

نکات بالینی

داروهای پرفساری 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 پرفساری خون

شروع تجویز آملودیپین، علاجیم ادم ممکن است بروز پیدا کند (ادم به شکل تدریجی بروز پیدا می‌کند). از لحاظ اتیولوژی باید علت را در کاهش مقاومت عروقی آرتربیول ها جستجو کرد (دارو آرتربیول ها را گشاد می‌کند) که به دنبالش جریان خون بیشتری به داخل مویرگ ها هجوم می‌آورد و فشارهیدرواستاتیک داخل مویرگ ها بالا می‌رود که منجر به نشت مایع از داخل مویرگ ها به محیط خارج عروقی و ادم می‌شود. □ راهکارهای پیش گیری از ادم ناشی از داروهای مسدود 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 $2/5$ میلی گرم 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 ایستادن های طولانی مدت اجتناب کند. □ راهکارهای درمانی ادم ناشی از داروهای مسدود کانال کلسیمی

۱ - کاهش مقدار مصرف دارو

□ ادم محیطی ناشی از داروهای مسدود کانال کلسیمی مورد پژوهشی: خانم ۵۵ ساله ای مبتلا به پرفساری خون (فشار خون سیستولی ۱۵۵ میلی متر جیوه) با شکایت از ادم دو طرفه اندام تحتانی به شما مراجعه کرده است. در شرح حال، اشاره می‌کند که از دو هفتنه پیش داروی آملودیپین با مقدار مصرف ۵ میلی گرم در روز به تازگی تجویز شده است. در معاینه ها و بررسی های بیشتر، ردپایی از سایر بیماری های مرتبط با ادم یافت نشد. چنانچه عامل ایجاد ادم آملودیپین باشد، چه اقدام هایی توصیه می‌گردد؟

ادم ناشی از داروهای مسدود کانال کلسیمی (نیوفدیپین، دیلتیاژم و آملودیپین) نسبتاً رایج می‌باشد و ادم ناشی از آملودیپین در ۱۵ درصد از خانم ها مشاهده شده است (در خانم ها رایج تر 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 مسدود کانال کلسیمی مؤثر است. بین دو تا سه هفته پس از

قرار زیر است.

اکی والان در لیتر $\frac{3}{8}$ = پتاسیم سرم
میلی گرم در دسی لیتر $= ۹۹$ گلوکز
این تغییرها چطور توجیه می شوند؟ رویکرد و اقدامات درمانی چه باید باشد؟
عوارض تیازیدها وابسته به مقدار مصرف می باشد و با مقادیر مصرف کوچک هیدروکلرتیازید $(12/5)$ تا 25 میلی گرم در روز) عوارض قابل چشم پوشی است ولی در مقادیر مصرف بالاتر از 25 میلی گرم در روز عوارض قابل توجه است. با این وجود، بیماری که تحت درمان با تیازید قرار می گیرد، لازم است از جهت بروز هیپوناترمی، هیپرگلیسمی، هیپراوریسمی و هیپوکالمی پایش شود.

□ هیپوکالمی ناشی از تیازیدها

هیدروکلرتیازید در مقادیر مصرف $12/5$ ، 25 ، 50 میلی گرم در روز به ترتیب باعث افت پتاسیم به مقدار $0/34$ ، $0/5$ میلی اکی والان در لیتر می شود. این اعداد و ارقام گواه این است که عارضه هیپوکالمی ناشی از تیازیدها 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 تیازید

۳ - اضافه کردن داروهایی که باعث احتیاط پتاسیم می شوند (مثل داروهای مهارکننده آژیوتانسین و یا مدرهای احتیاط کننده پتاسیم مثل اسپیرونولاکتون و اپلرنون). به عنوان مثال، اضافه کردن داروهای مهارکننده آژیوتانسین، هم موجب احتیاط پتاسیم می شوند و هم با کمک

۲ - تغییر از یک داروی مسدود کanal کلسمی به داروی دیگر (مسدود غیر دی هیدروپیریدینی مثل وراپامیل و دیلتیازم، به میزان کمتری باعث ادم می شوند)

۳ - اضافه کردن یک داروی گشادکننده وریدی مثل نیترات‌ها و یا داروهای مهارکننده آژیوتانسین. داروهای مهارکننده آژیوتانسین (ACEI) کارنامه درخشنای در این موارد از خود نشان داده اند، چراکه نه تنها باعث گشاد شدن وریدها و کاهش ادم می شوند بلکه با اضافه کردن این گروه به رژیم درمانی، مقدار مصرف مورد نیاز به داروهای مسدود کanal کلسمی و به تبع آن عارضه ادم محیطی کمتر می شود.

۴ - داروهای مدر در درمان این موارد از ارزش قابل توجهی برخوردار نمی باشند، به دلیل این که ادم حاصل از مسددهای کanal کلسمی نتیجه احتیاط آب و نمک نمی باشد.

۵ - قطع دارو

□ عوارض احتمالی تیازیدها

مورد پژوهشی: خانم 62 ساله مبتلا به پرفارسی خون (فشارخون $150/94$) پس از دریافت شرح حال و بررسی های بالینی تحت درمان با هیدروکلرتیازید قرار گرفت (25 میلی گرم روزانه). در آغاز تجویز هیدروکلرتیازید نتایج آزمایش خون ناشتا وی از این قرار است!

اکی والان در لیتر $= ۴/۰$ = پتاسیم سرم
میلی گرم در دسی لیتر $= ۹۵$ گلوکز
پس از یک ماه از درمان با هیدروکلرتیازید، فشارخون بیمار به $142/86$ تنزل پیدا کرد و مجدداً دستور آزمایش خون ناشتا صادر شد که به

■ 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 گلیسریدها افزایش می‌یابد که گاهی اوقات فقط با اصلاح رژیم غذایی قبل کنترل است. در مجموع، این عارضه از لحاظ بالینی مهم نیست و حتی ابتلا به هیپرکلسترولمی منع مصرفی برای تیازیدها محسوب نمی‌شود.

■ بخش دوم: تداخل‌های دارویی مورد پژوهشی: خانم ۳۵ ساله‌ای برای دریافت اقلام نسخه‌هایش 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 یاسمنین اقدام می‌کند. رویکرد شما چیست؟

داروی اکسفورج ترکیبی از دو داروی والسارتان و آملودیپین است (حاوی ۱۰ میلی گرم آملودیپین و مقدار متغیری از والسارتان می‌باشد). همان‌طور که کمی قبل اشاره شد اضافه کردن داروهای مهارکننده انژیوتانسین به مسددهای کانال کلسمی از دو جهت سودمند است:

۱ - کاهش وقوع ادم ناشی از مسددهای کانال کلسمی

۲ - اثرات مضاعف در کنترل فشارخون. اما درخواست یاسمنین 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 پتابسیم در محدوده طبیعی است و عالیمی مثل کرامپ عضلانی ندارد، نیاز به اقدام خاصی نیست. غذاها و میوه‌های حاوی پتابسیم مثل موز و میوه‌های خشک شده برای پیش گیری از هیپوکالمی ممکن است مفید باشند ولی برای درمان هیپوکالمی به تنها یکی جایگاهی ندارند. دقت شود چنانچه هیپوکالمی رخ داده باشد لازم است که بیمار از لحاظ هیپومنیزی می‌نیز بررسی شود و در صورت وجود هیپومنیزی ابتدا هیپومنیزی 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 ۲ بیشتر است و مطالعه‌های بعدی آشکار کرد که بین هیپوکالمی و بروز دیابت نوع ۲ 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 (رزیم غذایی و ورزش) مهترین راهکار است.

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

با همه این اوصاف باید گفت که تیازیدها داروهای بالرزشی در بیماران دیابتی محسوب می‌شوند، چرا که خطر حادث 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
لوزادتان ۲۵ میلی‌گرم دو بار در روز
پس از آن که شما شرح حال دارویی دقیق تری 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 پرفساری 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 متabolیسم 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، یاسمنین را درخواست کرده است. یاسمنین حاوی ۳ میلی‌گرم از داروی دروسپیرنون می‌باشد. مطالعه‌ها نشان داده که ۳ میلی‌گرم از دروسپیرنون به اندازه ۲۵ میلی‌گرم از اسپیرونولاکتون، خاصیت آنتی‌میترالوکوتیکوییدی دارد. بنابراین، از این لحاظ، یاسمنین هم‌چون اسپیرونولاکتون توانایی احتباس پتاسیم و خطر هیپرکالمی را به همراه دارد. اما این به معنای منع مصرف همزمان فراورده‌های 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 عالیم 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 اکسفوج، یاسمنین و یا سایر داروهای احتباس‌کننده پتاسیم باید جدی گرفته شود.

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

■ جمع‌بندی

پرفشاری خون یک بیماری مزمن است، بنابراین، صرفاً تشخیص و شروع درمان، تضمین‌کننده درمان موققت‌آمیز 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.

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- متوبروول و کارودیلو: 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.

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 J Hypertens 2005; 18(6): 797-804.
5. Bjornsson TD. the conduct of in vitro and vivo Drug-Drug interaction studies: A phRMA 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.

باتوجه به نکات بالا مصرف دارو به همراه غذا نمی‌تواند مقصراً اصلی در وضعیت پرفشاری خون این بیمار باشد. احتمالاً تجویز کاربامازپین، متابولیسم تمام داروهای پرفشاری خون این بیمار را تسريع بخشیده است. به عبارتی، عملت 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 تنها یکی می‌تواند موجب پرفشاری خون شود. برای تسکین درد نورالزی عصب سه قلو باید داروهایی جایگزین شوند که تأثیری بر متابولیسم داروهای پرفشاری خون نداشته باشند. به عنوان مثال، می‌توان گاباپنتین با مقدار مصرف ۳۰۰ میلی گرم سه بار در روز برای این بیمار تجویز شود.