

اتوتوکسیسیستی، اثرات سمیت زایی داروها بر سیستم شنوایی و تعادل

مهنا جوانبخت

دانشجوی دکترای تخصصی شنوایی و تعادل

E-mail: m.javanbakht@yahoo.com

چکیده

در تعریف دارو به عنوان یک ماده شیمیایی که در درمان بیماری ها مورد استفاده قرار میگیرد، همواره طیف گسترده ای از اثرات نامطلوب داروهای شیمیایی نیز همراه با اثرات درمانی آن ها بیان میگردد. معمولاً یک دارو اثرات درمانی چندی دارد اما هدف از مصرف آن ، تنها یکی از اثرات درمانی آن است. سایر نتایج ناخواسته یا نامطلوب مصرف دارو ها، به عنوان عوارض جانبی و عموماً غیر زیان آور دارو مطرح میگردند، اما سمیت زایی به عنوان اثرات زیان بخش دارو بر سایر عمل کرد ها یا قسمت های بدن تعریف میگردد. از جمله مهم ترین عواملی که مرز بین اثرات درمانی و عوارض سمیت زایی یک دارو را مشخص میسازد، دوز استفاده از آن دارو است که از سوی متخصص مربوطه تعیین میگردد.

مقدمه

سمیت زایی برای گوش یکی از عوارض جانبی دارو ها، با کاربرد سیستماتیک یا موضعی بوده و عبارت است از اثرات نامطلوب بر عملکرد یا ساختار سلولی بافت های گوش داخلی و به ویژه بر روی دو عضو انتهایی آن، شامل سیستم های شنوایی و دهلیزی. با احتمال بسیار کمتری، امکان مشاهده آسیب و ضایعه در سطح سیستم عصبی مرکزی نیز وجود دارد .

با توجه به اثرات ناشی از برخی داروها بر حدت شنوایی فرد و مشکلات ارتباطی ناشی از آن یا مشکلات تعادلی ناشی از درگیری سیستم دهلیزی فرد به دنبال عوارض سمیت زایی برخی داروها، باید در حین اولویت بخشی به اثرات درمانی داروها، همواره اثرات جانبی ناخواسته و مضر آن ها را نیز مد نظر قرار داد.

در این مقاله تلاش شده است تا در ابتدا نگاهی بر برخی مفاهیم ضروری داروشناسی داشته و سپس به طور ویژه در مورد اثرات سمیت زایی برخی داروها بر سیستم شنوایی - تعادلی، نکاتی ذکر گردد.

فارماکوکینتیک

فارماکوکینتیک، علم بررسی چگونگی جذب، پخش، دفع و متابولیسم داروها در بدن است.

به طور کلی راه های ورود دارو به بدن عبارتند از :

- ۱- ریه ها، از طریق استنشام
- ۲- خوراکی، به صورت قرص یا شربت
- ۳- مقعد یا لایه های موکوییدی انتهای شکم، با استفاده از شیاف
- ۴- تزریق، در سیستم وریدی یا زیرپوستی یا عضلانی یا درون غلافی
- ۵- زیربانی
- ۶- موضعی، مانند برخی پمادها و قطره ها

اولین مرحله در بررسی عملکرد داروها، چگونگی حل شدن داروست. هنگامی که دارو در هوا، خون و یا آب حل می شود به وسیله یکی از انواع مکانیسم ها، وارد جریان خون می گردد. چون اکثر داروها خوراکی هستند، معمولاً از روده وارد سیستم وریدی معده شده و سپس به مدخل سیاهرگی می ریزند که خون را مستقیماً به کبد می برد. کبد اولین عضوی است که باعث سم زدایی دارو شده و نتیجه تاثیر آن را کاهش می دهد. اما داروهایی که از راه تزریق وارد بدن می شوند، تحت تاثیر تصفیه عبور از کبد قرار نمی گیرند.

هنگامی که دارویی برای مدت طولانی استفاده می شود، باید دبه تصفیه آن توجه ویژه ای شود چون برای درمان مناسب، میزان دارو در بدن باید در سطح درمانی ثابت نگه داشته شود. انواع تصویه عبارتند از :

- ۱- پخش آهسته ماده از غشاء به بافت یا سایر مایعات بدن
- ۲- دفع داروها بدون تغییر از راه صفرا یا کلیه ها
- ۳- دفع داروهای تبخیرشونده از طریق راه های تنفسی
- ۴- متابولیسم داروها و تبدیل آنها به انواع فعال یا غیرفعال دیگر، با کمک آنزیم های کبدی

همان طور که پیش تر بیان شد، استفاده از داروها ممکن است سبب سمیت زایی شود. عمل تصفیه، اکثر اوقات سبب می گردد که کاهش مورد انتظار در غلظت پلاسما ایجاد شود. برای توضیح کاهش غلظت پلاسما از اصطلاح نیمه عمر استفاده می شود.

نیمه عمر عبارت است از زمان لازم برای کاهش غلظت دارو در پلاسما به اندازه نصف مقدار اولیه آن. اگر دارو تنها یک بار مصرف شود، غلظت پلاسمایی دارو بعد از چهار تا پنج نیمه عمر، تقریباً برابر صفر خواهد شد. برای مثال اگر یک دارو با مقدار ۱۰۰ میلی گرم مصرف شود، بعد از یک نیمه عمر غلظت آن به ۵۰ میلی گرم کاهش می یابد، در نیمه عمر دوم غلظت آن ۲۵ میلی گرم می شود، سپس ۱۲/۵ میلی گرم، ۶/۲۵ میلی گرم، ۳/۱۲۵ میلی گرم و نیمه عمرهای متوالی به دنبال آن نیز ایجاد می شود و مقدار دارو را به صفر می رساند.

بنابراین برای آن که غلظت دارو در سطح درمانی آن ثابت بماند، باید دارو در فواصل زمانی معین و به طور مرتب استفاده گردد. این امر سبب می شود تا غلظت دارو در پلاسما افزایش یافته و به سطح مطلوب برسد. توجه به فاصله زمانی مناسب، برای تجویز مجدد دارو، سبب می شود که غلظت دارو در پلاسما در حد پایین تر از سطح درمانی قرار نگیرد.

در مورد بسیاری از داروها، تعیین غلظتی که دارو در آن اثر درمانی دارد، بسیار مشکل است. هنگامی که محدوده درمانی دارو باریک باشد، کاهش غلظت موثر دارو و سمیت زایی، هر دو برای بیمار خطرناک اند. در این شرایط، سطح درمانی دارو باید با دقت از سوی متخصصین امر، تعیین شود.

هر دارو، محدوده درمانی مشخصی دارد. در بسیاری از داروها پایین ترین سطح محدوده درمانی تقریباً برابر است بت غلظتی از دارو که حدود نیمی از حداکثر اثر درمانی آن را داراست و بالاترین سطح آن برابر است با سطح سمیت زایی دارو است. در بسیاری از داروها، سطح سمیت زایی از دو برابر پایین ترین سطح درمانی بیشتر نیست.

به هر حال این شکل ها بسیار متغیر هستند و باید بسته به نوع دارو و شرایط بیمار، دوز درمانی مناسب هر دارو و شرایط بیمار، از سوی متخصص مربوطه تعیین گردد تا حداکثر کارایی درمانی دارو همراه با کمترین عوارض سوء جانبی و اثرات سمیت زایی آن برای بیمار تجویز گردد.

در شرایط بالینی، برای ثابت نگه داشتن غلظت دارویی پلاسما در محدوده درمانی، استفاده دوره ای دارو با فواصل زمانی مشخص شده از سوی متخصصین، توصیه شده است.

در ادامه، به بررسی داروهایی که می توانند باعث سمیت زایی برای گوش و سیستم شنوایی گردند، خواهیم پرداخت. در ابتدا باید به این نکته توجه داشته باشیم که حجم مایعات گوش بسیار کم است، بنابراین اگر مقدار کمی دارو وارد گوش شود، غلظت بالایی در آن ایجاد می کند. از سوی دیگر، سرعت تصفیه در مایعات گوش بسیار کند است. بنابراین دارو ها به مدت طولانی در تماس با سلولها قرار می گیرند، اما اندام های دیگر ممکن است سرعت تصفیه بالایی داشته باشند، پس گوش به اثرات سمیت زایی داروهای خاصی، حساسیت بیشتری دارد.

گوش و کلیه از نظر حساسیت به اثر سمیت زایی در یک ردیف قرار دارند. به عبارت دیگر، داروهای سمیت زایی برای گوش (اتوتوکسیک) اغلب برای کلیه نیز سمیت زایی (انفروتوکسیک) بوده و بر عکس. البته کلیه ها سرعت تصفیه بالایی دارند اما غلظت دارو ها در هر بخش معمولاً بسیار بالا است. این اثر غلظت سبب می شود که سطوح دارو در کلیه به حدی برسد که سبب سمیت زایی شود.

داروهای سمیت زایی برای گوش

سمیت زایی برای گوش (اتوتوکسیسیته) یکی از عوارض جانبی نامطلوب برخی داروها بوده و عبارت است از آسیب به عملکرد یا ساختار سلولی بخش های مختلف سیستم های شنوایی و تعادلی.

گوش، دوعضو انتهایی با عملکرد های متفاوت دارد:

۱- سیستم شنوایی

۲- سیستم تعادلی

سمیت زایی برای گوش، هر دو سیستم شنوایی و دهلیزی را تحت تاثیر قرار داده و با شیوع و احتمال کمتر، سیستم شنوایی مرکزی را نیز می تواند درگیر سازد.

در اوایل قرن نوزدهم، کینین که برای درمان مالاریا استفاده می گردید و سالیسیلات ها از جمله آسپرین که برای کاهش درد و تب استفاده می شوند، تجویز شده و سبب بروز وزوز، کم شنوایی و دهلیزی شدند.

اولین داروی شیمیایی موثر که برای درمان سل استفاده شد، استرپتومایسین بود که باعث بروز کم شنوایی و علائم دهلیزی می گردید. سایر آنتی بیوتیک های خانواده آمینوگلیکوزیدها که در کلینیک ها مورد استفاده قرار می گیرند، مانند استرپتومایسین عوارض جانبی داشته و سیستم شنوایی و دهلیزی را متاثر می سازند.

وزوز، کم شنوایی و سرگیجه از علائم اصلی سمیت زایی گوش هستند. وزوز معمولا همراه با کم شنوایی حسی-عصبی اکتسابی با هر نوع منشا وجود دارد. این وزوز شدید تر از کم شنوایی بوده و آزار دهنده‌گی بیشتری دارد.

وزوزی که به دلیل سمیت زایی گوش ایجاد می شود ، معمولا شدید بوده و در فرکانس های بالا شنیده می شود. محدوده فرکانسی این وزوز از ۴ تا ۶ کیلوهرتز می باشد. در موارد آسیب دائمی ، وزوز شدت کمتری دارد اما معمولا هیچ گاه برطرف نمی شود.

دیورتیک های حلقوی نیز از دیگر داروهای سمیت زا برای گوش هستند. دیورتیک های حلقوی ممکن است در حین تزریق داخل وریدی ، وزوز ایجاد کنند. در مواردی که وزوز شدت کمتری دارد ، کم شنوایی حسی-عصبی پیشرونده غافلگیرکننده ای دیده می شود.

استفاده از آنتی بیوتیک های آمینوگلیکوزیدی سبب بروز کم شنوایی های موقتی نیز می شود، اما اکثر اوقات کم شنوایی های ناشی از مصرف آنتی بیوتیک ها ، معمولا بعد از سه تا چهار روز اتفاق می افتند، اما گاهی بلافاصله بعد از اولین مصرف نیز ظاهر می شوند.

کم شنوایی دائمی حتی ممکن است روزها ، هفته ها یا ماه ها بعد از مصرف داروها نیز ظاهر شود، این کم شنوایی ها غالبا دو طرفه بوده و هر دو گوش را درگیر می سازند اما گاهی کم شنوایی های یک طرفه نیز دیده می شود.

کم شنوایی های ناشی از سمیت زایی گوش همواره حسی-عصبی بوده و نمودارهای شنوایی بیماران معمولا در فرکانس های بالا شیب تندی دارند. در حالی که سمیت زایی ناشی از مصرف دیورتیک ها، معمولا نمودار شنوایی با الگوی سطح یا با شیب مختصر و به صورت نزولی ایجاد می کند.

استرپتومایسین و جنتامایسین سبب عدم تعادل می شوند. شدت بروز این علائم به مدت زمان مصرف دارو، کمیت دارو و میزان عملکرد کلیه ها بستگی دارد. اختلال در نحوه راه رفتن و اختلال در وضعیت بدن اغلب وجود دارد و بیماران به خصوص بعد از تغییر وضعیت بدن ، از عدم توانایی در ثابت نگه داشتن تصاویر چشمی یا شناور دیدن اجسام ثابت ، رنج می برند.

با توجه به این حقیقت که آنتی بیوتیک های خانواده آمینوگلیکوزید از مهم ترین داروهای اتوتوکسیک هستند، در ادامه توضیحات بیشتری در مورد اثرات آن ها بر سیستم شنوایی و تعادل داده می شود.

آنتی بیوتیک های خانواده آمینوگلیکوزید

مطالعه نمونه های انسانی و حیوانی نشان داده است که این داروها در مایعات گوش داش داخلی به طور پیشرونده تجمع می کنند. هر چه غلظت دارو در پلازما بیشتر باشد ، اثر تجمعی شدید تر می شود. بازگشت دارو به جریان خون آهسته است، نیمه عمر آمینوگلیکوزیدها در مایعات گوش، ۵ تا ۶ برابر طولانی تر از زمانی است که دارو در پلازما وجود دارد. برگشت دارو به خون بستگی به غلظت آن دارد. با این حال هنگامی که حتی یک بار از دارویی مثل توبرامایسین استفاده می شود ، در زمانی که غلظت دارو در پلازما به حداکثر میزان خود می رسد، اختلالات حلزونی مختصر و موقتی دیده می شود. در این مطالعات ، کم شنوایی دائمی مشاهده نشد.

باید به این نکته توجه داشت که سمیت زایی بر گوش در بیمارانی که غلظت دارو در پلاسمای آن ها به طور دائمی بالاست، بیشتر دیده می شود.

سمیت زایی بر روی گوش به میزان زیادی برگشت ناپذیر است و سبب تخریب پیشرونده سلول های حسی حلزونی و دهلیزی می شود. این سلول ها به آمینوگلیکوزیدها حساسیت بسیار بالایی دارند. مطالعات انجام شده نشانگر کاهش سلولی مویی در اندام کورتی حلزونی به دنبال استفاده از جنتامایسین و توبرامایسین بوده است.

افزایش دوز دارو و طولانی شدن دوره مصرف آن سبب میشود که آسیب به حلزون از بخش پایه حلزون که محل دریافت فرکانس های بالاست به بخش راسی آن که برای دریافت فرکانس های پایین فعالیت میکند ، پیشرفت کند.

بین درمان با آمینوگلیکوزید و اختلالات گوش داخلی ارتباط وجود دارد و این ارتباط در همه موارد تجویز آنتی بیوتیک ها از خانواده آمینوگلیکوزید صادق است. کم شنوایی معمولا دو طرفه بوده و در فرکانس های بالا بیشتر است زیرا بیشتر سلولهای مویی مربوط به پیچ پایه حلزون از بین میروند. با این حال ممکن است اختلالات حلزونی و دهلیزی یک طرفه نیز دیده شود. سرعت بروز حمله و میزان کم شنوایی نیز معمولا به دوز مصرف دارو و عملکرد کلیه ها وابسته است. کم شنوایی یک تا دو روز بعد از مصرف دوز اولیه دارو در فرکانس های بالا ظاهر میشود و معمولا هم دائمی است. اگر چه آمینوگلیکوزید های ضد میکروبی مختلف در بسیاری از گیرنده ها مشابه هستند، اما طیف فعالیت آنتی بیوتیکی و اثر سمیت زائی بر گوش در آنها متفاوت است. اولین آمینوگلیکوزیدی که بطور بالینی مورد استفاده قرار گرفت، استرپتومایسین بود که برای درمان سل استفاده شد و این دارو بر دهلیز و سیستم تعادلی اثر سمیت زا دارد.

اگر چه همه آمینوگلیکوزید ها ، عملکرد هر دو سیستم حلزونی و دهلیزی را تحت تاثیر قرار میدهند، اما هر یک بر روی یکی از این سیستم ها اثر بیشتری دارد.

استرپتومایسین و جنتامایسین، سیستم دهلیزی را بیشتر تحت تاثیر قرار میدهند در حالی که آمیتاسین، کانامایسین و نئومایسین، سیستم شنوایی و حلزون را بیشتر متاثر میکنند.

علائم بالینی سمیت زائی در حلزون

اولین علامت، بروز وزوز در فرکانس های بالاست. اگر دارو قطع نشود، علائم شنوایی نیز پس از چند روز ظاهر میشوند. وزوز ممکن است از چندین روز تا دوهفته پس از قطع دارو باقی بماند. چون افت شنوایی در ابتدا در فرکانس های بالا ایجاد میشود که خارج از محدوده مکالمات گفتاری است، فرد تا هنگامی که تحت آزمون های شنوایی قرار نگرفته، متوجه بروز مشکل شنوایی نخواهد. اگر کم شنوایی پیشرفت کند ، فرکانس های پایین نیز درگیر شده و فرد در مکالمات روزمره دچار مشکل میشود. بنابراین ، انجام دوره ای بررسی های شنوایی در صورت استفاده طولانی مدت از دارو های اتوتوکسیک ، زیر نظر پزشک معالج توصیه میگردد.

همان طور که ذکر گردید علائم سمیت زائی دارو ها روی گوش عبارتند از : وزوز و کم شنوایی که از علائم درگیری حلزون ، و سرگیجه و عدم تعادل که از علائم درگیری دهلیز میباشند، و در ادامه مورد توجه قرار می گیرند.

علائم سمیت زائی بر دهلیز

علامت شروع اختلال دهلیزی ممکن است بروز سر درد در حد متوسط باشد که به مدت یک تا دو روز و به طول بکشد، این حالت فوراً با مرحله حاد ادامه می یابد و شامل حالت تهو ، استفراغ و عدم تعادل است که به مدت یک تا دو هفته به طول می انجامد. سرگیجه در وضعیت ایستاده ، ناتوانی در درک پایان حرکت و مشکل در نشستن و ایستادن بدون کمک بینایی ، از علائم دائمی این وضعیت هستند. مرحله حاد بیماری به طور ناگهانی خاتمه می یابد و علائم دیگری ظاهر میشوند که نشانه درگیری مزمن سیستم دهلیزی هستند. این علائم بیشتر در هنگام راه رفتن یا حرکات ناگهانی ایجاد میشوند.

مرحله مزمن تقریباً دو ماه طول میکشد و در مرحله جبران ، علائم به تدریج فروکش میکنند. با این حال ممکن است برخی علائم برای همیشه در بیماران باقی بمانند.

اگرچه درمان خاصی برای ضایعات دهلیزی وجود ندارند، اما قطع به موقع دارو سبب میشود که قبل از ایجاد آسیب دائمی به سلول های مویی ، بهبود صورت گیرد.

به طور معمول دارو هایی که به طور ویژه بر عملکرد و ساختار سلولی بخش های سیستم دهلیزی تاثیر سو میگذارند، وستیبولوتوکسیک مینامند.

نتیجه گیری

تعداد زیادی از داروها شناخته شده اند که دارای اثرات تخریبی بر سیستم شنوایی و تعادل هستند بطور کلی میتوان این دارو ها را به چند دسته کلی تقسیم و طبقه بندی کرد:

۱- داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی

۲- خانواده آمینوگلیکوزیدها

۳- داروهای ضد مالاریا

۴- دیورتیک های حلقوی

۵- عوامل ضد سرطان و شیمی درمانی

۶- داروهای موضعی گوش

در مقاله ارائه شده، در مورد مکانیسم و اثرات برخی از معمول ترین این داروها مطالبی ذکر گردید. همان طور که بیان شد، مهمترین علائم مشاهده گردیده به دنبال کاربرد این گونه دارو ها ، بسته به نوع و دوز دارو و همچنین ویژگی ها و مشخصات افراد استفاده کننده از آنها ، عبارتند از وزوز یا تینیتوس، کاهش شنوایی ، سرگیجه و عدم تعادل. در برخی از موارد، این علائم بعد از مدتی برگشت پذیر بوده و مرتفع میگردند و در مواردی نیز برخی از علائم به صورت دائمی و همیشگی در فرد باقی میمانند.

مهمترین نکته، آشنایی با این داروها و علائم سمیت زائی آنها بر گوش است. فرد به محض مشاهده هریک از علائم ذکر شده، باید با پزشک معالج خود مشورت کند و متخصصین نیز باید در مورد دوز مصرف دارو و فواصل زمانی مربوطه با توجه به بررسی های سطح سرمی دارو ، اطلاعات لازم را پیرامون نحوه و برنامه استفاده از دارو در اختیار بیماران قرار دهند

دسته دیگری از افراد باید توجه خاصی به مبحث اتوتوکسیسیتی داشته باشند، افرادی هستند که سابقه ای از اختلالات شنوایی مثل وزوز یا کاهش شنوایی و یا سابقه ای از اختلالات دهلیزی مثل عدم تعادل یا سرگیجه

دارند. این افراد حتما قبل از استفاده از این نوع دارو ها باید مشکل خود را با پزشک مربوطه در میان گذارند تا تعویض دارو یا تنظیم دقیق دوز دارو برای آنها صورت پذیرد.

ضمنا افرادی که مبتلا به کاهش شنوایی یک طرفه هستند نیز ، علیرغم عدم وجود مشکل شنوایی در مکالمات و ارتباطات معمول روز مره، جهت مراقبت و حفظ شنوایی گوش سالم خود، حتما باید هنگام مراجعه به پزشک ، وی را در جریان کاهش شنوایی یک طرفه خود قرار دهند تا تصمیمات صحیح برای آنها اتخاذ گردد.