

# پرفشاری خون ناشی از داروها

دکتر الهه کردزاده کرمانی، دکتر الناز ذوقی

گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی تهران

## ■ مقدمه

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

## ■ کورتیکواستروئیدها

حدود ۲۰ درصد از افراد تحت درمان با مقادیر مصرفی بالای کورتیکواستروئیدها دچار عارضه پرفشاری خون می‌شوند. مکانیسم این عارضه کاملاً مشخص نیست ولی به‌نظر می‌رسد احتباس

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

عارضه پرفشاری خون می‌باشد.

### ■ داروهای ضدبارداری خوراکی

داروهای ضدبارداری خوراکی با مقدار مصرف بالای استروژن (حاوی ۵۰ میکروگرم استروژن) در ۵ درصد از مصرف‌کنندگان باعث پرفشاری خون شده است؛ فرمولاسیون‌های با مقدار مصرف پایین استروژن باعث افزایش خفیف فشارخون در تعدادی از مصرف‌کنندگان شده است. خانم‌های با سابقه پرفشاری خون در دوران بارداری، سابقه خانوادگی پرفشاری خون، مصرف‌کنندگان 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 به دلیل سرطان پروستات تحت درمان با داروهای ضدبارداری خوراکی قرار گرفته‌اند، نیز دیده شده است. افزایش فشارخون ناشی از داروهای ضدبارداری خوراکی 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 progesterin only دیده نشده است.

قرص‌های ضدبارداری خوراکی 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.

### ■ داروهای OTC

#### □ فرآورده‌های دکونژستانت

مصرف بیش از اندازه فرآورده‌های دکونژستانت از جمله اسپری بینی اکسی متازولین و فنیل افرین باعث افزایش شدید فشارخون می‌شود. توصیه می‌شود مصرف اکسی متازولین در افراد مبتلا به پرفشاری خون و بیماری‌های قلبی و مصرف فنیل افرین در افراد مبتلا به آنژین صدری، نارسایی قلبی، برادی کاردی و پرفشاری خون ریوی با احتیاط 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 به‌طور 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 هم‌زمان با داروهای ضدبارداری خوراکی، داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی، مهارکننده‌های MAO و داروهای کاهنده فشارخون خطر پرفشاری خون ناشی از کافئین را افزایش می‌دهد.

### ■ داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی

افرادی که داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی 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 استروئیدی می‌باشند.

✧ سابقه پر فشاری خون  
✧ هماتوکریت پایین قبل از شروع اریتروپوئین  
✧ سریع بالا بردن هماتوکریت حین درمان  
با اریتروپوئین

✧ تزریق وریدی و با مقدار مصرف بالای اریتروپوئین  
با تزریق زیر جلدی، آهسته بالا بردن هماتوکریت و تنظیم حجم برای بیماران دیالیزی می توان تا حدود زیادی از این عارضه پیشگیری کرد. از آنجایی که اریتروپوئین باعث افزایش مقاومت عروق محیطی می شود در کنترل پر فشاری خون ناشی از آن می توان مهارکننده های کانال کلسیمی را انتخاب نمود. در صورت عدم پاسخ دهی به درمان باید مقدار مصرف اریتروپوئین را کاهش داد و یا برای مدتی دارو قطع شود. در موارد عودکننده فلبوتومی می تواند به سرعت فشارخون را کاهش دهد.

#### ■ ایمونوساپرسورها

##### □ سیکلوسپورین

بیشترین میزان بروز پر فشاری خون ناشی از ایمونوساپرسورها با سیکلوسپورین دیده شده است. پر فشاری خون ناشی از سیکلوسپورین وابسته به مقدار مصرف است و افراد مسن، افرادی که قبلاً پر فشاری خون و یا سرم کراتینین بالا داشته اند خطر بیشتری برای بروز این عارضه دارند. افزایش فشارخون ناشی از سیکلوسپورین غالباً خفیف و بدون علامت است و به صورت اختلال در ریتم سیرکادین بروز می کند، بدین معنا که افت فشار طبیعی در شب هنگام اتفاق نمی افتد. البته، در مواردی پر فشاری خون شدید و انسفالوپاتی

ایندومتاسین، پیروکسیکام و ناپروکسن به میزان بیشتری موجب افزایش فشارخون می شود ولی اثر آسپیرین و سولینداک در افزایش فشارخون جزئی است. آسپیرین با مقدار مصرف ۸۰ میلی گرم روزانه اثر منفی در کنترل فشارخون بیماران ندارد.

مهارکننده های COX-2 نیز می توانند باعث افزایش بروز پر فشاری خون شوند و این عارضه در سلوکسیب به میزان کمتری نسبت به روفکوکسیب بروز کرده است.

داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی اثر بخشی مدرها، مسددهای بتا و مهارکننده های ACE در کنترل فشارخون را کاهش می دهد، ولی با مهارکننده های کانال کلسیمی تداخل ایجاد نمی کند. برای کنترل فشارخون ناشی از داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی، مهارکننده های کانال کلسیمی انتخابی است.

##### □ فرآورده های نوترکیب اریتروپوئین

در ۳۰ - ۲۰ درصد از بیماران تحت درمان با اریتروپوئین افزایش فشارخون رخ می دهد. اریتروپوئین به صورت وابسته به مقدار مصرف باعث افزایش فشارخون می شود. 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، پر فشاری خون ناشی از اریتروپوئین عارضه نگران کننده تلقی نمی شود، ولی چند مورد از بحران پر فشاری خون همراه با انسفالوپاتی گزارش شده است. عوامل خطر بروز و یا تشدید پر فشاری خون ناشی از اریتروپوئین شامل موارد زیر است:

اکس کاربازپین، ایمی پرامین، کلومیپرامین، دزی پرامین، آمی تریپتیلین، نور تریپتیلین، آموکسایین، ماپروتیلین، تریمیپرامین، پرفنازین، پروتریپتیلین و سیکلوبنزاپیرین 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 موکوبماید کمترین احتمال را برای بروز این عارضه دارد.

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

#### □ ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای

گزارش‌هایی موجود است که نشان می‌دهد ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای باعث بروز پرفشاری خون به ویژه در بیماران پانیک شده است. مصرف هم زمان ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای و سلژیلین خطر بروز پرفشاری خون را افزایش می‌دهد.

#### □ بوسپیرون

به واسطه متابولیت پیریمیدیل پیرازین 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، لابتالول و مدرها نیز در کنترل این عارضه مؤثر بوده‌اند. مدرها به دلیل خطر از تمی پیش کلیوی 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

سیرولیموس و مایکوفنولات مفتیل به میزان کمی باعث افزایش فشارخون می‌شود.

### ■ داروهای ضدافسردگی

#### □ مهارکننده‌های MAO

مصرف مهارکننده‌های MAO با داروهای OTC حاوی سمپاتومیمتیک‌ها از جمله فرآورده‌های سرماخوردگی، آفتامین و ترکیبات شبه آفتامینی که در فرآورده‌های لاغری استفاده شده است، میریدین، بوسپیرون و ترکیباتی که در ساختمانشان مشتق دی بنزازپین به کار رفته از جمله کاربامازپین،

مه‌ار ترشح شیر بعد از زایمان توصیه نمی‌شود. در افرادی که به دلیل هیپر پرولاکتینمی بروموکریپتین مصرف می‌کرده‌اند 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 شدید و آتروفی کلیه با ایندیناویر (مه‌ارکننده 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 (فشار خون دیاستولی مساوی یا بیشتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه). این عارضه بیشتر در آقایان و افراد مسن دیده می‌شود. مراحل پرفشاری خون شدید در بیماران که به‌طور هم‌زمان ونلافاکسین را با فلوکستین، تیوریدازین یا فلوکستین و سلژیلین 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 هم‌چنین

**Bevacizumab □**

یک منوکلونال آنتی‌بادی ضد VEGF است که در درمان سرطان‌های متاستاتیک کولون، رکتوم، 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 بیماران که در اثر مصرف بواسیزومب دچار این عارضه شده‌اند، قبلاً سابقه پرفشاری خون وجود داشته است. توصیه می‌شود فشارخون حداقل هر ۳ - ۲ هفته حین درمان با بواسیزومب پایش شود و در افرادی که سابقه پرفشاری خون داشته‌اند، با احتیاط مصرف شود. هم‌چنین 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 ضدآنژیوژنز دارد و در درمان کارسینوما هپاتوسلولی و کارسینوم کلیه استفاده می‌شود. به‌طور کلی، پرفشاری خون ناشی از سورافنیب خفیف تا متوسط است و در ۶ هفته ابتدایی درمان رخ می‌دهد. مطالعه‌ها نشان داده‌اند که مصرف ۴۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز سورافنیب فشارخون سیستولی را ۸/۲ میلی‌متر جیوه و فشارخون دیاستولی را ۶/۵ میلی‌متر جیوه افزایش می‌دهد. توصیه شده در صورت بروز پرفشاری خون شدید و مقاوم به درمان، قطع مصرف دارو مد نظر قرار گیرد.

**Sunitinib □**

خطر بروز پرفشاری خون شدید (فشار خون سیستولی مساوی یا بیش از ۲۰۰ میلی‌متر جیوه و یا دیاستولی مساوی یا بیش از ۱۱۰ میلی‌متر 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 هم‌زمان 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، دپلتیازم و نیفدیپین باعث افزایش تولید VEGF می‌شود و بنابراین، باید در بیماران تحت درمان با داروهای ضدآنژیوژنز با احتیاط به کار برده شود. نیترات‌ها با افزایش تولید نیتریک اکساید اندوژن می‌تواند در کنترل بهتر پرفشاری خون ناشی از داروهای ضدآنژیوژنز مؤثر واقع شود.

**■ متیل فنیدات**

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

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

#### ■ کتامین

کتامین به دلیل شروع اثر سریع در القای بی‌هوشی کاربرد دارد. افزایش شدید و گذرای 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 دائماً ارزیابی شود. کتامین در افرادی که افزایش فشارخون برایشان تهدیدکننده حیات باشد، منع مصرف دارد.

#### ■ گلیسیریزیک اسید

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

#### ■ الکل

مصرف طولانی مدت و بیش از اندازه الکل باعث افزایش فشارخون و بروز مقاومت به داروهای ضدفشار خون می‌شود. اثر الکل بر فشارخون مستقل از چاقی، میزان مصرف نمک و پتاسیم 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