

مسمومیت ناشی از داروهای ضد درد

دکتر مرجان شریعت پناهی

گروه سم‌شناسی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ استامینوفن

استامینوفن از داروهای پر مصرفی است که با اثر بر مرکز تب در مغز باعث کاهش تب می‌شود. از طرفی، این دارو باعث کاهش احساس درد نیز می‌شود ولی فاقد خاصیت ضدالتهابی و ضدپلاکتی می‌باشد.

این دارو یک مهارکننده ضعیف سیکلواکسیژناز و یک مهارکننده قوی سنتز پروستاگلاندین در CNS می‌باشد.

استامینوفن به خوبی از طریق خوراکی جذب می‌شود. در مقادیر مصرف درمانی در عرض نیم تا یک ساعت و در مسمومیت‌ها طی ۴ ساعت به حداکثر غلظت پلاسمایی خود می‌رسد. نیمه عمر دفعی دارو در مقادیر مصرف درمانی حدود ۲ ساعت می‌باشد ولی در مصرف بیش از حد ممکن است به بیش از ۱۲ ساعت برسد. در مقادیر مصرف درمانی

این دارو، ۹۰ درصد دارو به متابولیت‌های غیرسمی تبدیل شده و ۱۰ درصد از آن به متابولیت سمی NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinone imine) تبدیل می‌گردد که توسط گلوکوتایون خنثی شده و دفع می‌گردد.

در مقادیر مصرف بالا به علت تولید متابولیت سمی فوق و کاهش ذخایر گلوکوتایون بدن، آسیب جدی به هیپاتوسیت‌ها و به دنبال آن نکروز کبدی ایجاد می‌گردد.

این دارو را در سنین کمتر از ۳ سال و برای مدت بیش از ۵ روز بدون نظر پزشک نباید استفاده کرد. مصرف استامینوفن در بیماران بالغ برای رفع درد بیش از ۱۰ روز و برای کنترل تب بیش از ۳ روز نیاز به دستور پزشک دارد.

داروهای القاکننده آنزیم‌های کبدی همچون فنی‌توئین و کاربامازپین، زمانی که هم‌زمان با

استامینوفن استفاده می‌شوند، احتمال آسیب کبدی ناشی از استامینوفن را افزایش داده و هم‌زمان اثرات دارویی آن را کم می‌کنند.

مصرف هم‌زمان آسپیرین، ایبوپروفن، پیروکسیکام، ایندومتاسین، دیکلوفناک با استامینوفن خطر بروز نارسایی کلیه را به همراه دارد. این خطر در موارد مصرف طولانی‌مدت دارو و یا زمانی که فرد در معرض مسمومیت با مقادیر بالای دارو قرار دارد افزایش می‌یابد.

مصرف زیاد استامینوفن می‌تواند خطرناک و حتی مرگبار باشد. مقدار مصرف کشنده این دارو $1\text{ gr/kg} - 0/3$ می‌باشد. این دارو در افراد الکلی، بیماری‌های کلیوی یا کبدی مزمن جهت جلوگیری از مسمومیت احتمالی باید با احتیاط مصرف گردد.

■ انواع مسمومیت با استامینوفن

مسمومیت با استامینوفن را باید در هر نوع مسمومیت دارویی مدنظر داشت و نمونه خونی را برای سنجش سطح پلاسمایی دارو بررسی کرد. مسمومیت با استامینوفن را می‌توان به ۲ دسته تقسیم کرد:

دسته اول مسمومیت حاد است که به‌طور قراردادی به مصرف یک باره استامینوفن در کمتر از ۴ ساعت اطلاق می‌شود.

دسته دوم مسمومیت مزمن است که در صورت مصرف مقادیر بیش از حد درمانی، به صورت اتفاقی و تکرارشونده یا مصرف عامدانه در مدت بیش از ۴ ساعت، ایجاد می‌شود. این حالت معمولاً در بیماران با خطر بالا همچون بیماران مبتلا به ایدز، بیماران با نارسایی کبدی و یا بیماران تحت درمان با داروهای

الفاکننده آنزیمی رخ می‌دهد. علائم مسمومیت شامل بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ، هپاتومگالی، کاهش درجه حرارت بدن می‌باشد.

مسمویت حاد با استامینوفن را می‌توان به چهار مرحله تقسیم کرد:

مرحله اول: (نیم تا ۲۴ ساعت پس از مصرف): علائمی همچون بی‌حالی، بی‌اشتهایی، استفراغ و تعریق بیش از حد در بیمار دیده می‌شود.

مرحله دوم: (۲۴ تا ۷۲ ساعت بعد از مصرف): افزایش ALT، AST و بیلی روبین، هپاتومگالی **مرحله سوم:** (۷۲ تا ۹۶ ساعت بعد از مصرف): در این مرحله دوباره عوارضی چون تهوع، استفراغ، زردی، انسفالوپاتی، نارسایی کلیوی، نکرز کبدی، اختلال‌های انعقادی ظاهر می‌گردند.

مرحله چهارم: (۴ روز تا ۲ هفته بعد از مصرف): اگر بیمار در مرحله سوم مشکلی پیدا نکند و زنده بماند معمولاً آسیب کبدی دوباره بهبود می‌یابد.

□ اقدام‌های درمانی

در بیماری که تاریخچه‌ای از مصرف حاد دارو را دارد، می‌توان با سنجش سطح سرمی یا اطلاع از میزان مصرف استامینوفن، خطر بروز مسمومیت را برآورد کرد. اگر بیمار میزانی بیش از ۱۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از استامینوفن را به صورت یک باره مصرف کرده باشد، مستعد مسمومیت حاد است.

تجویز شارکول فعال و انجام شستشوی معده، به‌خصوص در ساعت‌های اولیه مسمومیت، کمک‌کننده است اما درمان اختصاصی مسمومیت با استامینوفن استفاده از آنتی‌دوت آن یعنی N-acetylcysteine می‌باشد.

تاکی کاردی می‌باشند. علایمی که در مسمومیت با این داروها خیلی نادر است شامل کما، آپنه، برادی کاردی، اسیدوز و تشنج‌های طولانی می‌باشد. تشنج به‌ویژه با مفنایمیک اسید ممکن است دیده شود که خودبه‌خود برطرف می‌شود.

□ اقدامات درمانی

در مسمومیت با این داروها، اندازه‌گیری سطح دارو به‌ندرت در دسترس است و کمک چندانی نیز به درمان بیمار نمی‌کند. تجویز شارکول فعال و شستشوی معده در ساعت‌های اولیه مسمومیت کمک‌کننده می‌باشد. در مواردی همچون درد شکمی و خونریزی گوارشی می‌توان از آنتی‌اسیدها و یا مسددهای H_2 استفاده نمود.

یکی از داروهای نسل جدیدی که در این دسته قرار دارند کتورولاک می‌باشد. باتوجه به این که این دارو امروزه به‌طور وسیعی تجویز می‌شود بنابراین، در رابطه با مسمومیت با این دارو به توضیحات کامل‌تری می‌پردازیم.

کتورولاک برای مدیریت کوتاه‌مدت درد متوسط تا شدید (تا ۵ روز) استفاده می‌شود، در غیر این صورت نیاز به استفاده از مواد مخدر می‌باشد. این دارو یک داروی ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) است.

علائم و نشانه‌های مسمومیت با کتورولاک شامل علائم مسمومیت حاد با داروهای NSAIDs مثل رخوت و بی‌حالی، گیجی، تهوع، استفراغ، درد ناحیه‌ای گاستر، خواب‌آلودگی شدید و تنفس آهسته و کم عمق می‌باشد که معمولاً با درمان‌های علامتی بهبود می‌یابند.

خونریزی گوارشی ممکن است ایجاد شود. افزایش

■ NSAIDs (داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی)

داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs)، با مهار آنزیم سیکلواکسیژناز موجب کاهش سنتز پروستاگلندین‌ها و ترومبوکسان در بدن می‌گردند. از مهم‌ترین داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی به ایندومتاسین، ایبوپروفن، ناپروکسن، پیروکسیکام، دیکلوفناک، تولمتین، مفنایمیک اسید، سلکوکسیب، اکسی‌فن‌بوتازون و فنیل‌بوتازون می‌توان اشاره نمود. NSAIDs نسل قدیم هردو ایزوفرم آنزیم فوق (COX-1 و COX-2) را مهار می‌نمایند ولی داروهای جدیدتر همچون سلکوکسیب، والدکوکسیب و روفکوکسیب فقط ایزوفرم COX-2 را مهار می‌کنند. باتوجه به این که COX-1 نقش حفاظتی در مخاط دستگاه گوارش دارد، این داروها دارای عوارض گوارشی کمتری در مقایسه با سایر NSAIDs می‌باشند. داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) و مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز-۲ (COXIBs)، از پرمصرف‌ترین داروها در دنیا هستند. این داروها برای درمان التهاب و درد و تاحدودی تب تجویز می‌شوند. NSAIDs جذب خوراکی خوبی دارند. محدوده بی‌خطر و ایمن این داروها بسیار وسیع می‌باشد و مسمومیت حاد با این داروها معمولاً مرگ و میر بالایی ندارد (به جز اکسی‌فن‌بوتازون و فنیل‌بوتازون). علائم مسمومیت با این داروها از مقادیری معادل ۱۰-۵ برابر مقدار مصرف درمانی ایجاد می‌شود. علائم مسمومیت با این داروها علائم خفیفی همچون اختلال‌های گوارشی، درد شکمی، تهوع و استفراغ، خونریزی‌های گوارشی، خواب‌آلودگی، لتارژی، آتاکسی، نیستاگموس، اختلال‌های شنوایی، احتباس آب و نمک و

فشار خون، آسیب حاد کلیوی، دپرسیون تنفسی و کما نیز جزو عوارض نادر مسمومیت با این دارو می‌باشد. عوارضی همچون زخم‌های گوارشی، خونریزی و سوراخ شدن دستگاه گوارش، نقص حاد کلیوی، واکنش‌های آنافیلاکتیک و نارسایی کبدی باید در تعیین میزان مقدار مصرف دارو توسط پزشک در نظر گرفته شود.

نکاتی که در تجویز این دارو باید توجه نمود: در شروع درمان نباید از کتورولاک خوراکی استفاده نمود.

باید از حداقل مقدار مصرفی مؤثر دارویی استفاده نمود.

فواصل تجویز خوراکی نباید از ۴-۶ ساعت بیشتر شود.

این دارو نباید بیشتر از ۵ روز تجویز شود (NSAIDs) توانایی لخته شدن خون را کاهش می‌دهند و در نتیجه، سبب افزایش خونریزی پس از یک آسیب می‌شوند. بنابراین، اگر کتورولاک بیش از پنج روز استفاده گردد، ممکن است سبب ایجاد زخم و خونریزی در معده و روده شود).

■ سالیسیلات‌ها

آسپیرین سردسته سالیسیلات‌ها می‌باشد که از طریق مهار غیرقابل برگشت سیکلواکسیژناز باعث ایجاد اثرات ضدپلاکتی می‌شود. آسپیرین سه محدوده مقدار مصرف درمانی دارد: در مقادیر مصرف کمتر از ۳۰۰mg/day موجب کاهش تجمع پلاکتی می‌شود، در مقادیر مصرف ۳۰۰-۲۴۰۰mg/day دارای خواص ضددرد و ضدتب است و در مقادیر مصرف

۲۴۰۰-۴۰۰۰mg/day اثر ضدالتهابی دارد. آسپیرین به خوبی از دستگاه گوارش جذب می‌شود. نیمه عمر دارو در مقادیر مصرف درمانی حدود ۲-۴/۵ ساعت است اما در مواقع مسمومیت و مصرف بیش از حد به ۱۸-۳۶ ساعت افزایش می‌یابد.

مسمومیت با سالیسیلات‌ها به سه شکل خفیف ($< 50 \text{ mg/kg}$)، متوسط ($< 250 \text{ mg/kg}$) و شدید ($> 500 \text{ mg/kg}$) تقسیم‌بندی می‌شود.

علائم مسمومیت در حالت‌های خفیف تا متوسط شامل تهوع، استفراغ، وزوز گوش، کری، آلکالوز تنفسی، پتشی و خونریزی‌های زیر ملتحمه می‌باشد. در موارد مسمومیت شدید علائمی همچون اسیدوز متابولیک، نارسایی کلیوی، آزیتاسیون، اغتشاش، کما و تشنج بروز می‌کنند.

اسیدوز ایجاد شده ناشی از سمیت دارویی سبب ورود بیشتر سالیسیلات‌ها به داخل مغز شده و معمولاً مرگ در اثر دپرسیون CNS و کلاپس قلبی عروقی رخ می‌دهد. در کودکان اسیدوز متابولیک و هیپوگلیسمی شایع تر است.

□ اقدام‌های درمانی

اندازه‌گیری سطح سرمی سالیسیلات کمک‌کننده می‌باشد. در مصرف بیش از حد شدید تجویز شارکول فعال در مقادیر مصرف مکرر بسیار مؤثر است. شستشوی معده به‌ویژه در مراحل اولیه مسمومیت ضروری است. با تجویز بی‌کربنات سدیم، اسیدوز متابولیک را باید اصلاح نمود. دیورز قلیایی و همودیالیز در تسریع دفع سالیسیلات‌ها شدیداً مؤثر می‌باشد.

■ داروهای ضددرد مخدر

شایع‌ترین علت مرگ و میر مسمومیت‌ها در

اصلاح شود و سرعت تنفسی بیمار افزایش یابد، تشخیص مسمومیت با مخدر مسجل می‌گردد. بهبود سطح هوشیاری بیمار در پاسخ به نالوکسان ارزش نسبی برای تشخیص دارد. شستشوی معده و شارکول فعال به‌ویژه در ساعت‌های اولیه مسمومیت کمک‌کننده می‌باشد. درمان اختصاصی، استفاده از آنتی‌دوت نالوکسان می‌باشد.

یکی از داروهای نسل جدیدی که در این دسته دارویی قرار دارد و اخیراً مصرف گسترده‌ای پیدا کرده است، ترامادول می‌باشد.

مسمومیت ناشی از مصرف ترامادول جزو شایع‌ترین مسمومیت‌ها محسوب می‌شود. معتادان به مواد مخدر در مواردی که امکان تهیه یا استفاده از مواد مخدر را ندارند، از این دارو جهت جایگزین کردن مواد مخدر استفاده می‌کنند. عده‌ای از این افراد از ترکیب مواد مخدر یا ترکیبی از الکل و ترامادول استفاده می‌کنند.

ترامادول یک داروی ضددرد است که برای کاهش دردهای متوسط تا شدید به وسیله پزشک تجویز می‌شود. مکانیسم کنترل درد در ترامادول مشابه مورفین است. ترامادول مانند مورفین در مغز به گیرنده‌های اوپیویدی متصل شده و باعث تسکین درد می‌گردد. به همین دلیل مصرف مداوم آن به وابستگی فیزیکی و روانی مشابه اعتیاد به مواد مخدر، منجر می‌شود. خاصیت تسکین درد در ترامادول حدود ۱۰ برابر ضعیف‌تر از مورفین است. با خوردن ۱۰۰ میلی‌گرم ترامادول، سطح خونی دارو در دو ساعت به حداکثر خود می‌رسد. حدود ۲۰ درصد ترامادول به پروتئین خون متصل می‌شود، ۳۰ درصد ترامادول به‌صورت تغییر نیافته و ۶۰ درصد

بیمارستان‌های کشور مربوط به مسمومیت با مواد مخدر است. چون مسمومیت با مواد مخدر ممکن است سبب دپرسیون تنفسی، آپنه و آسیب هیپوکسیک مغزی شود.

این داروها شامل بوپرنورفین، مپریدین (پتیدین)، متادون، پنتازوسین، پروپوکسی‌فن، مورفین، فنتانیل و ترامادول می‌باشند.

هر بیمار که با تریاد (علائم سه گانه) دپرسیون CNS، دپرسیون تنفسی و مردمک میوز به اورژانس مراجعه کند اولین تشخیص برای وی مسمومیت با مواد مخدر مطرح می‌شود. مسمومیت با این داروها شامل سایر علائم زیر است:

علائم قلبی عروقی: کاهش فشارخون، برادی‌کاردی، سیانوز

علائم ریوی: دپرسیون تنفسی، هیپوکسی، ایست تنفسی، برونکواسپاسم

علائم گوارشی: یبوست، کاهش حرکات دستگاه گوارش

علائم کلیوی: گلودمولونفریت، پروتئینوری، نفروپاتی

علائم عضلانی اسکلتی: رابدومیولیز

علائم عصبی: لتارژی، کاهش سطح هوشیاری، کما، تشنج (تشنج با مپریدین، ترامادول و پروپوکسی‌فن شایع‌تر است).

سایر علائم: تهوع، استفراغ، میوز شدید

□ اقدام‌های درمانی

در تشخیص مسمومیت با مواد مخدر، آزمایشگاه نقشی ندارد. بیماری را فقط براساس پاسخ به نالوکسان تشخیص می‌دهیم. هنگامی که دپرسیون تنفسی بیمار در پاسخ به نالوکسان

آن به صورت متابولیت‌های شکسته شده در کبد از راه ادرار دفع می‌شود. مدت زمان تأثیر ترامادول ۴ تا ۶ ساعت است و برای تسکین درد معمولاً به مدت کمتر از ۵ روز و به مقدار ۵۰ تا ۱۰۰ میلی گرم هر ۸ ساعت تجویز می‌شود.

مصرف این دارو بیشتر از دو هفته مجاز نیست و وابستگی دارویی و اعتیاد را به دنبال دارد.

از ترامادول با نام اعتیاد خاموش یاد می‌شود، زیرا با این که در ابتدای مصرف، به ظاهر علائم اعتیاد را نشان نمی‌دهد اما با گذشت زمان و مصرف طولانی مدت، اعتیاد ایجاد می‌کند و درمانی کاملاً مشابه با درمان سوءمصرف مواد مخدری مانند تریاک، کراک و هرویین دارد. در عین حال، علائم ترک آن نیز به صورت عصبانیت، تعریق، بی‌خوابی، تهوع، اسهال، لرزش اندام‌ها و توهم بروز می‌کند. مهم‌ترین نشانه مسمومیت با این دارو بروز مردمک‌های تنگ است. عموماً افراد مسموم با مقادیر بالای دارو، دچار افت هوشیاری شده و حین مراجعه به اورژانس، وجود این نشانه، پزشک

را از خطر احتمالی مصرف این مواد مطلع می‌کند. شایع‌ترین عوارض گزارش شده ناشی از مصرف ترامادول، تهوع، استفراغ شدید، سردرد، سرگیجه، افسردگی و کاهش فشارخون است که در حالت مسمومیت این عوارض تشدید می‌یابند. بیماران ممکن است فاقد تنفس خودبه‌خودی بوده یا افت شدید فشارخون داشته باشند. یکی دیگر از عوارض تهدیدکننده حیات، تشنج می‌باشد که احتمال وقوع آن در حالت تزریقی بیشتر است. مقدار مصرف کشنده این دارو ۰/۵ گرم گزارش شده است.

منابع

1. Haddad and Winchester's Clinical Management of poisoning and drug overdose. The last edition, Section C, Analgesics, pages 825-865.

۲. تقدسی‌نژاد ب. سم‌شناسی بالینی و مسمومیت‌ها (تشخیص و درمان). چاپ دوم. تهران: انتشارات آبنوس؛ ۱۳۸۷: ۲۳۳-۲۲۹ و ۳۰۸-۳۰۴.

۳. پژومند ع. شریعت‌تربقانی ا. تشخیص و درمان مسمومیت‌ها. چاپ اول. تهران: انتشارات چهر؛ ۱۳۷۷: ۴۳۰-۳۹۰.