

داروهای مولد هیپوفسفاتی

دکتر سیمین دشتی خویدکی^۱، دکترآزاده اشراقی^۲، دکترآزیتاحاج حسین طلاساژ^۳

۱ و ۳. گروه داروسازی بالینی دانشگاه تهران
۲. گروه داروسازی بالینی دانشگاه شهید بهشتی

■ مقدمه

است (۱). (غلظت طبیعی فسفر سرم: mg/dl ۴/۵-۲/۵، هیپوفسفاتی خفیف: غلظت فسفر سرم mg/dl ۲-۲/۵، هیپوفسفاتی متوسط: mg/dl ۱-۲، هیپوفسفاتی شدید کمتر از mg/dl ۱). فسفر عنصر حیاتی در غشاهای سلولی، سیستم‌های آنزیمی، نوکلئیک اسید و نوکلئوپروتئین‌ها است.

■ هیپوفسفاتی با مکانیسم‌های زیر ایجاد می‌شود:

- ۱ - شیفت فسفات خارج سلولی به داخل سلول
 - ۲ - افزایش ترشح فسفات از کلیه
 - ۳ - کاهش بازجذب روده‌ای فسفات.
- کاهش کوتاه مدت در غلظت سرمی فسفات با

هیپوفسفاتی (غلظت فسفر سرم کمتر از mg/dl ۲/۵) اگرچه در جمعیت عادی نادر است اما در بیماران بستری در بیمارستان شایع بوده و با مصرف داروها مرتبط است. هیپوفسفاتی با مصرف داروهای مدر، بی‌فسفونات‌ها به‌طور مکرر دیده می‌شود. تظاهرات بالینی هیپوفسفاتی ناشی از داروها معمولاً خفیف است اما ممکن است برای زندگی نیز شدید و مخاطره‌آمیز باشد. هیپوفسفاتی به میزان ۲/۲-۳/۱ درصد در بیماران بستری در بیمارستان، ۲۸/۸-۳۴ درصد در بیماران منتقل شده به ICU (intensive care unit)، ۲۵-۳۰/۴ درصد در الکلیسم، بالای ۷۵ درصد در بیماران ترومایی و ۶۵-۸۰ درصد در عفونت دیده شده

توزیع مجدد فسفات داخل سلولی تنظیم می‌گردد در حالی که هیپوفسفاتی طولانی مدت با افزایش دفع فسفات از طریق روده‌ها یا کلیه‌ها ایجاد می‌شود (۲).

هیپوفسفاتی ناشی از داروها می‌تواند با داروهای مختلف ایجاد شود. درمان دارویی به ندرت به‌عنوان یک عامل دخیل در کاهش غلظت فسفات خون است و عوامل زیادی در ایجاد هیپوفسفاتی دخیل هستند.

اتیولوژی هیپوفسفاتی ناشی از داروها به شرح زیر می‌باشد (۳):

■ پسودوهیپوفسفاتی (هیپوفسفاتی کاذب)

در بیمارانی که مانیتول مصرف می‌کنند پسودوهیپوفسفاتی باید مد نظر قرار بگیرد. هیپوفسفاتی خفیف با مانیتول دیده می‌شود. بنابراین، به‌عنوان یک عامل دخیل در بیماران با سطح فسفات خون پایین اغلب باید مدنظر قرار گیرد (۴).

دوزهای بالای مانیتول می‌تواند پسودوهیپوفسفاتی ایجاد کند که این سطح پایین فسفات خون به‌صورت کاذب و به‌خاطر تداخل در اندازه‌گیری فسفات خون در آزمون‌های آزمایشگاهی می‌باشد (۵).

■ هیپوفسفاتی در نتیجه شیفت فسفات

خارج سلولی به داخل سلول

این پدیده معمولاً شایع است و با تشکیل واسطه‌های حاوی فسفات (فسفات خارج سلولی) ناشی از گلیکولیز، مرتبط است که نتیجه آن کاهش سریع فسفات می‌باشد. توزیع مجدد

فسفات داخل سلولی به خاطر تحریک گلیکولیز در وضعیت‌های زیر می‌تواند اتفاق بیافتد: آکالوز تنفسی و تجویز گلوکز، فروکتوز، انسولین کاتکول آمین‌ها (اپی‌نفرین، دوپامین) سالبوتامول مشتقات گزانتین، استروژن، داروهای ضدبارداری (Contraceptive)، گلوکاگون، تغذیه تام وریدی (TPN) که همراه با مقدار ناکافی فسفات باشد داروهای که تکثیر سلولی سریع ایجاد می‌کنند (مانند اریتروپوئین، GM-CSF).

آکالوز تنفسی نقش مهمی در هیپوفسفاتی ناشی از عوامل زیر بازی می‌کند: مسمومیت با سالیسیلات‌ها و در مبتلایان به آسم شدید یا برونشیت مزمن که به تهویه مکانیکی وصل هستند (۳).

افزایش سطح انسولین، باعث انتقال گلوکز و فسفات به داخل ماهیچه‌های اسکلتی و کبد می‌شود. در نتیجه، تجویز انسولین یا گلوکز، باعث کاهش جزئی در سطح فسفات سرمی می‌گردد.

خطر هیپوفسفاتی شدید در مبتلایان به بیماری‌های زمینه‌ای از دست دادن فسفات افزایش می‌یابد. در دیابت کنترل نشده (مثلاً کتواسیدوز دیابتی)، تجویز انسولین با هیپوفسفاتی شدید همراه است، به‌خاطر این که هیپرگلسیمی باعث افزایش از دست رفتن فسفات کلیه از طریق دیورز اسموتیک می‌گردد. در الکسیم یا بی‌اشتهایی عصبی، تجویز محلول‌های حاوی گلوکز هیپوفسفاتی شدید ایجاد می‌کند. در مقایسه با گلوکز، تزریق سریع فروکتوز با کاهش فسفات داخل سلولی صدمات بیشتری را به دنبال دارد. تغذیه‌ای تام وریدی (TPN) می‌تواند زمانی که

فسفات به میزان ناکافی به مایعات اضافه گردد هیپوفسفاتی کشنده ایجاد کند. اپی نفرین، یک هورمون کاهنده فسفات در انسان‌ها می‌باشد. افزایش ترشح اپی نفرین در زمان هیپوگلیسمی، هیپوفسفاتی ناشی از انسولین را توجیه می‌کند (۶).

■ هیپوفسفاتی در نتیجه افزایش ترشح

فسفات ادراری

هیپوفسفاتی می‌تواند در فسفاتوری نامناسب ایجاد گردد. PTH باعث افزایش از دست رفتن فسفات از طریق کاهش فعالیت ترانسپورتر همزمان سدیم - فسفات می‌گردد (۳). شیوع هیپوفسفاتی در نتیجه افزایش کلیرانس کلیوی فسفات به میزان ۶ برابر در بیماران هیپو کالمیک و به میزان دو برابر در بیماران دچار هیپومیزیمی نسبت به افراد بدون اختلالات الکترولیتی بیشتر است. استازولامید تیازیدها و ایندپاماید هیپوفسفاتی ایجاد می‌کنند. مدرهای لوپ اثرات فسفاتوری کمی دارند (۳). بی‌فسفونات‌ها هیپوفسفاتی خفیف و گذرا ایجاد می‌کنند. کاهش غلظت فسفات با افزایش چشمگیر در سطح PTH در زمان کاهش غلظت کلسیم توسط این داروها مرتبط است (۳). سندرم فانکونی، با هیپوفسفاتی، هیپواوریمی و آمینواسیدآوری و گلوکزآوری همراه است. چندین دارو با تابلوی بالینی سندرم فانکونی ایجاد هیپوفسفاتی می‌کنند که از جمله این داروها می‌توان داروهای ضد سرطان (suramin, azacitidine, streptozocin,) (Ifosfamide)، آنتی بیوتیک‌ها (تتراسیکلین آمینو گلیکوزیدها)، ضد ویروس‌ها (سیدوفویر آدفویرو تنوفویر)، ضد تشنج‌ها (والپروئیک اسید) و فوماریک اسید را نام برد (۳).

هیپوفسفاتی هم‌چنین به دنبال تجویز سایر سمپاتومیمتیک‌ها، نقش بارز کاتکول آمین‌ها را بر روی هموستاز فسفات توجیه می‌کند.

نبولایزر سالبوتامول (به مدت ۲۰ دقیقه) همانند تتوفیلین منجر به هیپوفسفاتی می‌گردد. داروهای سمپاتومیمتیک (دوپامین و تتوفیلین) می‌توانند با افزایش ترشح فسفات ادراری منجر به هیپوفسفاتی شوند. هم‌چنین هیپوترمی (۳۳-۳۲ °C) در ایجاد هیپوفسفاتی نقش دارد (۷).

افزایش حاد در تولید سلول‌های هماتوپوئیک توسط سلول‌های مغز استخوان، با افزایش باز جذب فسفات به وسیله این سلول‌های جدید، منجر به هیپوفسفاتی می‌گردد.

اریتروپوئین (Epoetin-α)، GM-CSF نیز هیپوفسفاتی ایجاد می‌کنند.

افزایش حاد در تولید سلول‌های هماتوپوئیک توسط سلول‌های مغز استخوان، با افزایش باز جذب فسفات به وسیله این سلول‌های جدید، منجر به هیپوفسفاتی می‌گردد.

اریتروپوئین (Epoetin-α)، GM-CSF نیز هیپوفسفاتی ایجاد می‌کنند.

■ هیپوفسفاتی در نتیجه کاهش جذب

فسفات روده‌ای

جذب فسفات با مصرف داروهای OTC آنتی‌اسید حاوی آلومینیوم، کلسیم، منیزیم مهار می‌شود.

مصرف کم تا متوسط این بایندهای فسفات، بر روی هموستاز فسفات اثرات نامطلوبی ندارد، زیرا میزان زیادی فسفات از طریق رژیم غذایی، نیاز

به طور کلی، می توان این گونه اشاره کرد که هیپوفسفاتی ایجاد شده از طریق سندرم فانکونی با آنتی بیوتیک های مذکور و والپروئیک اسید و فوماریک اسید به ندرت دیده می شود، همچنین آدفویر با دوز روزانه ۱۰ mg (در درمان هیپاتیت B) میانگین غلظت فسفات سرمی را کاهش نمی دهد در حالی که هیپوفسفاتی با دوزهای بالای آدفویر (۱۲۰ mg/day) در ۵۰ درصد بیماران بعد از ۴۸ ساعت و ۶۱ درصد بیماران بعد از ۷۲ هفته دیده شده است (۱۰).

تجویز دوزهای بالای استروژن در بیماران مبتلا به سرطان پروستات متاستاتیک و تجویز مسترانول در زنان به دنبال اوفورکتومی (برداشتن تخمدان) با کاهش بازجذب فسفات کلیه، هیپوفسفاتی ایجاد می کند (۳).

ایماتینیب (در درمان لوسمی میلوئید، تومور استرومایی دستگاه GI) با فسفاتوری و آسیب به توپول های کلیه، هیپوفسفاتی ایجاد می کند. همچنین هیپوپاراتیروئیدیسم ثانویه در نتیجه کاهش کلسیم سرمی نقش عمده ای در هیپوفسفاتی ناشی از ایماتینیب بازی می کند (۳).

■ هیپوفسفاتی ناشی از چندین مکانیسم

هیپوفسفاتی می تواند در اثر تجویز داروهایی که باعث کمبود ویتامین D می شوند، ایجاد گردد، زیرا کمبود ویتامین D باعث کاهش بازجذب فسفات از روده ها، القای هیپوکلسمی و هیپوپاراتیروئیدیسم ثانویه شده و منجر به افزایش ترشح فسفات ادراری می گردد (۱۱). استئومالاسی (با تابلوی بالینی هیپوکلسمی، هیپوفسفاتی و افزایش

سطح آلکالین فسفاتاز) به عنوان عارضه جانبی مصرف طولانی مدت داروهایی مانند فنی توئین و فنوباریتال می باشد.

این داروها با القای سیتوکروم P450، باعث افزایش تجزیه ویتامین D می گردند. همچنین بازجذب کلسیم در دستگاه گوارش را کاهش می دهند. همچنین داروهایی مانند کاربامازپین، ریفامپین ایزونیازید سطح کلسی دیول را کاهش داده و منجر به تبدیل کلسی دیول به متابولیت های ویتامین D غیر فعال می گردند. با این وجود، با توجه به اطلاعات موجود هنوز گزارشی از هیپوفسفاتی ایجاد شده توسط این داروها وجود ندارد (۳).

هیپوفسفاتی در بیماران الکلی مشاهده شده است. مکانیسم های مختلفی برای فسفاتوری ناشی از الکل در نظر گرفته شده که از جمله می توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱ - هیپوپاراتیروئیدیسم ثانویه به جذب ناقص ویتامین D و کلسیم

۲ - کتواسیدوز الکلی

۳ - آلکالوز متابولیک که باعث افزایش فسفاتوری می گردد

۴ - فسفاتوری ناشی از آسیب به توپول های کلیه

۵ - هیپومنیزیمی در نتیجه تغذیه نادرست اسهال، ورود کلسیم به داخل سلول ها در زمان سندرم محرومیت الکل و از دست رفتن منیزیم ادراری (۳).

به عنوان یکی دیگر از علل هیپوفسفاتی ناشی از داروها می توان به مسمویت با استامینوفن اشاره کرد که ارتباطی بین میزان هیپوفسفاتی و شدت

۵۰۰mg فسفر) تجویز می گردند. داروهای تزریقی فسفات در بیماران هیپوفسفاتی شدید و علامت دار استفاده می گردد. غلظت فسفات سرمی هر ۶ ساعت باید ارزیابی گردد، زیرا پاسخ قابل پیش بینی با مکمل های فسفات ایجاد نمی گردد (۳).

■ نتیجه گیری

هیپوفسفاتی با داروهایی که پزشکان به طور معمول تجویز می کنند، دیده می شود. بنابراین آگاهی از اثرات ناخواسته بعضی از داروها بر روی غلظت فسفات خون در یک سری از بیماری های مخاطره آمیز برای زندگی به خصوص بیماران پرخطر برای هیپوفسفاتی مانند الکلی ها، می تواند نقش مهمی در درمان ایفا کند. مصرف همزمان چندین داروی مؤثر بر روی غلظت فسفات خون (کورتون ها، مشتقات گزانتین، مدرهای لوپ برونکودیلاتورهای بتا - ۲ آدرنرژیک) در بعضی بیماری ها از جمله بیماری های انسداد ریوی مزمن، فرد را برای ابتلا به هیپوفسفاتی مستعد می کند.

کاهش فسفات باعث ایجاد اختلال و آسیب بسیاری از ارگان های بدن می شود. قطع داروی عامل، اولین راه حل درمانی برای هیپوفسفاتی خفیف تا متوسط است و از درمان های دارویی، تنها در بیمارانی که هیپوفسفاتی شدید دارند و ممکن است هیپوفسفاتی، نقص های بالینی بعدی برای بیمار به همراه داشته باشد، استفاده می گردد.

آسیب های کبدی ناشی از استامینوفن وجود دارد. اتیولوژی هیپوفسفاتی ناشی از این دارو چند عاملی است که از آن جمله می توان به توزیع مجدد فسفات داخل سلولی در نتیجه هیپروتیلیاسیون و تجویز دکستروز و کاهش آستانه بازجذب فسفات در توبول های کلیه و فرآیندهایی که در جریان تولید دوباره سلول های کبدی منجر به هیپوفسفاتی می گردند، اشاره کرد (۳).

تجویز آهن وریدی با احتمال کاهش بازجذب فسفات کلیوی و مهار هیدروکسیلاسیون ویتامین D منجر به هیپوفسفاتی می گردد (۱۲). افزایش از دست رفتن فسفات مرتبط با تجویز آهن می تواند به خاطر اثرات توکسیک مستقیم آهن بر روی توبول های کلیه نیز باشد (۳).

■ درمان هیپوفسفاتی ناشی از داروها

اکثر بیماران مبتلا به هیپوفسفاتی بدون علامت هستند و نیاز به درمان های دیگری غیر از اصلاح اختلال زمینه ای ایجادکننده هیپوفسفاتی ندارند. داروی عامل باید قطع گردد و مکمل ویتامین D (در بیماران با کمبود ویتامین D) تجویز گردد.

مکمل فسفات در بیماران علامت دار یا بیماران با عوامل خطر مزمن برای از دست دادن فسفات اندیکاسیون دارد که بهترین مکمل فسفات داروهای خوراکی هستند که در دوزهای ۳/۵-۲/۵ گرم روزانه (قرص فسفات پتاسیم منوبازی ۵۰۰ میلی گرمی، محلول خوراکی فسفات، قرص جوشان فسفات (NaH₂PO₄ 1936 mg+NaHCO₃ 315 mg Sodium و 350 mg+KHCO₃ 315 mg Sodium

منابع

1. Gaasbeek A. Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med* 2005; 118:1094–1101.
2. Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care* 2008; 35:215–237.
3. Liamis G. Milionis HJ. Elisaf M. Medication-induced hypophosphatemia: a review. *Q J Med* 2010; 103:449–459.
4. Donhowe JM. Freier EF. Wong ET. Steffes MW. Factitious hypophosphatemia related to mannitol therapy. *Clin Chem* 1981; 27:1765–9.
5. Eisenbrey AB. Mathew R. Kiechle FL. Mannitol interference in an automated serum phosphate assay. *Clin Chem* 1987;33:2308–2309.
6. Santana E. Meneses JF. Leite HP. De Carvalho WB. Lopes E Jr. Hypophosphatemia in critically ill children: prevalence and associated risk factors. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10:234–238.
7. Aibiki M. Kawaguchi S. Maekawa N. Reversible hypophosphatemia during moderate hypothermia therapy for brain injured patients. *Crit Care Med* 2001; 29:1726–1730.
8. Chines A. Pacifici R. Antacid and sucralfate-induced hypophosphatemic osteomalacia: a case report and review of the literature. *Calcif Tissue Int* 1990; 47:291–295.
9. Crook MA. Hypophosphataemia and hypokalaemia in patients with hypomagnesaemia. *Br J Biomed Sci* 1994;51:24–27.
10. Kahn J. Lagakos S. Wulfsohn M. Cherng D. Miller M. Cherrington J. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil with antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 1999; 282:2305–2312.
11. Liamis G. Milionis HJ. Elisaf M. A review of drug-induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab* 2009; 27:635–642.
12. Shimizu Y. Tada Y. Yamauchi M. Okamoto T. Suzuki H. Ito N. Hypophosphatemia induced by intravenous administration of saccharated ferric oxide: another form of FGF23-related hypophosphatemia. *Bone* 2009; 45:814–816.

