

## داروها و اختلالات قلبی - عروقی

دکتر عباس پوستی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### ■ مقدمه

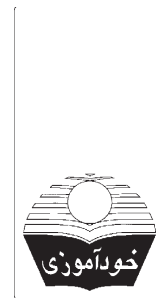
تعدادی از داروها دارای پتانسیل نامطلوب روی سیستم قلبی - عروقی هستند که در نتیجه می توانند برای بیمار مسئله آفرین و گاهی زندگی بیمار را تهدید کنند. در یک گزارش آمده است که حدود ۱۰ درصد اختلالات قلبی - عروقی مربوط به داروها بوده است. برخی از عوارض داروها در روی این سیستم قابل پیش بینی می باشند مانند داروهای ضد آریتمی و یا برخی داروهای قلبی مانند دیگوکسین، ولی بسیاری از این عوارض که مربوط به داروهای قلبی - عروقی نیستند کمتر قابل پیشگویی می باشند مانند داروهای سیتوتوکسیک، دوکسوروبیسین که می تواند نارسایی قلب را موجب گردد و یا داروهای ضد اشتها که اختلالات دریچه ای قلب را به وجود آورند.

دکتر داروساز لازم است نسبت به داروهایی که اثرات زیانبار قلبی - عروقی دارند آگاهی کامل داشته باشد تا بتواند در این مورد به بیماران کمک

کند. فاکتورهای مستعد کننده سمیت قلبی - عروقی داروها شامل بیماری قلبی، اختلالات الکترولیتی و کم کاری کلیه می باشد. ضمناً پتانسیل عوارض داروهای OTC را در این مورد نباید از نظر دور داشت. و اما بیماری های قلبی - عروقی را که در رابطه با تجویز داروها می توانند عارض انسان شوند بدین قرارند:

### ■ آریتمی قلبی

اخطارهای مربوط به مساله داروهایی که می توانند ایجاد آریتمی کنند رو به تزاید است. گزارشاتی مبنی بر این که ترفنادین موجب آریتمی قلبی جدی می شود در سال ۱۹۹۷ منتشر گردید. کمیته سلامتی پزشکی اطلاعیه ای در مورد خطر مشکلات قلبی با سیزاپراید و ستریندول صادر کرد. آریتمی قلبی به توسط هر نوع اختلالی که در ریتم قلب ایجاد شود مشخص می گردد که این حالت غیر طبیعی ممکن است مربوط به تغییر ضربانات قلب یا اختلال



در مبدأ ایمپالس برای هر ضربان باشد. آریتمی ناشی از دارو ممکن است یک اثر نامطلوب از یک داروی غیر قلبی، عارضه پروآریتیمیک یک داروی ضد آریتمی یا مربوط به افزایش بیش از حد درمانی (Overdose) یک دارو باشد. میزان مرگ و میر با این آریتمی‌ها هنوز به طور دقیق روشن نیست. عوامل آماده کننده این آریتمی‌ها شامل اختلالات ریتم اساسی (مانند تاکیکاردی بطنی، فیبریلاسیون بطنی)، خرابی فونکسیون بطن چپ، بیماری‌های قلبی قلب، افزایش میزان پلاسمایی داروهای ضد آریتمی، اختلالات الکترولیتی به خصوص هیپوکالمی و هیپومگنیزیمی می‌باشند.

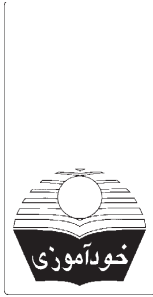
### ■ اثرات روی فاصله QT

انتروال QT در الکتروکاردیوگرام (EKG) یکی از ابزارهای غیر مستقیم مدت پتانسیل عمل بطنی و ریپولاریزاسیون بطنی می‌باشد. طولانی شدن ریپولاریزاسیون بطنی می‌تواند باعث آریتمی شود و این یکی از مهم‌ترین مشخصات آریتمی نوع تورد دو پوانت (de pointes Torsades) است که می‌تواند موجب سرگیجه، سنکوپ و یا منجر به فیبریلاسیون بطنی و مرگ ناگهانی گردد. علل آن ممکن است برادیکاردی، برخی اختلالات ژنتیک، اختلالات بیوشیمیایی مانند هیپوکالمی و بیماری قلبی اکتسابی باشد. برخی داروها را هم که در جدول ۱ آمده است مسئول این عارضه می‌دانند.

ریپولاریزاسیون بطنی به توسط خروج پتاسیم از کانال‌های اختصاصی در غشاهای سلول میوکارد اتفاق می‌افتد. داروهایی که فکر می‌شود ریپولاریزاسیون را طولانی می‌کنند یا باعث بلوک کانال‌های پتاسیم می‌شوند، در نتیجه موجب تاخیر در خروج پتاسیم و یا تسریع در ورود جریان سدیم و یا کلسیم می‌شوند. در برخی بیماران مبتلا به آریتمی تورد دو پوانت ممکن است علامتی ظاهر نشود، در حالی که در بسیاری از بیماران مبتلای دیگر سرگیجه، منگی، سنکوپ، کلاپس، نبض نامنظم و طپش قلب بروز می‌کند. در بیمارانی که انتروال QT طولانی می‌شود باید بلافاصله داروی آن‌ها قطع شده و EKG آن‌ها ثبت گردد و به توسط سرعت دادن به ضربانات قلب و یا توسط تحریک الکتریکی دهلیز یا انفوزیون ایزوپرنالین آریتمی را کنترل کرد. اختلالات الکترولیتی بایستی اصلاح شده و تجویز سولفات منیزیم به صورت انفوزیون ممکن است منجر به خاتمه آریتمی گردد، حتی اگر میزان منیزیم سرم طبیعی باشد. داروهای آنتی آریتمیک ممکن است مشکل را شدیدتر کنند و به همین جهت بایستی از تجویز آن‌ها اجتناب کرد.

### ■ داروهای ضد آریتمی

تمام داروهای ضد آریتمی ممکن است آریتمی قلبی را تشدید و یا این که آریتمی جدیدی را



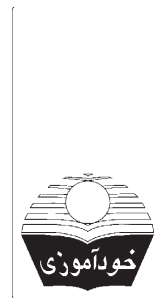
آمیودارون، سوتالول، کینیدین، دیسوپیرامید، پروکائین آمید، آبیوتیلید	ضد آریتمی ها
ترفنادین، آستمیزول	آنتی هیستامین ها
اریترومایسین، کلروکین، پنتامیدین، کلاریترومایسین، کلیندامایسین، کوتریموکسازول، کینولون ها، آمانتادین، فلوکانازول	ضد عفونت ها
ضد افسردگی (سه حلقه‌ای)، کلرپرومازین، هالوپریدول، سرتیندول، الانزاپین، لیتيوم، تیوریدازین، پیموزاید، کتانسین، فلوکستین	داروهای روانی
تریامترن، ایندپامید	دیورتیک ها
آمرینون، میلرینون	اینوتروپیک ها
تاکرولیموس، کرپامازین، وازوپرسین، پروبوکول، سیزاپراید	متفرقه

جدول ۱ - برخی داروها که ممکن است باعث طولانی شدن انتروال QT شوند

آریتمی تورد دو پوانت مربوط به مقادیر زیادتر از معمول ترفنادین در سال ۱۹۸۹ بود که به دنبال درمان با کتوکونازول اتفاق افتاد. ترفنادین تقریباً به طور کامل در کبد به یک متابولیت فعال تبدیل می‌گردد و در بیماران با اختلالات کبدی شدید و یا آن‌هایی که داروهای مهار کننده آنزیم‌های کبدی دریافت می‌کنند میزان پلاسمایی دارو می‌تواند به اندازه‌ای بالا برود که بتواند ریپولاریزاسیون بطنی را دچار اختلال کند. آستمیزول نیز یک آنتی هیستامین غیر سداتیو دیگری است که می‌تواند با همین مکانیسم موجب آریتمی گردد. عوامل مستعد کننده این آریتمی ها شامل

تولید کنند که این حادثه در ۱۰-۵ درصد بیماران اتفاق می‌افتد. ادعا می‌شود که خطرات درمان با داروهای ضد آریتمی در بیمارانی که یک یا چند عامل مستعد کننده دارند ممکن است خیلی بالا باشد معذک تصمیم بالینی بایستی با در نظر گرفتن تعادل بین فواید درمانی و خطرات بالقوه آن اتخاذ شود. ضمناً لازم است بیماران به دقت انتخاب شده و EKG آن‌ها ثبت گردد و مقادیر دارو در آن‌ها نیز نبایستی به سرعت تغییر داده شود.

به نظر می‌رسد آمیودارون با یک فرکانس کمی از آریتمی همراه باشد (کمتر از ۳ درصد). در بین آنتی هیستامین ها اولین گزارش وقوع



بیماری قلبی قلبی، اختلالات عملکرد کبدی، عدم تعادل الکترولیتی و تجویز مقدار بیش از حد درمانی دارو می‌باشد.

لیست داروهایی که نبایستی به طور توأم در چنین بیمارانی تجویز شود در جدول ۲ آمده است.

### ■ داروهای روانی

با تجویز فنوتیازین‌ها و ضد افسردگی‌ها آریتمی تورسد دپوانت و مرگ ناگهانی قلبی گزارش شده است. با مصرف ۱۰۰ میلی‌گرم یا بیشتر تیوریدازین اختلال در انتروال QT دیده شده است. داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای هم موجب کاهش سرعت هدایت داخلی قلبی شده و ممکن است باعث افزایش مرگ و میر در بیماران با سابقه بیماری قلبی یا افراد سالمند شوند، به همین جهت این داروها را در این نوع بیماران نبایستی تجویز کرد.

داروی سیزاپراید که به توسط سیتوکرم p450 CYP2A4 متابولیزه می‌شود چنانچه با داروهایی که این آنزیم‌ها را مهار می‌کنند توأمآ تجویز شود غلظت خونی آن افزایش یافته و ممکن است منجر به آریتمی کشنده شود. داروهایی که غلظت خونی این دارو را زیاد می‌کنند همان طوری که ذکر شد شامل ماکرولیدها، ضد قارچ‌های آزولی و مهار کننده‌های پروتئازها می‌باشند. بنابراین از تجویز توأم این داروها بایستی اجتناب شود زیرا با افزایش انتروال QT و آریتمی خطرناک

می‌توانند زندگی بیماران را تهدید کنند. همچنین توصیه شده است مقدار این دارو را بیش از ۴۰ میلی‌گرم در روز نباید تجویز کرد و از خوردن عصاره گریب فروت هم به همراه این داروها (ترفنادین و سیزاپراید) باید خودداری شود.

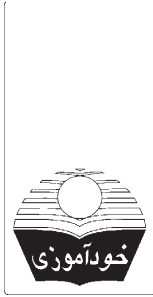
### ■ فیبریلاسیون دهلیزی

لرزش دهلیزی یکی از آریتمی‌های قلبی بسیار شایع است مشخصات این نوع آریتمی به توسط نامنظم شدن و نا هم‌آهنگی فعالیت الکتریکی در دهلیزها است که منجر به نامنظمی ضربانات بطن می‌گردد. خستگی، آنژین صدری، تنگی نفس و طپش قلب ممکن است به همراه این علائم دیده شوند. معذک گاهی اوقات ممکن است هیچ یک از نشانه‌های مذکور بروز نکرده و تنها در موقع ثبت ضربانات نبض آشکار گردد. علل این عارضه شامل تیروتوکسیکوز، بیماری ایسکمی قلبی، افزایش فشار خون، بیماری رماتیسم قلبی و دارو درمانی است.

الکل یکی از علل شایع برای حدود ۲/۳ موارد جدید لرزش دهلیزی در بیماران کمتر از ۶۵ سال

جدول ۲ - برخی داروهایی که نباید توأم با ترفنادین یا آستمیزول تجویز گردد

سیزاپراید، کلاریترومایسین، اریترومایسین، فلوکونازول، فلووکسامین، ایندیناویر، ایتراکونازول، کتوکونازول، نفازودون، کینین، ریتوناویر، ساکوناویر



داروهای مسدودگر دهلیزی بطنی (AV) مثل دیگوکسین، وراپامیل یا بتابلوکر ممکن است استفاده گردد.

### ■ برادری کاردی

برادری کاردی به موردی اطلاق می‌شود که ضربانات قلب از ۶۰ عدد در دقیقه کمتر باشد. معمولاً این عارضه بدون علامت است مگر این که ضربانات قلب خیلی آهسته شود. سرگیجه، سنکوپ و خستگی از مناظر بالینی آن است. داروهایی که باعث برادری کاردی می‌شوند تعدادشان زیاد است و در جدول ۳ آمده است.

مکانیسم این داروها مربوط به اثرات آن‌ها روی تولید ایمپالس و هدایت داخلی قلبی است و در بعضی مواقع مکانیسم آن‌ها ناشناخته است.

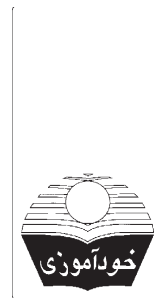
برادری کاردی سینوسی موقعی است که میزان تخلیه الکتریکی از گره سینوسی آهسته شده باشد که این عمل با داروهای بتابلوکر اتفاق می‌افتد و آن هم ناشی از انسداد تحریک سمپاتیک از گیرنده‌های بتا در قلب می‌باشد. انسداد دهلیزی - بطنی موقعی رخ می‌دهد که ایمپالس‌هایی که از گره AV عبور کرده و به داخل بطن‌ها می‌رسند در تاخیر باشند که این عمل می‌تواند به توسط وراپامیل، دیلتیازم، دیگوکسین و همچنین بتابلوکرها اتفاق افتد. تداخل بین بتابلوکرها و وراپامیل یا دیلتیازم به خوبی شناخته شده و می‌تواند منجر به برادری کاردی شدید شود و اگر به طور توأم

می‌باشد. اختلالات الکترولیتی یک اثر مستقیم روی میوکارد دارد و افزایش کاتکول آمین جریان خون نیز ممکن است مسئول لرزش دهلیزی باشد.

داروها از علل غیر شایع این بیماری به حساب می‌آیند. در مواردی داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای، ترازودون و فلوکستین را مسئول می‌دانند. مهار کننده‌های بازجذب سروتونین به طور نسبی با توجه اثر قلبی - عروقی کم آن‌ها نسبتاً سالم می‌باشند معذک، سروتونین درگیر هدایت داخل قلبی بوده و بنابراین در موقع تجویز داروهای مهار کننده بازجذب سروتونین در بیماران با سابقه قلبی بایستی احتیاط کرد. همچنین گزارش شده است که تجویز مکرر مقادیر زیاد کورتیکوستروئیدها از راه وریدی برای مواردی مثل آرتريت روماتوئید یا لوپوس اریتماتوز ممکن است باعث بروز لرزش دهلیزی شود.

کنترل فیبریلاسیون دهلیزی وابسته به نوع و علت این عارضه فرق می‌کند. ممکن است احتیاج به بستری کردن بیمار در بیمارستان شود. اگر دارو درمانی مسئول این عارضه باشد فوراً باید دارو متوقف شود. اگر الکترولیت‌ها را مسئول می‌دانند باید روش زندگی بیمار تغییر یابد (الکل مصرف نکند). برای برگشت لرزش دهلیزی به ریتم سینوسی قلب ممکن است از دارو درمانی یا شوک الکتریکی استفاده کنند.

اگر ریتم سینوسی نتواند برقرار شود از



جدول ۳- برخی داروهایی که ممکن است باعث برادی کاردی شوند

- بتابلوکرها
- کلونیدین
- دیگوکسین
- دiltiazem
- H<sub>2</sub> آنتاگونیست‌ها
- وراپامیل
- پاکلیتاکسل ( Paclitaxel )

ناشی از داروها شامل قطع داروی تولید کننده آریتمی و اصلاح اختلالات الکترولیتی است.

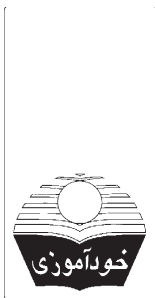
بستری کردن این بیماران در بیمارستان اجازه می دهد که EKG آن‌ها ثبت شود و یا دارو درمانی و یا تحریک الکتریکی قلب انجام پذیرد. باید توجه داشت چون عصاره گریپ فروت باعث مهار سیستم آنزیمی سیتوکرم P<sub>450</sub>، CYP<sub>2A4</sub> در دیواره روده کوچک می شود می تواند با داروهایی مثل ترفنادین و آستمیزول تداخل پیدا کرده و آریتمی بدهد که باید این موضوع را مد نظر قرار داد.

### ■ نارسایی قلب

نارسایی قلب سندرمی است که در آن قلب قادر به پمپاژ مقدار کافی خون جهت اعمال متابولیک بدن نیست. مناظر نارسایی حاد قلب شامل تنگی نفس، تاکی کاردی، کاهش فشار خون و تیرگی شعور است. این علائم به همراه احتباس آب و نمک، افزایش فشار وریدی و پرفوزیون ناکافی اعضا بدن می باشد. نارسایی مزمن قلب به توسط تنگی نفس، ورم زانو، سرگیجه، طپش قلب، خس خس سینه، اختلالات ریوی و سرفه مشخص می شود. داروهایی وجود دارند که می توانند ایجاد نارسایی قلب و یا قلب نارسا را تشدید کنند. این داروها از راه افزایش پرلود و افترلود و یا اختلال در عملکرد قلبی این اعمال را انجام می دهند. داروهایی که باعث افزایش بار جریان

مصرف شوند ضربانات قلب بیمار باید به دقت ثبت شود. یک تداخل بین مصرف موضعی چشمی بتا بلوکرها و وراپامیل نیز گزارش شده است. درمان برادی کاردی به تعداد ضربانات قلب بستگی دارد و ممکن است لازم باشد که تنها دارو قطع شود. اگر ضربانات قلب کمتر از ۵۰ در دقیقه باشد و فشار خون بیمار هم پایین باشد، تجویز داخل وریدی آتروپین توصیه می شود. اگر این تمهید هم موثر واقع نشد تحریک الکتریکی (Pacing) لازم می شود.

جلوگیری از آریتمی ناشی از داروها به چند فاکتور بستگی دارد. در مواردی که در شروع درمان احتمال بروز عوارض دارویی داده شود از تجویز پلی فارماسی باید اجتناب شود. داروهای با عوارض قلبی - عروقی شناخته شده را در بیماران با سابقه بیماری های قلبی - عروقی و یا همراه با داروهای تولید کننده اختلال الکترولیتی بایستی با احتیاط مصرف کرد. درمان آریتمی



می شوند شامل داروهای ضد آریتمی از راه وریدی، برخی کلسیم آنتاگونیست‌ها با اثرات اینوتروپیسیم منفی مانند وراپامیل که بیشترین اثر تضعیفی را روی قلب دارد و بعد از آن دیلتیازم و بالاخره نیفدیپین چنین اثراتی را دارند.

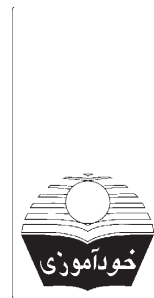
کلسیم آنتاگونیست‌های جدیدتر اثر تضعیفی کمتری روی قلب دارند و ممکن است با احتیاط در بیماران با نارسایی قلب مصرف گردند. و اگر احیاناً علایم نارسایی ظاهر شد بلافاصله درمان باید قطع گردد و به طور کلی اگر نارسایی قلب ناشی از هر دارویی بود بلافاصله باید تجویز آن دارو متوقف گردد. کنترل بیماری شامل تغییر روش زندگی و درمان با دیورتیک‌ها و داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEI) است. داروهای بدون نیاز به نسخه (OTC) که در بیماران با نارسایی قلب نباید مصرف شوند شامل داروهای ضد اسید جوشان که مقدار زیادی سدیم دارند و NSAIDs می باشند. جدول ۴ داروهای را که موجب تشدید نارسایی قلب می شوند نشان می دهد.

گزارش شده است که انترفرون‌ها هم می توانند عوارض قلبی - عروقی مانند هیپوتانسیون، تاکی کاردی (۱۵ - ۵ درصد)، آریتمی، کاردیومیوپاتی و علایم بیماری قلبی ایسکمیک تولید کنند. در مواردی انترفرون آلفا موجب نارسایی قلب قابل برگشت و یا غیر قابل برگشت گشته است. انترلوکین - II که برای

خون می شوند پرلود را زیاد می کنند. انفوزیون مقادیر زیاد مایعات به داخل ورید یکی از شایع ترین علل این عارضه می باشد.

داروهایی که در ایجاد نارسایی قلب دخیل هستند شامل کربنوکسولون، استروئیدهای مینرالوکورتیکوئیدی مثل فلودروکورتیزون و داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) می باشند. خیزهای قابل لمس در کلینیک در ۳-۵ درصد موارد در بیمارانی است که NSAIDs دریافت می کنند که این باعث تشدید نارسایی قلب می شود. آگونیست‌های بتا دو انتخابی مانند داروهای توکولیتیک که در جلوگیری از زایمان‌های زودرس مصرف می شوند ممکن است به علت افزایش بار مایع داخل ریه باعث خیز ریوی گردند. گزارش شده است که درمان طولانی مدت با مقادیر زیاد ریتودرین موجب نارسایی قلب شده است.

داروهای با اثرات اینوتروپیسیم منفی، کاردیوتوکسیک و آریتموژن ممکن است باعث اختلال در عملکرد قلب شوند. نقش بتابلوکرها در نارسایی قلب در سال‌های اخیر عوض شده است. در سال‌های قبل مصرف این داروها به علت اثر اینوتروپیسیم منفی که داشتند در نارسایی قلب ممنوع بودند زیرا موجب تضعیف نیروی انقباضی قلب بطن چپ می شدند. پیشنهاد شده است آن‌ها ممکن است در بیماران انتخاب شده نقشی داشته باشند. سایر داروهایی که باعث تشدید نارسایی قلب



می‌رسد مشکل در موارد پیوند قلب و ریه و در کودکان می‌باشد. سایر داروهای بالا برنده فشار خون در جدول ۵ آمده است.

### ■ سمیت میوکارد

برخی داروها ممکن است به طور مستقیم در قلب ضایعه ایجاد کرده و در نتیجه موجب کاردیومیوپاتی، اثرات غیر طبیعی در عملکرد نیروی انقباضی و یا نقص هدایتی بشوند. لیزمیوسیت‌ها که در آن تعداد سلول‌های زنده میوکارد کاهش می‌یابد می‌تواند اتفاق افتد. تشخیص و برقراری رابطه علتی سمیت میوکارد ممکن است مشکل باشد. تشخیص این عارضه می‌تواند بر مبنای تغییرات بافت‌شناسی سلولی استوار باشد. معذک جهت طبقه‌بندی عارضه در مرحله ابتدایی، تاخیری و نمونه‌های قابل برگشت و یا غیر قابل برگشت اشکالاتی وجود دارد. سمیت داروهای سیتوتوکسیک مانند آنتراسیکلین حدود ۲۰ سال است شناسایی شده‌اند. به طوری که در مرحله حاد ایجاد آریتمی قلبی و در مرحله مزمن به طور وابسته به دوز موجب کاردیومیوپاتی می‌گردند. نارسایی احتقانی قلب ناشی از آنتراسیکلین همراه با ناخوشی و مرگ و میر زیادی گزارش شده است. بسیاری از بیماران مبتلا (حدود ۶۰ درصد) ممکن است بهبود یابند. ولی ذخیره قلبی آن‌ها محدود شده و امکان دارد احتیاج به مراقبت طبی یا جراحی در طول بیماری‌های

درمان سرطان سلول‌های کلیه متاستاتیک مصرف می‌شود دارای اثرات زیانبار قلبی - عروقی شدید مانند هیپوتانسیون، تاکی‌کاردی و اختلال عملکرد بطن چپ قابل برگشت می‌باشد. داروهای ضد افسردگی به خصوص نوع سه حلقه‌ای‌ها مانند ایمپرامین نیز قادر به اختلال در فونکسیون بطن چپ و حتی نارسایی قلب هستند.

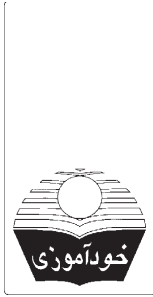
### ■ افزایش فشار خون

داروهای سمپاتومیمتیک مثل آدرنالین، نورآدرنالین، دوبوتامین، دوپامین و فنیل‌افرین می‌توانند فشار خون سیستمیک را بالا برند. سیکلوسپورین نیز باعث افزایش فشار خون می‌شود که احتمالاً ناشی از افزایش مقاومت عروقی و اختلال در ترشح سدیم از کلیه است. البته مقدار و غلظت سرمی این دارو در ایجاد بالا رفتن فشار خون دخالتی ندارد. به نظر

جدول ۴ - داروهایی که باعث بدتر شدن نارسایی قلب می‌شوند

- ضد اسیدها (حاوی مقادیر زیاد سدیم)
- داروهای سیتوتوکسیک آنتراسیکلین و سیکلوفسفامید
- داروهای ضد آریتمی
- دیلتیازم
- بتا بلوکرها
- نیفدیپین
- داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی، وراپامیل





اسید لاکتیک تولید کند و در نتیجه pH داخل سلولی را پایین بیاورد و در آخر فونکسیون عضله قلب را خراب کند. آنژین صدری دردی است که در نتیجه ایسکمی میوکارد تولید می شود به طور کلاسیک شخص احساس سوزش در پشت استخوان جناغ و خفگی کرده و درد ممکن است به طرف بازوها، پشت، گردن و آرواره انتشار یابد و اغلب با سوء هاضمه اشتباه می شود.

مکانیسم ایسکمی میوکارد ناشی از دارو مربوط به ماده سببی آن است. قطع ناگهانی بتا بلوکرها ممکن است باعث آنژین ناپایدار، انفارکتوس میوکارد و مرگ ناگهانی گردد. این طور می توان فکر کرد که این عارضه ممکن است مربوط به افزایش مصرف اکسیژن میوکارد باشد که به علت افزایش ضربانات قلب در تعقیب قطع بتا بلوکر پیش آمده است. این حادثه بیشتر بعد از توقف بتا بلوکرهای

با عمل کوتاه اتفاق می افتد. تمام آنتاگونیست های کلسیم می توانند عروق را گشاد کنند. نیفدیپین با عمل کوتاه می تواند باعث انبساط ناگهانی عروق کرونر شده و آنژین صدری را تشدید کند، زیرا با این فرمولاسیون چند بار این عارضه گزارش شده است. مکانیسم آن شامل تاکی کاردی رفلکس است که به توسط انبساط عروق تشدید شده و در نتیجه مصرف اکسیژن میوکارد افزایش می یابد. به همین جهت مدتی گزارشات در مورد

#### جدول ۵- برخی داروهایی که می توانند فشار خون را افزایش دهند

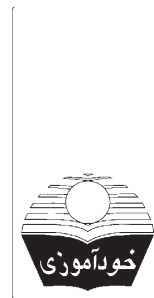
کورتیکواستروئیدها، اریترپوئیتین، اینترفرون آلفا، کتوکوناژول، مکلوماید، نالوکسون، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی، استروژن ها، سمپاتومیمتیک ها

دیگر داشته باشند. دوکسوروبیسین و دونوروبیسین نیز می توانند سمیت قلبی بدهند که با مقدار آن ها بستگی داشته و غیر قابل پیش بینی است. مجموع مقدار مصرفی دوکسوروبیسین نباید از ۵۵۰ - ۴۵۰ میلی گرم / مترمربع بدن تجاوز کند، اگر چه با مقادیر کم دارو هم این عارضه پیش آمده است. سمیت شدید با دوکسوروبیسین معمولاً غیر قابل برگشت است. عوامل مستعد کننده برای مسمومیت با این دارو شامل رادیوتراپی مדיاستن، جنس مونث، سالمند یا جوان بودن، افزایش فشار خون و بیماری های قلبی قلب می باشد.

داروهای سایتوتوکسیک که می توانند سمیت میوکارد تولید کنند در جدول ۶ آمده است.

#### ■ ایسکمی میوکارد

ایسکمی موقعی اتفاق می افتد که تعادل بین اکسیژن مورد نیاز و اکسیژن در دسترس سلول به هم بخورد. یک اختلال متابولیک در بدن می تواند منجر به گلیکولیز غیر هوازی گشته و



حدس زده می شود که حدود ۱۰ درصد بیماران که فلوراسیل را از راه انفوزیون دریافت می کنند اثرات قلبی را نشان می دهند تا این که دارو را یک مرتبه از راه ورید دریافت کنند. فاکتورهای مستعد کننده شامل سابقه بیماری کرونر قلبی و رادیوتراپی می باشد. تجویز نیترات ها یا آنتاگونیست های کلسیم به عنوان پروفیلاکسی بی اثر بوده است.

پرکاری تیروئید و همچنین تجویز تیروکسین هر دو باعث درد آنژینی می شوند. در بیماران با هیپوتیروئیدیسم که سابقه بیماری قلبی - عروقی دارند چنانچه به طور ناگهانی هورمون های جاننشینی تیروئید تجویز شود ممکن است به آنژین صدری شدید، انفارکتوس میوکارد و حتی مرگ ناگهانی دچار شوند.

به همین جهت دوز اولیه بایستی کمتر از ۲۵ میکروگرم در روز یا ۵۰ میکروگرم یک روز در میان باشد و سپس به تدریج هر ۴ هفته دوز را اضافه کرد تا به دوز نگهدارنده مورد نیاز برسد. در بیماران که هورمون تیروکسین جاننشینی را به طور طولانی مدت و مزمن دریافت می کنند ناخوشی و مرگ و میر افزایش نمی یابد.

در جدول ۷ داروهایی را که ممکن است باعث ایسکمی میوکارد شوند نشان داده شده است.

### ■ اختلالات ترومبوآمبولیک

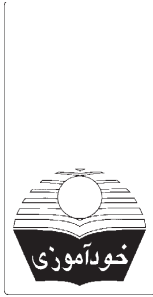
اختلالات ترومبوآمبولیک نتیجه انسداد ناگهانی (آمبولیسم) یک رگ خونی توسط یک

افزایش میزان مرگ و میر با نیفدیپین کوتاه اثر در برخی نشریات پزشکی به چشم می خورد. بدین ترتیب بیمارانی که از نیفدیپین کوتاه اثر به عنوان داروی ضد افزایش فشار خون استفاده می کنند احتمالاً باید داروی خود را به فرآورده نیفدیپین طولانی اثر تبدیل نمایند. در گزارش های پراکنده ای دیگری آمده است که بیمارانی که تحت درمان با داروهای وراپامیل و دیلتیازم هستند چنانچه داروی خود را به طور ناگهانی قطع کنند یا مصرف آن را فراموش کنند دچار آنژین بازگشتی شدید می شوند.

در سال ۱۹۶۹ اولین بار گزارش شد که با داروی آنتی متابولیک سیتوتوکسیک فلوتوراسیل ایسکمی میوکارد عارض شده است. علایم آن به صورت یک درد سینه مشخص ناشی از آنژین صدری خفیف تا انفارکتوس میوکارد بروز می کند. در ۸۰ درصد موارد این علایم به همراه تغییرات EKG بوده است. نشانه های آن ۱۸ ساعت بعد از انفوزیون اولیه اتفاق می افتد. که البته با قطع دارو یا دادن داروهای ضد درد و نیترات ها درد متوقف می شود و مکانیسم آن نیز ناشناخته است.

جدول ۶ - برخی داروهای سائوتوکسیک که ممکن است سمیت میوکارد بدهند

آمساکرین، سیس پلاتین، سیکلوفسفامید، دوکسوروبیسین، اپی روبیسین، فلوتوراسیل، ایداروبیسین، میتوزانترون، پاکلی تاکسل



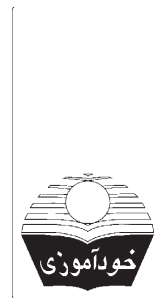
است که در خانم‌هایی که از قرص‌های مخلوط استروژن و پروژسترون استفاده می‌کنند خطر DVT و آمبولی ریه افزایش می‌یابد اگر چه این خطرات خفیف است. خطر DVT در خانم‌هایی که ریسک فاکتورهای دیگری مثل کشیدن سیگار، چاقی، سابقه فامیلی DVT و یا اختلالات لخته‌ای ارثی را یدک می‌کشند بیشتر است. مرگ و میر ناشی از آمبولی ریه در این مطالعات خیلی کم بوده است.

ترکیبات پروژسترون جدیدی عرضه شده است که معتقدند خطر قلبی-عروقی کمتری را دارا می‌باشند معذک گزارش‌هایی مبنی بر خطر ترمبوآمبولی در زنانی که از پروژسترون‌های نسل سوم مثل دزوژسترل یا ژستودن مصرف کرده بودند به دست آمد. خطر ترمبوآمبولی وریدی غیر کشنده در زنانی که قرص ضد بارداری خوراکی ترکیبی مصرف نمی‌کنند حدود ۱۱-۵ در صد هزار نفر در سال است در حالی که در خانم‌هایی که از قرص‌های ترکیبی حاوی دزوژسترل یا ژستودن استفاده می‌کنند این رقم به ۳۰ در صد هزار نفر می‌رسد. بنابراین توصیه شده است زنانی که خطر زیادی برای ابتلا به ترمبوآمبولی وریدی دارند نباید این فرآورده‌ها را مصرف کنند و برای افرادی هم که نمی‌توانند این ترکیبات را تحمل کنند این حکم صادق است.

در مطالعات دیگری نشان دادند که خطر ترمبوآمبولی وریدی در خانم‌هایی که

لخته خون (ترمبوس) در گردش خون شریانی یا وریدی می‌باشد. ترمبوآمبولی وریدی شایع‌تر و همراه مرگ و میر ۲-۱ درصد می‌باشد. ترمبوز ورید عمقی (DVT) معمولاً در وریدهای انتهای یا لگن پیش می‌آید. مناظر بالینی آن شامل درد ساق یا ران همراه با التهاب، قرمزی و گرمی می‌باشد. کنترل این عارضه شامل استراحت و نگهداری جریان خون طبیعی و داروهای ضد انعقادی می‌باشد. چنانچه قسمتی از این ترمبوس جدا و کنده شود می‌تواند وارد جریان خون ریوی شده و باعث آمبولی ریه شود و در نتیجه موجب نفس‌های کوتاه، درد سینه و کلاپس گردد. چنانچه ترمبوس در جریان خون شریانی اتفاق افتد ممکن است منجر به انسداد شریان محیطی، و یا در جریان خون انتهای دست و پا و یا جریان خون مغز اشکال ایجاد کند که در نتیجه باعث حمله گردد.

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که قرص‌های ضد بارداری ترکیبی (مخلوط) خوراکی موجب افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی می‌گردد. قرص‌های ضد بارداری خوراکی اثرات پیچیده‌ای روی فشار خون، عملکرد پلاکت‌ها، انعقاد خون، متابولیسم کربوهیدرات و متابولیسم چربی‌ها دارند. قرص‌هایی که بالای ۵۰ میلی‌گرم استروژن دارند بیشتر عوارض قلبی-عروقی می‌دهند. به هر حال مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده



جدول ۷- برخی داروهایی که ممکن است باعث ایسکمی میوکارد شوند

آدنوزین، آمتامین، بتا بلوکرها (قطع ناگهانی)، بتا آگونیست‌ها، کافئین، دی‌پیریدامول، ارگوتامین، فلوتوراسیل، نیفیدین (کوتاه اثر)، تئوفیلین، تیروکسین، وراپامیل، وینکریستین، وین‌بلاستین

قرص‌های ضد افزایش فشار خون دریافت می‌کنند.

### ■ اختلالات دریچه‌های قلب

در سال ۱۹۸۸ صدای مور مور قلب را مربوط به دریچه آئورت می‌دانستند و آن را به مصرف مقادیر زیاد آنتاگونیست‌های سروتونین، ارگوتامین نسبت می‌دادند و گزارش دادند در ۲ بیمار که جهت کنترل میگرن خود از ارگوتامین تارترات استفاده کرده بودند دچار بیماری دریچه‌ای قلب شده به طوری که احتیاج به تعویض دریچه توسط اعمال جراحی شدند. بعدها برخی بیماری‌های دریچه‌های میترال، آئورت و سه‌لته با داروهای کاهش اشتها همراه بودند. در بررسی‌های دیگری خطر نشان ساختند که بیمارانی که از مخلوط فن‌فلورامین و فن‌ترمین استفاده کرده بودند دچار اختلالات دریچه‌ای به صورت ضخیم شدن لته‌ها و برگشت خون گشته‌اند و بالاخره دیده‌اند مصرف طولانی ارگوتامین می‌تواند اثراتی شبیه پهن و ضخیم شدن، سفیدی و درخشندگی در روی دریچه میترال ایجاد کند که مکانیسم آن روشن نشده است معذک اثرات سروتونین را در آن دخیل دانسته‌اند. مطالعات متعددی تایید کرده است که رابطه‌ای بین داروهای ضد اشتها و بیماری‌های دریچه‌ای وجود دارد. به همین جهت هم فن‌فلورامین و هم دکس فن‌فلورامین از فارماکوپه انگلستان حذف شده است.

هورمون‌های جانشینی (HRT) مصرف می‌کنند ۴-۲ بار افزایش می‌یابد و در صورت قطع مصرف آن‌ها این خطر متوقف می‌شود. البته این خطر تا اندازه‌ای کم است (۲۳-۱۶ مورد در هر صد هزار نفر در سال برای تمام ترمبوآمبولی‌های وریدی) و بیشتر در خانم‌هایی دیده می‌شود که سابقه فامیلی DVT، چاقی، سابقه واریکوز وریدی شدید، ضربه، جراحی یا استراحت طولانی در رختخواب داشته باشند. مصرف قرص‌های ضد بارداری خوراکی با خونریزی و حمله ایسکمیک نیز همراه بوده است و با قرص‌های حاوی استروژن زیادتر دیده شده است.

چندین گزارش مبنی بر حوادث مغزی-عروقی در بیمارانی که برموکریپتین را برای قطع شیر پس از زایمان مصرف کرده بودند به چشم می‌خورد، که علت آن را اسپاسم عروق مغزی می‌دانند و ممکن است همراه با افزایش فشار خون قلبی بیمار و مصرف سایر ترکیبات ارگو بوده است. در بیمارانی که بعد از زایمان برموکریپتین مصرف می‌کنند بایستی به دقت فشار خون آن‌ها ثبت و کنترل شود به خصوص زنانی که