین</b>	
۱-۱- یون کلسیم.....	۲
۲-۱- اعمال کلسیم.....	۳
۳-۱- تبادل کلسیم و نقش کانال های کلسیم.....	۴
۴-۱- محل اتصال دارو به کانال کلسیم.....	۷
۵-۱- نقش یون کلسیم در ایجاد انقباض در عضله صاف.....	۸
۶-۱- کاربردهای بالینی مسددهای کانال کلسیم.....	۹
۷-۱- مسددهای کانال کلسیم.....	۱۵
۸-۱- دی هیدروپیریدین ها.....	۱۷
۹-۱- رابطه ساختمان و فعالیت تنظیم کننده های کانال کلسیم.....	۲۰
۱۰-۱- سنتز مشتقات دی هیدروپیریدین.....	۲۵
۱۱-۱- بخش عملی.....	۲۷
۱۲-۱- سنتز مشتقات دی هیدروپیریدین حاوی حلقه ۴ و ۵- دی کلروایمیدازول.....	۲۷
۱۳-۱- بررسی اثرات فارماکولوژیک.....	۷۷
۱۴-۱- بحث و نتیجه گیری.....	۸۳

**فصل دوم: تهیه و بررسی اثرات مشتقات ۲-پیرون به عنوان مهارکننده های**

**اختصاصی سیکلواکسیژناز**

۱-۲- مقدمه.....	۸۷
۲-۲- آنزیم سیکلواکسیژناز I و II (COX-1 و COX-2).....	۸۹
۳-۲- مهارکننده های اختصاصی COX-2.....	۸۹
۴-۲- بخش عملی: سنتز مشتقات دی آریل-۲-پیرون و بررسی اثرات فارماکولوژیک آنها... ۹۴	۹۴

---

---

فهرست مطالب

---

---

صفحه	عنوان
۱۱۴	۲-۵- بررسی اثرات مهارى و تعيين IC50 مشتقات ۲-پيرون روى COX-1 و COX-2.....
۱۱۶	۲-۶- بحث و نتيجه گيرى.....
۱۱۸	خلاصه فارسى.....
۱۲۰	منابع.....

## فصل اول

تهیه و بررسی اثرات مشتقات  
جدید دی‌هیدروپیریدین

## مقدمه

### ۱-۱- یون کلسیم

کلسیم مهمترین یون دو ظرفیتی خارج سلولی است که در اعمال حیاتی سلول نقش اساسی دارد. کاهش و یا افزایش آن سبب اختلالات پاتولوژیک می‌شود. وظایف فیزیولوژیک کلسیم بسیار گسترده و متنوع است. کلسیم از فاکتورهای لازم برای انقباض عضلانی است. نقش مهمی در تحریکات عصبی و آزادسازی واسطه‌های شیمیایی در سیستم نرونی داشته و همچنین پیامبر ثانویه در یکسری از هورمون‌ها و فاکتورهای رشد است که تنظیم‌کننده متابولیسم، ترشح سلولهای عضلانی صاف، تکثیر سلولی و بیان ژن می‌باشند. نقش یون کلسیم در انعقاد خون، حفظ تمامیت غشاء و بسیاری موارد دیگر اهمیت ویژه‌ای دارد<sup>(۱)</sup>. همچنین نقش کلسیم و مسددهای آن در پیوند اعضا و یا ایسکمی‌های جراحی به اثبات رسیده است<sup>(۳)</sup>. مقدار کلسیم در خارج سلول بصورت کاتیون دو ظرفیتی در حالت طبیعی بین ۱۳۰۰-۱۰۰۰ گرم می‌باشد که بیش از ۹۸ درصد آن در استخوانهاست در استخوان کلسیم دائماً در معرض تخریب و تشکیل است و دائماً در حال تبادل بین استخوان و مایع بینابینی است. غلظت سرمی آن ۸/۵ تا ۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر خون است و به دو صورت یونیزه و غیر یونیزه وجود دارد. فرم غیر یونیزه غیر قابل نفوذ به سلول‌هاست و اغلب بصورت متصل به پروتئین‌های پلاسماست. کمتر از ۵۰ درصد کل کلسیم خون به فرم غیر یونیزه است. فرم یونیزه ممکن است بصورت متصل به آنیون‌های فسفات، کربنات و استات باشد ولی اغلب بصورت یون آزاد وجود دارد. کلیه اعمال فیزیولوژیک کلسیم بصورت یون آزاد صورت می‌گیرد<sup>(۱)</sup>.

جذب کلسیم روده‌ای است و توسط دو فرآیند فعال و انتشار تسهیل شده صورت می‌گیرد. جذب فعال کلسیم وابسته به ویتامین D است و در قسمت‌های اولیه روده کوچک صورت می‌گیرد اما جذب از راد انتشار تسهیل شده از سراسر روده کوچک انجام می‌شود.

جذب کلسیم تابع مقدار آن در غذاست و با کاهش میزان کلسیم مصرفی درصد جذب بطور جبرانی افزایش می‌یابد در سنین بالا میزان جذب روده‌ای کلسیم کاهش می‌یابد. دفع کلسیم از ادرار بصورت فیلتراسیون گلومرولی است. مقداری از این کلسیم بازجذب می‌شود و میزان بازجذب توسط هورمون



پاراتیروئید تنظیم می‌گردد. بطور کلی بیش از ۹۵ درصد کلسیم فیلتر شده دوباره باز جذب می‌شود<sup>(۱)</sup>.

## ۲-۱- اعمال کلسیم

### ۱-۲-۱- نقش کلسیم در انقباض سلولی

یون کلسیم نقش اساسی در انقباض سلول‌های قلب و عضلات صاف دارد. نشان داده شده است که قدرت انقباض قلب در نبود یون کلسیم کاهش یافته و در صورت افزایش یون کلسیم به محیط به حالت طبیعی برمی‌گردد<sup>(۲)</sup>. نیاز سلول به کلسیم از دو منبع تأمین می‌شود از ذخایر داخل سلول و از خارج سلول، روند انقباض در عضلات صاف و اسکلتی باهم متفاوت است. در عضلات اسکلتی رتیکولوم سارکوپلاسمیک تکامل فوق‌العاده یافته و منبع تمام کلسیم لازم برای انقباض است اما در عضلات صاف سلول‌ها نیاز به کلسیم خارج سلولی دارند. میزان کلسیم در مرحله پتانسیل عمل در مایع خارج معادل ۰/۰۰۱ مولار است اما در داخل سلول ۱۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ برابر کمتر است. غلظت کم کلسیم در داخل سلول‌های عضلات صاف آنها را نیازمند به کلسیم خارج سلولی می‌کند.

سلول بعد از انقباض باید بطریقی یون کلسیم را از داخل به خارج سلول براند. به منظور کنترل میزان کلسیم داخل سلول یک پمپ کلسیم وجود دارد که عمل آن نیاز به انرژی دارد. پمپ  $Ca^{2+}-Na^{+}$  و پمپ  $Ca^{2+}-Atpase$  یون‌های کلسیم را در پایان انقباض از داخل سلول عضله صاف خارج کرده و وارد مایع خارج سلولی می‌کنند. در عضلات صاف عملکرد این پمپ‌ها آهسته‌تر از عضلات اسکلتی است و لذا انقباض در عضلات صاف چند ثانیه طول می‌کشد<sup>(۲)</sup>.

### ۲-۲-۱- هورمون‌های موثر بر هموستاز کلسیم

میزان کلسیم خارج سلولی و برقراری تعادل بین کلسیم داخل و خارج سلول بسیار دقیق و حساس بوده و تغییر در میزان آن بر عملکرد طبیعی دستگاه‌های مختلف بدن اثر می‌گذارد. هورمون پاراتیروئید (PTH) و ویتامین D به عنوان تنظیم‌کننده‌های اصلی هموستاز کلسیم و فسفات عمل می‌کنند. سایر هورمون‌ها مانند کلسی‌تونین، پرولاکتین، هورمون رشد، انسولین، هورمون تیروئید،

گلوکوکورتیکوئیدها و استروئیدهای جنسی تحت شرایط فیزیولوژیک خاصی در هموستاز کلسیم و فسفات اثر گذاشته و می‌توان آنها را تنظیم‌کننده‌های ثانویه کلسیم به حساب آورد. علاوه بر تنظیم‌کننده‌های هورمونی، خود کلسیم و فسفات، سایر یونها مانند سدیم و فلوئور و گروهی از داروها نیز هموستاز کلسیم و فسفات را تغییر می‌دهند. هورمون پاراتیروئید پلی‌پپتیدی است که غده پاراتورمون ترشح می‌شود و مهمترین تنظیم‌کننده یون کلسیم در بدن است. کاهش کلسیم سرم باعث ترشح PTH شده و از سه راه موجب افزایش کلسیم سرم می‌شود.

- ۱- در حضور ویتامین D، باعث تحریک آزادسازی کلسیم فسفات از استخوان می‌شود.
  - ۲- موجب تحریک کلتیریول از کلیه‌ها شده و جذب روده‌ای کلسیم و فسفات را افزایش می‌دهد.
  - ۳- بازجذب فعال کلسیم از کلیه‌ها را افزایش می‌دهد
- ویتامین D نیز از دو طریق موجب افزایش کلسیم سرم می‌شود.
- ۱- جذب روده‌ای کلسیم و فسفات آلی را افزایش می‌دهد
  - ۲- با افزایش تعداد و فعالیت استئوکلاست‌ها، آزادسازی کلسیم از استخوان را افزایش می‌دهد.
- غده تیروئید هورمون کلتیونین را ترشح می‌کند. این هورمون پلی‌پپتیدی شامل ۳۲ اسید آمینه بوده و اثر مخاطب PTH دارد. بطوریکه در هیپرکلسمی، افزایش ترشح کلتیونین سبب مهار مستقیم تخریب استخوان شده و بار مهار سلولهای استئوکلاست میزان کلسیم سرم را کاهش می‌دهد<sup>(۴)</sup>.

### ۱-۳-۳- تبادل کلسیم و نقش کانال‌های کلسیم

#### ۱-۳-۳-۱- انواع کانال‌های کلسیم

در روند تبادل کلسیم از طریق غشاء سلول چهار نوع کانال مختلف دخالت دارند

- |                                     |                           |
|-------------------------------------|---------------------------|
| receptor-operated $Ca^{2+}$ channel | ۱- کانال وابسته به گیرنده |
| stretch-activated $Ca^{2+}$ channel | ۲- کانال حساس به کشش      |
| voltage-gated $Ca^{2+}$ channel     | ۳- کانال وابسته به ولتاژ  |
| passive $Ca^{2+}$ leak pathway      | ۴- کانال نشتی             |

### ۱-۳-۲- کانال وابسته به گیرنده

این نوع تنظیم ورود کلسیم تابع اتصال لیگاند به گیرنده و تعداد گیرنده‌های اتصال یافته وارده برخی از این نوع کانال‌ها با دخالت G پروتئین‌ها عمل می‌کنند در این حالت فعال کننده‌های این کانال‌ها آگونیست‌های  $\alpha$  - آدرنرژیک، وازوپرسین و آنژیوتانسین II می‌باشند. در برخی موارد پیامدهای ثانویه تولید شده از این راه مثل دی اسیل گلیسرول روی سایر راههای ورود کلسیم قبلاً کانالهای وابسته به ولتاژ اثر تحریکی دارند<sup>(۵)</sup>.

### ۱-۳-۳- کانال حساس به کشش

این کانال در غشاء رشته‌های عضلانی برخی از عروق وجود دارند و با کشش بیش از حد این رشته‌ها باز شده و با ورود کلسیم به داخل سلول انقباض جبرانی صورت می‌گیرد. این کانال حساس به دیلتیازم هستند<sup>(۶)</sup>.

### ۱-۳-۴- کانال وابسته به ولتاژ

این کانال‌ها شامل ۴ زیرگروه P و N و T و L بوده و از نظر پراکندگی سلولی و حساسیت به لیگاندها و مکانیسم عمل با یکدیگر تفاوت دارند. پراکندگی آنها در سلولهای عضلات اسکلتی، عضلات صاف عروق و عضله قلبی، بافت پیوندی سلولهای ترشحی و نرون‌های عصبی دیده می‌شود. در سیستم قلبی - عروقی دو نوع کانال T و L بیشتر فعال بوده و پراکندگی بیشتری در سطح سلول‌ها دارند<sup>(۶)</sup>. خصوصیات الکتروفیزیولوژیک زیرگروه N در بافت‌های مختلف فرق دارد. گیرنده  $\alpha_2$  پیش سیناپسی توسط نوراپی نفرین تحریک می‌شود و ورود کلسیم از این طریق متوقف می‌گردد.

گرچه بعضی از کانال‌های نوع N با ولتاژ فعال می‌شوند اما فعالیت آنها توسط پیامبرهای ثانویه وابسته به گیرنده مانند G پروتئین‌ها تعدیل می‌شود. کانال‌های نوع N و T به اثرات آنتاگونیست‌های کانال کلسیم مثل دی‌هیدروپیریدین‌ها و فنیل‌الکیل‌امین‌ها مقاومند<sup>(۷)</sup>.

کانال‌های وابسته به ولتاژ P بیشتر در مغز پراکنده‌اند و مسئول آزاد سازی واسطه‌های شیمیایی در

سیستم عصبی می‌باشند. زیر گروه T در تعداد زیادی از بافت‌ها وجود دارند. تجمع آنها به ویژه در نواحی که نقطه شروع فعالیت هستند مانند مرکز ضربان ساز (pacemaker) در گروه سینوسی - دهلیزی و گره دهلیزی - بطنی در بافت هدایتی قلب و همچنین در سلول‌های عضلانی صاف و نرون‌ها وجود دارند این کانال برای فعال شدن ابتدا دیلاریزه می‌شوند و بعد به سرعت هم غیرفعال می‌شوند هیچ مسدود اختصاصی برای این کانال‌ها وجود ندارد<sup>(۷)</sup>.

زیر واحد L با تحریکات انقباضی و یا تحریکات ترشحی فعال شده و در خیلی از سلول‌های تحریک‌پذیر وجود دارند. در سلول‌های قلبی - عروقی و سلول‌های مترشحه داخلی اکثریت کانال‌های کلسیم از این زیر گروه می‌باشند و به دی‌هیدروپیریدین‌ها، فنیل‌الکلیل‌آمین‌ها و بنزوتیازپین‌ها بسیار حساسند. کانال‌های L با ولتاژ بالا فعال شده و در حقیقت همان کانال‌های کلسیم - سدیم هستند و علاوه بر نفوذپذیری به یون کلسیم، نفوذپذیری مختصری هم به یون‌های سدیم دارند و با باز شدن این کانال‌ها یون‌های کلسیم و تا حدی هم یون‌های سدیم بطرف داخل سلول حرکت می‌کنند. فعال شدن زیرگروه L بسیار آهسته است اما فعال شدن کانال‌های معمولی سدیم سریع می‌باشد و به کانال‌های سریع مشهورند<sup>(۸)</sup>.

زیر گروه L از پنج واحد پروتئینی هترومر  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$  و  $\beta$  و  $\gamma$  و  $\delta$  تشکیل شده‌اند. که نوع  $\alpha_1$  از همه سنگین‌تر است. زیر واحد  $\delta$  توسط پیوند دی‌سولفید به زیر واحد  $\alpha_2$  اتصال دارد. زیر واحد  $\alpha_1$  قسمت اصلی کانال را می‌سازد و شامل ۴ بخش است و هر بخش شامل ۶ ناحیه پپتیدی تا  $S_1-S_4$  می‌باشد. ناحیه  $S_3$  و  $S_4$  دارای اسیدهای آمینه لیزین و آرژنین هستند که به تغییرات ولتاژ حساسند و زمانیکه ولتاژ غشا تغییر می‌کند ناحیه  $S_3$  و  $S_4$  حرکت کرده و هم‌آرایی کانال تغییر می‌کند که می‌تواند کانال کلسیم را باز و بسته کند. دی‌هیدرویدیدین‌ها به قطعه  $S_4$  زیر واحد  $\alpha_1$  متصل می‌شود. سایر مسدودهای کانال کلسیم به نواحی دیگر از کانال L متصل می‌شوند<sup>(۶)</sup>.

### ۱-۳-۵- کانال‌های نشتی

عملکرد این نوع کانال‌ها وابسته به ولتاژ نبوده و به تغییرات الکتریکی غشاء نیز وابسته نیستند. این

کانال‌ها بطور مداوم حتی در حال استراحت الکتریکی نیز فعال هستند و فقط تعداد کمی کلسیم عبور میدهند<sup>(۶)</sup>.

#### ۱-۴- محل اتصال دارو به کانال کلسیم

داروهای مسدودکننده کانال کلسیم شامل دی‌هیدروپیریدین‌ها مثل نیفیدپین، بنزوتیازپین‌ها مثل دیلتیازم و فنیل‌الکیل‌آمین‌ها مثل وراپامیل می‌باشند. این داروها بطور اختصاصی روی محل‌های اتصال کانال‌های نوع L قرار می‌گیرند و از طریق این کانال‌ها ورود کلسیم را به‌داخل سلول مهار می‌کنند. دی‌هیدروپیریدین‌ها ترکیبات محلول در چربی هستند و ظاهراً از طریق فاز چربی غشاء به کانال‌های اختصاصی کلسیم می‌رسند. این داروها تمایل بسیار زیادی برای زیر واحد  $\alpha_1$  کانال L داشته و مهارکننده قوی این نوع کانال‌ها هستند. دی‌هیدروپیریدین‌ها با غلظت کم روی حالت غیرفعال کانال موثرند و تمایل بسیار کمتری برای دیگر حالت‌های کانال دارند. بطوریکه اتصال به حالت غیرفعال کانال هزار برابر قویتر از اتصال به حالت استراحت کانال است<sup>(۸)</sup>. در حالت دیپلاریزاسیون جریان کلسیم ۷۰٪ غیرفعال است و در این حالت بلوک کانال کلسیم زیاد است<sup>(۹)</sup>. به عبارت دیگر در سلول دیپلاریزه، کانال نوع L غیرفعال است و وقتی دارو باغشاء دیپلاریزه در تماس باشد موثرتر است. تمایل دی‌هیدروپیریدین‌ها برای اتصال به کانال در حال استراحت در عضلات عروقی بیشتر از عضلات قلبی است و این مسئله تفاوت کانال‌های کلسیم عروقی، قلبی و عصبی را نشان می‌دهد. ضمناً اثر این داروها بر روی عضلات اسکلتی به مراتب ضعیف‌تر است.

بنزوتیازپین‌ها هم یک محل اتصال شخصی روی زیر واحد  $\alpha_1$  دارند و بازتعال به حالت غیرفعال کانال نیز در این حالت بیشتر است. محل اتصال فنیل‌الکیل‌آمین‌ها از محل اتصال دی‌هیدروپیریدین‌ها و بنزوتیازپین‌ها کاملاً متمایز است و همچنین تمایل به حالت غیرفعال کانال در فنیل‌الکیل‌آمین‌ها بیشتر است<sup>(۸)</sup>.

مسدودهای کانال کلسیم یک اثر مشترک دارند و آن طولانی‌تر کردن تبدیل حالت غیرفعال به حالت استراحت است و همین ویژگی نشان می‌دهد که چرا اثر این داروها وابسته به فرکانس است. وقتی

پالس‌های دپلاریزاسیون با فرکانس کم به دنبال هم هستند، اثر دارو از بین می‌رود چون زمان کافی برای تبدیل حالت غیرفعال به حالت استراحت بین دو پالس دپلاریزاسیون وجود دارد. در پالس‌های با فواصل بیشتر زمان حالت غیرفعال طولانی‌تر است و لذا اثر دارو بیشتر ظاهر می‌شود.

### ۱-۵- نقش یون کلسیم در ایجاد انقباض در عضله صاف

انقباض در عضلات صاف عروق حداقل با سه مکانیسم اتفاق می‌افتد. اولین مکانیسم زوج الکترومکانیکی است که در این حالت، بار داخل سلول منفی است و با ورود سدیم به داخل سلول از طریق کانالهای سریع، بار منفی داخلی کاهش یافته و دپلاریزاسیون اتفاق می‌افتد. در این حالت کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ باز شده و کلسیم خارجی سلولی براساس شیب الکتروشیمیایی خود به طرف داخل سلول حرکت کرده و روند انقباض را آغاز می‌کنند<sup>(۱)</sup>.

دومین مکانیسم، زوج فارماکونیکال است که شامل انقباض وابسته به محرک بوده که در این حالت دپلاریزاسیون غشاء نقشی در انقباض ندارد. اتصال واسطه‌های شیمیایی یا هورمون‌ها به گیرنده‌های خاص سبب آزاد شدن کلسیم داخلی از رتیکولوم سارکوپلاسمیک می‌شود. این عمل با واسطه عمل پیامبرهای ثانویه مانند  $IP_3$  صورت می‌گیرد. ورود کلسیم از کانالهای حساس به ولتاژ به واسطه دی‌اسیل گلیسرول صورت می‌گیرد. اینوزیتول تری فسفات ( $IP_3$ ) در اثر هیدرولیز فسفاتیدیل اینوزیتول در غشاء بعد از اتصال لیگاند به کانالهای وابسته به گیرنده تولید می‌شود<sup>(۱)</sup>.

به دنبال ورود کلسیم به داخل سلول، کمپلکس کلسیم - کالمودلین تشکیل شده و این کمپلکس آنزیم فسفریله کننده میوزین با زنجیره سبک را فعال کرده و موجب فسفریله شدن میوزن می‌شود. فسفریلاسیون باعث تغییر در هم‌آرایی میوزین شده و به این ترتیب یکسری پل‌های - بینابینی بین میوزین و اکتین تشکیل شده که موجب انقباض عضلانی می‌شود. قطع انقباض با نقش میوزین فسفاتاز انجام می‌شود که باعث و فسفریله شدن سر میوزین شده و انقباض قطع می‌گردد<sup>(۴)</sup>.

انقباض عروق دارای دو جزء می‌باشد:

۱- انقباض فاز یک یا کوتاه مدت: که به دلیل آزاد شدن کلسیم داخل سلولی است.

۲- انقباض تونیک یا طولانی مدت: که به دلیل ورود کلسیم خارج سلولی است.

انقباض تونیک نیاز به ورود سریع و دائم کلسیم دارد و بعد از انقباض باید سطح کلسیم داخل سلولی کاهش یابد. در سلولهای عضلانی صاف برای کاهش کلسیم داخل سلول دو سیستم عمل می‌کنند و هر دو آنها در هنگام افزایش کلسیم داخل سلول فعال می‌شوند که عبارتند از:

۱- انتقال کلسیم آزاد داخل سلول به فضای خارج از راه غشاء پلاسمایی

۲- انتقال دوباره کلسیم در داخل سلول به مخازن کلسیم مانند رتیکولوم سارکوپلاسمیک

## ۱-۶- کاربردهای بالینی مسددهای کانال کلسیم

### ۱-۶-۱- فشارخون

افزایش فشارخون شریانی از مهمترین مشکلات سلامتی در کشورهای پیشرفته است. این بیماری بدون علامت بوده و به سادگی قابل شناسایی و درمان است اما در صورت عدم درمان منجر به ایجاد عوارض خطرناک و کشنده‌ای چون عوارض کلیوی - مغزی - قلبی می‌گردد. فشارخون نتیجه مقاومت در عروق محیطی است. ثابت شده است که افزایش فشارخون تا حدود زیادی به سن، جنس، نژاد، سابقه فامیلی، سابقه ایسکمی قلبی - مغزی و وجود اختلالات قلبی - عروقی وابسته است، افزایش فشارخون ممکن است از نوع اولیه یا ایدیوپاتیک یا essential باشد که نحوه ایجاد آن ناشناخته است و بیش از ۹۵٪ از انواع فشارخون‌ها از این نوع است. سابقه فامیلی یکی از عوامل مهم و قابل توجه در این نوع افزایش فشارخون است. عوامل پاتوفیزیولوژیکی که در این نوع افزایش فشارخون دخالت دارند عبارتند از: افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک که می‌تواند تحت تأثیر استرس هم باشد، جذب زیاد سدیم، رژیم نامناسب پتاسیم و کلسیم، افزایش و یا ترشح زیاد از حد رنین، کمبود شل‌کننده‌های عروقی مانند پروستاگلاندین‌ها، نیتریک اکسید، اختلالات مادرزادی سفتی جدار عروق، دیابت ملیتوس، مقاومت به انسولین و چاقی<sup>(۱۰)</sup>.

درمان این نوع افزایش فشارخون مادام‌العمر است. البته علاوه بر درمان دارویی که در واقع نوعی کنترل بیماری است تغییر در نحوه زندگی هم بسیار مهم است. از این تغییرات می‌توان به انجام ورزش،