

اختلالات قلبی - عروقی ناشی از داروها

ترجمه: محمدرضا جعفرزاده

دانشجوی داروسازی شهید بهشتی

خلاصه

بروز واکنش‌های دارویی ناخواسته در سیستم قلبی - عروقی شایع هستند. حدود ۱۰٪ از تمامی گزارشات رسیده در مورد عوارض جانبی داروها در سال ۱۹۹۷ مربوط به اختلالات قلبی - عروقی بوده است که بعضی از آنها قابل پیش بینی هستند. به عنوان مثال واکنش‌های تیپ A، اثرات نامطلوب قلبی داروهای تقویت کننده قلب مثل دیگوکسین و ضد آریتمی‌ها ولی بیشتر این واکنشها بندرت قابل پیش بینی بوده و منحصر به داروهای قلبی - عروقی نیستند. به عنوان مثال عامل سیتوتوکسیک «دوکسوروبی، سین» می‌تواند نارسایی قلبی ایجاد کند و داروهای سرکوب کننده اشتها می‌توانند اختلالات درجه قلبی به وجود آورند. داروسازان باید از داروهایی که احتمالاً بیشترین اثرات نامطلوب بر روی سیستم قلبی - عروقی را دارند و نیز بیماری‌هایی که بیشترین خطر را در مواجهه با این مسئله دارند، آگاهی کافی داشته باشند. فاکتورهای مستعد کننده مسمومیت قلبی - عروقی عبارتند از بیماری قلبی، الکترولیت‌های غیر طبیعی تصحیح نشده و عملکرد ضعیف کلیه. زمینه سازی بالقوه توسط داروهای OTC نیز باید مدنظر قرار گیرد.

آریتمی‌ها

به یکی از سه عامل سرعت، نظم و ترتیب یا منشاء تولید ایмпالس برای هر ضربه قلب است. آریتمی‌های ناشی از دارو ممکن است عارضه جانبی یک داروی غیر قلبی، عوارض پیش آریتمی یک داروی ضد آریتمی یا ناشی از دوز بیش از اندازه دارو باشد. مرگ و میر مربوط به آن شناخته نشده است.

عوامل مستعدکننده عبارتند از: بهم خوردن ریتم اصلی (بویژه تاکی‌کاردی و فیبریلاسیون بطنی)، عملکرد ناقص بطن چپ، بیماری قلبی

اطلاعات در مورد آریتمی قلبی ناشی از داروها در حال افزایش است. متعاقب گزارشات راجع به آریتمی قلبی در سال ۱۹۹۷، ترفندین به دسته داروهای «تجویز فقط با نسخه» برگشت، اخیراً نیز «کمیته سلامت داروها» یا CSM در مورد خطر مشکلات ناشی از سی‌ساپرید و سرتیندول اخطار داده است.

هر ریتم غیر طبیعی قلبی به عنوان یک آریتمی قلبی تعریف می‌شود، عملکرد غیر طبیعی مربوط

مزمّن، بالا بودن سطح پلاسمایی داروهای ضد آریتمی و اختلال الکترولیتها خصوصاً هایپوکالمی و هایپومنیزیمی.

اثر بر روی فاصله QT

فاصله QT در الکتروکاردیوگرام (ECG) یک مقیاس غیر مستقیم از طول مدت پتانسیل عمل و ریپولاریزاسیون بطنی است. طولانی شدن ریپولاریزاسیون بطنی می‌تواند عامل آریتمی باشد که بارزترین آنها torsade de Pointes، (فرم بخصوصی از تاکی‌کاردی بطنی) است. این نام «پیچیده شدن» محور الکتریکی در الکتروکاردیوگرام را توصیف می‌کند.

معمولاً این حالت یک آریتمی است که خودبخود متوقف شده و باعث سرگیجه و سنکوپ می‌گردد، همچنین ممکن است منجر به فیبریلاسیون بطنی و مرگ ناگهانی شود. دلایل این امر عبارتند از برادی کاردی، اختلالات ارثی خاص، بهم خوردن تعادل بیوشیمیایی مثل هایپوکالمی و بیماری اکتسابی قلبی. بعضی از

داروها که می‌توانند فاصله QT را طولانی کنند در جدول ۱ نشان داده شده است.

ریپولاریزاسیون بطنی متعاقب خروج پتاسیم از خلال کانال‌های ویژه غشاء سلولی میوکارد اتفاق می‌افتد. تصور بر این است که داروها از طریق بلوک کانال‌های پتاسیمی و در نتیجه تأخیر در خروج پتاسیم یا به وسیله افزایش ورود سدیم یا کلسیم ریپولاریزاسیون را طولانی می‌کنند.

معمولاً طولانی شدن QT هنگامی که تغییرات سرعت قلبی (QTc) برای مقادیر بیشتر از ۴۴۰ هزارم ثانیه تنظیم می‌شود بدیهی به نظر می‌رسد، در حالی که آریتمی اغلب با مقادیر ۵۵۰ هزارم ثانیه یا بیشتر در ارتباط است.

بعضی از بیماران مبتلا به torsade de pointes ممکن است هیچ‌گونه علامتی بروز ندهند در حالی که سایرین سرگیجه، سبک شدن سر، سنکوپ، کلاپس، ضربان نامنظم و طپش سریع قلبی را تجربه می‌کنند.

جدول ۱ - بعضی داروها که ممکن است فاصله QT را طولانی کنند:

داروهای ضد آریتمی	آنتی‌هیستامین‌ها	داروهای ضد عفونی	داروهای اعصاب	سایرین
آمیودارون	ترفنادین	اریترومایسین	ضدافسردگیهای سه‌حلقه‌ای	سی‌ساپرید
سوتالول	آستمیزول	کلروکین	کلرپرومازین	تاکرولیموس
کینیدین		پنتامیدین	هالوپریدول	پروپاکول
دیزوپیرامید			سرتتیدول	تروپیلین
			لیتیم	
			تیوردیازین	
			پیموزاید	

به نظر می‌رسد که آمیو دارون با موارد کمتری از آریتمی همراه باشد (کمتر از ۳ درصد).

آنتی هیستامین‌ها

Torsade de Pointes اولین بار متعاقب دوز بیش از اندازه ترفنادین در سال ۱۹۸۹ و بعد از آن در پی توأم درمانی با کتوخر ازول گزارش شده ترفنادین تقریباً به‌طور کامل در کسب به متابولیت فعالش تبدیل می‌شود. در بیماران که عارضه کبدی شدید داشته یا داروهای مهارکننده این متابولیسم را مصرف می‌کنند، سطح پلاسما می‌داروی اصلی افزایش یافته به گونه‌ای که رپولاریزاسیون بطنی دچار اختلال می‌شود. سی‌رغم هشدارهای یاد شده در مورد شدت واکنش و ذکر موارد احتیاط در بروشور فرآورده، مشکلات ادامه پیدا کرد و دارو از سال ۱۹۹۷ در شمار داروهای «تجویز فقط با نسخه» درآمد.

آستمیزول نیز ایجاد آریتمی با مکانیسم مشابه را نشان داده است. عوامل مستعد کننده عبارتند از بیماری قلبی، نارسایی کبد، بهم خوردن تعادل الکترولیتها و دوز بیش از اندازه. جدول ۲ فهرست تعدادی از داروها را نشان می‌دهد که نباید به‌طور همزمان با این عوامل مصرف شوند.

مصرف داروهای که باعث طولانی شدن فاصله QT می‌شود و ECG ثبت شده آن را نشان می‌دهد، باید بلافاصله قطع گردد. آریتمی باید از طریق افزایش سرعت قلبی کنترل شود چه از طریق Pacing دهلیز چه با انفوزیون ایزوپرنالین. اختلالات الکترولیتی باید تصحیح شود و انفوزیون سولفات منیزیم (هر چند که سطح منیزیم پلاسما طبیعی باشد) ممکن است در خاتمه بخشیدن به آریتمی موثر باشد. داروهای ضد آریتمی ممکن است مسئله را پیچیده‌تر کنند لذا باید از آنها پرهیز شود.

عوامل ضد آریتمی

کلیه داروهای ضد آریتمی ممکن است عارضه «آریتمی از قبل وجود داشته» را تشدید کنند یا نوع جدیدی از آن را ایجاد کنند؛ تخمین زده می‌شود این داروها عامل ایجاد آریتمی در ۵ تا ۱۰ درصد از بیماران باشند.

خطر درمان با داروهای ضد آریتمی در بیماران با یک یا چند عامل مستعد کننده زیاد به نظر می‌رسد؛ با این حال تصمیم بالینی، سودمندی درمان را در برابر خطرات بالقوه محک می‌زند. بیماران باید با دقت انتخاب شده و تحت نظر قرار گیرند و دوز دارو نباید سریعاً زیاد شود.

جدول ۲ - تعدادی از داروهای که همراه ترفنادین و آستمیزول نباید مصرف شوند

ایندیناویر	فلوکسامین	فلوکونازول	اریترومایسین	کلاریترومایسین	سی‌ساپرید
ساکوئی‌ناویر	ریتوناویر	کینین	Nefazodone	کتوکونازول	ایتراکونازول

داروهای عصبی

فنوتیازین‌ها و ضد افسردگی‌ها به torsade de Pointes و مرگ ناگهانی قلبی ربط داده شده‌اند. گزارش شده است دوز ۱۰۰ mg از تیوریدازین باعث غیر طبیعی شدن فاصله QT می‌شود.

داروی ضد افسردگی سرتیندال (Sertindol) با طول شدن فاصله QT در ارتباط است. اخیراً فروش سرتیندال در انگلیس تا زمان اتمام رسیدگی به موارد مرگ‌های ناگهانی که ممکن است ناشی از مصرف این دارو باشد، متوقف شده است.

ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای سرعت هدایت قلبی را کاهش داده و ممکن است مرگ و میر قلبی در بیمارانی که مبتلا به نارسایی‌های قلبی هستند از جمله سالمندان را افزایش دهد. مصرف این داروها باید در افراد با بیماری قلبی اساسی اجتناب شود.

سی‌ساپرید

سی‌ساپرید توسط سیستم آنزیمی سیتوکروم P450 (Cyp 3A4) متابولیزه می‌شود. مهار این آنزیم با توأم درمانی باعث افزایش سطح خونی سی‌ساپرید شده، که این امر منجر به آریتمی بطنی بالقوه کشنده می‌گردد.

داروهای افزایش دهنده سطح خونی سی‌ساپرید عبارتند از: ماکرولیدها، ضد قارچهای آزولی و مهارکننده‌های پروتئاز. CSM توصیه کرده است سی‌ساپرید با فرآورده‌هایی که متابولیسمش را مهار می‌کنند مصرف نشود و باید در بیماران با سابقه مصرف داروهای طولی کننده فاصله موج QT یا شرایطی که با طولانی

شدن این فاصله در ارتباط است، با احتیاط استفاده شود. در مجموع، دوز روزانه سی‌ساپرید نباید از ۴۰ mg تجاوز کند.

بیماران باید متوجه باشند داروهای طولی کننده فاصله QT را بیشتر از دوز توصیه شده مصرف نکنند. ترفنادین اخیراً در گروه داروهای «تجویز فقط با نسخه» طبقه‌بندی شده، ولی ممکن است بعضی از بیماران این دارو را از قبل در منزل داشته باشند. به بیمارانی که سی‌ساپرید یا ترفنادین استفاده می‌کنند باید توصیه کرد از مصرف توأم آنها با آب گریپ فروت اجتناب کنند.

هر تغییر در علائم یاد شده که ممکن است بیانگر آریتمی ناشی از دارو باشد باید به پزشک گزارش شود.

فیبریلاسیون دهلیزی

فیبریلاسیون دهلیزی شایعترین و مهمترین آریتمی قلبی است. این نوع آریتمی با فعالیت الکتریکی نامنظم، مختل شده و غیر همزمان دهلیزها مشخص می‌شود و باعث ایجاد یک پاسخ بطنی نامنظم می‌گردد. علایم احتمالی عبارتند از خستگی، آنزین، تنگی نفس و طپش سریع قلب. این در حالیست که وضعیت ظاهری ممکن است فاقد هر گونه علامت باشد و فقط با کنترل نبض مشخص شود. دلایل این آریتمی عبارتند از تیروتوکسیکوز، ایسکمی قلبی، هیپرتانسیون، روماتیسم قلبی و دارودرمانی.

الکل شایعترین علت فیبریلاسیون دهلیزی برای دو سوم از بیماران زیر ۶۵ سال که جدیداً به این عارضه مبتلا شده‌اند، محسوب می‌شود. اختلالات الکترولیت با اثر مستقیم بر روی

ممکن است داروهای بلوک کننده هدایت گره دهلیزی - بطنی مثل دیگوکسین، وراپامیل یا یک بتا - بلوکر مصرف گردد.

برادیکاردی

برادی کاردی کاهش سرعت قلب تا مرز کمتر از ۶۰ ضربه در هر دقیقه است. برادی کاردی معمولاً فاقد علامت است مگر در مواقعی که سرعت قلب خیلی پایین باشد. سرگیجه، سنکوپ و خستگی ممکن است از ویژگی‌های آن باشد. برادی کاردی‌های ناشی از دارو در اکثر متون دارویی گزارش شده است. (جدول ۳)

مکانیسم‌ها شامل اثر بر روی تولید و هدایت ایмпالس قلبی است. در بعضی موارد مکانیسم اصلی شناخته نشده است. برادی کاردی سینوسی - که در آن سرعت دشارژ گره سینوسی کم می‌شود - به خاطر بلوک گیرنده‌های β قلب و در نتیجه بلوک تحریکات سمپاتیك توسط β بلوکرها حادث می‌شود. بلوک دهلیزی - بطنی زمانی اتفاق می‌افتد که عبور ایмпالس از گره AV به سوی بطن‌ها دچار تأخیر شود که وراپامیل، دیلتیازم، دیگوکسین و نیز β -بلوکرها، قادر به انجام این کار هستند. تداخل بین β -بلوکرها و وراپامیل / دیلتیازم به خوبی شناخته شده و می‌تواند به برادی کاردی شدید

میوکارد و افزایش کاتکول آمین‌های جریان خون ممکن است مسئول این عمل باشد. داروها بندرت باعث فیبریلاسیون دهلیزی می‌شوند. گزارشات بالینی تداخل ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای، ترازودون و فلوکستین را نشان می‌دهد. مهارکننده‌های باز جذب سروتونین داروهای نسبتاً بی‌خطری در برابر سیستم قلبی - عروقی هستند؛ با این حال، سروتونین در فرایند هدایت قلبی مداخله کرده و هنگام تجویز این دسته داروی ضد افسردگی برای افراد با سابقه بیماری قلبی رعایت احتیاط واجب است. فیبریلاسیون دهلیزی متعاقب تجویز مکرر مقادیر زیاد کورتیکواستروئید داخل وریدی جهت بعضی حالات مثل آرتزیت روماتوئید یا لوپوس اریتماتوز سیستمیک نیز گزارش شده است.

کنترل آریتمی بستگی به علت و نوع فیبریلاسیون دهلیزی داشته و ممکن است نیاز به بستری شدن در بیمارستان داشته باشد. چنانچه تصور شود دارو درمانی مسئول این امر است داروی مشکوک باید قطع شود.

در افراد الکلیک به تغییر سبک و روش زندگی نیاز خواهد بود. بازگشت ریتم سینوسی ممکن است نیازمند شوک الکتریکی قلب یا دارودرمانی باشد. اگر ریتم سینوسی نتوانست برقرار شود،

جدول ۳ - بعضی از داروها که ممکن است برادیکاردی ایجاد کنند

پاکلی تاکسل «paclitaxel» وراپامیل	دیگوکسین دیلتیازم آنتاگونیست‌های H_2	بتابلوکرها کاربامازپین کلونیدین
--------------------------------------	--	---------------------------------------

منجر شود. اگر این داروها توأمأ مصرف شوند، بیمار باید به دقت تحت نظر قرار گرفته شود.

تداخل بین قطره‌های چشمی β -بلوکر و وراپامیل نیز گزارش شده است. درمان به سرعت قلبی بستگی داشته و ممکن است به قطع اجباری داروی مصرفی ایجاد کننده نیاز باشد. چنانچه ضربان قلب از ۵۰ ضربه در دقیقه کمتر باشد و بیمار دچار هیپوتانسیون باشد، آتروپین داخل وریدی تزریق می‌شود. اگر این عمل موفقیت‌آمیز نبود، شاید به استفاده از ضربان ساز قلبی نیاز باشد.

پیشگیری از آریتمی ناشی از دارو به چندین عامل نیاز دارد

از مصرف توأم چند دارو باید خودداری شود و قبل از آغاز دارو درمانی به عوارض جانبی بالقوه توجه شود. داروهایی که عوارض جانبی آنها شناخته شده است در افراد با سابقه بیماری قلبی و نیز در افرادی که از داروهای ایجاد کننده اختلالات الکترولیتی استفاده می‌کنند، باید با احتیاط مصرف گردد.

درمان آریتمی ناشی از مصرف دارو شامل قطع عامل ایجاد کننده و تصحیح هر اختلال الکترولیتی است. مراقبت‌های بیمارستانی عموماً جهت کنترل ویژه ECG و دارودرمانی و در صورت لزوم استفاده از ضربان ساز لازم است.

نارسایی قلبی

نارسایی قلبی یک سندرم است و هنگامی که قلب از پمپ کردن مقدار خون کافی جهت رفع نیازهای متابولیک بدن عاجز می‌شود، بوقوع می‌پیوندد. مشخصات نارسایی حاد قلبی

عبارتست از: تنگی نفس، تاکیکاردی، هیپوتانسیون و کونفوزیون. علت اینها احتباس آب و نمک، افزایش فشار وریدی و عدم کفایت پرفوزیون بافتی است.

نارسایی مزمن قلبی با علایم تنگی نفس، خستگی، ادم مچ پا، سرگیجه، طپش قلب، خس خس سینه، ناراحتی سینه و سرفه مشخص می‌شود.

داروها می‌توانند نارسایی قلبی را القاء یا تشدید کنند. این امر با افزایش پیش بار «Preload»، افزایش پس بار «after load» (مقاومت)، یا ضعف عملکرد قلبی محقق می‌شود. داروهایی که بار بیش از اندازه در گردش خون را ایجاد می‌کنند باعث افزایش پیش بار خواهند شد؛ تزریق داخل وریدی مقادیر زیادی از مایعات، عمده‌ترین علت طبی افزایش پیش بار است.

داروهای مداخله کننده عبارتند از کاربنوکسولون، استروئیدهای مینرالو-کورتیکوئیدی مثل فلودروکورتیزون و داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs). از نظر کلینیکی در ۳ تا ۵ درصد از بیمارانی که با NSAIDs درمان می‌شوند می‌توان ادم قابل توجهی مشاهده کرد که این امر می‌تواند نارسایی قلبی را شدت بخشد. آگونست انتخابی گیرنده β_2 - (ریتودرین) که به‌عنوان عامل توکولیتیک در پیشگیری از زایمان زود هنگام بکار می‌رود ممکن است به علت افزایش بیش از اندازه مایع بدن، ادم ریوی ایجاد کند. گزارش شده است درمان طولانی با دوز بالای ریتودرین باعث نارسایی قلبی می‌شود.

داروهایی که اثر ایتوتروپیک منفی، کاردیوتوکسیک یا آریتموژن دارند، ممکن است

باعث ضعف عملکرد قلب شوند.

در طی سال‌های اخیر نقش β -بلوکرها در نارسایی قلبی به طور جالب توجهی تغییر کرده است.

پیش از این مصرف داروها به خاطر اثر اینوتروپیک منفی که باعث تضعیف قدرت انقباضی قلب و کاهش برون ده قلبی می‌شود، منع شده بود زیرا به نظر می‌رسید نارسایی قلبی موجود بدتر شود یا روند نارسایی قلبی در بیمارانی که به منظور حفظ برون ده قلبی، به امید تحریکات سمپاتیک قوی هستند، تسریع شود.

گزاموتل (Xamotrel) (آگونست نسبی β) پس از این که مرگ و میر بالایی در مبتلایان به نارسایی قلبی شدید نشان داد، کنار گذاشته شد. اطلاعات حاصله از تست‌های بالینی اخیر در مورد متوپرولول، بیزوپرولول و (Bisoprolol) و کارودیلول (Carvedilol) بهبود عملکرد بطن چپ را نشان داده است، که نقش بسزایی در بیماران به دقت انتخاب شده داشته باشند.

از دیگر داروهای گزارش شده که عامل یا تشدید کننده نارسایی قلبی هستند، می‌توان به آمیودارون و ریدی و سایر ضد آریتمی‌ها اشاره کرد. بعضی از داروهای بلوک کننده کانال‌های کلسیمی اثرات اینوتروپیک منفی دارند؛ وراپامیل قویترین تضعیف کننده قلبی است که بعد از آن

دیلتیازم و سپس نیفدیپین قرار دارد. در آنتاگونیست‌های جدید کلسیم، اثرات تضعیف عضله قلب کاهش یافته و ممکن است با رعایت احتیاط در بیماران با نارسایی قلبی مصرف شود البته چنانچه علائمی ظاهر شد درمان باید قطع گردد.

اگر حدس زده شد نارسایی قلبی ناشی از داروست، مصرف عامل ایجاد کننده نارسایی باید قطع شود. کنترل بیماری با تغییر عادات و رسوم جاری و درمان با دیورتیک‌ها و مهارکننده‌های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین صورت می‌گیرد.

داروهای OTC که در بیماران با نارسایی قلبی نباید مورد استفاده قرار گیرند عبارتند از: آنتاسیدها، فرآورده‌های جوشان که میزان سدیم بالایی دارند و NSAIDs. در جدول ۴ لیست چند دارو که ممکن است عامل یا تشدید کننده نارسایی قلبی باشند، نشان داده شده است.

هیپرتانسیون

داروهای سمپاتومیمتیک مثل آدرنالین، نورآدرنالین، دوبوتامین، دوپامین و فنیل‌افرین تماماً توانایی ایجاد هیپرتانسیون سیستمیک را دارند.

جدول ۴- بعضی داروها که ممکن است عامل یا تشدید نارسایی قلبی باشند

دیلتیازم نیفدیپین داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی وراپامیل	آنتاسیدها (با میزان سدیم بالا) داروهای سیتوتوکسیک آنتراسیکلین داروهای ضد آریتمی بتا- بلوکرها
---	---

جدول ۵- بعضی داروها که ممکن است هیپرتانسیون ایجاد کنند

نالوکسون NSAIDs استروژن سمپاتومیمتیک‌ها	کورتیکواستروئیدها اریتروپویتین اینترفرون آلفا مکلوبماید
--	--

داروهای سیتوتوکسیک آنتراسیکلینی شناخته شده است. این داروها به طور حاد آریتمی و به طور مزمن کاردیومیوپاتی وابسته به دوز ایجاد می‌کنند. شیوع اختلالات و مرگ و میر در ارتباط با نارسایی احتقانی قلبی ناشی از آنتراسیکلین‌ها به میزان زیاد گزارش شده است. بیشتر بیماران مبتلا (حدود ۶۰ درصد) بهبود یافتند، ولی ذخیره قلبی آنها محدود شد و ممکن است در طی سایر بیماری‌ها یا اعمال جراحی نیازمند مراقبت‌های پزشکی و جراحی ویژه باشند. سمیت قلبی دوکسوروبیسین و دونوروبیسین وابسته به دوز بوده و تا اندازه‌ایست که قابل پیش بینی نیست. دوز اضافی دوکسوروبیسین نباید از $450 - 550 \text{ mg/m}^2$ تجاوز کند هر چند که علیرغم مونیترینگ پیوسته عملکرد قلب مشکلات در دوزهای پایین‌تر گزارش شده است. عموماً مسمومیت شدید دوکسوروبیسین غیر قابل برگشت است.

فاکتورهای مستعد کننده مسمومیت دوکسوروبیسین عبارتند از: رادیوتراپی قفسه سینه، جنس مونث، کهولت یا کم‌سالی، بیماری‌های قلبی مزمن و هیپرتانسیون. داروهای سیتوتوکسیک که ممکن است موجب مسمومیت میوکارد شوند در جدول ۶

سیکلو سپورین احتمالاً به دلیل افزایش مقاومت عروقی و اختلال در دفع سدیم باعث افزایش فشارخون می‌شود. دوز و غلظت سرمی سیکلو سپورین با هیپرتانسیون ایجاد شده ارتباطی ندارد. به نظر می‌رسد مشکلات حاصله در افراد با پیوند قلب و ریه و نیز کودکان شدیدتر باشد. سایر داروها که عارضه هیپرتانسیون از خود نشان داده‌اند در جدول ۵ آورده شده‌اند داروهایی که هیپرتانسیون ایجاد می‌کنند، ممکن است نارسایی قلبی را تشدید کنند.

مسمومیت میوکارد

بعضی داروها ممکن است به طور مستقیم به قلب آسیب وارد آورده و باعث کاردیومیوپاتی، به هم خوردن عملکرد انقباضی یا اختلال در سیستم هدایت قلب شوند. میوسیتولیز، که در آن تعداد سلول‌های زنده میوکارد کاهش می‌یابد، می‌تواند عارض شود. تشخیص مسمومیت میوکارد مشکل بوده و امکان برقراری رابطه بین علت و معلول ساده نیست.

تشخیص ممکن است بر پایه یافته‌های هیستولوژیکی از تغییرات سلولی باشد؛ با این حال، دسته‌بندی صدمات به اولیه، ثانویه، برگشت‌پذیر یا غیر برگشت‌پذیر مشکل است. بیش از ۲۰ سال است که مسمومیت قلبی با

جدول ۶- بعضی داروهای سیتوتوکسیک که ممکن است مسمومیت میوکارد ایجاد کنند

فلوروآوراسیل	آمساکرین
آیداروبیسین	سیس پلاتین
میتوزانترون	سیکلوفسفامید
پاکلی تاکسل	دوکسوروبیسین
	اپی روبیسین

خلاصه شده‌اند.

مسمومیت قلبی وابسته به دوز در ابتدای درمان با اینترفرون α در ۱۵-۵ درصد از بیماران گزارش شده است. کاردیومیوپاتی شدید اما برگشتناپذیر در بیماران بدون سابقه امراض قلبی اتفاق افتاده است. اینترفرون در بیماران قلبی باید با نهایت احتیاط مصرف شود زیرا اختلال عملکرد قلب ممکن است بحرانی باشد.

ایسکمی میوکارد

ایسکمی هنگامی رخ می‌دهد که بین عرضه و تقاضای اکسیژن در سلول تعادل وجود نداشته باشد. در واقع یک اختلال متابولیک عارض می‌شود که در آن گلیکولیز بی هوازی، اسید لاکتیک تولید کرده و این اسید باعث کاهش PH بین سلولی و تضعیف قدرت انقباضی عضله قلب می‌شود. آنژین درد ناشی از ایسکمی میوکارد است؛ آنژین عموماً به عنوان تنگی و انسداد توصیف می‌شود و ممکن است درد آن به دستها، پشت، گردن یا فک رسوخ کند و اغلب با دردهای گوارشی اشتباه می‌شود.

مکانیسم ایسکمی میوکارد ناشی از دارو به عامل ایجاد کننده بستگی دارد. قطع

ناگهانی β - بلوکرها ممکن است منجر به آنژین ناپایدار، انفارکتوس میوکارد و مرگ ناگهانی شود. علت این امر افزایش سرعت قلب متعاقب قطع ناگهانی مصرف β - بلوکرهاست که خود باعث افزایش مصرف اکسیژن توسط میوکارد می‌شود. این اثر پس از مصرف کوتاه مدت β - بلوکرها و قطع آن بوفور دیده شده است.

کلیه بلوک کننده‌های کانال‌های کلسیمی باعث اتساع عروق می‌شوند. عملکرد کوتاه مدت نیفدیپین می‌تواند وازودیلاتاسیون ناگهانی ایجاد کند و تشدید آنژین با این مکانیسم به میزان زیاد گزارش شده است.

مکانیسم درگیر در این عمل تشدید تاکیکاردی رفلکسی توسط وازودیلاتاسیون است که منجر به افزایش مصرف اکسیژن توسط میوکارد می‌شود. در بعضی مطالعات اظهار نگرانی درباره بی خطر بودن عملکرد کوتاه مدت نیفدیپین به عنوان یک عامل افزایش دهنده میزان مرگ و میر گزارش شده است. بیماران اظهار کردند که نیفدیپین کوتاه اثر جهت درمان هیپرتانسیون، احتمالاً باید با یک فرآورده طولانی اثر (L.A) جایگزین شود. گزارشات جداگانه‌ای از آنژین انعکاسی به

دنبال قطع درمان یا فراموش شدن دوز دارو رسیده است.

در سال ۱۹۶۹ اولین ایسکمی میوکارد ناشی از آنتی متابولیت سیتوتوکسیک فلوروآوراسیل گزارش شد. نشانه‌ها از درد واضح سینه مربوط به آنژین متوسط تا انفارکتوس میوکارد متغیر بود. در ۸۰ درصد از نمونه‌ها، علائم با تغییرات ECG همراه بود. علائم در طی چند ساعت پس از تزریق تا هیجده ساعت پس از اتمام کار ظاهر شدند.

درد چند ساعت پس از قطع فلوروآوراسیل تحلیل رفت یا با مصرف ضد دردها یا نیترات تسکین یافت. مکانیسم عمل ناشناخته است. تخمین زده می‌شود ۱۰ درصد از بیمارانی که فلوروآوراسیل دریافت می‌کنند عوارض قلبی که به نظر در فرم انفوزیون وریدی شایعتر از فرم خوراکی است را تجربه کنند. عوامل مستعدکننده عبارتند از تاریخچه بیماری عروق کرونری قلب و رادیودرمانی. نیترات‌های پیشگیرنده یا بلوک کننده‌های کانال‌های کلسیمی موثر واقع شده‌اند. گزارش رسیده است تجویز تیروکسین و هیپرتیروئیدیسم درد آنژینی ایجاد می‌کند. تغییر ناگهانی تیروئید در بیماران گرفتار

هیپوتیروئیدیسم و قلبی - عروقی ممکن است آنژین صدری شدید، انفارکتوس میوکارد یا مرگ ناگهانی ایجاد کند.

دوز اولیه باید پایین باشد ($25 \mu\text{g}$ روزانه یا $50 \mu\text{g}$ روز در میان) و هر چهار هفته دوز افزایش یابد تا به دوز نگهدارنده برسد. هیچ گونه افزایش مرگ و میر در بیماران با جایگزینی تیروکسین مشاهده نشده است. جدول ۷ بعضی از داروها را نشان می‌دهد که قادر به ایجاد ایسکمی میوکارد هستند.

اختلالات ترومبوآمبولیک

اختلالات ترومبوآمبولیک از انسداد ناگهانی یک رگ توسط لخته خونی (ترومبوز) در جریان خون شریانی یا وریدی ناشی می‌شود. ترومبوآمبولیسم وریدی شایع‌تر بوده و مرگ و میری حدود ۲-۱ درصد ایجاد می‌کند.

ترومبوز وریدی عمقی (DVT) [Deep Vein thrombosis] عموماً در وریدهای اندام تحتانی و لگن مشاهده می‌شود. علائم بالینی عبارتند از درد عضله ساق پا یاران که با تورم، قرمزی و حرارت همراه است. کنترل عارضه با برقرار شدن مجدد جریان خون طبیعی

جدول ۷ - بعضی داروها که ممکن است ایسکمی میوکارد ایجاد کنند

وراپامیل وین کریستین	فلوروآوراسیل نیفدیپین (با اثر کوتاه مدت)	آگونیستهای β کافئین	آدنوزین آمفتامین‌ها
وین بلاستین	تئوفیلین تیروکسین	دیپیریدامول ارگوتامین	بتابلوکرها (قطع مصرف)

و داروی ضد انعقادی صورت می‌گیرد. اگر قسمتی از ترومبوز وریدی جدا شود، می‌تواند وارد جریان خون ریوی شده، آمبولی ریوی [Pulmonary embolism (PE)] ایجاد کند.

این عارضه می‌تواند نفس نفس‌زدن، درد سینه و کلاپس ریوی به همراه داشته باشد. در جریان خون شریانی، ترومبوز ممکن است منجر به انسداد شریان‌های محیطی شود، یا در اندام تحتانی یا در جریان خون مغزی که خود باعث پاره شدن مویرگ‌های مغز می‌شود.

مطالعات اپیدمیولوژیک اثبات کرده است که کنتراستپتوهای خوراکی ترکیبی خطر بیماری‌های قلبی - عروقی را افزایش می‌دهند.

کنتراستپتوهای خوراکی اثرات پیچیده‌ای بر روی فشارخون، عملکرد پلاکتها، انعقاد خون، متابولیسم کربوهیدراتها و لیپیدها دارند. از زمان معرفی آنها در انگلستان در دهه ۱۹۶۰، عرضه و مصرف آنها به‌طور قابل توجهی تغییر کرده است.

اولین فرآورده‌ها حداقل محتوی $50\mu\text{g}$ از استروژن و یک پروژستوژن بودند. فرآورده‌های حاوی بیش از $50\mu\text{g}$ استروژن، در سال ۱۹۸۶ به علت ایجاد اختلالات ترومبوآمبولیک در انگلستان جمع‌آوری شدند. خطرات دقیق قلبی - عروقی اندکی در مورد کنتراستپتوهای خوراکی در دسترس است زیرا مطالعات بالینی موثقی وجود ندارد و بررسی‌های اپیدمیولوژیک با تعصبات کورکورانه همراه است. تمامی بررسی‌های اپیدمیولوژیک افزایش خطر ابتلا به DVT و

یا PE را در زنانی که کنتراستپتوهای ترکیبی مصرف می‌کنند، نشان داده است. با همه این توصیفا خطر در حد متوسط باقی می‌ماند.

در چهار بررسی اخیر که توسط اروپائی‌ها انجام شده خطر ابتلا به DVT متعاقب مصرف کنتراستپتوهای خوراکی $2/7$ تا $4/5$ برابر شده است. خطر ابتلا در زنان با ریسک فاکتورهای دیگر از قبیل استعمال سیگار، چاقی، سابقه DVT خانوادگی و اختلالات ارثی لخته شدن بیشتر است. مرگ و میر ناشی از آمبولی ریوی در این مطالعات خیلی کم به چشم می‌خورد.

پروژستوژن‌های جدیدتر که گمان می‌شود خطرات قلبی - عروقی کمتری داشته باشند، معرفی شدند. با این حال، از اکتبر ۱۹۹۵ کمیته بررسی سلامت داروها (CSM) در رابطه با افزایش خطر بیماری ترومبوآمبولیک در مصرف‌کنندگان کنتراستپتوهای خوراکی حاوی دزوژسترون یا ژستودن (پروژستوژن‌های نسل سوم) اخطار داد.

بررسی‌های اپیدمیولوژیک مشخص کرد خطر ترومبوز وریدی ناشی از این پروژستوژن‌ها دو برابر کنتراستپتوهای نسل دوم است. خطرات غیر کشنده ترومبوآمبولیسم ریوی در زنانی که کنتراستپتوهای غیر ترکیبی مصرف می‌کنند در هر سال ۵ تا ۱۱ نفر در یکصد هزار نفر است، که این عدد در مورد فرآورده‌های حاوی دزوژسترون یا ژستودن به ۳۰ نفر در سال می‌رسد. توصیه شده است این ترکیبات در زنانی که خطر ترومبوآمبولیسم وریدی در آنها بالاست، تجویز نشود و مصرف این فرآورده‌ها

به زنانی که نسبت به سایر کنتراسپتیوهای ترکیبی حساسند و پذیرای خطرات هستند، محدود شود.

تحقیقات اخیر افزایش دو تا چهار برابر خطر ترومبوآمبولیسم وریدی را در مصرف کنندگان هورمون - جایگزین نشان داده است. خطر مطلق در مصرف کنندگان جایگزینی هورمون کم به نظر می‌رسد (تخمین زده می‌شود از ۱۶ تا ۲۴ مورد در هر یکصد هزار نفر در طول سال برای کلیه ترومبوآمبولی‌های وریدی تجاوز نکند).

بررسی‌ها نشان داد خطر ترومبوآمبولی وریدی پس از هورمون تراپی متوقف نمی‌شود. به نظر می‌رسد هیچ‌گونه تفاوت کلینیکی بارزی بین انواع مختلف فرآورده‌های هورمون تراپی وجود نداشته باشد. خطر ترومبوآمبولی وریدی در زنان با فاکتورهای مستعد کننده شامل: سابقه DVT یا PE (شخصی یا خانوادگی)، واریکوز شدید وریدی، چاقی، تروما، جراحی یا طویل شدن زمان بستری شدن افزایش می‌یابد. خطرات درمان در این زنان ممکن است بر فواید آن ارجحیت یابد. حملات ایسکمیک و هموراژیک به کنتراسپتیوهای خوراکی ربط داده شده است.

اطلاعات حاصله از مطالعات اولیه بر روی کنتراسپتیوهای ترکیبی قدیمی‌تر نشانگر این امر است که دوز استروژن آنها در مقایسه با فرآورده‌های فعلی بالاتر است.

حدس زده می‌شود خطر سکته مغزی در مصرف کنندگان کنتراسپتیوهای ترکیبی به بیش از دو برابر افزایش یابد، اگر چه بررسی‌های جدیدتر مغایر با این یافته هستند.

خطر ابتلا در زنان با ریسک فاکتورهای دیگر، بخصوص هیپرتانسیون، دیابت و سابقه حوادث ترومبوآمبولیک بیشتر است.

چندین گزارش از رویدادهای مغزی - عروقی در بیمارانی که بروموکریپتین جهت افزایش شیر پس از زایمان مصرف می‌کنند در دسترس است. شاید علت امر وازواسپاسم رگ‌های خونی مغز باشد و ممکن است هیپرتانسیونی که از قبل وجود داشته با مصرف سایر مشتقات ارگوت در ارتباط باشد. فشارخون باید در زنانی که پس از زایمان بروموکریپتین مصرف کنند به ویژه در افراد با فشارخون بالا، به دقت کنترل شود.

اختلالات دریچه‌ای

در سال ۱۹۸۸، murmur قلبی حاکمی از اختلال دریچه قلب در بیماری که مقادیر زیادی ارگوتامین، آنتاگونیست سروتونین مصرف کرده بود گزارش شد. گزارشات بیشتر وضعیت دو مریض را مشخص کرد که جهت درمان میگردن ارگوتامین تارترات مصرف کرده بودند و اختلال دریچه قلب در آنها عارض شده بود و نیازمند جراحی دریچه قلب بودند.

اخیراً اختلال دریچه‌های قلب شامل میترال، آئورت و تریکوسپید در ارتباط با مصرف داروهای سرکوب کننده اشتها گزارش شده است. پس زدن خون و کلفت شدن لبهای دریچه در بیماران امریکایی که ترکیب فن فلورامین - فنترمین برای آنها تجویز شده بود، مشاهده شد. دریچه میترال بزرگ، ضخیم، سفید و روشن شده بود و شباهت زیادی به علایم تجویز

طولانی مدت ارگوتامین داشت. مکانیسم دقیق این نوع آسیب قلبی مشخص نشده است، ولی فرض بر این است که سروتونین درگیر می‌شود. چندین بررسی رابطه بین داروهای کاهش دهنده اشتها و اختلال دریچه قلب را تایید کرده است. فن فلورامین و دکسفن فلورامین در انگلیس جمع‌آوری شدند.

مطالعه نمونه بالینی

یک پزشک عمومی تلفن می‌کند توصیه‌هایی درباره یکی از بیمارانش، خانم L که زنی ۵۶ ساله با عارضه کهپر مزمن است سؤال کند. برای کنترل علائم بیماری قبل از این یک درماتولوژیست داروی ترفنادین را به صورت دوره‌ای تجویز کرده است. اخیراً بیمار در مجله بهداشت این مسئله که آب گریپ فروت با ترفنادین تداخل داشته و باعث مشکلات قلبی می‌شود را خوانده است. تنها دارویی که او مصرف می‌کند، داروهای هورمونی جانشین است. به محض این‌که مقداری از وزن بدنش کاسته شد، خانم L شروع به نوشیدن مقدار زیادی آب میوه و خوردن گریپ فروت تازه و آب گریپ فروت کرد. الان او فکر می‌کند آسیبی به قلبش وارد آمده و یکی دو ماه قبل احساس طپش سریع قلب می‌کند. پزشک از اخطار کتاب فرمول‌های ملی انگلیس درباره مصرف ترفنادین و آب گریپ فروت آگاه است، ولی کاملاً از خطرات حاصله مطمئن نبوده و باید اطلاعات بیشتری کسب کند.

مکانیسم این تداخل بالقوه چیست؟

آب گریپ فروت به عنوان فرآورده‌ای که با

تعداد زیادی از داروها تداخل می‌کند، شناخته شده است. به نظر می‌رسد این اثر به‌طور کلی با مهار سیستم آنزیمی سیتوکروم P450 (CYP 3 A4) در دیواره روده کوچک توجیه شود.

این امر منجر به تقلیل متابولیسم عبور اول و ایجاد غلظت پلاسمايي بالای از دارو که سوپسترای این آنزیم است، می‌شود. اجزاء آب گریپ فروت که شایعترین عامل تداخلند، مشتقات پسورالین می‌باشد، ولی فلاونوئید نارینجین نیز ممکن است دخیل باشد. بررسی اثرات آب گریپ فروت بر روی فارماکوکینتیک ترفنادین افزایش غلظت پلاسمايي ترفنادین را نشان داده است. در مجموع، اطلاعاتی که از کنترل تغییرات فاصله QT به دست آمد خاطر نشان ساخت که جذب طولانی مدت ترفنادین همراه با آب گریپ فروت منجر به طولانی شدن فاصله QT می‌شود.

آیا خانم L هر چیزی که حاوی آب گریپ فروت است را نباید بخورد یا بیاشامد یا چند ساعت وقفه بین مصرف آب گریپ فروت و ترفنادین کافیهست؟

اطلاعات فارماکوتراپی ترفنادین خاطر نشان می‌کند که ترفنادین نباید با آب گریپ فروت مصرف شود.

بررسی‌ها نشان می‌دهند طول مدت جذب آب میوه در ارتباط با تجویز دارو مهم است، احتمال این‌که با مصرف همزمان هر دو، غلظت پلاسمايي ترفنادین افزایش یابد بیشتر است از این‌که چند ساعت بین مصرف دارو و نوشیدن آب میوه فاصله بیفتد. با این حال، هنوز مدت زمان مهار متابولیسم شناخته نشده، و معلوم نیست بیمار

ممکن است از ECG جهت کنترل فاصله QT استفاده کند.

چه داروهای دیگری با آب گریپ فروت تداخل می‌کند؟ آیا با تغییر آنتی هیستامین مزیتی حاصل می‌شود؟

آب گریپ فروت می‌تواند با سیکلوسپورین و بیشتر بلوک‌کننده‌های کانال‌های کلسیمی تداخل کرده، منجر به افزایش سطح پلاسمایی آنها شود. اگر چه متابولیسم آستمیزول که با آب گریپ فروت موثر واقع می‌شود، شناخته نشده است ولی از سایر آنتی هیستامین انتظار ایجاد مشکلات نمی‌رود. با توجه به نکات مذکور، احتمالاً نیازی به تغییر داروی خانم L نیست زیرا مشکل تداخل به آسانی حل می‌شود و عاقلانه نیست بدون مشورت با درماتولوژیست دارو عوض شود.

منبع:

1. Maclean F. Drug - induced cardiovascular disorders. Pharmaceut J. 1999; 23 Jan: 113 - 118.

چه مدت زمانی را باید بین مصرف ترفنادین و نوشیدن آب میوه فاصله بیاندازد. شاهدهی که بیانگر این مطلب باشد که خوردن میوه گریپ فروت (در مقایسه با نوشیدن آب میوه) باعث ایجاد تداخل می‌شود در دست نیست.

علیرغم این که نمونه‌های خیلی کمی تشریح شده است، ولی ساده‌ترین راه اینست که بیماران را از مصرف ترفنادین به همراه نوشیدن گریپ فروت بر حذر داریم.

آیا ممکن است طپش قلب بیمار نتیجه این تداخل باشد؟

طپش قلب یک نشانه محتمل از آریتمی‌های قلبی از جمله torsade de Pointes می‌باشد. با وجود این، مشخص شده است بیشتر افراد سالم که هیچ‌گونه دارویی مصرف نمی‌کنند مشکلاتی نظیر طپش قلب را تجربه کنند. در این مورد، احتمال این که خانم L در اثر تداخل بین ترفنادین و آب گریپ فروت آسیبی دیده باشد ضعیف است و احتمالاً نیازی به انجام بررسی‌های ویژه نیست مگر این که علامت خاصی داشته باشد. پزشک

