



ترجمه: دکتر علیرضا رضوی زند
کارشناس امور دارویی

مسمومیت حاد با استامینوفن

داروی مطمئن تری می باشد. در عین حال مصرف بیش از حد آن که اغلب به شکل عمدی صورت می گیرد باعث آسیب شدید کبدی و حتی مرگ می شود. در انگلستان تقریباً سالانه ۲۰۰ مورد مرگ و میر ناشی از

استامینوفن داروی ضد درد و ضد تبی است که در سطح وسیعی و در تمام دنیا استفاده می شود. این دارو در مقایسه با آسپیرین از نظر ایجاد عوارضی چون برونکواسپاسم و خونریزی گوارشی (G.I. Bleeding)

اردیبهشت ۷۳. شماره ۴. سال پنجم. رازی ۲۵

■ در بعضی از موارد مسمومیت با استامینوفن، گاهی تا مدت‌ها علائمی مشاهده نشده و این بیماران مشمول توصیه‌های اورژانس نخواهند بود.

مسمومیت با استامینوفن به تنهایی و ۳۰۰ مورد مرگ و میر در مسمومیت با این دارو به همراه سایر داروها گزارش شده است. در ذیل موردی از مسمومیت با این دارو مورد بررسی قرار می‌گیرد:

دختر ۱۸ ساله با نام مستعار "SLM" ۱۶ ساعت بعد از مصرف استامینوفن به مرکز مسمومیت انتقال یافته است. یافته‌های بالینی در او شامل تهوع - استفراغ و تاری دید می‌باشد. تحقیقات انجام شده نشان داد که او داروی دیگری به همراه استامینوفن مصرف نکرده است. حال عمومی بیمار تقریباً خوب است و غلظت سرمی استامینوفن در او ۵۲ میکروگرم در لیتر می‌باشد. تست‌های فونکسیون کبدی نشانگر افزایش چشمگیر در AST (SGOT) و (SGPT) و ALT و افزایش جزئی در بیلی‌روبین است. پروسه انعقاد به هم خورده ولی فونکسیون کلیوی و الکترولیت‌های سرم نرمال می‌باشد. بیمار تحت درمان با سرم وریدی به همراه ویتامین K وریدی و N استیل سیستین (N-Acetyl Cysteine) قرار گرفته و مشاوره گاستروانترولوژی نیز درخواست شده است. دو روز بعد سطح سرمی استامینوفن در بیمار کاهش چشمگیری می‌یابد ولی بیمار از درد شکمی شکایت دارد. ۴ روز بعد فونکسیون کبدی او به حالت نرمال برگشته ولی بیمار درگیر نارسایی کلیوی همراه توپولار

نکروزیس "Tubular Necrosis" شده و ناگزیر روانه ICU می‌شود.

چه اقداماتی در هنگام مسمومیت با استامینوفن سریعاً لازم‌الاجرا است؟

در وهله اول باید از جذب داروی خورده شده جلوگیری به عمل آید. سرعت جذب دارو معمولاً سریع و کامل است و به سرعت تخلیه معده بستگی دارد. از طرفی اقداماتی نظیر لاواژ معدی و زغال فعال و شربت ایکا هنوز مورد بحث هستند. در بیمارانی که بیش از ۸ ساعت از زمان مصرف دارو گذشته باشد و یا با بیشتر از ۱۵۰ mg/kg استامینوفن مسموم شده‌اند، باید سریعاً استفاده از N استیل سیستین شروع شده و تا وقتی که غلظت دارو به زیر حد درمانی برسد ادامه یابد.

چه آزمایشاتی در هنگام مسمومیت با استامینوفن انجام می‌گیرد؟

حداکثر غلظت استامینوفن در خون معمولاً ۴ ساعت بعد از مصرف دارو پدید می‌آید. این مسئله بخصوص در هنگام مصرف مقادیر زیاد دارو و یا مصرف همزمان داروهای کندکننده تخلیه معده بیشتر به چشم می‌خورد. بدین لحاظ ارزیابی سمیت کبدی (Hepatotoxicity) باید حداقل ۴ ساعت بعد از مصرف دارو انجام گیرد. تست‌های فونکسیون کبدی نظیر SGPT و SGPT، بیلی‌روبین و به علاوه زمان پروترومبین، گلوکز خون، الکترولیت‌ها و کراتینین و CBC در این بیماران ضروری می‌باشد.

در بعضی از موارد مسمومیت با استامینوفن، گاهی تا مدت‌ها علائمی مشاهده نشده و این بیماران مشمول

■ بیماری‌رانی که داروهای القاء‌کننده آنزیمی نظیر کاربامازپین، فنی‌توئین و ری‌فامپین مصرف می‌کنند و یا در بیماران الکلی، عوارض جانبی مسمومیت با استامینوفن بیشتر خود را نشان می‌دهد.

توصیه‌های اورژانس نخواهند بود. در مراحل اولیه مصرف مقادیر سمی علائمی از قبیل تهوع، استفراغ، درد شکمی و تعریق معمول است. استامینوفن هم برای کلیه‌ها و هم برای کبد سمی است و این دارو عمدتاً توسط کاتژوگاسیون با اسیدگلوکوکورونیک و سولفات، متابولیزه شده و قسمت کمتری از آن به متابولیت سمی اکسیده می‌شود. در حالات طبیعی کاتژوگاسیون گلوکوتایون احیاء شده با این متابولیت سمی، مانع از بروز اثرات سمی آن در بدن می‌گردد. در جریان مسمومیت ذخیره گلوکوتایون کاهش چشمگیری پیدا نموده و در نتیجه این متابولیت سمی با بافت کبد ترکیب و باعث آسیب کبدی می‌گردد. به طور مشابه استامینوفن ممکن است از طریق ایجاد متابولیت‌های سمی و یا رادیکال‌های آزاد در کلیه‌ها نفروتوکسیک هم باشد.

بیمار فوق‌الذکر درگیر مسمومیت کبدی و متعاقب آن آسیب‌های کلیوی گشت. آسیب کلیوی در مسمومیت با استامینوفن شایع نیست و علائم ابتدایی آن افزایش زودگذر غلظت BUN - کراتینین سرم است و معمولاً مواردی چون نکروز توبولار که در این بیمار دیده شده است، بسیار نادر می‌باشد.

اهمیت درمان با N استیل سیستئین:

اولین قدم در درمان مسمومیت با استامینوفن، استفاده از پیش‌ساز گلوکوتایون جهت جبران کاهش گلوکوتایون است. N استیل سیستئین (I.V) معمولترین پادزهر موجود است، گرچه میتونین خوراکی هم قابل استفاده می‌باشد. میتونین را نباید به همراه ذغال فعال تجویز نمود و به علاوه در بیماری‌رانی که استفراغ هم دارند جذب میتونین غیرقابل پیش‌بینی خواهد بود. مزیت عمده میتونین در قیمت اندک و سهولت استفاده و تجویز آن است.

علیرغم گزارشات متعددی که در مورد واکنش‌های آلرژیک نظیر راش‌های جلدی، کهیر، آسم و واکنش‌های آنافیلاکتیک ذکر شده است ولی موارد منع مصرف برای N استیل سیستئین ذکر نشده است. به نظر می‌رسد که این عوارض ناشی از توانایی N استیل سیستئین در آزادسازی هیستامین باشد. در صورت بروز این عوارض باید دارو را قطع و آنتی هیستامین تجویز نمود و بعد از فروکش کردن علائم، انفوزیون با سرعتی کمتر (مثلاً 150 mg/kg / 24 hours) از سرگرفته شود.

مطالعات انجام شده در طی ده سال اخیر نشان دادند که اگر N استیل سیستئین را با دوزهای مناسب و در طی حداکثر پانزده ساعت بعد از مصرف استامینوفن به مسموم تجویز نمایم نتایج درمانی مطلوبی حاصل خواهد شد. تجویز پادزهر پانزده ساعت بعد از مسمومیت با استامینوفن به نظر بی‌فایده می‌رسد و احتمالاً با عوارض جانبی از قبیل افزایش خطر آنسفالوپاتی همراه می‌باشد. در عین حال براساس آخرین مطالعات تجویز پادزهر حتی ۳۶ ساعت بعد از مسمومیت نیز باعث کاهش مرگ و میر

خواهد شد.

در بیماران الکلی، عوارض جانبی مسمومیت با استامینوفن بیشتر خود را نشان می‌دهد. مصرف مزمن این داروها و یا الکلیسم مزمن باعث القای آنزیم‌های سیتوکروم P-450 می‌شود.

در جریان مصرف مزمن الکل، ظرفیت آنزیم‌های سیتوکروم P-450 در تبدیل استامینوفن به مواد حد واسط فعال (رادیکال‌های آزاد) هپاتوتوکسیک (Hepatotoxic) افزایش یافته و علاوه بر آن الکل باعث کاهش ذخایر گلوکوتاتیون نیز می‌شود. شرایط دیگری چون ایدز و یا سوءتغذیه بدلیل کاهش گلوکوتاتیون ریسک مسمومیت با استامینوفن را افزایش می‌دهد. پیشنهاد شده است که دوز مصرفی استامینوفن در بیماران مصرف‌کننده داروهای القاکننده آنزیمی و یا مصرف‌کنندگان مزمن الکل تا حد ۳۰ الی ۵۰ درصد کاهش پیدا کند. اخیراً فرآورده‌های جدیدی از استامینوفن به بازار عرضه شده‌اند که علاوه بر ماده مؤثره دارویی حاوی میتونین نیز می‌باشند. توانایی این فرآورده‌های جدید در پیشگیری از مسمومیت با استامینوفن هنوز نیازمند آزمون‌های بالینی بیشتر می‌باشد.

بیمار فوق (SLM) بمدت ۳ هفته همودیالیز شد ولی علیرغم این درمان GER او به حد طبیعی بازنگشت و از آنجایی که طی سه سال اخیر سه بار اقدام به خودکشی نموده بود برای مشاوره روانپزشکی به بخش روانپزشکی ارجاع داده شد.

مأخذ:

Smith, N., Temple, W. & Woods, D.: Acute Toxicity of drugs (Paracetamol). Pharm. J. 41-43, 1993.

دیگر روشهای درمانی حیاتی در مسمومیت با استامینوفن

همودیالیز و هموپرفیوژن از جمله روش‌های معمول درمان حمایتی در شرایطی که آسیب‌های کبدی یا کلیوی ظاهر گشته‌اند می‌باشند. توصیه شده است که این روش‌ها در مسمومیت‌های حاد بکار گرفته شود زیرا عقیده بر این است که در شرایط فوق از ادامه تشکیل متابولیت‌های سمی جلوگیری به عمل می‌آید، اگر چه مزیت این روش هنوز مورد بحث است. امروزه توصیه می‌شود که از سایمتیدین به همراه N استیل سیستین استفاده شود دلیل آن این است که سایمتیدین باعث مهار سیتوکروم P-450 گشته و لذا از تبدیل استامینوفن به متابولیت سمی جلوگیری می‌کند و این خود تا حد زیادی خطر مسمومیت کبدی با استامینوفن را کاهش می‌دهد.

نقش ویتامین K در مسمومیت با استامینوفن:

اگر چه ارزش ویتامین K (فیتومنادیون) هنوز اثبات نشده است ولی در بیمارانی که PT آنها طولانی می‌باشد به طور معمولی مورد استفاده قرار می‌گیرد. شواهدی در دست است که نشان می‌دهد فیتومنادیون باعث بهبود PT مسمومین با استامینوفن می‌شود. مکانیزم اثر آن از طریق سنتز کبدی و کربوکسیلاسیون وابسته به ویتامین K فاکتورهای انعقادی می‌باشد. علیرغم این موارد نقش ویتامین K در مسمومیت با استامینوفن نیازمند بررسی‌های بیشتری است.

بیمارانی که داروهای القاکننده آنزیمی نظیر کاربامازپین، فنی توین و ریفامپین مصرف می‌کنند و یا