

اثرات دارو در ایجاد اختلالات خونی

ترجمه: نسرين نورانی

دانشجوی سال پنجم داروسازی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

خلاصه

این مقاله در رابطه با انواع اختلالات خونی و علایم اصلی ناشی از استعمال داروهایی که به صورت فراوان و معمول به مصرف می‌رسند، بحث می‌کند. اگر چه اختلالات ناشی از استعمال دارو نسبتاً نادر می‌باشند، اما همیشه بروز آنها با تلفات جانی همراه بوده است. در کنار سایر عوارض جانبی داروها، تشخیص دقیق عوارض خونی امکان‌پذیر نیست که دلیل عمده آن دشواری ارزیابی خطر هر دارو و نیز اثبات عامل ایجاد کننده آن خطرات است. کثرت وقوع عارضه خونی توسط بعضی از داروها مثل Remoxipride منجر به خروج آن دارو از چرخه بازار می‌شود.

کارت‌های زرد (گزارش عوارض جانبی داروها) ارسالی برای کمیته ناظر بر سلامت دارو، (Committee on safety Medicine: cs)، در مورد عوارض (ناهنجاری‌های) خونی داروها در برگیرنده ۴/۲ درصد از کل موارد گزارش شده در سال ۱۹۹۷ می‌باشد. هر گونه واکنش‌های مشکوک و خطرناک از جمله بیماری‌های خونی باید به CSM گزارش شود. هم‌چون دیگر موارد ADRs (عوارض جانبی داروها)، عوارض خونی به ۲ نوع A و B تقسیم می‌شود. نوع اول (A)، واکنش‌هایی است که از طریق خواص فارماکولوژیک دارو، قابل پیش‌بینی می‌باشند.

تضعیف مغز استخوان که به وسیله عوامل سایتوتوکسیک و دیگر تضعیف‌های ایمنی صورت می‌گیرد، معمول‌ترین مورد از عوارض نوع A می‌باشد. اگر چه این نوع عوارض به اندازه کافی خطرناک و مهلک می‌باشند، ولی پایش وضع خونی بیمار و پی‌گیری صحیح و آگاهی کامل از آنها، تأثیر این نوع واکنش‌ها را کاهش می‌دهد. در این مقاله بیشترین تأکید بر روی بحث درباره آثار ناخواسته زبان بخش و عوارض جانبی داروها بر خون با تأکید روی نوع دوم (B) واکنش‌ها می‌باشد که این نوع واکنش‌ها غیر قابل پیش‌بینی هستند.

تحت درمان با داروهای خطرناک تجویز شده، نقش مهمی را دارا هستند تا این‌گونه بیماران سریعاً تحت مراقبت‌های بالینی قرار گیرند. این‌گونه بیماران اغلب دارای نشانه‌هایی مثل گلو درد، زخم‌های دهانی، خونریزی، کبودی، تب، بی‌حالی، کسالت، علایم پوستی و برخی عوارض غیر اختصاصی دیگر می‌باشند.

داروسازان لازم است از علایم اصلی عوارض جانبی داروهایی که بیشترین کاربرد را دارند و بر خون اثر سوء می‌گذارند و داروهایی که در حین مصرفشان نیاز به بررسی و شمارش سلول‌های خونی دارند، آگاهی کامل داشته باشند. داروسازان در راهنمایی و توصیه به بیماران

جدول ۱ - برخی از داروهایی که نیاز به بررسی و شمارش گلبول‌های خونی دارند.

<p>میان سرین (Mianserin) نالدیکسیک اسید (بیشتر از ۲ هفته) پنی سیلامین فنیل بوتازون (بیشتر از ۷ روز) فنی توئین پری‌متامین (در مدت طولانی) ریفامپین (در مدت طولانی و در بیمارانی که ناراحتی کبدی دارند). سولفاسالازین تاکرولیموس (Tacrolimus) تریپتوفان زیدوودین (Zidovudin)</p>	<p>آمفوتریسین آپومرفین (وقتی با لودوپا تجویز می‌شود) کلرامفنیکل کلوزاپین کوآتریموکسازول (در طولانی مدت) سپیرترون استات طلا هیارین (بیشتر از ۵ روز) ایندومتاسین (در مدت طولانی) اینترفرون α اینترفرون β مفنامیک اسید (در مدت طولانی)</p>
--	---

تشخیص اولیه این نشانه‌ها از عارضه جانبی مهلک و خطرناک ناشی از دارو بسیار دشوار است. برای برخی از داروها، خطر واکنش‌های هماتولوژیک آن قدر زیاد است که پایش مرتب عناصر خونی را الزام آور نماید (جدول شماره ۱).

این لیست، لیست کاملی نیست و شامل سایتوتوکسیک‌ها و دیگر داروهای تضعیف مغز استخوان نمی‌باشد. داروهای دیگری با خطرات ایجاد اختلالات خونی وجود دارند مانند کاربیمازول که بررسی منظم فرمول خون بیمار پس از مصرف آن، ضروری نیست.

قبل از ورود به بحث اصلی که همان اختلالات خونی می‌باشد، ضروری است که ابتدا به طور اختصار مراحل خون‌سازی مرور شود. در انسان مراحل معمولی و عادی خون‌سازی، تنها در مغز استخوان اتفاق می‌افتد. نوعی از سلول‌های تمایز نیافته دودمان‌زا

(Pluipotent) (stem cell) تبدیل به یک سری سلول‌های Progenitor می‌شوند که این سلول‌ها مسئول ساخت ۳ دسته سلول در مغز استخوان هستند.

۱ - erythroid (گلبول‌های قرمز)
۲ - گرانولوسیت و مونوسیت (گلبول‌های سفید)
۳ - مگاکاریوسیت (پلاکت‌ها)

مقادیر نرمال اجزای سازنده خون در پانل شماره ۱ آمده است.

کاهش گلبول‌های خونی محیطی که پایین‌تر از میزان عادی باشد را سایتوپنی «Cytopenia» گویند. این کاهش یا به دلیل کاهش تولید سلول‌هاست و یا به دلیل کاهش طول عمر سلول‌های موجود در جریان خون می‌باشد. داروها می‌توانند در مراحل مختلف خون‌سازی باعث اختلالات خونی شوند: از مرحله stem cell تا مرحله ساخت سلول‌های مانع و رشد یافته.

این لیست، لیست کاملی نیست و شامل سایتوتوکسیک‌ها و دیگر داروهای تضعیف مغز استخوان نمی‌باشد. داروهای دیگری با خطرات ایجاد اختلالات خونی وجود دارند مانند کاربیمازول که بررسی منظم فرمول خون بیمار پس از مصرف آن، ضروری نیست.

قبل از ورود به بحث اصلی که همان اختلالات خونی می‌باشد، ضروری است که ابتدا به طور اختصار مراحل خون‌سازی مرور شود. در انسان مراحل معمولی و عادی خون‌سازی، تنها در مغز استخوان اتفاق می‌افتد. نوعی از سلول‌های تمایز نیافته دودمان‌زا

پانل ۱ - مقادیر نرمال اجزای خون

جزء	مردها و زن‌ها	جزء	مردها و زن‌ها
هموگلوبین	(مردها) ۱۳/۵-۱۷/۵ g/dl (زن‌ها) ۱۱/۵-۱۵/۵ g/dl	لنفوسیت‌ها	$1/5 - 3/5 \times 10^9/L$
گلبول‌های قرمز	(مردها) $4/5 - 6/5 \times 10^{12}/L$ (زن‌ها) $3/9 - 5/6 \times 10^{12}/L$	مونوسیت‌ها	$0/2 - 0/8 \times 10^9/L$
گلبول‌های سفید تام	$4 - 11 \times 10^9/L$	ائوزینوفیل‌ها	$0/04 - 0/44 \times 10^9/L$
نوتروفیل‌ها	$2/5 - 7/5 \times 10^9/L$	بازوفیل‌ها	$0/01 - 0/1 \times 10^9/L$
		پلاکت‌ها	$150 - 400 \times 10^9/L$

ماهیت بسیاری از واکنش‌های نوع دوم سمی و یا ناشی از واکنش‌های ایمنی است.

کم خونی آپلاستیک (Aplastic Anaemia)

این نوع کم خونی همراه با کاهش رشد و تولید گلبول قرمز (آنمی)، گلبول‌های سفید (لوکوپنی) و پلاکت‌ها (ترومبوسایتوپنی) است که این امر به دلیل عدم تولید و هیپوپلازی مغز استخوان می‌باشد.

شیوع این اختلال در ساکنان اروپا و آمریکا بین ۲ تا ۵ نفر در هر یک میلیون نفر در سال تخمین زده می‌شود.

کم خونی آپلاستیک می‌تواند ارثی باشد، اما در بیشتر موارد بر اثر استعمال دارو، عفونت‌های ویروسی، تابش پرتوهای مختلف و مواد شیمیایی به وجود می‌آید. این اختلال نسبت به آگرانولوسیتوز و ترومبوسایتوپنی نادرتر ولی حتی با قطع مصرف دارو، اغلب به درمان

تعداد انواع سلول‌های تحت تأثیر قرار گرفته، بستگی به این دارد که در کدام قسمت از فرآیند، این تأثیر صورت می‌گیرد. آسیب به stem cell بیشتر رده‌های سلولی تأثیر می‌گذارد، در حالی که آسیب به سلول‌های بالغ محدود به آسیب دیدن همان نوع سلول خاص می‌شود. اگر سلول‌های Progenitor آسیب ببینند، دو هفته طول می‌کشد تا این سلول‌ها ترمیم شوند، در حالی که اگر به سلول‌های پیش ساز «Precursors» آسیبی وارد شود، ظرف مدت کوتاهی مثلاً چند روز ترمیم شده و بهبودی حاصل می‌شود.

بسته به نوع سلول (که تحت تأثیر قرار می‌گیرد) و شدت واکنش‌ها، عوارض جانبی خونی ناشی از داروها، با یک و یا چندین نشانه مختلف بروز می‌کند از آن جمله: کم خونی، خونریزی، کبودی یا کوفتگی، عفونت که معمولاً همراه با تب، گلودرد و زخم‌های دهانی است.

مقاوم‌تر بوده و خطرناک‌تر است.

واکنش‌ها رخ بدهند.

از جمله نشانه‌های آن می‌توان از کم‌خونی و عفونت و خونریزی یاد کرد. کم‌خونی آپلاستیک که بر اثر استعمال دارو به وجود می‌آید، می‌تواند حاد باشد و یا حتی به صورت مزمن در بیاید. موارد حاد این نوع بیماری معمولاً با خونریزی شدید و گاهی اوقات با عفونت همراه می‌باشد. در زمانی که این بیماری خفیف باشد، خستگی، ضعف و رنگ‌پریدگی از جمله نشانه‌های برجسته و بارز آن می‌باشند.

کلرامفنیکل، یکی از اولین عوامل به وجود آورنده آنمی آپلاستیک می‌باشد. دوزهای بزرگ کلرامفنیکل باعث تضعیف خفیف و برگشت‌پذیر مغز استخوان در همه بیماران می‌شود. این عارضه که اساساً در گلبول قرمز ظاهر می‌شود، احتمالاً به دلیل آسیب دیدن میتوکندری می‌باشد و از نوع واکنش‌های قابل پیش‌بینی (نوع A) می‌باشد. نوع B از این نوع کم‌خونی آپلاستیک، نادر، غیر قابل پیش‌بینی، مهلک و اغلب غیر قابل برگشت می‌باشد.

تعدادی از داروها به نحوی غیر قابل پیش‌بینی، باعث به وجود آمدن کم‌خونی آپلاستیک می‌شوند (واکنش‌های نوع B)، جدول ۲. با این وجود یافتن علت بسیار مشکل است. به خصوص به این دلیل که بین پیشرفت عارضه خونی و قرار گرفتن در معرض داروها تأخیر وجود دارد. این واکنش‌ها می‌توانند مدتها بعد از این که داروهای دخیل در این امر مصرف می‌شوند، اتفاق بیفتند. حتی این احتمال وجود دارد که بعد از ۲ یا ۳ بار مواجهه با همان دارو، این

بررسی‌های مختلف نشان می‌دهد که روزها، ماهها و یا حتی سال‌ها بعد از اولین مواجهه با کلرامفنیکل، آنمی ایجاد می‌شود و در بعضی از موارد نهایتاً به لوسمی منتهی می‌شود. وقوع این عارضه از ۱ در ۲۵۰۰۰ تا ۱ در هر ۶۰۰۰۰ گزارش شده است. میزان مرگ و میر ناشی از این بیماری ۷۰ درصد می‌باشد و تنها ده درصد بیماران توانسته‌اند بهبودی کامل پیدا نمایند. هم‌چنین شواهد نشان می‌دهد که استعداد

جدول ۲- برخی از داروهایی که به طور جدی ایجاد آنمی آپلاستیک می‌نمایند.

مثال	گروه
کلرپرومازین	آنتی‌سایکوتیک‌ها (ضدجنون‌ها)
کاربامازپین - فنی‌توین	ضد صرع‌ها
کلرامفنیکل - کوتریموکسازول - سولفانامیدها	ضد باکتری‌ها
پریمتامین	ضد مالاریاها
کلرپروپامید - تولبوتامید	ضد دیابت‌ها
کاربامازول - پروپیل تیوراسیل	داروهای ضد تیروئید
دیکلوفناک - طلا - ایندومتاسین - پنی‌سیلامین - فنیل بوتازون - پیروکسیکام - سولنیداک	داروهای ضد التهاب
سولفاسالازین	

خانوادگی و مسئله ژنتیکی در این امر نقش مهمی دارند. به نظر می‌رسد که گروه نیترو در حلقه نیتروبنزن در ملکول کلرامفنیکل، احیا شده و در افراد مستعد، همین واسطه‌های سمی باعث آسیب رسیدن به سلول‌های دودمان‌زا (stem cell) می‌شوند. در انگلستان تنها هنگامی که عفونت‌ها زندگی افراد را تهدید کند، از کلرامفنیکل سیستمیک استفاده می‌شود. پایش منظم عناصر خون، حین و بعد از درمان با کلرامفنیکل سیستمیک ضروری می‌باشد.

ارتباط بین کلرامفنیکل چشمی و کم خونی آپلاستیک، هنوز به طور یقین مورد پذیرش واقع نشده و درباره آن بحث‌های مختلف صورت می‌گیرد. در سه گزارش که اخیراً منتشر شده، این نظریه که نباید از قطره‌های چشمی کلرامفنیکل به دلیل احتمال ایجاد کم خونی آپلاستیک استفاده شود، اثبات نشده است. دارونامه ملی بریتانیا (British National Formulary)، اظهار می‌دارد که: کلرامفنیکل دارویی انتخابی برای عفونت‌های سطحی چشمی است.

به دلیل ارتباط استفاده از فنیل‌بوتازون با عوارضی مثل آنمی آپلاستیک و آگرانولوسیتوز، استفاده از این دارو تنها محدود به درمان بیماران بستری گرفتار به محدود به درمان بیماران بستری گرفتار به ankylosing Spondylitis شده است که نسبت به دیگر درمان‌ها پاسخ نداده‌اند. از آنجایی که استفاده از کلرامفنیکل سیستمیک کاهش یافته است، به نظر می‌رسد که داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، عمده‌ترین دلیل بروز کم خونی آپلاستیک ناشی از استعمال دارو باشند. بسیاری از داروهای خط دوم درمان آرتрит

روماتوئید «ضد روماتیسمی» این قابلیت را دارا هستند که عوارض خونی از جمله کم خونی آپلاستیک را ایجاد نمایند. بیمارانی که از داروهای هم چون طلا، پنی‌سیلامین، سولفاسالازین یا مضعف‌های ایمنی استفاده می‌کنند، بایستی مرتباً تحت نظر باشند.

در این بیماران معمولاً اول پلاکت‌ها و نوتروفیل‌ها پایین می‌آیند، بنابراین پایش منظم فرمول خون ممکن است باعث توقف عارضه آنمی آپلاستیک شود. تشخیص کم خونی آپلاستیک با آزمایشات مغز استخوان و خون محیطی صورت می‌گیرد. نگهداری از بیماران شامل دو اصل است:

۱- حمایت و محافظت از بیماران برای بیشتر کردن شانس بهبودی خودبه‌خودی و بازگشت به حالت سلامت.

۲- تسریع فرآیند بازیابی (رکاواری) مغز استخوان. از طرفی هر نوع درمان با داروهای که احتمالاً موجب بروز این عارضه هستند باید متوقف شود. مراقبت‌های حفاظتی شامل تزریق خون و پلاکت تغلیظ شده و درمان یا پیشگیری با آنتی بیوتیک می‌باشد.

ناندرولون، استروئیدی آنابولیک است که برای درمان کم خونی آپلاستیک به کار می‌رود. اما در استفاده از آن هنوز اختلاف نظر وجود دارد، زیرا به کارآیی آن هنوز اطمینانی وجود ندارد.

زمانی که بخشی از عملکرد مغز استخوان وجود داشته باشد، استروئیدهای آنابولیک ممکن است باعث افزایش سلول‌های خونی شوند، اما هیچ مدرکی دال بر نجات یافتن بیمار وجود ندارد. در نیمی از موارد مشاهده شده،

تضعیف سیستم ایمنی همراه با تجویز گلبولین آنتی لنفوسیت، توانسته پاسخی را ایجاد نماید اما در این موارد، باز یابی و بازگشت به حالت سلامتی (رکاواری) بسیار آهسته و اکثراً ناقص بوده است. سیکلوسپورین در بعضی از مبتلایان باعث آنمی آپلاستیک شده است. هم چنین در این گزارش آمده است که ۵۰٪ از بیماران نسبت به گلبولین آنتی لنفوسیت مقاوم بوده اند.

استفاده از کورتیکواستروئید با دوز بالا، باعث ایجاد پاسخ می شود، ولی درمان های دیگر ارجحیت دارند. تجویز فاکتورهای رشد انسانی نوترکیبی (recombinant) (فاکتور محرک کولونی گرانولوسیت) [G - csf] یا فاکتور محرک کولونی ماکروفاژ گرانولوسیت [GM - csf] فقط تمایل به افزایش تعداد نوتروفیل ها را دارند. این ترکیبات وقتی که به تنهایی استفاده شوند، معمولاً یک پاسخ پیوسته را به وجود نمی آورند. استفاده از آنها بعد از پیوند مغز استخوان، می تواند باعث کاهش دوره نوتروپنی (neutropenic) شود. نتایج اولیه درمان کم خونی آپلاستیک با G - csf و اریتروپوئتین، افزایش تعداد گلبول های قرمز و نوتروفیل در بعضی بیماران را نشان می دهد. پیوند مغز استخوان (Allogenic) ممکن است شانسی برای برخی بیماران مخصوصاً افراد جوان به وجود بیاورد. هم چنین گزارش شده که پیوند سلول های دودمان زای محیطی نیز موفقیت آمیز است.

آگرانولوسیتوز (Agranulocytosis)

داروها می توانند باعث کاهش تعداد گلبول سفید تام شوند (لوکوپنی). اما کاهش انتخابی در

گرانولوسیت ها که شامل نوتروفیل ها، ائوزینوفیل ها و بازوفیل ها می باشد، معمول تر است. تعریف آگرانولوسیتوز عبارت است از یک کاهش شدید در تعداد گرانولوسیت های در حال گردش در جریان خون که باعث می شود تعداد نوتروفیل ها کمتر از $10^9/L \times 0.5$ شود. بیماری که به این شدت مبتلا به نوتروپنی می باشند، بسیار مستعد ابتلا به عفونت های جدی و گاهی کشنده هستند. کاهش نسبتاً کم تعداد نوتروفیل ها منجر به نوتروپنی و یا گرانولوسیتوپنی می شود. آگرانولوسیتوز معمولاً بر اثر استعمال دارو به وجود می آید، اما گاهی اوقات ممکن است یک سری شرایط کلینیکی از جمله عفونت های ویروسی، لنفوم یا لوسمی باعث به وجود آمدن این عارضه شوند.

اتیولوژی

به نظر می رسد که علت این اختلال خونی یا به دلیل فرآیند اتوایمیون (خودایمنی) و یا به علت هدایت سم به سلول های مغز استخوان باشد. شاید تخریب واسطه های ایمنی نوتروفیل ها و سرکوب کردن تشکیل گرانولوسیت ها مهم ترین مکانیزم باشد و این امر ممکن است منجر به نوتروپنی شدید ناگهانی شود، در حالی که تنها چند ماه از شروع معالجه گذشته است.

به نظر می رسد که مکانیزم ایجاد گرانولوسیتوز به وسیله سولفونامیدها، عوامل ضد تیروئید، کینیدین و فنی توئین به وجود می آید. باز یابی و بازگشت به سلامت کامل (رکاواری) ۲ الی ۳ هفته بعد از مصرف دارو حاصل می شود، اما پس از آن بیماران به قدری حساس می شوند که در مواجهه با داروهای

بعدی، بیماری سریعاً عود می‌کند.

آگرانولوسیتوز ناشی از مواد سمی نیز گزارش شده است. نشان داده شده که کلرپرومازین به صورت وابسته به دوز، مانع تشکیل گرانولوسیت‌ها می‌شود. تنها یک دهم درصد از بیمارانی که از دوز استاندارد کلرپرومازین استفاده می‌کنند، دچار آگرانولوسیتوز شدید و نشانه‌دار (symptomatic) و بالقوه کشنده می‌شوند که این اثر در آغاز با تأخیر بروز می‌کند. داروهایی که به طور جدی ایجاد آگرانولوسیتوز می‌کنند در جدول شماره ۳ آورده شده‌اند که بعضی از این داروها به طور چشم‌گیری در ایجاد آگرانولوسیتوز و آنمی آپلاستیک مشترک می‌باشند.

بیمارانی که بر اثر استعمال دارو دچار آگرانولوسیتوز می‌شوند، معمولاً به صورت

ناگهانی با علایمی هم چون تب، گاهی خشکی پوست، گلودرد، زخم‌های دهانی، سردرد و کسالت حالشان بد می‌شود. در بیشتر بیماران سپتی سمی (عفونت خون) زیاد می‌شود و گاهی اوقات دچار پنومونی، عفونت‌های پوستی یا کاندیدیای حلقی-دهانی می‌شوند. شدت احتمالی و بالقوه آگرانولوسیتوز با تجزیه و تحلیل کارت‌های زرد (گزارش عوارض جانبی داروها) ارسالی برای CSM، در طول سال‌های ۱۹۹۳-۱۹۶۳ گزارش شده است. ۹۱۱ مورد بیمار آگرانولوسیتوز وجود داشته است که ۳۰ درصد آنها سرانجامی ناخوشایند و منتهی به مرگ داشته‌اند و از ۱۴۹۹ مورد نوتروپنی، ۳/۵ درصد از بین رفته‌اند.

علت نسبی از موارد گزارش شده آگرانولوسیتوز و یک سوم نوتروپنی، ۶ گروه

جدول ۳- بعضی از داروهایی که به طور جدی آگرانولوسیتوز ایجاد می‌کنند.

مثال	گروه
کاپتوپریل- پروکابین آمید کلرپرومازین- تیوریدازین- کلوزاپین ایمی پرامین- کلومپیرامین - دزی پیرامین- میان سرین کاربامازپین پنی سیلین‌ها- سفالوسپورین‌ها - کوآتریموکسازول- کلرامفنیکل- سولفونامیدها پیریمتامین کاربامازول- پروپیل تیوراسیل طلا- پنی سیلامین- سولفاسالازین- NSAIDها فنیل بوتازون	داروهای قلبی- عروقی آنتی سایکوتیک‌ها (ضد جنون‌ها) ضد افسردگی‌ها ضد صرع‌ها ضد باکتری‌ها ضد مالاریاها داروسای ضد تیرویدی داروهای ضد التهاب

استفاده شود. هم چنین شواهدی نیز نشان می‌دهد که استفاده از درمان‌های پیش‌گیرانه مفید باشد. مرگ زمانی اتفاق می‌افتد که آگرانولوسیتوز، شدید و یا طولانی باشد و در چنین مواردی فاکتورهای نوترکیب رشد انسانی برای تسریع بازیابی سلامت نوتروفیل استفاده می‌گردد. در چنین مواقعی کارآیی این عوامل (GM - csf یا G - Csf) در آزمایشات بالینی هنوز مشخص نشده است اما در موارد متعددی گزارش شده که درمان با آنها باعث بهتر شدن زمان بازیابی سلامت (رکاواری) شده است، البته اجازه رسمی برای استفاده از فاکتورهای رشد انسانی نوترکیب برای این مورد هنوز صادر نشده است.

بیمارانی که برای آنها داروهای تجویز می‌شود که به طور چشم‌گیر عامل ایجاد آگرانولوسیتوز هستند، در صورت مشاهده هر گونه آثاری از بیماری هم چون تب، گلودرد، سردرد و خستگی مضاعف باید فوراً به پزشک مراجعه نمایند.

این بیماران باید بدانند که آزمایش خون ضروری است و اگر میزان گلبول‌های قرمز خون پایین‌تر از حد طبیعی باشد، باید استفاده از داروها را قطع کنند و اگر قادر به ملاقات با پزشک عمومی خود نیستند، بایستی فوراً به نزدیکترین مرکز بیمارستانی محل خود و یا بخش اورژانس مراجعه نمایند.

ترومبوسایتوپنی (Thrombocytopenia)

این عارضه عبارت است از کاهش تعداد پلاکت‌ها تا حدی که کمتر از $100 \times 10^9 / L$ شود. مهم‌ترین ویژگی آن خونریزی می‌باشد که بیشتر

دارویی است که عبارتند از: داروهای ضد تیرویدی - آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام - NSAIDها - فنوتیازین‌ها - سولفونامیدها و داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای. داروهای که بیشتر به صورت منفرد (Individual) مورد استفاده قرار می‌گیرند عبارتند از: کاربیمازول - کوتریموکسازول - کلرپرومازین - کلوزاپین - میان سرین - فنیل بوتازون - سولفاسالازین و تیوریدازین. ۲-۳ درصد از موارد بروز نوتروپنی بر اثر کلوزاپین صورت می‌گیرد. بنابراین استفاده از آن محدود به بیمارانی است که تحت برنامه پایش وضع خونی باشند. بنابراین اگر تعداد گلبول‌های سفید آنها به کمتر از $3 \times 10^9 / L$ برسد و یا اگر تعداد نوتروفیل‌ها کمتر از $0.5 \times 10^9 / L$ باشد، مصرف داروها نباید ادامه پیدا کند. هر بیماری که به آگرانولوسیتوز ناشی از استعمال دارو دچار می‌شود، باید برای پایش وضع خونی و بررسی و شمارش تمام سلول‌های خونی فوراً بستری شود و لیست کاملی از داروهای که مصرف کرده است، تهیه گردد. اگر آگرانولوسیتوز تایید شود، باید هر دارویی که مصرف می‌شده فوراً قطع گردد. پس از قطع مصرف داروها، در بیشتر موارد بازیابی فرمول خون و بازگشت به حالت سلامت (رکاواری) سریعاً ظرف ۲ هفته حاصل می‌گردد. بیمارانی که دارای تب هستند و یا دیگر علائم عفونت در آنها به چشم می‌خورد، باید با آنتی بیوتیک‌های وسیع‌الطیف که فعالیت خوبی در مقابل سود و موناس آئروژینا دارند، معالجه شوند. اگر تب بعد از ۳ الی ۴ روز پس از استفاده از آنتی بیوتیک هم چنان ادامه داشت، آن‌گاه باید از درمان ضد قارچ

در پوست دیده می‌شود. هم چنین باعث افزایش لکه‌های ارغوانی روی پوست (Purpura) و خون مردگی‌هایی روی پوست (Petechias) و نیز در اندام‌هایی هم چون دستگاه GI و مجاری ادرار می‌گردد.

خونریزی مغزی از شایع‌ترین دلایل مرگ می‌باشد که وقوع آن هنگامی است که تعداد پلاکت‌ها تا حد $20 \times 10^9 / L$ کاهش یابد. در ترومبوسایتوپنی مدت زمان خونریزی طولانی می‌شود، اگر چه ممکن است آزمایشات انعقادی (مثل آزمایشات تعیین میزان زمان انعقاد، زمان پروترومبین) به صورت نرمال باقی بماند.

ترومبوسایتوپنی، ممکن است ناشی از کاهش تولید پلاکت باشد که به دلیل سرکوب شدن و یا اختلال در عملکرد مغز استخوان صورت می‌پذیرد. معمولاً تعداد پلاکت‌ها، ۱۰-۷ روز پس از شروع داروهای زیان بخش کاهش می‌یابد. یک مکانیزم اتوایمیون نیز می‌تواند مسئول چنین اتفاقی باشد. آنتی بادی‌های اتوایمیون طول عمر پلاکت‌های در حال گردش

در جریان خون را از ۷ الی ۱۰ روز، به چندین ساعت کاهش می‌دهند. در جدول شماره ۴ لیستی از داروهایی که به طور شایع ایجاد ترومبوسایتوپنی می‌کنند، ارائه شده است.

قطع استفاده از داروهای مسئول ایجاد این اختلال، کافی است که سبب شود تا ظرف چندین روز میزان پلاکت‌ها به حالت نخست برگردد. اگر تعداد پلاکت‌ها خیلی کم باشد، باید مقداری پلاکت به خون تزریق شود. در مواردی که واسطه ایمنی دخیل است، ممکن است کورتیکواستروئیدها مؤثر باشند. از طرفی باید از هر گونه عوامل تحریک کننده اجتناب نمود. آسپیرین و NSAIDها نباید مورد استفاده قرار گیرند، چرا که این داروها باعث کاهش اثرات پلاکت‌های باقی مانده می‌شوند.

در حدود ۵ درصد از بیماران، مصرف هپارین باعث بروز ترومبوسایتوپنی می‌شود. در این حالت دو نوع بیماری کلینیکی تعریف می‌شود. نوع اول که در چند روز اول تجویز هپارین به وجود می‌آید، از نوع ترومبوسایتوپنی

جدول ۴ - بعضی از داروها که ایجاد ترومبوسایتوپنی می‌کنند.

اثر	مثال
کاهش تولید پلاکت	کلرامفنیکل - کوتریموکسازول - ایدوکسوریدین فنیل بوتازون - پنی سیلامین
افزایش مصرف پلاکت	استازولامید - کلرپروپامید - دیازپام - دیگوکسین فورزماید - طلا - هپارین - متیل دوپا - اکسی پرترنول - پنی سیلین‌ها - کینین - کی نیدین - ریفامپین - سدیم والپروات - سولفونامیدها - دیورتیک‌های تیازیدی - تولبوتامید - تری متوپریم

شایع و خفیف می‌باشد. در این حالت پایش فرمول خون ضروری است ولی معالجه‌ای که صورت می‌گیرد، معمولاً می‌تواند ادامه پیدا کند تا جایی که ترومبوسایتوپنی تخفیف یابد. نوع دوم ترومبوسایتوپنی که بر اثر استعمال هپارین ایجاد می‌شود، کمتر شایع است. با این وجود به نحو متناقضی اتفاقات ترومبوآمبولیک رخ می‌دهد. این واکنش دارای مبنای ایمنولوژیک می‌باشد که شامل ایجاد کمپلکس بین هپارین و یک آنتی‌بادی مخصوص است. این واکنش‌ها منجر به فعالیت پلاکت‌ها، انعقاد و تولید ترومبین می‌شوند. این واکنش‌ها معمولاً ظرف ۵ الی ۸ روز بعد از شروع درمان با هپارین آغاز می‌گردند. بیمارانی که معمولاً ترومبوسایتوپنی خفیف تا متوسط دارند (تعداد پلاکت‌ها $10^9 / L - 20 \times 10^9 / L$)، اگر چه گاهی اوقات تعداد پلاکت‌ها از $150 \times 10^9 / L$ پایین‌تر نمی‌آید. با این وجود این بیماران در معرض خطرات ناشی از وقایع انعقادی هستند. از معمول‌ترین عوارض جانبی این بیماری، انسداد شدید عروق و آمبولی ریه می‌باشد. بسیار بعید است که ترومبوسایتوپنی، ناشی از مصرف هپارین با وزن ملکولی کم (LMH) باشد، بلکه بیشتر به دلیل مصرف هپارین معمولی (زنجیره طولانی) صورت می‌گیرد. اگر این واکنش‌ها رخ دهد، باید مصرف هپارین فوراً قطع شود. درمان‌های توصیه شده، به کارگیری عاملی است که میزان تولید ترومبین را کاهش می‌دهد و این مهم به وسیله عوامل جدیدی مثل Lepiradin یا danaparoid صورت می‌گیرد. شواهد جدیدی نشان می‌دهد که ارفارین به دلیل ایجاد خطراتی مثل گانگرن وریدهای دست

و پا، نباید مصرف شود. از طرفی، به دلیل آن که در این بیماران ممکن است پلاکت‌ها موجب بروز حوادث انعقادی شوند، از تزریق پلاکت باید اجتناب نمود. معمولاً این بیماری در ظرف چند روز پس از قطع مصرف هپارین تخفیف پیدا می‌کند.

آپلازی گلبول قرمز

«Pure Red cell Aplasia»

ویژگی‌های این بیماری کم‌خونی همراه با کاهش رتیکولوسیت (گلبول قرمز نابالغ) می‌باشد. بیماران دچار ضعف، بی‌حالی، رخوت و رنگ پریدگی می‌شوند. حدود ۵ درصد موارد گزارش شده در اثر مصرف دارو به وجود آمده که معمول‌ترین این داروها عبارتند از پنی سیلامین، فنی توین، کلرپروپامید، کلرامفنیکل. بعضی از بیماران به درمان با هورمون کورتیکو استروئید پاسخ داده و دیگر بیماران به مضعف‌های ایمنی مثل سیکلوفناماید پاسخ می‌دهند.

کم‌خونی همولیتیک

(Haemolytic Anaemia)

کم‌خونی همولیتیک بر اثر افزایش میزان تخریب گلبول‌های قرمز خون به وجود می‌آید. ممکن است این کم‌خونی پیشرفت نکند، مگر آنکه میزان تخریب گلبول‌های قرمز به حدی افزایش یابد که چند برابر توان ساخت گلبول قرمز توسط مغز استخوان شود.

به طور معمول گلبول‌های قرمز به مدت ۱۲۰ روز زنده می‌مانند. در کم‌خونی همولیتیک این مدت فقط به چند روز کاهش می‌یابد.

مکانیزم‌های متابولیکی یا ایمنی ممکن است نوعی پاسخ در مقابل کم خونی همولیتیک ناشی از مصرف دارو باشد. مکانیزم ایمنی ممکن است به موارد زیر تقسیم شود: ممزوج شدن غشا - هاپتن، تشکیل کمپلکس ایمنی و همولیز اتوایمیون. در گزارشات چنین آمده است که پنی‌سیلین، سفالوسپورین، تتراسایکلین و انسولین مانند هاپتن عمل می‌کنند که بعد از این که با غشای گلبول قرمز ترکیب شدند، باعث تولید آنتی‌بادی می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها در مدت برخورد اولیه با دارو تشکیل می‌شوند و در طول مراحل بعدی تجویز دارو، کمپلکس‌های دارو - آنتی‌بادی تشکیل شده و مکانیزم موجود در غشای گلبول قرمز را فعال کرده و منجر به تجزیه سلول می‌شوند.

در تشکیل کمپلکس ایمنی، دارو با یک ایمونوگلوبولین، کمپلکس تشکیل می‌دهد و پیوندی میان دارو و غشا (پیوند غشایی - دارویی) تشکیل می‌شود. فعال شدن سیستم کمپلمان آبشاری (Complement cascade) معمولاً منتهی به همولیز درون رگی همراه با هموگلوبینمی و هموگلوبولین اوری می‌شود. ایزونیاژید - متوترکسات - کی‌نیدین - کینین - ریفامپین و سولفونیل اوره‌ها داروهایی هستند که در این نوع مصرف می‌شده‌اند. همولیز بعد از مواجهه ثانویه با این داروها شروع به پیشرفت می‌کند.

در همولیز اتوایمیون، داروهای تنظیم ایمنی را تغییر داده به نحوی که اتو آنتی‌بادی‌ها در مقابل آنتی ژن گلبول‌های قرمز نرمال به وجود می‌آیند. این حالت معمول‌تر از تشکیل کمپلکس ایمنی می‌باشد که همراه با داروهایی مثل متیل

دوپا، لوودوپا، مفنامیک اسید و آزا پروپازون (azapropazone) صورت می‌گیرد.

تست کومبس که وجود آنتی‌بادی را در گلبول‌های قرمز مشخص می‌کند، می‌تواند باعث تمایز مکانیزم‌های ایمنی از سایر اختلالاتی که طول عمر گلبول‌های قرمز خون را کاهش می‌دهد، شود. هم چنین داروهایی که روی غشای سلول تاثیر اکسیدکنندگی دارند، می‌توانند به گلبول قرمز آسیب برسانند. این تاثیرات متابولیکی می‌تواند در افراد نرمال هم رخ دهد، ولی بیشتر در افراد با کمبود گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز (G6PD) که آنزیمی مورد نیاز برای پایداری گلبول‌های قرمز است، دیده می‌شود. بسیاری از داروها در کسانی که کمبود G6PD دارند، ایجاد همولیز می‌کنند. ولی فقط تعداد کمی از اینها واکنش‌های همولیتیک شدید ایجاد می‌کنند. داروهایی که بیماران مستعد باید از مصرف آن پرهیز کنند عبارتند از: نیتروفروران-تویین - سولفاسالازین - سولفامتوکسازول - نالیدیکسیک اسید.

دارونامه ملی بریتانیا (British National Formulary) علاوه بر این جزئیات دیگری نیز ارائه می‌دهد. معمولاً بیماران مبتلا به بیماری همولیتیک دارای علایم حاد کم خونی هستند. این بیماران غالباً دارای یرقان و هموگلوبولین اوری (که ممکن است همراه با ادرار سیاه رنگ باشد) هستند و بعضی از بیماران نیز دارای نارسایی‌های کلیوی می‌باشند. هرگونه درمان با داروهای تجویز شده باید فوراً قطع شود. گلبول‌های قرمز معمولاً ظرف ۲ تا ۳ هفته به حالت عادی خود برمی‌گردند. گاهی درمان با کورتیکواستروئید سودمند است و برخی از

بیماران نیاز به دیالیز خواهند داشت.

کم خونی مگالوبلاستیک

(Megaloblastic Anemia)

کم خونی مگالوبلاستیک ناشی از آسیب دیدن سنتز DNA می باشد، در صورتی که سنتز RNA و پروتئین به صورت عادی باقی می ماند و این معمولاً به دلیل فقدان ویتامین B₁₂ و فولات می باشد. مکانیزمی که در طی آن، داروها ایجاد کم خونی مگالوبلاستیک می کنند یا عبارت از مهار سنتز DNA (مثلاً عامل سایتوتوکسیک و زیدوودین) و یا کاهش ویتامین B₁₂ و یا کاهش سطح فولات (مثلاً تری متوپریم) است. پانل شماره ۲، لیست این داروها را نشان می دهد.

این وضعیت به وسیله زیاد شدن حجم متوسط سلول (ماکروسایتوزیس) و ایجاد اختلال در بلوغ سلول های خون ساز مشخص

می شود. در نتیجه علائم پیش رونده کم خونی در عموم بیماران زیاد می شود، ولی ممکن است در موارد شدید و حاد، لوکوپنی و ترومبوسایتوپنی نیز داشته باشند و هم چنین ممکن است علائم عصبی مثل نوروپاتی نیز به وجود آید.

وقتی که دوزهای درمانی داده می شود، مهارکننده های فولات ردوکتاز مثل تری متوپریم و پیریمتامین، به طور نرمال کم خونی مگالوبلاستیک ایجاد نمی کنند، ولی ممکن است کمبود فولات را بدتر کنند. موارد ایجاد شده توسط متوترکسات وابسته به دوز هستند. در دوزهای بالا برای رهایی از بیماری، به درمان با لوکوورین کسسیم احتیاج دارند. اگر در بیمارانی که تحت درمان با داروهای ضد تشنج هستند، آنمی مگالوبلاستیک پیشرفت نماید، باید مکمل اسید فولیک تجویز شود.

پانل ۲ - داروهایی که ایجاد آنمی مگالوبلاستیک می کنند.

پنتامیدین	آسیکلوویر
پروگوانیل	الکل
پیریمتامین	ضد صرع ها
سولفاسالازین	سیکلو سرین
تریامترن	متوترکسات
تری متوپریم	نیتروفورانتوئین
	ضدبارداری های خوراکی

منبع:

1. McMurray, M and Lee, A. Drug - Induced blood disorders, The Pharmaceutical J. Sep. 12, 414 - 418, 1998.