

داروهای مولد هیپومنیزمی

دکتر سیمین دشتی^۱، دکتر آریتا حاج حسین^۱، دکتر آزاده اشراقی^۲

۱. گروه داروسازی بالینی دانشگاه تهران

۲. گروه داروسازی بالینی دانشگاه شهید بهشتی

■ مقدمه

منیزیم یکی از کاتیون‌های داخل سلولی در بدن است که نقش بسیار مهمی در واکنش‌های آنزیمی ایفا می‌کند. بنابراین، حفظ منیزیم داخل سلولی برای پروسه‌های متابولیک و فیزیولوژیک ضروری است. هیپومنیزمی در بیماران بستری مکرراً دیده می‌شود (۱).

داروها به‌عنوان یک عامل شایع در ایجاد هیپومنیزمی می‌باشند (۲). نزدیک به ۵۰ دارو به‌عنوان عامل القاکننده هیپومنیزمی شناخته شده است، اما به‌دلیل ناکافی بودن مطالعات، اثرات بالینی ۱۷ دارو از بین این داروها در ایجاد هیپومنیزمی

گزارش شده است.

این عارضه جانبی در افراد مسن، دیابتی، مبتلا به سرطان که مستعد هیپومنیزمی هستند، بیشتر دیده می‌شود. بعضی داروها هیپومنیزمی شدید و بعضی دیگر هیپومنیزمی خفیف ایجاد می‌کنند. یک پزشک ممکن است به نقش داروها در ایجاد هیپومنیزمی بسیار توجه کند و به عوامل دیگری که در ایجاد هیپومنیزمی نقش دارند توجه خاصی نکند. بر عکس آن، هیپومنیزمی ممکن است با عوارض جانبی دیگر داروهایی که هیپرمینیزمی ایجاد می‌کنند یا بیماری‌ها ماسکه گردد. دستورالعمل‌های اختصاصی برای پایش

جولوگیری و درمان هیپومینیزی ناشی از داروها هنوز منتشر نشده است. هدف از این مقاله این است که با اطلاعات موجود و در دسترس، بتوان هیپومینیزی ناشی از داروها را شناخت و اقدامات درمانی را انجام داد (۱).

■ تظاهرات بالینی هیپومینیزی ناشی از داروها

یک ارتباط واضحی بین سطح منیزیم خون و تظاهرات بالینی آن وجود ندارد. تغییرات خلق ضعف ماهیچه‌ای، ترمور، بلع دردناک ممکن است با غلظت‌های منیزیم کمتر از 0.6 mmol/L و در غلظت‌های کمتر از 0.4 mmol/L گیجی و عقب‌ماندگی ذهنی دیده شود.

تظاهرات بالینی هیپومینیزی ناشی از داروها اغلب غیراختصاصی است و گاهی به بیماری‌های زمینه‌ای یا عوارض جانبی غیرمرتبط داروهای دیگر بیمار نسبت داده می‌شود. شایع‌ترین تظاهرات بالینی، اختلال‌های متابولیک است که به دنبال آن تظاهرات عصبی - عضلانی، نورولوژیک و به میزان کمتری عوارض قلبی - عروقی و اختلال‌های دستگاه گوارش ایجاد می‌گردد (۱) که هر یک از این اختلال‌ها به شرح زیر می‌باشند:

□ تظاهرات بالینی هیپومینیزی ناشی از داروها
هیپومینیزی می‌تواند همراه با هیپوکلسمی و هیپوکالمی باشد. با سیکلوسپورین بیشتر هیپومینیزی تنها ایجاد می‌گردد، در حالی که با پنتامیدین هیپومینیزی همراه با هیپوکلسمی دیده می‌شود.
هیپوکلسمی شایع‌ترین تظاهر هیپومینیزی ناشی

از داروها است و معمولاً با داروهای سیس پلاتین آمینوگلیکوزیدها (به‌خصوص در بچه‌ها) و فسفات‌ها دیده می‌شود.

هیپومینیزی ممکن است باعث اختلال در ترشح هورمون پاراتیروئید (PTH) یا افزایش مقاومت به PTH گردد. آموتریسین B، سیس پلاتین، جنتامایسین و فوسکارنت باعث کاهش سطح سرمی PTH می‌گردند. هیپوکالمی دومین تظاهر هیپومینیزی ناشی از داروها است که با سیس پلاتین، آمینوگلیکوزیدها، آموتریسین B، کاپرومایسین، پامیدرونات و فسفات‌ها و احتمالاً فوسکارنت دیده می‌شود. آلکالوز متابولیک هیپرکلرمیک با کاپرومایسین و آلکالوز متابولیک هیپوکالمیک به همراه هیپومینیزی ناشی از جنتامایسین دیده می‌شود (۱).

□ تظاهرات عصبی - عضلانی

شایع‌ترین علامت عصبی - عضلانی ناشی از هیپومینیزی ایجاد شده با داروها، تتانی و اسپاسم کارپوپدال است. این علامت با سیس پلاتین آمینوگلیکوزیدها، آموتریسین B، فسفات‌ها و پنتامیدین دیده شده است. هیپررفلکسی کرامپ‌های عضلانی و پرش‌های میوکلونیک با سیس پلاتین، جنتامایسین و aldesleukin گزارش شده است. هیپومینیزی همراه با ترمور با سیکلوسپورین، سیس پلاتین و تاکرولیموس مرتبط است (۱). اسپاسم ازوفاژیال مرتبط با هیپومینیزی با تتوفیلین دیده شده است (۳). پارالیز حاد (با هیپوکالمی) به دنبال درمان با جنتامایسین گزارش شده است (۴). کاهش رفلکس‌های تاندونی با سیس پلاتین ایجاد می‌گردد (۱).

تهوع، بی‌اشتهایی، اسهال) به همراه هیپومیزی ناشی از پنتامیدین و سیس پلاتین دیده شده است (۱).

عوامل مستعدکننده: دوز دارو، خصوصیات بیمار (سن، بیماری‌های همراه و عوامل خارجی)، تداخل‌های دارویی ممکن است بر روی هیپومیزی ناشی از داروها اثر گذارد (۱). به‌عنوان مثال، دوز یا طول درمان با داروهای مدر آمفوتریسین B و سیس پلاتین بر شدت و مقدار هیپومیزی اثر گذار است. هیپومیزی ناشی از آمینوگلیکوزیدها در بچه‌ها بیشتر از بزرگسالان دیده می‌شود. بیماری‌های زمینه‌ای مانند سرطان، اسهال مزمن، سوء جذب و نارسایی کلیه باعث از دست رفتن منیزیم می‌گردند. کودکان مبتلا به سیستمیک فیبروزیس مستعد هیپومیزی ناشی از آمینوگلیکوزیدها هستند. هیپومیزی در بیماران مبتلا به دیابت شیرین به‌طور مستقل از درمان‌های دارویی مکررا دیده می‌شود (۱). هیپومیزی با مصرف سیکلوسپورین در بیماران دیابتی که پیوند کلیه شده‌اند، در مقایسه با بیماران غیردیابتی غالب‌تر است (۷). همچنین عوامل خارجی مانند رژیم‌های غذایی حاوی منیزیم پایین در بیمارستان، بیماران را مستعد هیپومیزی ناشی از مدرها می‌کند. به‌عنوان مثال، تجویز همزمان داروهای B مانند فوروزماید، تاکرولیموس، آمفوتریسین B فوسکارنت و توپرامایسین، بیماران پیوند شده مغز استخوان را مستعد هیپومیزی می‌کند. همچنین هیپومیزی ناشی از مدرها می‌تواند سمیت با دیژیتال را بدتر کند (۱).

□ تظاهرات سیستم عصبی مرکزی (CNS)

سیکلوسپورین عوارض CNS (دپرسیون آتاکسی، کاتاتونی، تشنج، کوری کورتیکال) را که اغلب همراه با هیپومیزی است، نشان می‌دهد که در این مورد هنوز اتفاق نظر قطعی وجود ندارد. با سیس پلاتین نیز اختلال‌های روان‌شناختی گیحی، تشنج، کوری کورتیکال دیده شده است. آتاکسی و اختلال‌های روان‌شناختی با aldesleukin گزارش شده است. سدیم فسفات هیپومیزی، اختلال تکلم و تتراپلژی ایجاد می‌کند (۱). صحبت‌های بریده بریده، سندروم محرومیت با هیپومیزی ناشی از پنتامیدین مرتبط و همراه است (۵).

□ تظاهرات قلبی - عروقی

هیپومیزی ناشی از پنتامیدین با تغییرات ECG (افزایش فاصله QT، موج T برعکس و torsade de point) همراه است. طولانی شدن فاصله QT همراه با هیپومیزی ناشی از فسفات‌ها دیده شده است (۱). تنها عارضه جانبی به دنبال مصرف سیکلوسپورین با دوز کم (در درمان پوریورای ترومبوسیتوپنی ایدیوپاتیک) هیپومیزی و هیپرتانسیون خفیف بوده است (۶). بنابراین، مکمل‌های منیزیم خوراکی هیپرتانسیون را در بیماران پیوند کلیه که سیکلوسپورین دریافت می‌کنند، اصلاح نمی‌کند. هیپومیزی به‌عنوان یک عامل مستعدکننده برای پدیده رینود در بیماران درمان شده با سیس پلاتین پیشنهاد شده است (۱).

□ تظاهرات دیگر

علائم غیراختصاصی دستگاه GI (کرامپ شکمی

■ درمان، پیشگیری و ارزیابی هیپومنیزمی ناشی از داروها

قطع داروی ایجادکننده هیپومنیزمی همیشه موفقیت‌آمیز نیست و تنها زمانی که علایم خفیف هیپومنیزمی یا عوامل غیرمرتبط ایجادکننده هیپومنیزمی وجود داشته باشند، مؤثر است. در مورد داروهایی مانند ضدتثویلات‌ها و ساپرس‌کننده‌های سیستم ایمنی اثرات مفید این داروها بر عارضه جانبی هیپومنیزمی آن‌ها غلبه می‌کند و قطع کردن این داروها خطر بالایی برای بیمار دارد. درمان هیپومنیزمی حاد یا شدید ممکن است نیاز به تجویز سریع وریدی مکمل‌های منیزیم داشته باشد. هم‌چنین تجویز وریدی منیزیم در بیماران مبتلا به سوء جذب منیزیم یا بیمارانی که قادر به تحمل منیزیم خوراکی نیستند کاربرد دارد. منیزیم خوراکی معمولاً در درمان هیپومنیزمی خفیف استفاده می‌شود. شناسایی عامل اصلی در درمان هیپومنیزمی مهم است. تجویز خوراکی یا وریدی منیزیم برای درمان هیپومنیزمی علامت‌دار ناشی از سیس پلاتین مؤثر است. هیپومنیزمی همراه با ترمور ناشی از سیکلوسپورین با تجویز خوراکی منیزیم درمان می‌شود. البته، تجویز منیزیم وریدی نیز در بعضی گزارش‌ها موفقیت‌آمیز بوده است. ارزیابی و کنترل تظاهرات بالینی (آریتمی، علایم نورولوژیک اختلال‌های متابولیک) در اصلاح هیپومنیزمی جایگاه ویژه و مهمی دارد. اثربخشی مکمل منیزیم به‌صورت پروفیلاکسی مورد بحث است. استفاده از مکمل منیزیم لزوماً از هیپومنیزمی ناشی از سیس پلاتین را پیشگیری نمی‌کند (۱) با این وجود

می‌تواند آسیب‌های توبولی کلیه را کاهش دهد (۸). اثرات محافظت‌کننده منیزیم در پیشگیری از سمیت کلیوی ناشی از سیکلوسپورین در بیماران پیوندی هنوز نشان داده نشده است (۹). یک سری پیشنهادات دیگری برای پیشگیری از هیپومنیزمی وجود دارد که از آن جمله می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: تجویز وریدی تیوسولفات برای پیشگیری از هیپومنیزمی ناشی از سیس پلاتین (ظاهراً با مکانیسم غیرفعال کردن سیس پلاتین و جلوگیری از آسیب‌های توبولی ناشی از آن) (۱)، تجویز آمیلوراید به منظور کاهش دادن دوز منیزیم لازم برای پیشگیری از هیپومنیزمی ناشی از آمفوتریسین B به‌خصوص در بیماران پرخطر برای هیپومنیزمی (۱۰).

■ نتیجه‌گیری

داروهایی مانند سیس پلاتین، آمفوتریسین B و سیکلوسپورین هیپومنیزمی معنی‌دار (significant) ایجاد می‌کنند و ارزیابی منظم منیزیم و درمان‌های پیشگیری باید انجام گیرد. هم‌چنین درمان هیپومنیزمی معنی‌دار با حضور و عدم حضور علایم بالینی باید آغاز گردد. هیپومنیزمی ناشی از داروهای آمیکاسین، جنتامایسین، مسهل‌ها پنتامیدین، توبرامایسین، تاکرولیموس و کاربوپلاتین در گروه هیپومنیزمی بسیار معنی‌دار (potentially significant hypomagnesaemia) قرار می‌گیرند و ارزیابی منیزیم در صورت وجود علایم بالینی، هیپوکالمی پایدار، هیپوکلسمی یا آلکالوز وجود عوامل مستعدکننده هیپومنیزمی و درمان با بیشتر از یکی از داروهای این دسته باید انجام

هیپومنیزمی سؤال برانگیز ایجاد می‌کنند مانند فورزماید، هیدروکلروتیازید، ارزیابی منظم منیزیم و درمان هیپومنیزمی لازم نیست.

گیرد و درمان‌های پیشگیری‌کننده لازم است و درمان این نوع هیپومنیزمی فقط در صورت وجود علائم بالینی انجام گردد. در مورد داروهایی که

منابع

1. Atsmon J. Dolev E. Drug-Induced Hypomagnesemia. *Drug Safety* 2005; 28 : 763-788.
2. Agus ZS. Hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1616- 1622
3. Iannello S. Spina M. Leotta P. Hypomagnesemia and smooth muscle contractility: diffuse esophageal spasm in an old female patient. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24: 348-356.
4. Shiah CJ. Tsai DM. Liao ST. Acute muscular paralysis in an adult with subclinical Bartter's syndrome associated with gentamicin administration. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 932-935.
5. Gradon JD. Fricchione L. Sepkowitz D. Severe hypomagnesemia associated with pentamidine therapy. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 511-512.
6. Moskowitz IP. Gaynon PS. Shahidi NT. Low-dose cyclosporine A therapy in children with refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 77-79.
7. Markell MS. Altura BT. Barbour RL. Ionized and total magnesium levels in cyclosporin-treated renal transplant recipients: relationship with cholesterol and cyclosporin levels. *Clin Sci* 1993; 85: 315-318.
8. Willox JC. McAllister EJ. Sangster G. Effects of magnesium supplementation in testicular cancer patients receiving cisplatin: a randomised trial. *Br J Cancer* 1986; 54: 19-23.
9. Nguyen T. Steiner RW. A trial of oral magnesium supplementation in renal transplant recipients receiving cyclosporine. *Transplant Proc* 1998; 30: 4317-4319.
10. Wazny LD. Brophy DF. Amiloride for the prevention of amphotericin B-induced hypokalemia and hypomagnesemia. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 94-97.

