

# پرسنل خون ناشی از داروهای

دکتر الهه کردزاده کرمانی، دکتر الناز ذوقی  
گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی تهران

آب و نمک مهم‌ترین عامل افزایش فشارخون در این بیماران باشد. پرسنل خون ناشی از کورتیکواستروییدها غالباً در افراد مسن و بیمارانی که سابقه خانوادگی پرسنل خون اولیه داشته‌اند، مشاهده شده است. کورتیزول خوارکی در مقدار مصرف ۲۰۰ - ۸۰ میلی‌گرم روزانه فشارخون سیستولی را حدود ۱۵ میلی‌متر جیوه افزایش می‌دهد. مصرف بیش از حد فرآورده‌های موضعی کورتیکواستروییدها (پمادهای پوستی، کرم آنتی‌هموروئید، قطره‌های چشمی و اسپری بینی) باعث پرسنل خون شده و در صورت بروز این عارضه مصرف این فرآورده‌ها قطع می‌شود. زمانی که درمان با کورتیکواسترویید برای بیمار ضروری باشد، مدرها بهترین دسته دارویی برای کنترل

■ **مقدمه**  
بیشتر مبتلایان به پرسنل خون، دچار پرسنل خون اولیه و درصد کمتری از آن‌ها دچار پرسنل خون ثانویه می‌باشند. پرسنل خون ثانویه می‌تواند با مصرف داروها نیز بروز نماید. در این مقاله پرسنل خون به عنوان عارضه ناشی از مصرف داروها مورد بررسی قرار گرفته و به نحوه برخورد با این عارضه‌ها پرداخته خواهد شد.

■ **کورتیکواستروییدها**  
حدود ۲۰ درصد از افراد تحت درمان با مقادیر مصرفی بالای کورتیکواستروییدها دچار عارضه پرسنل خون می‌شوند. مکانیسم این عارضه کاملاً مشخص نیست ولی به نظر می‌رسد احتباس

عارضه پرفشاری خون می‌باشد.

## ■ داروهای OTC

### □ فرآورده‌های دکونزستانت

صرف بیش از اندازه فرآورده‌های دکونزستانت از جمله اسپری بینی اکسی متازولین و فنیل افرين باعث افزایش شدید فشارخون می‌شود. توصیه می‌شود مصرف اکسی متازولین در افراد مبتلا به پرفشاری خون و بیماری‌های قلبی و مصرف فنیل افرين در افراد مبتلا به آنژین صدری، نارسایی قلبی، برادی کاردی و پرفشاری خون ریوی باحتیاط باشد.

### □ کافئین

کافئین موجود در برخی فرآورده‌های OTC با افزایش مقاومت محیطی عروق به صورت گذرا باعث افزایش فشارخون می‌شود. مصرف ۳-۲ فنجان قهوه به طور متوسط ۱۰-۴ میلی‌متر جیوه فشارخون را افزایش می‌دهد. این عارضه بیشتر در مردان و افرادی که سابقه خانوادگی مثبت برای پرفشاری خون داشته‌اند، مشاهده می‌شود. مصرف هم زمان با داروهای ضدبارداری خوارکی، داروهای ضدالتهاب غیر استروییدی، مهار کننده‌های MAO و داروهای کاهنده فشار خون خطر پرفشاری خون ناشی از کافئین را افزایش می‌دهد.

### ■ داروهای ضدالتهاب غیر استروییدی

افرادی که داروهای ضدالتهاب غیر استروییدی مصرف می‌کنند ۴۰ درصد خطر بیشتری برای بروز پرفشاری خون دارند. افراد مسن، افراد مبتلا به پرفشاری خون بهخصوص از نوع salt - sensitive و بیماران نارسایی کلیوی در خطر بالایی برای بروز فشارخون ناشی از داروهای ضدالتهاب غیر استروییدی می‌باشند.

## ■ داروهای ضدبارداری خوارکی

داروهای ضدبارداری خوارکی با مقدار مصرف بالای استروژن (حاوی ۵۰ میکروگرم استروژن) در ۵ درصد از مصرف کنندگان باعث پرفشاری خون شده است؛ فرمولا سیون‌های با مقدار مصرف پایین استروژن باعث افزایش خفیف فشارخون در تعدادی از مصرف کنندگان شده است. خانم‌های با سابقه پرفشاری خون در دوران بارداری، سابقه خانوادگی پرفشاری خون، مصرف کنندگان سیگار، افراد چاق، مبتلایان به دیابت و بیماری‌های کلیوی در اثر مصرف این داروها بیشتر دچار عارضه پرفشاری خون می‌شوند. این عارضه در مردانی که به‌دلیل سلطان پروستات تحت درمان با داروهای ضدبارداری خوارکی قرار گرفته‌اند، نیز دیده شده است.

افزایش فشارخون ناشی از داروهای ضدبارداری خوارکی معمولاً خفیف است. البته، در مواردی پرفشاری خون شدید مشاهده شده است. با قطع مصرف دارو فشارخون بهبود می‌یابد. عارضه مربوط به جز استروژنی قرص می‌باشد و ارتباطی بین افزایش فشارخون و مصرف قرص‌های progestin only دیده نشده است.

قرص‌های ضدبارداری خوارکی حاوی استروژن در خانم‌های با فشارخون کنترل نشده و خانم‌های دچار پرفشاری خون همراه با بیماری‌های عروقی نباید مصرف شود. در خانم‌هایی که فشارخون آن‌ها تحت کنترل می‌باشد و قرص‌های ضدبارداری حاوی استروژن مصرف می‌کنند، در صورت افزایش قابل توجه فشارخون دارو باید قطع شود.

- ❖ سابقه پرفشاری خون
- ❖ هماتوکریت پایین قبل از شروع اریتروپوتین
- ❖ سریع بالا بردن هماتوکریت حین درمان با اریتروپوتین
- ❖ تزریق وریدی و با مقدار مصرف بالای اریتروپوتین با تزریق زیر جلدی، آهسته بالا بردن هماتوکریت و تنظیم حجم برای بیماران دیالیزی می‌توان تا حدود زیادی از این عارضه پیشگیری کرد. از آنجایی که اریتروپوتین باعث افزایش مقاومت عروق محیطی می‌شود در کنترل پرفشاری خون ناشی از آن می‌توان مهارکننده‌های کانال کلسیمی را انتخاب نمود. در صورت عدم پاسخ دهی به درمان باید مقدار مصرف اریتروپوتین را کاهش داد و یا برای مدتی دارو قطع شود. در موارد عود‌کننده فلبوتومی می‌تواند به سرعت پرفشارخون را کاهش دهد.

#### ■ ایمونوساپرسورها

##### □ سیکلوسیپورین

بیشترین میزان بروز پرفشاری خون ناشی از ایمونوساپرسورها با سیکلوسیپورین دیده شده است. پرفشاری خون ناشی از سیکلوسیپورین وابسته به مقدار مصرف است و افراد مسن، افرادی که قبلاً پرفشاری خون و یا سرم کراتینین بالا داشته‌اند خطر بیشتری برای بروز این عارضه دارند. افزایش پرفشارخون ناشی از سیکلوسیپورین غالباً خفیف و بدون علامت است و به صورت اختلال در ریتم سیرکادین بروز می‌کند، بدین معنا که افت پرشار طبیعی در شب هنگام اتفاق نمی‌افتد. البته، در مواردی پرفشاری خون شدید و انسفالوپاتی

ایندومتاسین، پیپرکسیکام و ناپروکسین به میزان بیشتری موجب افزایش فشارخون می‌شود ولی اثر آسپرین و سولینداک در افزایش فشارخون جزئی است. آسپرین با مقدار مصرف ۸۰ میلی گرم روزانه اثر منفی در کنترل فشارخون بیماران ندارد.

مهارکننده‌های COX-2 نیز می‌توانند باعث افزایش بروز پرفشاری خون شوند و این عارضه در سلکوکسیب به میزان کمتری نسبت به روکوکسیب بروز کرده است.

داروهای ضدالتهاب غیر استروییدی اثر بخشی مدرها، مسددهای بتا و مهارکننده‌های ACE در کنترل فشارخون را کاهش می‌دهد، ولی با مهارکننده‌های کانال کلسیمی تداخل ایجاد نمی‌کند. برای کنترل فشارخون ناشی از داروهای ضدالتهاب غیر استروییدی، مهارکننده‌های کانال کلسیمی انتخابی است.

##### □ فرآورده‌های نوتوكیپ اریتروپوتین

در ۳۰ - ۲۰ درصد از بیماران تحت درمان با اریتروپوتین افزایش فشارخون رخ می‌دهد. اریتروپوتین به صورت وابسته به مقدار مصرف باعث افزایش فشارخون می‌شود. در برخی از بیماران در ۲ هفته ابتدایی درمان و در برخی تا ۴ ماه پس از شروع درمان این عارضه رخ داده است.

به طور کلی، پرفشاری خون ناشی از اریتروپوتین عارضه نگران کننده تلقی نمی‌شود، ولی چند مورد از بحران پرفشاری خون همراه با انسفالوپاتی گزارش شده است. عوامل خطر بروز و یا تشید پرفشاری خون ناشی از اریتروپوتین شامل موارد زیر است:

اکس کاربازپین، ایمی‌پرامین، کلومیپرامین، دزی‌پرامین، آمی‌تریپتیلین، نورتریپتیلین، آموکساپین، مایپروتیلین، تریمیپرامین، پرفنازین، پروتریپتیلین و سیکلوبنزابرین و غذاهای حاوی تیرامین باعث بروز حمله‌های پرفشاری خون می‌شود. گزارش‌هایی که از بروز واکنش‌های پرفشاری خون با مصرف مهارکننده‌های MAO به دست آمده است، بیان می‌کنند که در بین داروهای این دسته ترونیل سیپرومین بیشترین و موکلوبماید کمترین احتمال را برای بروز این عارضه دارد.

ترونیل سیپرومین در افرادی که سابقه پرفشاری خون و فئوکروموسایتوما داشته‌اند، منع مصرف دارد. هم چنین مصرف هم زمان مهارکننده‌های MAO با هم و مهارکننده‌های MAO با ترکیبات دارای دی‌بنزازین منع مصرف دارد.

■ **ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای**  
گزارش‌های موجود است که نشان می‌دهد ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای باعث بروز پرفشاری خون بهویژه در بیماران پانیک شده است. مصرف هم زمان ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای و سلزیلین خطر بروز پرفشاری خون را افزایش می‌دهد.

■ **بوسپیرون**  
به واسطه متابولیت پیریمیدیل پیپرازین که دارای خاصیت آنتاگونیستی آلفا ۲ می‌باشد، ممکن است باعث افزایش فشارخون شود و نباید هم زمان با مهارکننده‌های MAO مصرف شود.

■ **ونلافاکسین**  
ونلافاکسین در برخی از بیماران تحت درمان باعث پرفشاری خون پایدار می‌شود. این اثر وابسته

گزارش شده است. با قطع دارو فشارخون کاهش می‌یابد اما به طور کامل بهبود پیدا نمی‌کند. در اغلب مواقع نمی‌توانیم سیکلوسپورین بیمار را قطع کنیم. پرفشاری خون ناشی از سیکلوسپورین معمولاً به درمان ترکیبی پاسخ مطلوب می‌دهد. برای کنترل پرفشاری خون ناشی از سیکلوسپورین مهارکننده‌های کانال کلسیمی به کار می‌رود اما این رویکرد درمانی موجب افزایش سطح خونی سیکلوسپورین می‌شود. مهارکننده‌های ACE لاتالول و مدرها نیز در کنترل این عارضه مؤثر بوده‌اند. مدرها به دلیل خطر ازتی پیش‌کلیوی باید با احتیاط به کار روند.

#### ■ **تاکرولیموس**

تاکرولیموس در مقایسه با سیکلوسپورین به میزان کمتری باعث بروز پرفشاری خون می‌شود بنابراین، در کسانی که دچار عارضه پرفشاری خون ناشی از سیکلوسپورین شده‌اند، جایگزین کردن تاکرولیموس منطقی است.

#### ■ **سایر ایمونوساپرسورها**

سیروولیموس و مایکوفنولات مقتیل به میزان کمی باعث افزایش فشارخون می‌شود.

#### ■ **داروهای ضد افسردگی**

##### ■ **مهارکننده‌های MAO**

مصرف مهارکننده‌های MAO با داروهای OTC حاوی سمپاتومیمتیک‌ها از جمله فرآورده‌های سرماخوردگی، آمفتامین و ترکیبات شبه آمفتامینی که در فرآورده‌های لاغری استفاده شده است، مپریدین، بوسپیرون و ترکیباتی که در ساختمانشان مشتق دی‌بنزازین به کار رفته از جمله کاربامازپین،

مهار ترشح شیر بعد از زایمان توصیه نمی‌شود. در افرادی که به دلیل هیپر پرولاکتینمی بروموکریپتین مصرف می‌کردند و حین درمان باردار گردیده‌اند، توصیه می‌شود تا دارو قطع گردد.

### ■ داروهای ضدایدز

رژیم HAART بعد از ۶ ماه باعث افزایش فشارخون سیستولی در بیماران می‌شود. مطالعه‌ها نشان داده‌اند این عارضه در افراد مسن و کسانی که سابقه فشارخون سیستولی بالا، تعداد CD4<sup>+</sup> پایین و کلسترول بالا داشته‌اند، شدیدتر است.

بیماران تحت درمان با lopinavir/ritonavir بیشترین خطر و بیماران تحت درمان با atazanavir کمترین خطر برای بروز پرفشاری خون را دارند. یک مورد پرفشاری خون بسیار شدید و آتروفی کلیه با ایندیناویر (مهارکننده‌های پروتئاز) گزارش شده است. مهارکننده‌های پروتئاز سیتوکروم 3A4 را مهار می‌کنند و باعث افزایش سطح مهارکننده‌های کانال کلسیمی می‌شوند. ارزیابی تداخل مهارکننده‌های پروتئاز با مهارکننده‌های کانال کلسیمی ضروری است.

■ مهارکننده‌های مسیر فاکتور رشد عروقی با وجود این که پرفشاری خون ناشی از مهارکننده‌های مسیر فاکتور رشد عروقی معمولاً گذرا است و با قطع دارو بهبود پیدا می‌کند بحران فشارخون حین مصرف این داروها ممکن است رخ بدهد. بنابراین، لازم است در بیماران تحت درمان با این داروها پایش فشارخون انجام شود.

به مقدار مصرف است

و معمولاً در مقادیر مصرف بیشتر از ۳۰۰ میلی‌گرم روزانه باعث افزایش فشارخون دیاستولی می‌شود که از لحاظ بالینی اهمیت پیدا می‌کند (فشارخون دیاستولی مساوی یا بیشتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه). این عارضه بیشتر در آقایان و افراد مسن دیده می‌شود. مراحل پرفشاری خون شدید در بیمارانی که به طور هم زمان ونلafaxsین را با فلوکسین، تیوریدازین یا فلوکستین و سلزیلین را مصرف کرده بودند، گزارش شده است.

توصیه می‌شود قبل از شروع درمان با ونلافاکسین فشارخون کنترل شده باشد و در حین درمان، پایش فشارخون انجام شود. در صورتی که فرد پس از مصرف دارو دچار پرفشاری خون شود، کاهش مقدار مصرف یا قطع درمان با ونلافاکسین باید مد نظر قرار گیرد.

### ■ بروموکریپتین

بروموکریپتین در روزهای ابتدایی مصرف غالباً موجب افت فشارخون می‌شود. با این وجود، پرفشاری خون شدید، سکته قلبی، سکته مغزی و تشنج در زنانی که بعد از زایمان برای قطع ترشح شیر این دارو را مصرف کرده‌اند، گزارش شده است. پرفشاری خون معمولاً در هفته دوم درمان اتفاق می‌افتد. زنانی که سابقه پرفشاری خون در دوران بارداری داشته‌اند در معرض خطر بیشتری برای بروز عوارض ناشی از بروموکریپتین می‌باشند. امروزه بروموکریپتین به دلیل عارضه پرفشاری خون برای مهار ترشح شیر بعد از زایمان تأییدیه FDA ندارد و مصرف بروموکریپتین در افرادی که دچار پرفشاری خون کنترل نشده هستند و هم چنین

#### Sunitinib □

خطر بروز پرفشاری خون شدید (فثار خون سیستولی مساوی یا بیش از ۲۰۰ میلی متر جیوه و یا دیاستولی مساوی یا بیش از ۱۱۰ میلی متر جیوه) با این دارو بین ۱۰ - ۴ درصد گزارش شده است. در صورت بروز پرفشاری خون ناشی از این دارو توصیه شده تا زمانی که پرفشاری خون کنترل نشده، تجویز دارو قطع گردد. در افرادی که سابقه پرفشاری خون دارند، باید با احتیاط تجویز شود. تجویز هم زمان بواسیزومب و سونیتینیب در بیماران مبتلا به سرطان کلیه خطر بروز پرفشاری خون را افزایش داده است.

جهت کنترل عارضه پرفشاری خون ناشی از مهارکننده‌های مسیر عامل رشد عروقی مدرها، مسددهای بتا و مهارکننده‌های ACE، ARB و کانال کلسیمی به کار رفته‌اند. وراپامیل، دیلتیازم و نیوفدیپین باعث افزایش تولید VEGF می‌شود و بنابراین، باید در بیماران تحت درمان با داروهای ضد آنژیوژن با احتیاط به کار برده شود. نیترات‌ها با افزایش تولید نیتریک اکساید اندوژن می‌توانند در کنترل بهتر پرفشاری خون ناشی از داروهای ضد آنژیوژن مؤثر واقع شود.

#### ■ متیل فنیدات

متیل فنیدات به طور متوسط بین ۴ - ۲ میلی متر جیوه فشارخون را افزایش می‌دهد. به علاوه، باعث افزایش ضربان قلب می‌شود. متیل فنیدات در افراد دچار پرفشاری خون، نارسایی قلبی، انفارکتوس می‌کارد و آریتمی‌های بطنی باید با احتیاط مصرف شود.

#### Bevacizumab □

یک منوکلونال آنتی‌بادی ضد VEGF است که در درمان سرطان‌های متاستاتیک کولون، رکтом، کلیه، سینه و گلیوبلاستوما به کار می‌رود. مطالعه‌ها نشان داده‌اند که میزان بروز پرفشاری خون شدید در بیماران تحت درمان با بواسیزومب ۵ - ۳ برابر نسبت به گروه شاهد بیشتر بوده است. پرفشاری خون ناشی از این دارو وابسته به مقدار مصرف می‌باشد. در حدود نیمی از بیمارانی که در اثر مصرف بواسیزومب دچار این عارضه شده‌اند، قبل از سابقه پرفشاری خون وجود داشته است. توصیه می‌شود فشارخون حداقل هر ۳ - ۲ هفته‌هی درمان با بواسیزومب پایش شود و در افرادی که سابقه پرفشاری خون داشته‌اند، با احتیاط مصرف شود. هم چنین در افرادی که در اثر تجویز این دارو دچار بحران پرفشاری خون و یا انسفالوپاتی شده‌اند، دارو استفاده نگردد و در افرادی که دچار پرفشاری خون شدید شده‌اند، برای مدتی قطع گردد.

#### Sorafenib □

با مهار گیرنده‌های تیروزین کیناز خواص ضد آنژیوژن دارد و در درمان کارسینوما هپاتوسلولی و کارسینوم کلیه استفاده می‌شود. به طور کلی، پرفشاری خون ناشی از سورافنیب خفیف تا متوسط است و در ۶ هفته ابتدایی درمان رخ می‌دهد. مطالعه‌ها نشان داده‌اند که مصرف ۴۰۰ میلی گرم دو بار در روز سورافنیب فشارخون سیستولی را ۶/۲ میلی متر جیوه و فشارخون دیاستولی را ۴/۵ میلی متر جیوه افزایش می‌دهد. توصیه شده در صورت بروز پرفشاری خون شدید و مقاوم به درمان، قطع مصرف دارو مد نظر قرار گیرد.

کردن داروهای ضدپرفشار خونی در کنترل  
پرفشارخون بیماران مبتلا به پرفشاری خون مشکل  
ایجاد می‌نمایند. ارزیابی و نظارت بر داروهایی که  
بیمار مصرف می‌کند جهت بهینه کردن کنترل  
پرفشارخون بیماران ضروری است.

#### زیرنویس

1. Essential Hypertension
2. Oral Contraceptives
3. High dose (HD)
4. Non steroidal anti-inflammatory drugs
5. Cyclosporine associated hypertension (CAH)
6. Highly active antiretroviral therapy
7. Vascular Endothelial Growth Factor pathway inhibitors
8. Plasma Renin Activity

#### منابع

1. Grossman E. Messerli FH. Drug - induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. Am J Med 2012; 125(1): 14-22.
2. Elliot WJ. Drug interactions and drugs that affect blood pressure. J Clin Hypertens 2006; 8(10): 731-737.
3. Shih T. Lindley C. Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. Clin Therap 2006; 28(11): 1779-1802.
4. Crane HM. Van Rompaey SE. Kitahata MM. Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy. Aids 2006; 20(7): 1019-1026.
5. Hulisz D. Lagzdins M. Drug - induced hypertension. US Pharmacist 2008; 33(9): 11-20.
6. Grossman E. Messerli FH. Iatrogenic and drug - induced hypertension. In: Secondary Hypertension. Humana press; 2004: 21-35.

#### ■ کتابمین

کتابمین به دلیل شروع اثر سریع در القای بی‌هوشی کاربرد دارد. افزایش شدید و گذراش فشارخون، آریتمی و افزایش ضربان قلب حین تجویز دارو مشاهده شده است. توصیه می‌شود در افراد دچار پرفشاری خون و نارسایی قلبی، عملکرد قلب حین تجویز دارو دائمًا ارزیابی شود. کتابمین در افرادی که افزایش فشارخون برایشان تهدید کننده حیات باشد، منع مصرف دارد.

#### ■ گلیسیریزیک اسید

گلیسیریزیک اسید موجود در شیرین بیان دارای خواص مینeralوکورتیکوییدی می‌باشد. افزایش فشارخون ناشی از گلیسیریزیک اسید معمولاً با هیپوکالمی، آلکالوز متابولیک، کاهش PRA و سطح آلدوسترون همراه است.

#### ■ الكل

صرف طولانی مدت و بیش از اندازه الكل باعث افزایش فشارخون و بروز مقاومت به داروهای ضدپرفشار خون می‌شود. اثر الكل بر فشارخون مستقل از چاقی، میزان مصرف نمک و پتانسیم و سیگار کشیدن است.

#### ■ توصیه‌ها و جمع‌بندی

داروهای متعددی می‌توانند باعث افزایش فشارخون در بیماران شوند. برخی پرفشاری خون گذرا و یا پایدار ایجاد می‌کنند و برخی با آنتاگونیزه