داروهای
مولد هیپرکالمی

دکتر سیمین دشتی خویدکی[1]، دکتر آزیتا حاج‌حسین طلاساز[2]، دکتر آزاده اشراقی[3]

۱. دانشیار گروه داروسازی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران ۲. گروه داروسازی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳. گروه داروسازی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

■ مقدمه

داروهای نسخه شده توسط پزشک، داروهای OTC و مکمل‌ها به‌وسیله بسیاری از بیماران مصرف می‌شوند، اگرچه بیشتر این فرآورده‌های دارویی خوب تحمل می‌شوند، هیپرکالمی ناشی از داروها در بیماران با زمینه نارسایی کلیه یا اختلال‌های دیگر در هموستاز پتاسیم، دیده می‌شود هیپرکالمی القا شده توسط داروها اغلب با مکانیسم نقص در ترشح کلیوی پتاسیم می‌باشد. اما اختلال در بازجذب سلولی پتاسیم یا مصرف بیش از حد یا انفوزیون فرآورده‌های دارویی حاوی پتاسیم نیز می‌توانند باعث هیپرکالمی گردند. به‌طور کلی هیپرکالمی به سه علت عمده می‌تواند ایجاد شود:

- مصرف بیش از حد پتاسیم
- اختلال در بازجذب سلولی پتاسیم
- نقص در ترشح توبولی پتاسیم

در این مقاله، به ذکر سه علت ایجادکننده هیپرکالمی پرداخته می‌شود.

■ مصرف بیش از حد پتاسیم

یکی از شایع‌ترین علت‌های هیپرکالمی در بیماران

بستری در بیمارستان دریافت داروهای تزریقی یا روده‌ای پتاسیم می‌باشد. تجویز پتاسیم به تنهایی از علل نادر هیپرکالمی در غیاب اختلال‌های و بیماری‌های زمینه‌ای هموستاز پتاسیم است. هیپرکالمی در میان بیماران مسن و در ازتمیا شایع‌تر می‌باشد (۱). مکمل‌های پتاسیم تقریباً ۱۵-۴ درصد موارد هیپرکالمی در بیماران بستری را سبب می‌شوند. از آنجایی که جایگزین‌های نمک حاوی مقداری پتاسیم هستند (meq/g ۱۳-۱۰) مصرف این فرآورده‌ها در بیماران با نقص کلیه می‌تواند هیپرکالمی ایجاد کند.

مکمل‌های تغذیه‌ای و شربت‌های گیاهی حاوی حدوداً meq/lit ۵۶-۴۹ پتاسیم هستند (۲).

فرآورده‌های قلیایی‌کننده ادرار (محلول شولز حاوی ۱meq/ml پتاسیم، محلول پتاسیم سیترات حاوی ۲mEq پتاسیم) و پک سل‌های گلبول‌های قرمز بعد از ۱۰ روز یا بیشتر از زمان نگهداری (meq/lit ۱۳-۷/۵) می‌توانند هیپرکالمی در بیماران high-risk ایجاد کنند (۳). انفوزیون پنی‌سیلین ـ G پتاسیم (million unit/ meq ۱/۷) نیز در بیماران بستری در بیمارستان می‌تواند هیپرکالمی به وجود آورد. هم‌چنین محلول‌های Cardioplegia (فلج‌کننده قلب در جراحی‌های قلب)، حاوی مقدار زیادی پتاسیم هستند (۴).

■ نقص در هموستاز سلولی پتاسیم

□ مسددهای بتا

مسددهای بتا غیرانتخابی مسبب ایجاد ۱۷-۴ درصد هیپرکالمی در بیماران بستری در بیمارستان (به‌ندرت شدید) هستند که دو مکانیسم ایجادکننده هیپرکالمی این داروها عبارتند از:

- مهار آزاد شدن رنین توسط کاتکول آمین‌ها و در نتیجه کاهش سنتز آلدوسترون
- کاهش بازجذب سلولی پتاسیم که مهم‌تر از مکانیسم اول می‌باشد (۵).

□ آمینواسیدهای تزریقی

اسیدآمینه‌های لیزین و آرژنین با اختلال در هموستاز پتاسیم سلولی (شیفت پتاسیم از داخل سلول به فضای خارج سلولی در تبادل با اسیدآمینه) ایجاد هیپرکالمی می‌کنند.

Epsilon-amino caproic acid ساختمان مشابهی با لیزین و آرژنین دارد و به‌عنوان عامل ایجادکننده هیپرکالمی شناخته شده است.

□ سوکسینیل کولین

این دارو با دپلاریزاسیون غشای سلولی باعث کاهش بار الکتریکی منفی داخل غشای سلول‌ها و در نتیجه، باعث خروج پتاسیم از سلول می‌شود. در افراد سالم، باعث افزایش پتاسیم پلاسما حدود meq/lit ۰/۵ در عرض ۵-۳ دقیقه بعد از انفوزیون و حدود meq/lit ۳ در بیماران با آسیب ماهیچه‌ای یا آسیب‌های عصبی عضلانی می‌شود (۶).

□ دیگوکسین

معمولاً در محدوده درمانی، باعث افزایش پتاسیم نمی‌شود اما در دوزهای سمی هیپرکالمی کشنده می‌تواند ایجاد کند (۷).

■ نقص در ترشح پتاسیم از طریق توبول‌های کلیه

□ مدرهای احتباس‌کننده پتاسیم

اسپیرونولاکتون یک آنتاگونیست آلدوسترون

است که اتصال آلدوسترون به رسپتورهای سیتوپلاسمی را به‌صورت رقابتی مهار کرده و مانع از ترشح پتاسیم می‌شود. تریامترن و آمیلورایدبا مکانیسم کاهش بازجذب پتاسیم از غشای لومینال سلول‌های اصلی مانع از ترشح پتاسیم می‌گردند. ۱۹ ـ ۴ درصد بیماران مصرف‌کننده این داروها مبتلا به هیپرکالمی متوسط تا شدید می‌گردند (۶). درمان با تریامترن ـ اچ که اثر هیپرکالمی تریامترن از هیپرکالمی تیازید بیشتر است و در ۲۶ درصد بیماران مصرف این ترکیب دارویی منجر به هیپرکالمی می‌گردد (۹). هیپرکالمی در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس یا نارسایی مزمن کلیه شایع‌تر است. به‌نظر می‌رسد در بیماران با نارسایی کلیوی زمینه‌ای، دیابت ملیتوس یا بیمارانی که داروهای مختل‌کننده ترشح پتاسیم را مصرف می‌کنند، احتمال هیپرکالمی با مصرف مدرهای احتباس‌کننده پتاسیم بیشتر است. اسپیرونولاکتون (۳۰۰ mg/day) منجر به افزایش چشم‌گیری در سطح پتاسیم پلاسما در بیماران همودیالیزی با مکانیسم پیشنهادی اثرات آلدوسترون بر روی جابه‌جایی سلولی یا ترشح معده‌ای ـ روده‌ای پتاسیم می‌شود (۶).

□ داروهای ضدالتهاب غیراستروییدی (NSAIDs)

بیشتر از ۴۶ درصد بیماران درمان شده با ایندومتاسین در بیمارستان، مبتلا به هیپرکالمی می‌شوند. این عارضه جانبی با داروهای NSAID دیگر نیز دیده می‌شود. از اثرات مهارکننده‌های انتخابی سیکواکسیژناز –۲ بر روی پتاسیم اطلاعات دقیقی هنوز وجود ندارد ولی گزارش‌های از هیپرکالمی آن‌ها با سه مکانیسم:

- آسیب کلیوی ناشی از این داروها
- هیپوآلدوسترونیسم هیپورنینمیک (Hypo-reninemic) زمینه‌ای
- مصرف مدرهای احتباس‌کننده پتاسیم و ACEI وجود دارد.

هیپوآلدوسترونیسم هیپورنینمیک و درمان با مدرهای احتباس‌کننده پتاسیم و داروهای ACEI خطر هیپرکالمی مرتبط با داروهای NSAID را افزایش می‌دهند (۸).

□ ACEI

این داروها ترشح توبولی پتاسیم را با کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی در بیماران با کاهش حجم موثر (سیروز، نارسایی قلبی)، استنوز شریان کلیه و نارسایی مزمن کلیه مختل می‌کنند. در این بیماران، انقباض شریان بعد از گلومرولی (که با آنژیوتانسین II القا می‌گردد)، منجر به کاهش انتقال سدیم و آب به توبول دیستال شده که در ترکیب با هیپو آلدوسترونیسم منجر به ایجاد هیپرکالمی می‌گردد. داروهای ACEI مسبب ۳۸–۹ درصد موارد هیپرکالمی در بیماران بستری در بیمارستان هستند.

خطر هیپرکالمی ایجاد شده با داروهای ACEI به‌نظر می‌رسد که با میزان نارسایی کلیه متناسب است اما سطح پتاسیم سرم می‌تواند در بیمارانی که نارسایی کلیه خفیف دارند نیز افزایش یابد.

هم‌چنین مصرف داروهای ACEI با دیگر داروهای احتباس‌کننده پتاسیم می‌تواند هیپرکالمی را در بیماران با نارسایی خفیف کلیه تشدید کند (۶).

□ آنتاگونیست رسپتور آنژیوتانسین (II)

در بیماران مسن، لوزارتان باعث افزایش قابل توجهی در پتاسیم سرم (بیشتر از ۰/۵ meq/lit) در ۱۹ درصد بیماران و باعث ایجاد هیپرکالمی در ۷ درصد بیماران می‌شود. نفروپاتی دیابتی و سطح کراتینین سرم بیشتر از ۱/۳ mg/dl پیشگویی‌کننده‌های افزایش چشم‌گیر در پتاسیم سرم هستند. تا زمانی که اطلاعات بیشتر به دست بیاید، این داروها مشابه با داروهای ACEI در بیماران پرخطر به‌عنوان یک عامل خطر برای ایجاد هیپرکالمی محسوب می‌گردند.

□ تریمتوپریم و پنتامیدین

بیماران HIV مثبت نسبت به بیماران HIV منفی در معرض خطر بیشتری برای هیپرکالمی هستند. این داروها (از لحاظ ساختمانی مشابه آمیلورایدهستند) به‌صورت رقابتی ترانسپورت کانال‌های سدیم در غشا لومینال سلول‌های اصلی را مهار کرده و به‌صورت غیرمستقیم ترشح پتاسیم را به‌وسیله کاهش بار الکتریکی منفی داخل لومن (با حرکت سدیم به خارج لومن) مهار می‌کنند. هیپرکالمی شدید با افزایش سن، دیابت، سطح بالای کراتینین سرم مرتبط است (۸).

□ سیکلوسپورین و تاکرولیموس

این داروها به‌صورت وابسته به دوز، ترشح کلیوی پتاسیم را با کاهش فعالیت پمپ سدیم ـ پتاسیم ATPase کاهش می‌دهند. هم‌چنین سیکلوسپورین باعث هیپرکالمی گذرا با افزایش خروج پتاسیم از سلول‌ها می‌شود. علاوه بر این، سیکلوسپورین با شانت کلراید و هیپوآلدوسترونیسم باعث کاهش ترشح پتاسیم می‌گردد. به‌طور کلی، این دو دارو می‌توانند هیپرکالمی را در گیرنده‌های بافت پیوندی به‌خصوص در پیوند کلیه (اغلب اختلال‌های کلیوی زمینه‌ای در ترشح پتاسیم دارند) ایجاد کنند (۸).

□ هپارین

معمولاً با ۵/۰۰۰ واحد هپارین یا بیشتر دو بار در روز هیپرکالمی دیده می‌شود، هپارین‌های با وزن مولکولی پایین (LMWH) و هپارینوییدها باعث اختلال در هموستاز پتاسیم می‌شوند.

هپارین تعداد رسپتورهای آنژیوتانسین II در ناحیه گلومرولزا آدرنال را کاهش داده و باعث کاهش محرک اصلی برای سنتز آلدوسترون می‌گردد. هم‌چنین مصرف زیاد هپارین، باعث هموراژی آدرنال و نارسایی آدرنال می‌شود.

اگرچه هیپرکالمی ایجاد شده به‌وسیله هپارین در افراد سالم نیز گزارش شده است اما اغلب (۱۹ ـ ۸ درصد) در بیماران با نقص زمینه‌ای در هموستاز پتاسیم رخ می‌دهد (۹).

■ نتیجه‌گیری

هیپرکالمی ایجاد شده با داروها مکرراً در بیماران با عملکرد مختل کلیه رخ می‌دهد، بیماری‌هایی مثل دیابت ملیتوس با هیپوآلدوسترونیسم هیپورنینمیک نفروپاتی، Sickle Cell، نفریت لوپوسی، پیوند کلیه و اروپاتی انسدادی منجر به اختلال در تعادل پتاسیم کلیه می‌گردند. علاوه بر بیماری‌ها، پلی فارماسی مکمل‌های تغذیه‌ای، داروهای گیاهی، داروهای OTC می‌توانند هیپرکالمی ایجاد کنند. پزشکان باید بیماران در معرض خطر را شناسایی نموده و از دادن داروها و یا تجویز هم‌زمان داروهایی که این مشکل را تشدید می‌کند، جلوگیری کنند. بیماران

نیز توسط داروسازان باید آموزش داده شوند که از مصرف داروهای غیرنسخه‌ای که حاوی مقادیری از پتاسیم هستند، اجتناب کنند.

منابع

1. Lawson DH.Adverse reactions to potassium chloride. Q J Med 1974; 43: 433–440.

2. Ponce SP. Jennings AE. Madias NE. Harrington JT. Drug-induced hyperkalemia. Medicine 1985;64: 357–370.

3. Michael JM. Dorner I. Burns D. Potassium load in CPD-preserved whole blood and two types of packed red cells. Transfusion 1975;15: 144–149.

4. Mercer CW. Logic JR. Cardiac arrest due to hyperkalemia following intravenous penicillin administration. Chest 1973;64: 358–359.

5. Lundborg P.The effect of adrenergic blockade on potassium concentrations in different conditions. Acta Med Scand 1983;672: 121–132.

8. Perazella MA. Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. Am J Med 2000;109:307-14

6. Weintraub HD. Heisterkamp DV. Cooperman LH. Changes in plasma potassium concentration after depolarizing blockers in anaesthetized man. B J Anaesth 1969;41: 1048–1052.

7. Lown B . Black H. Moore FD.Digitalis, electrolytes and the surgical patient. Am J Cardiol 1960;6: 309–337.

9. Oster JR. Singer I. Fishman LM. Heparin-induced aldosterone suppression and hyperkalemia. Am J Med 1995;98: 575–586.