

ارتباط مهارکننده‌های فسفودی استراز ۵

با از دست دادن ناگهانی شنوایی

دکتر ویدا کاظمی، دکتر آزاده صفرچی
معاونت غذا و داروی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

یا بدون علائم وستیبولار بوده و به‌عنوان SSHL شناخته می‌شود، شواهد روشن و قوی از ارتباط این عارضه و مصرف داروهای مهارکننده PDE5 مانند سیلدنافیل، تادالافیل و واردنافیل وجود دارد. بسته‌بندی و برچسب‌گذاری این گروه از داروها برای آگاهی دادن و راهنمایی بیماران نسبت به احتمال وقوع این عارضه در قسمت «واکنش‌های ناخواسته» و «احتیاط» مورد بازبینی قرار گرفته است. این گزارش خلاصه‌ای از اطلاعات به‌دست آمده از مطالعات پس از عرضه این داروها در سطح بازار است که در نهایت به تغییر برچسب و

انتشار گزارشی در خصوص از دست دادن ناگهانی حس شنوایی (SSH¹) در یک بیمار مرد که سیلدنافیل سیترات را برای درمان اختلالات جنسی (ED²) مصرف می‌نمود (۱)، سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) را بر آن داشت که یک مطالعه پس از عرضه این دسته از داروها را در سطح بازار (PMS³) برای جمع‌آوری اطلاعات و گزارش‌هایی در خصوص مشکلات شنوایی ناشی از مصرف داروهای مهارکننده فسفودی‌استراز (PDE5) انجام دهد. در ۲۹ مورد مشخص از ناشنوایی که همراه و

بسته‌بندی این فرآورده‌ها و آرایه توصیه‌های لازم به کادر درمانی و بیماران برای مصارف خاص با توجه به امکان وقوع این عارضه منجر گردید.

PDE5 میزان cGMP را در بدن کاهش می‌دهد. مهار PDE5 باعث افزایش cGMP می‌گردد که این امر موجب شل شدن عضلات صاف بدن می‌گردد. اثرات مهارکنندگی PDE5 ناشی از شل شدن عضلات صاف موجود در بسترهای مویرگی corpus cavernosum و شریانچه‌های ریوی بوده که در اختلالات عملکرد جنسی و بالارفتن فشار مویرگی ریه‌ها دیده می‌شود. به این دلیل سیلدنافیل، واردنافیل و تادالافیل برای درمان ED به ترتیب در سال‌های ۱۹۹۸، ۲۰۰۲ و ۲۰۰۳ و سیلدنافیل برای درمان PAH^۴ در سال ۲۰۰۵ توسط FDA ثبت و تایید گردید. برای درمان ED مقدار دوز توصیه شده ۲۰-۵ میلی‌گرم از تادالافیل و واردنافیل و ۱۰۰-۲۵ میلی‌گرم از سیلدنافیل می‌باشد.

این داروها براساس مقدار مورد نیاز در ED تجویز گردیده و نباید این مقدار از دوز روزانه بیشتر شود. مقدار توصیه شده سیلدنافیل برای درمان PAH، ۲۰ میلی‌گرم سه بار در روز می‌باشد. ممکن است سیلدنافیل در بیماران مبتلا به PAH با مقدار و مدت زمان بیشتری نسبت به مقدار تجویز آن در مردان مبتلا به ED استفاده شود.

■ SSHL چیست؟

براساس نظر موسسه ملی ناشنوایی و سایر اختلالات ارتباطی (NIDCD^۵)، از دست دادن ناگهانی شنوایی ناشی از اختلالات عصب

شنوایی (SSHL)، که معمولاً با نام کری ناگهانی (sudden deafness) شناخته می‌شود، از دست دادن سریع شنوایی است که می‌تواند به صورت یک‌باره و یا در طی یک مدت حداکثر سه روزه ایجاد شود. باید به این نکته توجه کرد که بیماران دچار SSHL را باید تحت مراقبت‌های پزشکی قرار داد (۲).

از دست دادن شنوایی در ۹۰ درصد موارد بروز SSHL یک‌طرفه می‌باشد و ممکن است با وزوز گوش و یا علایم گوش میانی (نظیر عدم تعادل و حالت تهوع) همراه باشد. هرچند در ۱۵ درصد بیماران با گذشت زمان بر شدت این عارضه افزوده می‌شود اما بهبود جزئی یا کامل این عارضه نیز ممکن است مشاهده شود (۳).

NIDCD^۵ تخمین می‌زند که تقریباً سالانه ۴۰۰۰ مورد SSHL در ایالات متحده (با شیوع ۱-۲ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال) رخ می‌دهد. این در حالی است که سایر سازمان‌ها میزان شیوع آن را بیشتر و در حدود ۲۰-۵ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در یک سال عنوان می‌کنند. بیش از ۱۰۰ عامل احتمالی درخصوص بروز عارضه از دست دادن ناگهانی شنوایی از جمله مشکلات عروقی و مسمومیت ناشی از دارو شناخته می‌شود که عامل موثر آن فقط در ۱۵-۱۰ درصد موارد کاملاً مشخص گردیده است.

هرچند این عارضه به‌طور غیرمعمول ممکن است در هر سنی رخ دهد اما از دست دادن ناگهانی شنوایی به‌طور شایع در جمعیت افراد مسن، به‌ویژه در بیماران با عوامل خطرنا نظیر بیماری ED، گزارش شده است. هنوز این موضوع

شنوایی در تعدادی از بیماران تحت مطالعه بالینی با این داروها و مکانیسم ارتباط این عارضه و مهارکننده‌های PDE5 با SSHL هنوز کاملاً مشخص نشده است. در بسیاری از موارد، شرایط پزشکی و سایر عوامل می‌تواند در وقوع این عارضه دخیل باشند.

فرآورده‌های دارویی که در این ۲۹ مورد مصرف شده‌اند ناگهانی عبارتند از: سیلدنافیل (۱۵ مورد در درمان ED و ۴ مورد در درمان PAH)، واردنافیل (۵ مورد در درمان ED) و تادالافیل (۵ مورد در درمان ED).

در ۲۵ مورد گزارش شده که برای درمان اختلالات جنسی ED دارو مصرف شده است محدوده سن بیماران حدود ۳۸ تا ۸۵ سال بوده است. ۹ بیمار دارای مشکلات قلبی نظیر بالا بودن فشارخون، بیماری قلبی و دیابت ملیتوس بودند که از جمله عوامل احتمالی ایجاد کری ناگهانی محسوب می‌شوند. ۳ مورد دارای سابقه از دست دادن ناگهانی شنوایی (و در یک مورد بیماری Meniers) بوده‌اند. در بسیاری از گزارش‌های بررسی شده اطلاعاتی در خصوص بیماری‌های هم‌زمان، سابقه استعمال دخانیات و یا مصرف داروهای هم‌زمان وجود ندارد.

در ۴ بیمار (۳ زن و یک مرد) مبتلا به PAH که تحت درمان با سیلدنافیل بوده‌اند، نیز عارضه از دست دادن ناگهانی شنوایی گزارش شده است. زمان شروع این عارضه از کمتر از ۳ هفته پس از شروع درمان با سیلدنافیل تا ۱۱ ماه پس از آن متغیر می‌باشد. در تمامی ۴ مورد از دست دادن ناگهانی شنوایی به صورت یک‌طرفه و پیشرونده با گذشت

که آیا سن به‌عنوان یکی از عوامل خطر در بیماران مبتلا به این عارضه که داروهای مهارکننده PDE5 مصرف می‌کنند، مطرح می‌باشد یا خیر مشخص نشده است (۴).

■ موارد گزارش شده از SSHL

۱۱۳ مورد وقوع عارضه از دست دادن ناگهانی شنوایی در بیماران مصرف‌کننده مهارکننده‌های PDE5 به شرکت‌های دارویی ذی‌نفع و FDA از تاریخ ۲۰ سپتامبر ۲۰۰۷ تاکنون گزارش گردیده است.

از این ۱۱۳ مورد گزارش، ۸۴ مورد از گروه تحت این مطالعه خارج شده‌اند. حذف این موارد از مطالعه به دلایلی از جمله عدم ارتباط زمانی میان بروز عارضه و مصرف مهارکننده PDE5، عدم قرارگیری عارضه از دست دادن ناگهانی شنوایی در تعریف بیماری SSHL، وقوع عارضه به دلیل عواملی قبل از شروع مصرف این داروها و وجود گزارش‌هایی که مبهم و غیرقابل تعمیم و استناد می‌باشند، از دست دادن تدریجی شنوایی طی چندین سال و ... می‌باشد.

۲۹ مورد مشخص (۱۴ مورد از ایالات متحده آمریکا و ۱۵ مورد از سایر کشورها) در بانک اطلاعاتی گزارش‌های عوارض ناخواسته FDA ارتباط تنگاتنگ و منطقی میان مصرف سیلدنافیل واردنافیل و تادالافیل و از دست دادن ناگهانی شنوایی به هر دو شکل همراه و یا بدون علائم وستیبولار (وزوز گوش، سرگیجه و سردرد) را نشان می‌دهد. ارتباط و علت عارضه از دست دادن ناگهانی

زمان گزارش شده است. درمان با سیلدنافیل برای ۳ بیمار ادامه یافت و در یکی از بیماران متوقف گردید.

برخلاف ۲۵ بیمار مبتلا به ED، ۴ بیمار مبتلا به PAH، سیلدنافیل را به صورت ۲ تا ۳ بار در روز دریافت کرده‌اند. همچنین سایر داروهای روزانه خود را نیز در زمان بروز عارضه از دست‌دادن ناگهانی شنوایی مصرف می‌نمودند. هرچند سابقه مصرف طولانی مدت روزانه سیلدنافیل برای چند هفته تا چند ماه پیش از شروع علائم SSHL در موارد PAH متفاوت از الگوی مشاهده شده در موارد بیماری ED است که قبلاً شرح داده شد، با این وجود SSHL در زمان درمان با سیلدنافیل رخ داده است. بنابراین، ارتباط بین مصرف سیلدنافیل و بروز عارضه از دست‌دادن ناگهانی شنوایی در موارد PAH را نمی‌توان نادیده گرفت.

هیچ‌گونه هشدار که از قبل بروز عارضه از دست‌دادن ناگهانی شنوایی را پیش‌بینی کند، در موارد گزارش شده وجود ندارد. در برخی از موارد از دست‌دادن ناگهانی شنوایی همراه با علائمی مانند صدای زنگ در گوش و سرگیجه بوده است. اطلاعات به‌دست آمده درباره این ۲۹ مورد هر عامل خاص دیگر در بیمار نسبت به مصرف داروها که ارتباط بیشتری در بروز SSHL داشته باشد، را نشان نمی‌دهد.

اطلاعات پزشکی مرتبط محدودی برای این موارد گزارش شده در مطالعه پس از عرضه در سطح بازار وجود دارد که تعیین تاثیر و امکان بروز این عارضه را به‌طور مستقیم با مصرف مهارکننده‌های PDE5 به‌دلیل شرایط بالینی غیرمستند و سایر

عوامل خطرزا به تنهایی یا مجموعی از این عوامل و یا سایر عوامل مشکل ساخته است.

مطالعات آماری جمعیتی و مشخصات بیمارانی که دچار عوارض SSHL شده‌اند، به شرح زیر می‌باشد:

■ ۲۷ بیمار اعلام کرده‌اند که شروع علائم SSHL در خلال ۲۴ ساعت اول پس از مصرف مهارکننده‌های PDE5 بوده است (سیلدنافیل در ۱۵ بیمار مبتلا به ED و ۴ بیمار مبتلا به PAH واردنافیل ۴ و تادالافیل ۴ هر کدام در مورد بیماران مبتلا به ED).

محدوده سنی بیماران مصرف‌کننده مهارکننده‌های PDE5 در بیماران مبتلا به ED، ۳۸ تا ۸۵ سال (با میانگین ۶۱ و میانه ۶۳) و برای بیماران مبتلا به PAH، ۳۶ تا ۶۳ سال (با میانگین ۴۷ و میانه ۴۴ سال) بوده است.

■ ۱۳ بیمار (۴۵ درصد) مبتلا به بیماری‌های عروقی و عمومی (بالابودن فشارخون، دیابت و اترواسکلروز) و یا درگیر سایر عوامل (مصرف دخانیات و سابقه از دست‌دادن شنوایی) بوده‌اند.

■ از دست‌دادن شنوایی در ۱۷ مورد به‌شکل یک‌طرفه، ۴ مورد دوطرفه بوده و در ۸ مورد گزارشی در این خصوص وجود ندارد.

■ در ۱۵ بیمار (۵۲ درصد)، این عارضه همراه با وزوز گوش، علائم در گوش میانی و یا هر دو گونه علائم بوده است.

■ در ۹ بیمار (۳۱ درصد) اعلام شده است که از دست‌دادن ناگهانی شنوایی به‌صورت موقت و در ۱۶ مورد به‌صورت دائم و در ۴ مورد نیز گزارشی در این خصوص وجود ندارد.

PAH که در حال مصرف سیلدنافیل هستند این توجه را دهند که در صورتی که دچار عوارض SSHL شدند، مصرف دارو را بدون مشورت با پزشک خود به دلیل سایر ملاحظات درمانی قطع ننمایند.

■ کادر درمانی و بهداشتی و همچنین بیماران می‌باید در مورد بروز SSHL با مصرف سیلدنافیل واردنافیل و تادالافیل مراقب بوده و وقوع هرگونه عارضه در این خصوص را به مراکز بهداشتی و مرکز کنترل عوارض جانبی گزارش نمایند (۴).

■ ۲۰ بیمار (۷۰ درصد) تداخلات دارویی (با داروهایی مانند کورتیکواستروئیدها، داروهای ضدویروسی و ضدتهوع) و یا قطع مصرف دارو شده است.

■ در ۲ بیمار مبتلا به ED بهبود عارضه را گزارش داده‌اند.

■ ۳ مورد نشان‌دهنده ارتباط واضح و مشخص بین مصرف داروهای مهارکننده PDE5 و شروع ناگهانی SSHL است.

■ شرح وضعیت

هرچند در بسیاری از موارد، سایر عوامل و شرایط پزشکی در وقوع عارضه موثر بوده‌اند اما شواهد واضح و مبرهن به‌دست آمده در بررسی ۲۹ مورد گزارش شده ارتباط قوی بین افراد در معرض مهارکننده‌های PDE5 و بروز SSHL را نشان می‌دهد. سازمان غذا و داروی آمریکا در این رابطه این موارد را اعلام نموده است:

■ پزشکان متخصصی که سیلدنافیل (viagra®)، واردنافیل (Levitra®) و تادالافیل (Cialis®) را برای درمان ED تجویز می‌نمایند می‌باید به بیماران خود این هشدار را دهند که به محض بروز هرگونه کاهش یا از دست دادن ناگهانی شنوایی مصرف دارو را سریعاً قطع نموده و بیمار را تحت مراقبت پزشکی قرار دهند.

■ پزشکان متخصص باید در بیماران مبتلا به

زیرنویس‌ها

1. Sudden sensorineural Hearing Loss
2. Erectile Dysfunction
3. Post Marketing Surveillance
4. Pulmonary Arterial Hypertension
5. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders

منابع

1. Mukherjee B. Shivakumar T. A case of sensorineural deafness following ingestion of sildenafil. J Laryngol Otol 2007; 121(4): 395 - 397.
2. National institute on deafness and other communication disorders: Sudden deafness. Retrieved at <http://www.nidcd.nih.gov/health/hearing/sudden.htm>
3. Byl FM. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. Laryngoscope 1984; 94: 647 - 661.
4. FDA Drug Safety Newsletter 2008;1(2)

