



عوارض و اختلالات سیستم اعصاب مرکزی ناشی از دارو

عصبی، گسترده می باشد. این داروها اغلب میتوانند ایجاد پریشانی نموده و در تمام فعالیتهای اجتماعی بیمار موثر باشند.

سردرد:

سردرد یکی از عوارض بسیار شایع داروئی

عوارض مرکزی داروئی از یک دپرسیون خفیف در عملکردهای سیستم اعصاب مرکزی آغاز، و تا اختلالات حرکتی و ناراحتی های

* عضو هیات علمی گروه سم شناسی دانشکده داروسازی -

دانشگاه علوم پزشکی تهران

سردردشان را دریابند.

سردردهای عروقی:

این نوع سردردها یکی از علل شایع سردردهای دارویی میباشد. تمام داروهای گشاد کننده عروقی میتوانند چنین عارضه‌ای بدهند (جدول ۱).

نیتراها میتوانند سردرد شدید ایجاد کنند، که همین امر مصرف آنها را در بعضی از بیماران محدود میکند. تا به امروز هیچیک از سیستم‌های جدید تحویل دارو در بدن نتوانسته‌اند به این عارضه غالب آیند. گلیسرین تری‌نیترات (GTN) زیرزبانی (یکی از پر مصرف‌ترین اشکال دارویی نیتراها) را میتوان در مورد کسانی که از سردردهای شدید ناشی از نیتراها رنج می‌برند، تجویز نمود، زیرا میتوان به بیمار توصیه کرد که پس از کنترل درد قلبی و قبل از آنکه سردردش آغاز شود دارو را از زیرزبان خارج سازد.

میگرن:

میگرن برخلاف عقیده عمومی میتواند بوسیله همان داروهایی که برای پیشگیری از این عارضه مصرف میشوند، (چه در موقع شروع و یا بعد از قطع درمان) ایجاد شود. در حقیقت اگر گوتامین میتواند یک سندروم وابسته تولید کند که با مصرف این دارو، بیش از ۲ یا ۳ روز در هفته، این سندرم توسعه میابد.

این سندروم که بخودی خود محدود میگردد بصورت سردردهای ریتمیک و اغلب

بخصوص نزد کسانیست که به خوددرمانی می‌پردازند، و یا توسط نسخه‌های تکراری داروهای مختلف را مصرف میکنند، می‌باشد بعضی از سردردها بصورت سندروم‌هایی مانند میگرن و تعدادی دیگر نشانه و علامت بیماری‌های مغزی می‌باشند و بسیاری نیز ناشی

IV anaesthetics (althesin, ketamine, methohexitone, propofol)
Antidepressants (tricyclics, maprotiline, mianserin, MAOis)
Baclofen
Chloroquine
Ciprofloxacin
Cyclosporin
Cycloserine
Disopyramide
Doxapram
Hypoglycaemic agents (insulin, sulphonylureas)
Indomethacin
Isoniazid
Lignocaine
Lithium
Mefenamic acid
Metronidazole
Nalidixic acid
Niridazole
Oral contraceptives (may exacerbate pre-existing epilepsy)
Penicillins, cephalosporins (high doses in renal failure)
Phenothiazines
Piperazine
Pyrimethamine
Radiographic contrast media, eg, metrizamide
Theophylline
Vaccines (smallpox, pertussis)
Vincristine
Drug withdrawal (alcohol, anticonvulsants, barbiturates, other hypnotics, benzodiazepines, fenfluramine)

جدول شماره (۱)

از فشارهای عصبی هستند.

خوشبختانه تعداد سردردهای دارویی کم می‌باشد ولیکن تعداد زیادی از داروها این عارضه را ایجاد میکنند. بیماران میتوانند سهولت رابطه نزدیک میان مصرف دارو و بروز

همراه با سردرد میگرنی غیر قابل تحمل، ایجاد میشود.

برای جلوگیری از این عوارض توصیه میشود که گوتامین بیشتر از دو روز در هفته

یکی از علل شایع سردردهای دارویی، سردردهای عروقی است که تمام داروهای گشادکننده عروق می‌توانند چنین عارضه‌ای بدهند.

مصرف نشود. بنظر میرسد که افزایش حساسیت عروق مغزی بزرگ به (5-HT) یا سروتونین یکی از علل تولید سردردهای میگرنی باشد و عجیب نیست اگر ادعا کنیم، کلیه داروهایی که میزان (5-HT) را در مغز میافزایند، میتوانند تولید سردرد نمایند [جدول (۱)].

افزایش خوش خیم فشار داخل جمجمه‌ای
Benign Intracranial Hypertension (BIH)

یکی از سندروم‌های نادر میباشد که بصورت افزایش فشار داخل جمجمه‌ای در غیاب ضایعه و یا تومور ایجاد میشود. اگر چه این ضایعه بندرت مهلك است اما یکی از خطرات آن که با افزایش زیاد فشار داخل جمجمه بیشتر میشود، میتواند نایبائی بعلت تخریب عصب بینائی باشد.

اینگونه بیماران معمولاً سردردهای ضربان دار دارند که با قدم زدن، سرفه و تغییر وضعیت شدیدتر میشود. این سردرد تقریباً همیشه

با التهاب دیسک بینائی (Papilloedema) همراه میباشد. مکانیسم تولید BIH توسط داروها شناخته شده نیست اما احتمالاً در بروز آن، احتباس سدیم و آب و توزیع مجدد مایعات داخل جمجمه‌ای دخیل میباشد.

گزارش شده که داروهایی از قبیل: نالیدیکسیک اسید - نیتروفورانوئین - تتراسیکلین - کتامین - نیتروس اکسید - کورتیکوسترئیدها (موضعی و خوراکی) etretinate و دوزهای زیاد ویتامین A، میتوانند در تولید BIH دخالت داشته باشند.

تهوع و استفراغ:

تهوع و استفراغ میتواند ناشی از اثر داروها در سه ناحیه CNS باشند. مرکز شیمیائی ماشه چکان استفراغ (GTZ) در کف بطن چهارم و دستگاه دهلیزی گوش و احتمالاً مراکز عالی مغز در ایجاد تهوع و استفراغ ناشی از داروهای سیتوتوکسیک، دخیلند. تصور نمیرود که اثرات تحریکی مستقیم داروها در دستگاه گوارشی مشارکت چندانی در ایجاد تهوع و

ارگوتانین میتواند یک سندروم وابسته تولید کند که با مصرف این دارو بیش از ۲ تا ۳ روز در هفته، توسعه می‌یابد.

استفراغ داشته باشند. تهوع و استفراغ یکی از عوارض شایع دارودرمانی بوده و میتواند همراه با سایر عوامل سایکولوژیکی بوجود آیند. باین معنی که بیمار انتظار داشته باشد که دارو حال او

را بهم بزنند.

این امر اشکال عمده‌ای در درمان بیماری ایجاد میکند، اما دادن اطمینان کافی به بیمار توسط پرسنل درمانی و درعین حال تجویز

تهوع و استفراغ تعدادی از داروها نشانه ایجاد مسمومیت دارویی می‌باشد و میتواند نشانه خوبی برای جلوگیری از عوارض جدی مسمومیت باشد.

فرمولاسیون دیگری از دارو هم میتواند مفید باشد.

اگر برای بیمار بلع دارو دشوار یا اینکه دارو بسیار نامطبوع باشد ممکن است تولید تهوع و استفراغ نماید که در این موارد بهتر است فرم دارویی دیگری توسط بیمار آزمایش شود.

تهوع ایجاد شده توسط بعضی داروها حتی اگر مصرف دارو ادامه داده شود از بین خواهد رفت (جدول ۲). بیماران در این مورد باید قبلاً توصیه‌های لازم را دریافت داشته و مصرف دارو را ادامه دهند مگر اینکه عارضه بسیار توانگیر شود که در این صورت از داروهای جایگزین استفاده خواهیم کرد.

از طرفی تهوع و استفراغ تعدادی از داروها نشانه ایجاد مسمومیت دارویی میباشد، (جدول ۲)، و میتواند نشانه خوبی برای جلوگیری از عوارض جدی مسمومیت باشد.

داروهائی مسبب حملات میگرنی که در یکی از مراحل آن ایجاد تهوع و استفراغ

مینمایند در جدول شماره ۱ قرار دارند.

سرگیجه Vertigo:

سرگیجه يك احساس ناتوان کننده میباشد که در آن شخص خود یا محیط اطراف خود را در يك حالت حرکت مداوم احساس می‌کند و اغلب احساس دور خود گردیدن و یا کج شدن زمین را دارد.

سرگیجه نشانه بیماری در لابیرنت گوش داخلی یا در عصب دهلیزی (یا هسته آن) است که در پایه مغز قرار دارند. دو ناحیه مذکور در احساس تعادل بدن دخیل اند. فقط تعداد اندکی از داروها واقعاً ایجاد سرگیجه مینمایند.

مینوسیکلین در دوزهای بالا میتواند ایجاد يك سرگیجه شدید نماید که در زنان بیشتر از مردان شایع است. هم‌چنین در مورد سرگیجه ناشی از مصرف اتا کرینیک اسید و فورزماید گزارشات پراکنده‌ای وجود دارد. داروهای

Acetazolamide	Ethacrynic acid
Aminoglycoside antibiotics	Furosemide
Aspirin	Mustine
Benorylate	NSAIDs
Benzodiazepines	Polymixin
Bumetanide	Propranolol
Cisplatin	Quinidine
Chloramphenicol	Quinine
Colistin	Tricyclic antidepressants
Erythromycin	

جدول شماره (۲)

اتوتوکسیک نیز میتواند مسبب سرگیجه باشد.

گیجی (Dizziness):

يك عارضه شایع دارویی، ناشی از اکثر

اتوتوکسیک مانند پلی میکسین و آمینو گلیکوزیدها، گزارش شده است.

خواب آلودگی:

خیلی از داروها احتیاج به برچسب‌های

† Antibiotics	• Levodopa
• Bromocriptine	• Oestrogens
Cytotoxic agents	Opiates
Digoxin (a toxic effect)	Oral contraceptives
Fluoxetine	† Potassium salts
Fluvoxamine	Theophylline (particularly at toxic doses)
† Iron	

جدول شماره (۳)

ویژه‌ای مبنی بر ایجاد خواب آلودگی دارند. این واکنش اغلب وابسته به دوز بوده و در بیماران مختلف درجه خواب آلودگی در دوزهای مختلف می‌تواند فرق نماید. بیماران باید توصیه‌های لازم در مورد خطر بروز خواب آلودگی متعاقب مصرف دارو را دریافت دارند. همچنین قابل ذکر است که تولهانس به این اثر خیلی زود توسعه می‌یابد. خواب آلودگی یک عارضه شایع اکثر داروهای موثر بر CNS می‌باشد. همه داروهای ضد جنون می‌توانند این حالت را ایجاد نمایند. مشتقات فنوتیازینی، آلفاتیک‌ها و پیریدین‌ها، بیشتر موجب تسکین و خواب آلودگی می‌گردند. بنزودیازین‌ها بگونه‌ای وابسته به دوز تولید حالت تسکینی مینمایند و قطع مصرف این داروها وقتی بعنوان خواب آور بکار روند می‌تواند ایجاد یک بیخوابی جبرانی نماید. بغیر از (protriptyline)،

داروهای موثر بر سیستم اعصاب مرکزی مثل داروهای ضد اضطراب و ضد جنون، ضد افسردگی‌ها، بنزودیازین‌ها، ضد تشنج‌ها، ضد التهاب‌های غیر استروئیدی، مسکن‌ها و داروهای ضد فشارخون است. داروهای که بر اعمال دهلیزی اثر می‌کنند، تولید تهوع و استفراغ و یا dizziness مینمایند (جدول شماره ۲).

وزوز گوش Tinnitus:

Tinnitus به هر گونه صدائی در گوش که معمولاً ناشی از صدمه دیدن عصب شنوایی و یا پرده گوش باشد، می‌گویند. تمام داروهای با سمیت گوش می‌توانند ایجاد Tinnitus نمایند (جدول ۳) که این ممکنست نشانگر از دست دادن شنوایی باشد. این واکنش وابسته به دوز بوده و تمام بیماران با این عارضه داروئی، باید دوز دارو را کاهش داده و یا قطع نمایند (جدول شماره ۳).

سالیسیلاتها بطور کلاسیک تولید Tinnitus میکنند که یک واکنش سمی بوده

هیدروکلروتیازید و پروپرانولول با دوزهای بالا می‌توانند در بیماران موجب اغما شوند.

ولی در محدوده متغیری از دوز ۳ تا ۲۶ گرم اتفاق می‌افتد.

Tinnitus همچنین متعاقب مصرف موضعی سالیسیلاتها و سایر داروهای موضعی

بقیه ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای تولید درجات مختلفی از تسکین و خواب‌آلودگی مینمایند. این خاصیت در بیمارانی که همراه با دپرسیون دچار بیخوابی نیز هستند میتواند مفید باشد و دوز لازم به‌تراست شبها مصرف شود. آنتی‌هیستامین‌های قدیمی نیز از جنبه تولید خواب‌آلودگی خوشنام نیستند که شاید علت توسعه نسل جدید آنتی‌هیستامین‌ها را توجیه نماید.

از میان داروهای ضد فشارخون، ایندورامین، پرازوسین، کلونیدین، میتل‌دوپا نیز تولید خواب‌آلودگی مینمایند.

عملکردهای سایکوموتور:

داروهائی که تولید خواب‌آلودگی و حالت تسکینی میکنند، به وظایف روانی - رفتاری بیمار نیز آسیب خواهند رساند. این عارضه همیشه برای بیمار قابل درک و تشخیص نیست. بنابراین مشاوره داروئی لازم و ضروری است (بخصوص برای راننده‌ها). همچنین بیماران باید توصیه‌های لازم را در موارد زیر دریافت دارند:

۱- عدم رانندگی برای چند روز اول شروع درمان داروئی یا بعد از تغییر در دوز دارو تا از هر گونه عارضه پیش‌بینی نشده جلوگیری شود.

۲- در مواردی هم هنگامیکه مصرف دارو سبب کاهش قدرت رانندگی میشود، رانندگی منع شده، متخلف جریمه خواهد شد.

علاوه بر اثرات تسکینی داروهای لیست

شده، ضددردهای مخدر و محرک‌های سیستم اعصاب مرکزی و الکل میتوانند در اکثر موارد بر رفتار روانی و حرکتی بیمار تأثیر قابل توجه گذارند و مصرف توأم این داروها بر شدت

• اضافه کردن پیریدوکسین با دوزهای بالای ایزونیاژید بعنوان پیشگیری کننده از تشنجات و نوروپاتی محیطی لازم است.

اثرات میافزاید.

اغماء (Coma):

داروها بوسیله سه مکانیسم متفاوت تولید اغماء میکنند. اول یکسری اثرات سمی مستقیم ناشی از دوز زیاد دارو است که در CNS ایجاد میشود (مانند بنزودیازپین‌ها، ضدافسردگی‌ها، باربیتوراتها، فنوتیازین‌ها و مخدرها). کلروتیازید و پروپرانولول نیز با دوز بالا میتوانند موجب اغماء شوند. دوم اینکه اغماء میتواند از اثرات غیر مستقیم بر متابولیسم مغزی ایجاد شود، مثل اغمای ناشی از داروهای پائین‌آورنده قندخون و انسولین و یا اغمای کبدی ناشی از داروها.

مکانیسم سوم، ناشی از تغییرات ایجاد شده در جریان خون مغزی میباشد که با داروهای کم‌کننده فشارخون، داروهای ضدانعقاد و داروهای مسبب ترومبوز مغزی و خونریزی دیده میشود.

حملات تشنجی (Seizures):

تشنجات حاصل از داروها نادر است، ولی

ناگهانی مصرف داروهای موثر بر CNS نیز تولید تشنج میکند (جدول ۴).
 بالاخره عدم همکاری بیمار از صرع با کادر درمانی و رعایت نکردن دوز درمانی یک

Vasodilators	
Cyclandelate	
Hydralazine	
Nifedipine and other calcium antagonists	
Nitrates	
Oxpentifylline	
Prazosin	
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	
Diclofenac	
Ibuprofen	
Indomethacin	
Ketoprofen	
Naproxen	
Phenylbutazone	
5-HT "agonists"	
Fluoxetine	
Fluvoxamine	
Tryptophan	
Drugs causing withdrawal headache or migraine	
Amphetamines	Ergotamine
Benzodiazepines	Labetalol
Caffeine	Methysergide
Clonidine	Propranolol
Miscellaneous	
Bromocriptine	Gold salts
Carmustine	Griseofulvin
Conjugated oestrogens	Isoniazid
Cycloserine	Nedocromil
Digoxin	Quinidine
Dopamine	Terbutaline
Gemfibrozil	Theophylline

جدول شماره (۴)

علت دیگر تشنج میباشد.

مأخذ:

The Pharmaceutical Journal June 24, 1989.

اگر آستانه تشنج پائین باشد اکثر داروها می توانند تشنج ایجاد نمایند (در بیماران دچار صرع و یا آنهایی که یک تاریخچه خانوادگی صرع دارند)، داروهایی که براحتی از سدخونی مغزی عبور میکنند یا آنهایی که داخل نخاعی تجویز میشوند میتوانند تشنج بدهند (جدول ۴).

اثرات تشنجی بعضی داروها یک واکنش سمی بوده و در حضور نارسائی کلیوی و کبدی و غلظت بالای دارو این اثرات شدت میابند. ایزونیازید میتواند با ایجاد کمبود پیریدوکسین بخصوص در آنهایی که استیلاتور آهسته هستند تولید تشنج نماید.

اضافه کردن پیریدوکسین (Vit B6) با دوزهای بالای ایزونیازید بعنوان پیشگیری کننده از تشنجات و نوروپاتی محیطی، لازم است. تداخلات دارویی نیز میتوانند مسؤل تشنجات باشند. مثلاً داروهایی که غلظت خونی تیوفیلین را میافزایند مانند سیپروفلوکساسین Ciprofloxacin و اریتروماکسین میتوانند تولید تشنج نمایند. کسانیکه از فنوباریتال استفاده میکنند نباید از پتیدین بعنوان ضددرد استفاده نمایند زیرا این داروی ضددرد در کبد متابولیزه شده و بیک جزء تشنج زا یعنی نورپتیدین تبدیل میشود. در این حالت افزایش غلظت پلاسمائی آن به علت القا آنزیمی کبد است که توسط فنوباریتال ایجاد می شود.

پتیدین هم چنین با مهارکننده های منوآمین اکسیدازها تداخل دارد و با یک مکانیسم ناشناخته تولید تشنج مینماید. قطع