



مسمومیت با ضد دردها

"قسمت اول"

مقدمه

جلوگیری از عوارض جانبی مقادیر زیاد آنها، مصرف توأم یکی از داروهای دسته اول با یکی از داروهای دسته دوم در یک مخلوط دارویی عرضه می‌گردد. این مخلوط از جهتی مقدار مؤثر هر دو دارو را کم میکند، که خود موجب کاهش عوارض جانبی هر یک از آنها میشود، و از جهتی اثر ضد درد این گونه تجویز را می‌افزاید.

نمونه‌هایی از قرصهای حاوی مخلوط دارویی اسپرین + کدئین، استامینوفن + کدئین و استامینوفن + دکستروپروپوکسی فن نیز وجود دارد.

مسمومیت با ضد دردها یکی از شایعترین مسمومیتها بوده، زیرا مصرف این داروها بسیار زیاد است، بخصوص اسپرین و استامینوفن که بدون نسخه هم نیز دریافت می‌گردند. امروزه مصرف اسپرین در بسیاری از نقاط جهان رو به کاهش است، زیرا که خطر مسمومیت - زائی و نیز ارتباط این دارو با سندروم ری (Reye's) بعنوان یک عامل تشدید کننده آثار این سندرم شناخته شده است، در صورتیکه مصرف استامینوفن با عارضه کمتر از اسپرین

داروهای ضد درد به دو دسته تقسیم میشوند: ۱- داروهای ضد درد غیر مخدر شامل: استامینوفن، سالیسیلاتها، پیرازولونها، ایبوپروفن، اسید مگنمیک، ایندومتاسین، ناپروکسن و دیگر ضد دردهای غیر استروئیدی (NSAID)

۲- داروهای مخدر ضد درد که معمولاً "جهت کاهش دردهای شدیدتر و یا عمیق احشائی بکار میروند، شامل: مرفین، کدئین، دی-هیدروکودون، پتیدین، دکستروپروپوکسی فن، متادون و غیره

دسته اول که داروهای ضد التهاب نیز میباشند در دردهای سک مانند سردرد، دندان درد و غیره مورد استفاده قرار میگیرند. گاهی دردهای شدیدتری عارض میشود که مورد تجویز مخدرها نمی‌باشند، لیکن مصرف داروهای دسته اول نیز با مقادیر درمانی ضد درد کافی نیست و جهت افزایش اثربخشی داروهای غیر مخدر، و در عین حال برای

* گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

و به افزایش است. شاخص مصرف استامینوفن عنوان جانشین اسپرین (بعنوان ضد درد) افزایش تعداد مسمومین به این دارو می باشد به رقم قابل توجهی در بین آنها بعلت خودکشی با آن مسموم میگردد. در برخی ز کشورها مصرف ایبوپروفن نیز بدون نسخه رایج شده است که میتواند در آینده نزدیک یکی از علل شیوع مسمومیت با این ضد درد بود.

سد دردهای مخدر، وقفه دهنده های بسیار وی تنفسی هستند که مسمومیت با آنها حیات سیاری را به مخاطره میاندازد و معتادین به واد مخدر رقم بالائی از مرگ و میر را دربر میگیرند.

● در برخی از کشورها مصرف ایبوپروفن نیز بدون نسخه شایع شده است که می تواند در آینده نزدیک یکی از علل شیوع مسمومیت با این ضد درد شود.

بعضی از قرصهای ضد درد که بیش از یک ماده مؤثره دارند، مانند استامینوفن + کدئین یا استامینوفن + دکستروپروپوکسی فن، وقتی بیش از حد درمانی مصرف شوند، خطر وقفه تنفسی و مرگ را دربر دارند.

مسمومیت با اسپرین و سالیسیلاتها: شایعترین علت مسمومیت با این گروه دارویی، مصرف مقادیر زیاد آنها چه بصورت خود سرانه و چه با اهداف درمانی. فرآورده های استعمال خارجی حاوی سالیسیلاتها، وقتی با مقادیر زیاد مورد استفاده قرار گیرند، میتوانند منبع

جذب وسیع و نیز مسمومیت با این داروها باشند.

دفع سالیسیلاتها از بدن رابطه مستقیم با مقدار مصرف آنها دارد. دوزهای کم اسپرین در بدن بسرعت با گلیسین کونژوگه میشود و از آن اسید سالیسیل اوریک حاصل می شود که به آسانی از طریق کلیه ها دفع میگردد. لیکن این مسیر پاکسازی دارو از بدن قابل اشباع است و بدین جهت است که حتی در موارد مصرف مقادیر درمانی اسپرین دفع دارو دچار اشکال میشود و منجر به تجمع آن در بدن میگردد. مصرف اسپرین با مقدار ۳۰ میلی گرم / کیلوگرم (حدوداً ۲۰۰۰ میلی گرم برای یک فرد بالغ) در چند نوبت در روز موجب اشباع مسیر دفع دارویی فوق الذکر میگردد که این امر توجیه کننده پیدایش حالت مسمومیت با دوزهای درمانی که قبلاً اشاره شد می باشد. تشخیص مسمومیت با دوزهای درمانی اسپرین اصولاً "باتأ خیر صورت میگردد و بخصوص در خردسالان و بزرگسالان غیر قابل پیش بینی است.

● بعضی از قرصهای ضد درد که بیش از یک ماده مؤثر دارند، مانند استامینوفن + کدئین یا استامینوفن + دکستروپروپوکسی فن، وقتی بیش از حد درمانی مصرف شوند، خطر وقفه تنفسی و مرگ را دربردارند.

نشانه های بالینی

علائم مسمومیت با سالیسیلاتها (سالیسیلزم) شباهت زیادی به موارد دیگر نداشته و کمتر

گمراه‌کننده است. این علائم بشكل خلاصه در جدول شماره (۱) آمده است.

نشانه‌های بالینی مسمومیت با سالیسیلاتها

مسمومیت های وخیم (نادر)	مسمومیت شدید غلظت پلاسمائی بیش از ۸۰۰ میلی‌گرم / لیتر	مسمومیت خفیف تا میانه غلظت پلاسمائی ۵۰۰-۸۰۰ میلی‌گرم / لیتر
- اسیدوز - خیز ریوی - خیز مغزی - انسفالوپاتی - نارسائی کلیوی - تتانی - تب - هیپوگلیسمی	- کلیه علائم مسمومیت خفیف همراه با - مه‌آلودگی ذهنی - هذیان - تشنج - کوما - سقوط فشارخون - وقفه قلبی	- ناشوائی - تهوع - استفراغ - سرعت تنفسی - عرق کردن - انبساط عروق - طپش قلب

جدول شماره (۱)

سندرم ری بشكل چشمگیری کاهش یافته است. خیزهای مغزی و ریوی، از خطرات جدی مسمومیت‌های شدید با سالیسیلاتها است که گاهی ممکنست در مراحل درمان مسمومیت نیز حاصل شود. عبارتی دیگر، استفاده زیاد از مایعات برای افزایش حجم ادرار، ونهایتاً "دفع بیشتر سم، میتواند خود موجب خیزهای مزبور شود."

اختلالات بیوشیمیائی

بهم خوردن تعادل مایعات، اسید - باز و الکترولیت‌ها جزو نتایج شایع مسمومیت با سالیسیلاتها است. دریدراتاسیون (خشک شدن بدن در اثر هدر رفتن مایعات) در اثر استفراغ، عرق نمودن، و سریع شدن تنفس حاصل میشود. از طرفی دیگر افراط در استفاده از مایعات جهت اصلاح دزیدراتاسیون و یا

موارد نادر که در خانه سمت چپ جدول (۱) آمده است با مسمومیت‌های خیلی شدید ظاهر میشود و در بین خردسالان و بزرگسالان شایعتر است. اسیدوز متابولیک و هیپوگلیسمی در نوجوانان نسبت به بالغین بیشتر اتفاق میافتد.

علائم شدید مسمومیت هرگاه با انسفالوپاتی و نارسائی کبدی همراه باشد بیشتر به سندرم ری (Reye's) شباهت پیدا میکند. اخیراً "گذارشائی مبنی بر وجوه تشابه بیشتری بین سالیسیلیزم و سندرم ری منتشر شده است. موارد مرگ و میر در اثر سندرم ری در بین نوجوانان بالاترین نسبت را بخود اختصاص میدهد که این مطلب، رابطه بین سندرم ری و مسمومیت با سالیسیلاتها را محکم ترمی سازد. در آمریکا پس از آگاه نمودن عموم از خطرات مسمومیت با سالیسیلاتها در کودکان، درصد

● فرآورده‌های استعمال خارجی
حاوی سالیسیلات‌ها وقتی با مقادیر
زیاد مورد استفاده قرار گیرند،
می‌توانند منبع جذب وسیع و نیز
مسمومیت با این داروها باشند.

تها در چربی میشود) که منجر به انتشار
بیشتر دارو در بافت‌های مختلف بدن و خصوص
آنهاست که حاوی چربی زیاد باشند میشود.
در این صورت تراکم دارو در مغز و ریه حالت
انسفالوپاتی و خیزریوی (به ترتیب) ایجاد
می‌نماید. و وخامت مسمومیت را می‌افزاید.
هیپرناترمی (بالا رفتن سدیم خون) معمولاً
در اثر دزیدراتاسیون بوجود می‌آید (نسبت
یون سدیم به آب بیشتر میشود) و هیپوکالمی
(پائین آمدن پتاسیم خون) در اثر تحمل
مایعات به بدن (در درمان مسمومیت) به
وجود می‌آید.

مقادیر زیاد آسپرین در اثر وقفه سنتز پرو-
ستاگلاندین‌ها (که در فیزیولوژی کلیه نقش
مهمی ایفا میکنند) فعالیت طبیعی کلیه‌ها
را نیز مختل مینماید که به نوبه خود باعث
تجمع آب و سدیم در بدن میشود.

● مقادیر زیاد آسپرین در اثر وقفه
سنتز پروستاگلاندین‌ها، فعالیت
کلیه‌ها را مختل می‌نماید که به نوبه
خود باعث تجمع آب و سدیم در بدن
می‌شود.

درمان مسمومیت

درمان مسمومیت با سالیسیلات‌ها در اینجا
به اختصار شرح داده میشود:

۱- کاهش دادن جذب آسپرین:

الف - شستشوی معده: این روش گام مؤثری
است در سم زدایی مسمومیت با سالیسیلات‌ها،
زیرا که در حضور مقادیر زیاد آسپرین در معده
جذب آن کند میشود و تخلیه محتویات معده

افزایش ادرار برای دفع داروی زیادی از بدن،
موجب خیز میگردد.

سالیسیلات‌ها محرک مراکز تنفسی هستند و
موجب افزایش سرعت تنفس میگرددند که این
امر خود باعث الکالوز تنفسی میشود (تحریک
تنفسی) دفع زیاد CO_2 کاهش اسید کاربونیکی
الکالوز). این عارضه بالینی اصولاً "نقش
مهمی ایفا نمیکند و کمتر به آن توجه میشود،
لیکن در موارد نادری میتواند حالت تنانی
ایجاد نماید.

سالیسیلات‌ها همچنان مانع جفت شدن (یا توأم قرار
گرفتن) Oxidative-phosphorelation
میشوند که بر روی فعالیت آنزیم‌های وابسته
به ATP اثر می‌گذارد و متابولیسم سلولی را
مختل می‌نماید که نهایتاً "منجر به تجمع
اسیدهای آلی و سپس اسیدوز متابولیک میشود.
اجمالاً "تغییرات اسید-باز در بدن در
مسمومیت افراد مختلف یکنواخت نیست و
غیر قابل پیش بینی می‌باشد، لیکن الکالوز
تنفسی (که به آن اشاره شد) در بالغین نسبت
به سنین دیگر غالب است.

اسیدوز متابولیک حالتی است که مانع از
یونیزاسیون سالیسیلات‌ها میشود (اسیدهای
آلی در محیط اسیدی بیشتر بشکل تغییر نیافته
میمانند و این امر باعث حلالیت بیشتر سالیسیلات-

عمر سالیسیلاتها را (در دوزهای سمی) از حدود ۳۰ ساعت تا زمان ۵ ساعت کاهش دهد.



گاهی کاربرد این روش با مشکل روبرو میشود بخصوص زمانی که بیمار مسموم استفرغ نیز میکند، لیکن این امر مانع از ادامه این گونه اقدام درمانی نمیگردد.

ب- تحریک دفع ادراری با استفاده از مواد قلیایی:

روش درمان انتخابی مسمومیت حاد با سالیسیلاتها است (بخصوص زمانی که غلظت پلاسمائی دارو بیش از ۵۰۰ میلی گرم در لیتر باشد) قلیائی کردن ادرار ($\text{pH} \cong 8$) باعث افزایش دفع سالیسیلاتها طبق مکانیسم زیر میشود:

میتواند اقدام مؤثری باشد، بشرط آنکه کمتر از ۱۲ ساعت از زمان مسمومیت گذشته باشد. البته پس از شستشوی معده ضمانتی برای تخلیه کامل این عضو (از سالیسیلاتها) وجود ندارد و چه بسا در بسیاری موارد این روش نمیتواند از روند صعودی غلظت خونی دارو برای چند ساعت پس از شستشو جلوگیری بعمل آورد (زیرا که مقدار زیادی از دارو در لایه مخاطی قرار گرفته است). در مواردی که از قرصهای Enteric Coated استفاده شده باشد، جذب دارو نیز کندتر خواهد بود که این خود یک امتیاز مثبت در این راستا بشمار میآید.

ب- تجویز خوراکی ذغال فعال (در صورتیکه یک ساعت از زمان مسمومیت گذشته باشد) میتواند جذب گوارشی دارو را کاهش دهد، لیکن در مواردی که تاخیر وجود داشته باشد، اثر درمانی این روش امیدبخش نیست.

ج- اصلاح اختلالات مایعات، الکترولیتها و با اولویت اصلاح اسیدوز نیز مورد استفاده دارد. استفاده از ویتامین K در مسمومیتهای حاد ضروری نمیباشد (بخلاف آنچه که در مسمومیتهای مزمن آمده است) زیرا ویتامین K با اثرات ضد انعقادی آسیرین مقابله میکند)

۲- کمک به افزایش دفع سم:
الف- تجویز ذغال فعال به مقدار اولیه ۵۰-۱۰۰ گرم و سپس هر ۴ ساعت ۵۰ گرم تا بهبودی علائم مسمومیت.

(این روش موجب ۱- کاهش جذب ۲- اختلال چرخش داخل کبدی ۳- اختلال چرخش داخل گوارشی ۴- کاهش زمان مرور گوارشی دارو میشود).

نهایتاً "تجویز مکرر ذغال فعال میتواند نیمه

دارد. زیرا که اختلالات مایعات، الکترولیت‌ها و اسید - باز را میتوان همواره اصلاح نمود.

منبع ترجمه:

Laurie F. Priscott, Analgesic poisoning,
Medicine International, 61, PP.
2526-2518 Jan. 1989

اسید آلی در محیط قلیائی ← یونیزاسیون وسیع ← کاهش چشم‌گیر حلالیت در چربی ← کاهش شدید جذب مجدد داروی یونیزه ← دفع سریع و بیشتر شکل یونیزه دارو.

خاصیت خوب این روش اینست که با قلیائی کردن ادرار، دفع دارو بدون نیاز به تحمیل مایعات به بدن افزایش می‌یابد، که این امر در بزرگسالان و بیماران قلبی و یا کلیوی، بخصوص در مسمومیت‌های حاد مخاطره‌آمیز است.

نکته مورد توجه در این روش سقوط فوری غلظت سالیسیلاتها در خون است، که علت آن دفع ادراری نیست بلکه رقیق شدن غلظت خونی آنست، زیرا برای قلیائی کردن ادرار از انفوزین مایعات حاوی بیکاربونات سدیم استفاده شده و مقدار سمی دارو در حجم بیشتری انتشار خواهد داشت. همانطوریکه قبلاً اشاره شد بیماران با علائم مسمومیت شدید دچار دریدرانا سیون و اسیدوز میشوند که اصلاح این دو اختلال، قبل از قلیائی کردن ادرار ضروری است. بعد از این مرحله انفوزین بیکاربونات سدیم ادامه می‌یابد تا pH ادرار به ۸ برسد.

در مسمومیت‌های همراه با هیپوکالمی، انفوزین کلرور پتاسیم ضرورت پیدا میکند. همچنین استفاده از دیورتیکهای قوی مانند فوروسماید جهت دفع تجمع مایعات تحمیل شده ضروری است.

ج - در مسمومیت‌های خیلی وخیم، زمانی که غلظت سالیسیلاتها بیش از ۱۰۰۰ میلی‌گرم در لیتر باشد، هیمودیالیز و یا هیموپورفوزیون الزامی است، گرچه هیمودیالیز ارجحیت