

سمیت حاد داروها:

سالیسیلات‌ها

ترجمه: دکتر مجتبی سرکندی

کوچک باعث افزایش یونیزاسیون می‌شود اما بخاطر سطح زیاد، مقدار معینی جذب می‌شود. آسپیرین در محیط اسیدی معده خیلی کم قابل حل است و در مصرف بیش از حد احتمال تشکیل توده‌های غیر قابل حل دارو (بهم چسبیده) می‌رود که منجر به تأخیر جذب آن می‌گردد. آسپیرین در دیواره روده و کبد هیدرولیز شده و اسید سالیسیلیک را می‌سازد.

در مصرف بیش از حد آسپیرین، در مقایسه با دوز درمانی، تغییرات مهمی در فارماکوکینتیک اسید سالیسیلیک به چشم می‌خورد. این تغییرات در جدول (۱) خلاصه شده است.

تاریخچه مورد بالینی

در این زمینه به بررسی یک مورد بالینی می‌پردازیم و آن را بحدی ساده می‌نمایم تا اصول پاتوفیزیولوژی و درمان مسمومیت حاد آسپیرین در بزرگسالان مشخص گردد.

بطور کلی، اطفال به اثرات سمی سالیسیلات‌ها حساس‌تر هستند و در آنها سمیت جدی با سطح پلاسمایی کمتری نسبت به بزرگسالان روی می‌دهد.

«ج.س» مردی ۳۵ ساله می‌باشد که اخیراً درگیر مسایل اجتماعی و دپرسیون بوده و در یک بحران ناگهانی مقدار زیادی قرص‌های قابل حل آسپیرین مصرف کرده است بعد از چند ساعت او این مطلب را

سالیسیلات‌ها، بویژه آسپیرین، در مسمومیت‌های عمدی و سهوی نقش دارند. در سال ۱۹۸۹، ۱۸ درصد بیماران پذیرش شده در واحد ملی مسمومیت و لژ انگلستان، آسپیرین استفاده کرده بودند و در فاصله ۱۹۸۸-۱۹۸۴، در لندن مرکزی در ۹ درصد موارد تلاش برای خودکشی، آسپیرین بکار رفته بود. احتمال مسمومیت از طریق خوردن فرآورده‌های موضعی حاوی متیل سالیسیلات (روغن وینترگرین) نیز می‌رود. ۵ میلی‌لیتر روغن وینترگرین بیش از ۲۰ قرص ۳۰۰ میلی‌گرمی آسپیرین دارای سالیسیلات می‌باشد و خوردن ۴ میلی‌لیتر از این روغن منجر به مرگ در کودکان می‌شود. مصرف بیش از حد سالیسیلات‌های موضعی مثل لینمان و پماد می‌تواند تولید مسمومیت با سالیسیلات کند.

معمولاً تلاش جوانان و بزرگسالان برای خودکشی منجر به سمیت حاد می‌گردد. بسته‌بندی‌هایی که بچه‌ها نمی‌توانند درب آن را بگشایند، وقوع مصرف بیش از حد اتفاقی در کودکان را کاهش داده است. مسمومیت مزمن سالیسیلات همراه با مرگ و میر معینی می‌باشد و بطور گسترده در نتیجه متابولیسم قابل اشباع، مصرف مزمن دوزهای زیاد و کاهش دفع سالیسیلات در سالمندان اتفاق می‌افتد.

آسپیرین (اسید استیل سالیسیلیک) یک اسید ضعیف با PKa حدود ۳ می‌باشد. جذب سریع شکل غیر یونیزه در معده روی می‌دهد. pH بالاتر روده

**■ آسپیرین در محیط اسیدی معده
خیلی کم قابل حل است و در مصرف
بیش از حد، احتمال تشکیل توده‌های
غیر قابل حل دارو می‌رود که منجر به
تأخیر جذب آن می‌گردد.**

به یکی از اعضای خانواده‌اش گفت و وی را به بخش
سوانح یک بیمارستان محلی رساندند. در این مرحله،
«ج.س» از درد روی شکم و وزوز در گوش می‌نالید.
وی بیحال و تب‌دار بود، تاکیکاردی داشت و سرعت
تنفس او به ۳۱ در دقیقه رسید. بعد از معالجات فوری،
بررسی آزمایشگاهی انجام شد و نتایج بشرح ذیل
اعلام گشت:

■ چه اقدامات فوری در موارد مصرف بیش از
حد آسپیرین بکار می‌رود؟
بعد از مصرف مقدار زیاد آسپیرین، جذب آن به
تأخیر می‌افتد و ممکنست تا ۲۴ ساعت ادامه پیدا کند.
در مورد «ج.س»، با شستشوی معدی، داروی باقیمانده
در معده را خارج کردند. معمولاً برای آسپیرین
شستشوی معدی موثر نیست و این عمل نمی‌تواند

مقادیر طبیعی	مقادیر گزارش شده
-	670 mg/L - سالیسیلات پلاسما
4.80 - 6.0	2.7 KPa - P _{Co2}
7.37 - 7.45	7.31 - pH شریانی
22 - 26	15 mmol/L - بی‌کربنات پلاسما
3.3 - 4.7	3.1 mmol/L - پتاسیم پلاسما
132 - 144	135 mmol/L - سدیم پلاسما

سرانجام باید از طریق یک ورید، مایعات و الکترولیت
جانشین را به بدن رساند.

■ پاتوفیزیولوژی سمیت حاد آسپیرین چیست؟
اثرات سمی سالیسیلات‌ها به صورت خلاصه در
جدول شماره ۲ ذکر شده است. پاتوفیزیولوژی این

بطور کامل آسپیرین را از روده کوچک و معده خارج
کند، بخصوص اگر توده بهم چسبیده تشکیل شده
باشد. بنابراین بایستی بعد از شستشوی معده ۵۰ گرم
زغال فعال بصورت محلول جهت جلوگیری از جذب
بیشتر دارو مصرف گردد. در صورت لزوم بعد از چند
ساعت ۵۰ گرم دیگر زغال فعال تجویز می‌شود و

**■ مصرف مکرر زغال فعال به
عنوان روشی برای افزایش دفع
سالیسیلات، احتمالاً با انتشار دارو به سمت
شیب غلظتی از پلاسما به روده همراه می‌باشد.**

<p>دوزهای زیاد سالیسیلات‌ها سرعت تخلیه‌معدی را کاهش می‌دهند. در مقایسه با دوزهای درمانی، غلظت پلاسمایی سالیسیلات خیلی بالایی رود. توده‌های بهم‌چسبیده ممکن است جذب را به تأخیر انداخته و اثر شستشوی معدی در خروج دارو را کاهش دهد.</p> <p>بخش آزاد دارو با افزایش غلظت پلاسمایی زیاد می‌شود. افزایش بخش آزاد دارو باعث توزیع بیشتر آن به بافت‌ها می‌گردد. اسیدوز نیز باعث افزایش حجم توزیع با نفوذ بیشتر بافتی می‌شود.</p> <p>مسیر تشکیل متابولیت‌های مهم، اسید سالیسیلوریک و سالیسیل‌گلوکورونید، قابل اشباع است. کینتیک سالیسیلات از درجه یک به درجه صفر تغییر می‌یابد. در مصرف بیش از حد، نسبت دوز کلی دفع شده کلیوی به اسید سالیسیلیک بدون تغییر، زیاد می‌شود. نیمه عمر دفع پلاسمایی اسید سالیسیلیک افزایش می‌یابد.</p> <p>یکبار اندازه‌گیری ممکن است برآورد اشتباهی از مصرف بیش از حد بدست دهد. برای تعیین حداکثر غلظت دارو، اندازه‌گیری‌های مکرر توصیه می‌شود.</p>	<p>سرعت جذب - کاهش می‌یابد:</p> <p>اتصال پروتئینی - قابل اشباع:</p> <p>حجم توزیع - افزایش می‌یابد:</p> <p>متابولیسم - ظرفیت محدود:</p> <p>سطح پلاسمایی:</p>
---	--

جدول ۱- نکات فارماکوکینتیک در مصرف بیش از حد سالیسیلات

<p>تهوع، استفراغ، درد اپیگاستر، هما تمز و زوز در گوش، هیپرونتیلیسیون، گم‌گشتگی زمان و مکان، تشنج، اغتشاش شعور و ادم مغزی</p> <p>آلکالوز تنفسی، اسیدوز متابولیک، عدم تعادل الکترولیت، تب، دهیدراتاسیون، هیپوکالمی، هیپوکالسمی، هیپرگلیسمی</p> <p>کاهش تجمع پلاکتی، هیپوپروترومینی</p> <p>نارسایی کلیوی، ادم ریوی، هیپاتوتوکسیسیته</p>	<p>معدی - روده‌ای:</p> <p>سیستم اعصاب مرکزی:</p> <p>اختلالات متابولیک / اسید - باز:</p> <p>هماتولوژیک:</p> <p>موارد دیگر:</p>
--	--

جدول ۲- اثرات سمی سالیسیلات‌ها

■ بعد از مصرف مقدار زیاد آسپیرین، جذب آن به تأخیر می‌افتد و ممکنست تا ۲۴ ساعت ادامه پیدا کند.

اهمیت اندازه‌گیری غلظت سالیسیلات پلازما:

اندازه‌گیری غلظت سالیسیلات پلازما در ارزیابی شدت مسمومیت با ارزش می‌باشد (جدول ۳). به‌رحال مهم است که اندازه‌گیری بتواند حداکثر غلظت پلاسمایی یا کاهش سطح سالیسیلات را نشان دهد و گرنه ممکن است شدت مسمومیت بخوبی برآورد نشود.

براساس نوموگرام دان (Done nomogram) حداکثر غلظت پلاسمایی شش ساعت بعد از تک‌دوز آسپیرین با پوشش غیرانتریک بدست می‌آید. چون معمولاً زمان دقیق هضم معلوم نیست و جذب ممکن است به تأخیر بیفتد، اندازه‌گیری سطح سالیسیلات بایستی تکرار شود تا کاهشی مشاهده گردد.

در سمیت با فرآورده‌های دارای پوشش انتریک ممکن است علیرغم درمان، غلظت سالیسیلات بطور نامنظمی بالا و پایین برود.

در مورد «ج.س» چند ساعتی از زمان خوردن قرص‌ها گذشته بود و تکرار اندازه‌گیری غلظت پلاسمایی به منظور حصول اطمینان‌خاطر از کاهش شدت سمیت نسبت به حالت ابتدایی و همچنین برای ارزیابی اثربخشی درمان ضروری می‌باشد.

■ اقدامات حمایتی و درمان‌های دیگری که باید انجام شود:

گروه پیچیده می‌باشد و عاقبت، بسیاری از اعضاء را درگیر می‌سازد.

تحریک مستقیم سیستم اعصاب مرکزی باعث تهوع، استفراغ، وزوز در گوش و سرانجام اغما می‌گردد. افزایش سرعت تنفس به علت اثر تحریکی روی مرکز تنفس می‌باشد. ورود زیاد CO_2 به شش‌ها منجر به کاهش در P_{CO_2} و آلکالوز تنفسی می‌شود.

سالیسیلات‌ها باعث اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، آمینواسید و لیپید نیز می‌گردند. سرعت متابولیک معمولاً افزایش پیدا می‌کند که نتیجه آن تاکیکاردی و بالا رفتن دمای بدن است. افزایش تشکیل اسیدهای آلی باعث اسیدوز متابولیک می‌شود. در بزرگسالان مصرف بیش از حد آسپیرین اغلب باعث آلکالوز تنفسی و اسیدوز متابولیک باهم می‌گردد که در مورد «ج.س» احتمالاً بدینگونه است.

نتیجه این اختلالات: دهیدراتاسیون، هیپوکالمی و هیپرگلیسمی می‌باشد. اسیدوز می‌تواند سطح کلسیم یونیزه را کاهش دهد و منجر به تتانی گردد. اثر روی قند خون معمولاً متغیر است اما هیپرگلیسمی معمولاً یک نشانه ابتدایی می‌باشد و بعضی اوقات هیپرگلیسمی در سمیت حاد تأخیری اتفاق می‌افتد.

حتی اگر مقدار قند خون طبیعی و عادی باشد، سطح قند مایع مغزی - نخاعی پائین می‌رود و بیماران با دپرسیون CNS، چه با و چه بدون اسیدوز، احتیاج به تزریق قند داخل وریدی دارند.

**■ مصرف بیش از حد
سالیسیلات‌های موضعی مثل
لینمان و پماد می‌تواند تولید
مسمومیت با سالیسیلات کند.**

برای طبیعی شدن کار کلیه و دفع سالیسیلات بایستی دهیدراتاسیون برطرف گردد. در مورد دهیدراتاسیون خفیف، دادن مایعات خوراکی کافی می‌باشد. اما در موارد دهیدراتاسیون متوسط، دکستروز 5% و سدیم کلراید 0.45% یا دکستروز 5% و سدیم کلراید 0.9% بصورت جداگانه لازم است. در صورت برقراری جریان مناسب ادراری، هیپوکالمی با تزریق پتاسیم کلراید داخل وریدی جبران می‌شود. پتاسیم سرم و کار کلیه احتیاج به ارزیابی دائم دارند. اسید سالیسیلیک غیر یونیزه و آزاد به راحتی از غشاهای چربی می‌گذرد و رفع اسیدوز با بیکربنات سدیم داخل وریدی به منظور کاهش نفوذ آن به CNS مهم است. مصرف بیکربنات باعث قلیایی کردن ادرار می‌شود که باز جذب توبولی اسید سالیسیلیک را کاهش می‌دهد. افزایش pH ادرار به 7.5-8.5 بطور مؤثری سرعت دفع سالیسیلات را افزایش می‌دهد.

سطح سرمی (mg/L)	دوز تقریبی برحسب میلی‌گرم در 70kg (تعداد قرصهای 300mg)	طبقه‌بندی سمیت سمیت	علائم
کمتر از 250	کمتر از 3600 (کمتر از 12)	بدون علامت	با دوزهای زیاده‌تر - وزوز در گوش
250 - 500	3600-9000 (12-30)	خفیف	تهوع، استفراغ، بیحالی، تب، آلکالوز خفیف تنفسی و هیپرونتیلیسیون
500-750	9000-15000 (30-50)	متوسط	هیپرونتیلیسیون و آلکالوز تنفسی برجسته، دهیدراتاسیون، عدم تعادل الکترولیت، اسیدوز متابولیک، وزوز شدید در گوش
بیش از 750	بیش از 15000 (بیش از 50)	شدید	اغماء، تشنج، نارسایی تنفسی و کلیوی و مرگ

جدول ۳. ارتباط غلظت سالیسیلات پلاسما و شدت مسمومیت

■ سالیسیلات‌ها باعث اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، آمینواسید و لیپید نیز می‌گردند.

اسیدوز مشخص جا افتاده است. همودیالیز بطور طبیعی برای مسمومیت‌های شدید و هنگامی که قلیایی کردن موفق نیست، اختصاص داده می‌شود.

بررسی‌های آزمایشگاهی دیگر که استفاده می‌شوند کدامند؟

علاوه بر شمارش کامل خون و آنالیز ادراری، بررسی کار کبد، اندازه‌گیری کلسیم سرم و زمان پروترومبین نیز باید انجام شوند. ممکن است برای معالجهٔ تتانی مصرف کلسیم گلوکونات داخل وریدی و به منظور برطرف کردن اختلالات سنتز فاکتور لخته‌ساز، ویتامین K لازم باشد. اگر مشکوک به مصرف همزمان چند دارو بودید، آزمایش پلاسما برای داروهای دیگر، مخصوصاً پاراستامول مفید خواهد بود.

برای «ج.س» چه اتفاقی افتاد؟

اندازه‌گیری مکرر سطح پلاسمایی سالیسیلات کاهش سریع را نشان داد و قلیایی کردن درمانی موفق و بدون عارضه بود. و وی برای مشاوره نزد روانشناس فرستاده شد.

مآخذ:

1- WOODS D, SMITH N, TEMPLE W; acute toxicity of Drugs: Salicylates; The pharmaceutical Journal; 250 (6735): 576-578; 1993

باید مراقب مصرف بیش از حد مایعات بویژه در اطفال، افراد مسن و آنهایی بود که دارای بیماری قلبی - عروقی قلبی می‌باشند. در مواردی که مصرف زیاد مایعات مشکل آفرین و خطرناک باشد باید مصرف بیکربنات را ادامه و سرعت انفوزیون سالین و دکستروز را کاهش داد. اگر اسیدوز وجود داشت ۲۵ گرم دکستروز بصورت یکباره مصرف می‌گردد. قلیایی کردن با مصرف بیش از حد مایعات و فورزماید بطور همزمان هیچ ارجحیتی بر قلیایی نمودن تنها ندارد و خطرناک نیز هست.

در مورد «ج.س» منطقی بود که در ابتدا سمیت را متوسط ارزیابی کرد و معالجه با دکستروز و سدیم کلراید، پتاسیم کلراید و بی‌کربنات سدیم داخل وریدی انجام شود. درمان باید با در نظر گرفتن پارامترهایی چون خروج ادرار و pH آن، الکترولیت‌های سرم و تعادل اسید - باز صورت گیرد.

مصرف مکرر زغال فعال بعنوان روشی برای افزایش دفع سالیسیلات، احتمالاً با انتشار دارو به سمت شیب غلظتی از پلاسما به روده همراه می‌باشد. بررسی‌های انجام شده تا به امروز فقط روی مقادیر زیر سمی در داوطلبان بوده است و ممکن است با اثر زغال فعال روی جذب سالیسیلات مغشوش شود.

باوجود این، یک چنین درمانی بحث برانگیز است و بایستی با روش «قلیایی کردن» مقایسه مستقیم شود، اما این روش بعنوان یک آلترناتیو یا کمک برای قلیایی کردن مخصوصاً در موارد سمیت متوسط بدون