

# نکات بالینی

## داروهای پرفشاری خون

دکتر حسین کربلایی، دکتر امیر رضازاده، دکتر حمید رحمانی، دکتر کیهان محمدی

گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی تهران

### ■ بخش اول: عوارض برخی از داروهای پرفشاری خون

□ ادم محیطی ناشی از داروهای مسدودکننده کانال کلسیمی  
مورد پزشکی: خانم ۵۵ ساله‌ای مبتلا به پرفشاری خون (فشار خون سیستولی ۱۵۵ میلی‌متر جیوه) با شکایت از ادم دو طرفه اندام تحتانی به شما مراجعه کرده است. در شرح حال، اشاره می‌کند که از دو هفته پیش داروی آملودیپین با مقدار مصرف ۵ میلی‌گرم در روز به تازگی تجویز شده است. در معاینه‌ها و بررسی‌های بیشتر، ردپایی از سایر بیماری‌های مرتبط با ادم یافت نشد. چنانچه عامل ایجاد ادم آملودیپین باشد، چه اقدام‌هایی توصیه می‌گردد؟

ادم ناشی از داروهای مسدودکننده کانال کلسیمی (نیفدیپین، دیلتیازم و آملودیپین) نسبتاً رایج می‌باشد و ادم ناشی از آملودیپین در ۱۵ درصد از خانم‌ها مشاهده شده است (در خانم‌ها رایج‌تر است). مقدار مقدار مصرف دارو، روند افزایش مقدار مصرف دارو و مدت زمانی که بیمار طی شبانه روز به شکل سرپا می‌ایستد، در بروز ادم ناشی از داروهای مسدودکننده کانال کلسیمی مؤثر است. بین دو تا سه هفته پس از

شروع تجویز آملودیپین، علائم ادم ممکن است بروز پیدا کند (ادم به شکل تدریجی بروز پیدا می‌کند). از لحاظ اتیولوژی باید علت را در کاهش مقاومت عروقی آرتریول‌ها جستجو کرد (دارو آرتریول‌ها را گشاد می‌کند) که به دنبالش جریان خون بیشتری به داخل مویرگ‌ها هجوم می‌آورد و فشار هیدرواستاتیک داخل مویرگ‌ها بالا می‌رود که منجر به نشت مایع از داخل مویرگ‌ها به محیط خارج عروقی و ادم می‌شود.

### □ راهکارهای پیش‌گیری از ادم ناشی از داروهای مسدودکننده کانال کلسیمی

۱ - با حداقل مقدار مصرف درمانی، درمان آغاز می‌شود و با فواصل تعریف شده و مشخص اقدام به افزودن مقدار مصرف می‌گردد (آملودیپین را با مقدار مصرف ۲/۵ میلی‌گرم در روز شروع کرد و بسته به نیاز بیمار هر یک الی دو هفته مقدار مصرف دارو را به تدریج افزایش داد).

۲ - بیمار از ایستادن‌های طولانی مدت اجتناب کند.

### □ راهکارهای درمانی ادم ناشی از داروهای مسدودکننده کانال کلسیمی

۱ - کاهش مقدار مصرف دارو

۲- تغییر از یک داروی مسدد کانال کلسیمی به داروی دیگر (مسدد غیر دی‌هیدروپیریدینی مثل وراپامیل و دیلتiazم، به میزان کمتری باعث ادم می‌شوند)

۳- اضافه کردن یک داروی گشادکننده وریدی مثل نیترات‌ها و یا داروهای مهارکننده آنژیوتانسین. داروهای مهارکننده آنژیوتانسین (ACEI) کارنامه درخشانی در این موارد از خود نشان داده‌اند، چراکه نه تنها باعث گشاد شدن وریدها و کاهش ادم می‌شوند بلکه با اضافه کردن این گروه به رژیم درمانی، مقدار مصرف مورد نیاز به داروهای مسدد کانال کلسیمی و به تبع آن عارضه ادم محیطی کمتر می‌شود.

۴- داروهای مدر در درمان این موارد از ارزش قابل توجهی برخوردار نمی‌باشند، به دلیل این که ادم حاصل از مسددهای کانال کلسیمی نتیجه احتباس آب و نمک نمی‌باشد.

۵- قطع دارو

#### □ عوارض احتمالی تیاژیدها

مورد پزشکی: خانم ۶۲ ساله مبتلا به پرفشاری خون (فشارخون ۱۵۰/۹۴) پس از دریافت شرح حال و بررسی‌های بالینی تحت درمان با هیدروکلرتیازید قرار گرفت (۲۵ میلی‌گرم روزانه). در آغاز تجویز هیدروکلرتیازید نتایج آزمایش خون ناشتای وی از این قرار است!

اکمی والان در لیتر ۴/۰ = پتاسیم سرم  
میلی‌گرم در دسی‌لیتر ۹۵ = گلوکز  
پس از یک ماه از درمان با هیدروکلرتیازید، فشارخون بیمار به ۱۴۲/۸۶ تنزل پیدا کرد و مجدداً دستور آزمایش خون ناشتا صادر شد که به

قرار زیر است.

اکمی والان در لیتر ۳/۸ = پتاسیم سرم  
میلی‌گرم در دسی‌لیتر ۹۹ = گلوکز  
این تغییرها چطور توجیه می‌شوند؟ رویکرد و اقدامات درمانی چه باید باشد؟

عوارض تیاژیدها وابسته به مقدار مصرف می‌باشد و با مقادیر مصرف کوچک هیدروکلرتیازید (۱۲/۵ تا ۲۵ میلی‌گرم در روز) عوارض قابل چشم‌پوشی است ولی در مقادیر مصرف بالاتر از ۲۵ میلی‌گرم در روز عوارض قابل توجه است. با این وجود، بیماری که تحت درمان با تیاژید قرار می‌گیرد، لازم است از جهت بروز هیپوناترمی، هیپرکلیسمی، هیپراوریسمی و هیپوکالمی پایش شود.

#### □ هیپوکالمی ناشی از تیاژیدها

هیدروکلرتیازید در مقادیر مصرف ۱۲/۵، ۲۵، ۵۰ میلی‌گرم در روز به ترتیب باعث افت پتاسیم به مقدار ۰/۲۱، ۰/۳۴، ۰/۵ میلی‌اکمی والان در لیتر می‌شود. این اعداد و ارقام گواه این است که عارضه هیپوکالمی ناشی از تیاژیدها وابسته به مقدار مصرف است. راهکارهای مختلفی اعم از دارویی و غیردارویی برای پیشگیری از عارضه هیپوکالمی مطرح است:

۱- محدود کردن دریافت نمک

۲- محدود کردن مقدار مصرف تیاژید

۳- اضافه کردن داروهایی که باعث احتباس پتاسیم می‌شوند (مثل داروهای مهارکننده آنژیوتانسین و یا مدرهای احتباس‌کننده پتاسیم مثل اسپرونولاکتون و اپلرون). به‌عنوان مثال، اضافه کردن داروهای مهارکننده آنژیوتانسین، هم موجب احتباس پتاسیم می‌شوند و هم با کمک

#### □ هیپرکلسترولمی ناشی تیازیدها

برخلاف سایر عوارض تیازیدها که تا به حال بدان اشاره شد، این عارضه وابسته به مقدار مصرف نیست. با تجویز تیازیدها اندکی سطح کلسترول (LDL-C) و تری گلیسیریدها افزایش می‌یابد که گاهی اوقات فقط با اصلاح رژیم غذایی قابل کنترل است. در مجموع، این عارضه از لحاظ بالینی مهم نیست و حتی ابتلا به هیپرلیپیدمی منع مصرفی برای تیازیدها محسوب نمی‌شود.

#### ■ بخش دوم: تداخل‌های دارویی

**مورد پزشکی:** خانم ۳۵ ساله‌ای برای دریافت اقلام نسخه‌اش به داروخانه مراجعه می‌کند. وی اذعان می‌کند که مدت‌ها است به پرفشاری خون مبتلا می‌باشد و در مورد داروی جدیدش با عنوان قرص اکسفورج (Exforge) از شما راهنمایی می‌طلبد. ایشان پس از توضیحات شما برای دریافت قرص یاسمین اقدام می‌کند. رویکرد شما چیست؟

داروی اکسفورج ترکیبی از دو داروی والسارتان و آملودیپین است (حاوی ۵ تا ۱۰ میلی گرم آملودیپین و مقدار متغیری از والسارتان می‌باشد). همان طور که کمی قبل اشاره شد اضافه کردن داروهای مهارکننده آنژیوتانسین به مسددهای کانال کلسیمی از دو جهت سودمند است:

۱ - کاهش وقوع ادم ناشی از مسددهای کانال کلسیمی

۲ - اثرات مضاعف در کنترل فشارخون. اما درخواست یاسمین احتمالاً بدین دلیل است که پزشک، بیمار را از لحاظ خطرات مصرف اکسفورج

به کنترل فشارخون به مقادیر مصرف کمتری از تیازید نیاز می‌باشد و به تبع آن، عوارض تیازید نیز کاهش می‌یابد.

در بیماری که تیازید دریافت می‌کند و مقدار پتاسیم در محدوده طبیعی است و علایمی مثل کرامپ عضلانی ندارد، نیاز به اقدام خاصی نیست. غذاها و میوه‌های حاوی پتاسیم مثل موز و میوه‌های خشک شده برای پیشگیری از هیپوکالمی ممکن است مفید باشند ولی برای درمان هیپوکالمی به تنهایی جایگاهی ندارند. دقت شود چنانچه هیپوکالمی رخ داده باشد لازم است که بیمار از لحاظ هیپومیزمی نیز بررسی شود و در صورت وجود هیپومیزمی ابتدا هیپومیزمی اصلاح شود.

#### □ هیپرگلیسمی ناشی از تیازیدها

در کارآزمایی‌های بالینی بزرگی مشاهده شد که در بیمارانی که تحت درمان با تیازیدها قرار می‌گیرند شیوع دیابت نوع II بیشتر است و مطالعه‌های بعدی آشکار کرد که بین هیپوکالمی و بروز دیابت نوع II ارتباط وجود دارد. با این وجود، ابتلا به دیابت، منع مصرفی برای تیازیدها محسوب نمی‌شود. راهکارهای پیشگیری از بروز دیابت در بیماری که تحت درمان با تیازید است بدین شرح است:

۱ - اصلاح سبک زندگی (رژیم غذایی و ورزش) بهترین راهکار است.

۲ - حفظ سطح پتاسیم در محدوده بین ۴ تا ۵ میلی اکی والان در لیتر.

با همه این اوصاف باید گفت که تیازیدها داروهای باارزشی در بیمارانی دیابتی محسوب می‌شوند، چرا که خطر حوادث قلبی - عروقی را در این گروه کاهش داده‌اند.

از کنترل خارج شده، او گمان می‌کند که مصرف همزمان داروها به همراه غذا منجر به بی‌اثر شدن داروهایش شده، بنابراین، درباره نحوه مصرف داروها از شما سوال می‌کند. رژیم دارویی فعلی وی به شرح ذیل است. فشارخون فعلی وی ۱۷۲/۱۱۰ میلی‌متر جیوه است.

پروپرانولول ۲۰ میلی‌گرم سه بار در روز  
 آملودیپین ۵ میلی‌گرم روزانه  
 لوزازتان ۲۵ میلی‌گرم دو بار در روز  
 پس از آن که شما شرح حال دارویی دقیق‌تری را از بیمار سؤال می‌کنید، بیمار اشاره می‌کند که چند ماه پیش دچار نورالژی عصب سه قلو شده و برای وی داروی کاربامازپین ۲۰۰ میلی‌گرم چهار نوبت در روز تجویز شده است.

#### □ تداخل غذا و داروهای پرفشاری خون

۱ - فورزوماید: مصرف همزمان فورزوماید به همراه غذا باعث کاهش معناداری در فراهمی زیستی دارو می‌شود (به اندازه ۳۰ درصد فراهمی زیستی دارو کاهش می‌یابد).

۲ - پروپرانولول: تجویز همزمان پروپرانولول به همراه غذاهای حاوی پروتئین بالا باعث کاهش متابولیسم گذر اولیه کبدی و افزایش فراهمی زیستی آن می‌شود.

۳ - آملودیپین: مصرف همزمان آملودیپین به همراه غذا باعث کاهش غلظت پلاسمایی دارو می‌شود. توصیه می‌شود آملودیپین یک ساعت قبل از غذا یا دو ساعت بعد از غذا میل شود.

۴ - کاپتوپریل: هرچند که مصرف همراه غذا می‌تواند موجب کاهش فراهمی زیستی کاپتوپریل شود ولی از لحاظ اثرات بالینی، این تداخل حائز

در دوران بارداری آگاه کرده است (خطرات احتمالی مصرف والسارتان در دوران بارداری). از این رو، بیمار برای جلوگیری از بارداری، یاسمین را درخواست کرده است. یاسمین حاوی ۳ میلی‌گرم از داروی دروسپیرنون می‌باشد. مطالعه‌ها نشان داده که ۳ میلی‌گرم از دروسپیرنون به اندازه ۲۵ میلی‌گرم از اسپرونولاکتون، خاصیت آنتی‌مینرالوکورتیکوئیدی دارد. بنابراین، از این لحاظ، یاسمین هم‌چون اسپرونولاکتون توانایی احتباس پتاسیم و خطر هیپرکالمی را به همراه دارد. اما این به معنای منع مصرف همزمان فرآورده‌های حاوی دروسپیرنون و داروهای احتباس‌کننده پتاسیم نیست! چرا که در کارآزمایی‌های بالینی بزرگی که روی عوارض هیپرکالمی ناشی از تجویز همزمان فرآورده‌های حاوی دروسپیرنون و مهارکننده‌های سیستم رنین - آنژیوتانسین متمرکز شده بودند، هیچ‌گونه شاهد معناداری دال بر علائم هیپرکالمی مشاهده نشد اما مطالعه‌ای که شامل بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی بود، نشان داد که تجویز همزمان دروسپیرنون و مهارکننده‌های آنژیوتانسین می‌تواند در بیماران کلیوی منجر به افزایش سطح خونی پتاسیم شود. بنابراین، لازم است شرح حالی از لحاظ وضعیت عملکرد کلیوی و کبدی گرفته شود، چنانچه شواهدی از کاهش عملکرد کلیوی و کبدی یافت شد، تداخل بین اکسفورج، یاسمین و یا سایر داروهای احتباس‌کننده پتاسیم باید جدی گرفته شود.

مورد پزشکی: خانم ۷۲ ساله‌ای برای دریافت مشاوره دارویی به داروخانه شما مراجعه می‌کند. ایشان اشاره می‌کند که بیش از ۵ سال است که تحت درمان دارویی پرفشاری خون است ولی در طی این چند ماه اخیر وضعیت پرفشاری خون وی

### ■ جمع‌بندی

پرفشاری خون یک بیماری مزمن است، بنابراین، صرفاً تشخیص و شروع درمان، تضمین‌کننده درمان موفقیت‌آمیز نیست بلکه پایش مداوم بیمار توسط پزشک و داروساز ضروری است. برای رسیدن به این هدف لازم است که بیمار را در خصوص اهمیت درمان پرفشاری خون، عوارض و تداخل‌های دارویی آگاه نمود و او را به تعامل و همکاری مداوم با پزشک و داروساز تشویق کرد.

### منابع

1. Phillips SJ. Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, ed. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd Ed. New York: Raven press; 1995: 465-478.
2. Weir M. Rosenberger C. Fink JC. Pilot study to evaluate a water displacement technique to compare effects of diuretic and ACE inhibitors to alleviate lower extremity edema due to dihydropyridine calcium antagonists. Am J Hypertens 2001; 14(9): 963-968.
3. Dorsch MP. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide : a retrospective cohort analysis. Hypertension 2011; 57: 689 (131).
4. preston RA. White WB. Pitt B. Bakris G. Norris PM. Hanes V. Effect of drospirenone/17-beta estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women. Am hypertens 2005; 18(6): 797-804.
5. Bjornsson TD. the conduct of in vitro and vivo Drug-Drug interaction studies: A pRMA perspective, J Clin Pharmacol 2003; 43(5): 443-469.
6. Jauregui B. Garrido L. Interactions between antihypertensive drugs and food, Nutr Hospitalaria 2012; 27(5): 1866-1875.
7. Karb P. Mittal N. Gupta Mc. Carbamazepine-induce hypertension; A rare case. J Pharmacol Pharmacother 2015; 6(4): 216-218.

اهمیت نیست. با این وجود، بهتر است یک ساعت قبل از غذا یا دو ساعت پس از غذا تجویز شود.

۵ - لیزینوپریل: تحت تأثیر غذا قرار نمی‌گیرد.

۶ - والسارتان: غذا به شدت فراهمی زیستی این دارو را کاهش می‌دهد (۴۰ الی ۵۰ درصد فراهمی زیستی دارو در مصرف همراه با غذا کاهش می‌یابد).

۷ - لوزارتان: مصرف همراه غذا باعث تأخیر در جذب دارو می‌شود.

۸ - متوپرولول و کارودیلول: توصیه می‌شود که این دو دارو همراه با غذا تجویز شوند، چرا که خطر افت فشار وضعیتی در حالت تجویز با معده خالی بیشتر است.

باتوجه به نکات بالا مصرف دارو به همراه غذا نمی‌تواند مقصر اصلی در وضعیت پرفشاری خون این بیمار باشد. احتمالاً تجویز کاربامازپین، متابولیسم تمام داروهای پرفشاری خون این بیمار را تسریع بخشیده است. به عبارتی، علت پرفشاری خون غیرقابل کنترل را باید در تداخل دارویی جستجو کرد. کاربامازپین با القای ایزوآنزیم کبدی CYP1A2 باعث افزایش متابولیسم پروپرانولول می‌شود. کاربامازپین با القای ایزوآنزیم CYP3A4 باعث افزایش متابولیسم آملودیپین می‌شود. کاربامازپین با القای ایزوآنزیم CYP2C9 موجب تشدید متابولیسم لوزارتان می‌شود. همچنین مستنداتی در دست است مبنی بر این که کاربامازپین خود به تنهایی می‌تواند موجب پرفشاری خون شود. برای تسکین درد نورالژی عصب سه قلو باید داروهای جایگزین شوند که تأثیری بر متابولیسم داروهای پرفشاری خون نداشته باشند. به‌عنوان مثال، می‌توان گاباپنتین با مقدار مصرف ۳۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز برای این بیمار تجویز شود.