

# مسمومیت با استامینوفن

دکتر بهروز هاشمی  
متخصص طب اورژانس  
استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

برای دانلود اسلایدهای مسمومیت به وبلاگ:  
[www.83638.persianblog.ir](http://www.83638.persianblog.ir)

# ضروریات سم شناسی بالینی

ضروریات سم شناسی بالینی

## ESSENSIAL of CLINICAL TOXICOLOGY

Saeidi, Hossein, MD  
Hashemi Domeneh, Behrooz, MD

دکتر حسین سعیدی - دکتر بهروز دمنی

دکتر حسین سعیدی  
متخصص اطفال، فلوشیپ طب اورژانس  
استادیار و انستیتاد علوم پزشکی ایران

دکتر بهروز هاشمی دمنی  
متخصص طب اورژانس



# کلیات

- مواجهه مسمومیت‌زایی با استامینوفن ۵۰٪ از کل موارد مسمومیت.
- ۲۳٪ از کل مرگ و میرهای در ارتباط با مسمومیت با استامینوفن است.

# جذب، سطح پلاسمایی، نیمه عمر

- بعد از مصرف، استامینوفن به سرعت از دستگاه گوارش جذب می‌شود .
- جذب استامینوفن با میزان تخلیه معده ارتباط دارد.
- حداکثر سطح پلاسمایی در دوز درمانی، ۳۰ دقیقه تا ۲ ساعت.
- حداکثر سطح پلاسمایی در مصرف بیش از دوز، در مدت ۲ ساعت.
- نیمه عمر استامینوفن ۲-۳ ساعت است اما با مصرف دوز سمی و یا بیماری‌های کبدی، نیمه عمر دوبرابر یا بیشتر افزایش می‌یابد.

# متابولیسم و دفع

- استامینوفن عمدتاً به وسیله کبد و از طریق سولفاتاسیون (sulfation) ۴۰-۲۰٪ و گلوکورونیداسیون (Glucuronidation) ۶۷-۴۰٪ متابولیزه می شود.
- درصد کوچکی (کمتر از ۵٪) از دارو بدون تغییر از راه کلیه دفع می شود.
- درصد کوچکی به وسیله سیتوکروم P<sub>۴۵</sub> به یک متابولیت واکنشی به نام NAPQI (N-acetyl-P-) benzoquinoneimine متابولیزه می شود.
- این متابولیت به سرعت به وسیله گلوتاتیون کبدی به acetaminophen- mercaptate غیرسمی تبدیل شده که از راه کلیه حذف می شود.

# مکانیسم مسمومیت

- به دنبال مصرف بیش از حد استامینوفن، متابولیسم کبدی از طریق سولفاتاسیون و گلوکونیداسیون اشباع می‌شود، بخش بیشتری از استامینوفن به وسیله سیتوکروم متابولیزه شده و موجب کاهش گلوکوتایون می‌شود.
- وقتی ذخیره گلوکوتایون کبدی به کمتر از ۳۰ درصد از مقدار طبیعی کاهش یابد، به میکروتوبول‌های دیگر کبدی متصل شده و نکروز کبدی حاصل می‌شود.
- اگرچه تظاهرات بالینی مسمومیت استامینوفن به طور کلاسیک با تأخیر بروز پیدا می‌کند، ولی آسیب کبدی به سرعت و سریع اتفاق می‌افتد.

# افراد در معرض خطر مسمومیت

- بیماران با ذخیره گلوتاتیون ناکافی (افراد الکلیک و بیماران **ایدزی**) و بیماران با فعالیت آنزیمی سیتوم کروم تحریک شده (مانند افراد الکلیک و افرادی که به طور **همزمان داروهای مکرر ضد تشنج و ضد سل** مصرف می کنند) خطر بیشتری برای ایجاد مسمومیت کبدی به دنبال مصرف بیش از دوز استامینوفن دارند.
- در **کودکان**، به علت توانایی بالاتر برای متابولیزه کردن استامینوفن از راه سولفاتاسیون، در دوز متوسط در معرض **خطر کمتری** برای ایجاد مسمومیت کبدی در مقایسه با بزرگسالان هستند.

# تابلوی بالینی

- تظاهرات بالینی مسمومیت استامینوفن را می‌توان به چهار مرحله (stages) تقسیم بندی کرد:
- مرحله ۱: در ۲۴ اول بعد از تماس/ علایم خفیف و غیر اختصاصی
- مرحله ۲: بعد از ۲ تا ۳ روز/ مسمومیت کبدی
- مرحله ۳: بعد از ۳ تا ۴ روز/ نارسایی فولمینانت کبدی
- مرحله ۴: در مدت چند ماه/ بهبودی کامل



# مرحله ۱

➤ در ۲۴ اول بعد از تماس، بیماران اغلب علائم و نشانه‌های خفیف مسمومیت را نشان می‌دهند. بعضی ممکن است علائم و نشانه‌هایی خفیف و غیر اختصاصی مانند آنورکسی، تهوع، استفراغ، رنگ پریدگی و خستگی را بروز دهند.

## مرحله ۲

- بعد از ۲ تا ۳ روز، نشانه‌هایی بالینی مسمومیت کبدی در بیمارانی که دچار مسمومیت کبدی شده‌اند، بروز می‌کند که شامل درد ناحیه فوقانی راست شکم و حساسیت در لمس و اختلال تست‌های آزمایشگاهی از جمله افزایش AST، ALT، بیلی روبین است.
- حتی بدون درمان نیز اغلب بیماران بدون اسکار بهبود پیدا می‌کنند.

## مرحله ۳

➤ بعد از ۳ تا ۴ روز، بعضی از بیماران به سمت نارسایی فولمینانت کبدی پیش می‌روند که دارای علائم بالینی اختصاصی از جمله، اسیدوز متابولیک، کوآگولوپاتی، نارسایی کلیوی، انسفالوپاتی و علائم گوارشی محدود کننده است .

## مرحله ۴

➤ در بیماری که از عوارض نارسایی فولمینانت کبدی می‌گذرند، در مدت چند ماه به سوی بهبودی پیش می‌روند و بهبودی کامل در نارسایی کبدی حاصل می‌شود.

# اثرات خارج کبدی

- استامینوفن ممکن است باعث اثرات حاد و سمی خارج کبدی شود که به علت وجود سیتوکروم در اندام های دیگر است.
- مصرف زیاد با تغییر سطح هوشیاری، کوما، آژیتاسیون، اسیدوز لاکتیک همراه است.
- دوز سمی استامینوفن ممکن است موجب نارسایی کلیوی و مسمومیت قلبی و کبدی شود.

# انواع مسمومیت

- دسته اول مسمومیت حاد است که بطور قراردادی به مصرف یکباره استامینوفن در کمتر از ۴ ساعت اطلاق می‌شود.
- دسته دوم مسمومیت مزمن است که شامل مواردی همچون مصرف دوزهای بالای حد درمانی بصورت اتفاقی و تکرار شونده یا مصرف عمدی اما در محدوده زمانی بیش از ۴ ساعت، می‌شود.

# استراتژی تشخیصی

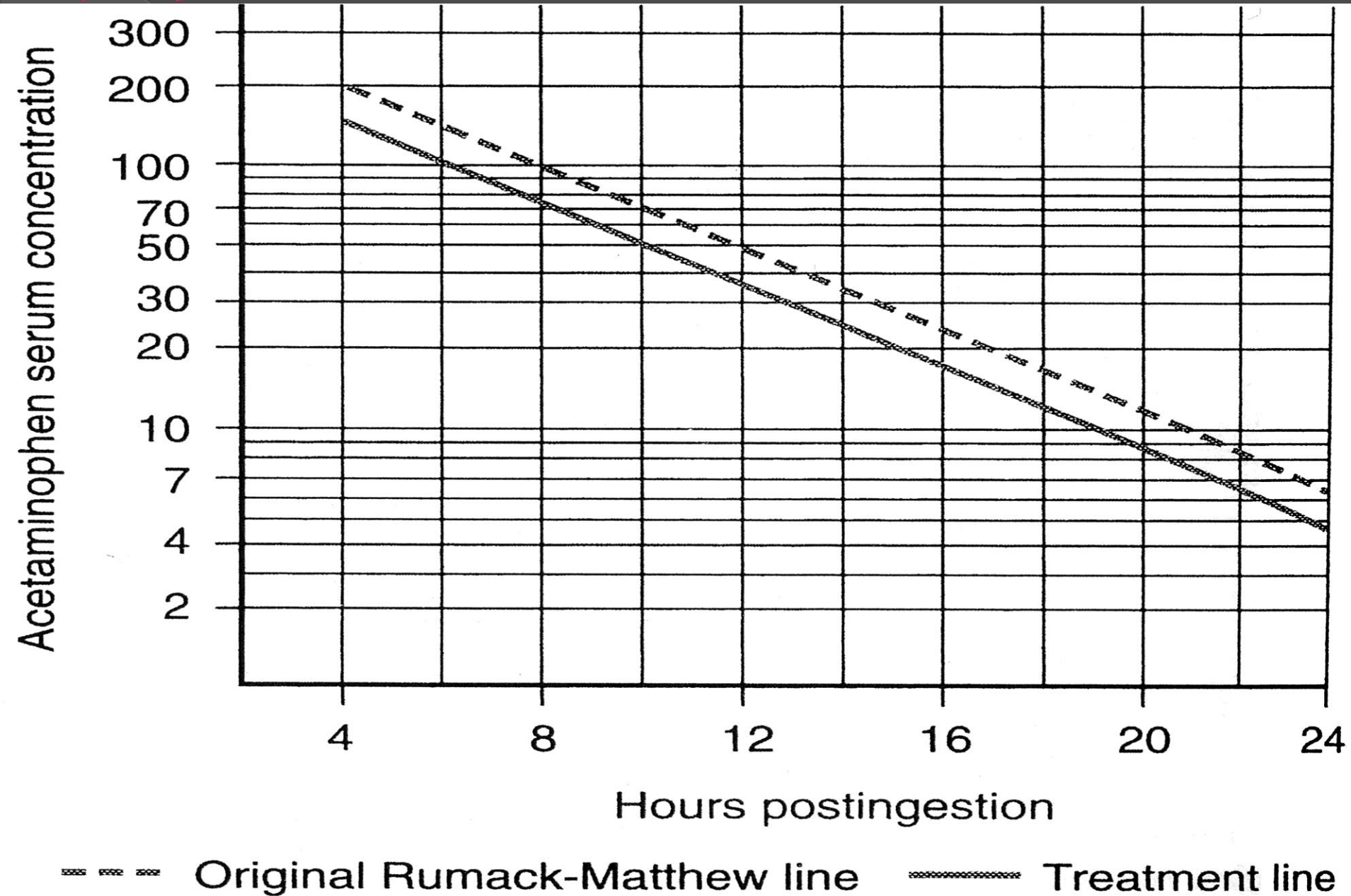
- در برخورد با مسمومیت با استامینوفن ارزیابی خطر برای بیمار، تست‌های تشخیص و درمان با ضد سم NAC اهداف اولیه پس از شک به مسمومیت است.
- وقتی در تک دوز بیش از  $150\text{mg/kg}$  و یا  $140\text{mg/kg}$  استامینوفن مصرف شود و یا وقتی که بیشتر از  $7.5\text{ gr}$  در مدت دوره ۲۴ ساعته مصرف شود، مسمومیت استامینوفن حاصل می‌شود.

# مسمومیت حاد

- تأیید مسمومیت حاد استامینوفن فقط به سطح استامینوفن بستگی دارد. علت؟
- برخلاف دیگر انواع مسمومیت‌ها، یافته‌های بالینی اولیه غیر اختصاصی و با تأخیر شروع می‌شود.
- ارزش سطح استامینوفن اندازه‌گیری شده، به وسیله نوموگرام تعیین می‌شود.
- سطح نوموگرام اصلی در مدت ۴ ساعت در سطح 200  $\mu\text{g/ml}$  بوده ولی سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) جهت افزایش حاشیه امنیتی (safety margin)، این خط را به 150  $\mu\text{g/ml}$  کاهش داده است.
- مهم‌ترین نکته این است که این نوموگرام فقط روی سطوح استامینوفن که بعد از ۴ ساعت و قبل از ۲۴ مصرف تعیین شود، دارای ارزش است.



# Rumack-Matthew نمودار



# سطح خونی سمی استامینوفن

- در این نمودار خطی در ۴ ساعت پس از مصرف با سطح 150 و تا ۲۴ ساعت پس از مصرف با سطح بیش از ۴/۷ دال بر مسمومیت حاد و نیاز به درمان با NAC است.
- باوری وجود دارد که اگر در محدوده ۴-۱ ساعت اولیه سطح استامینوفن کمتر از ۱۰ باشد احتمال مصرف میزان قابل اهمیتی از استامینوفن زیر سؤال می‌رود.
- ✓ **خطر مسمومیت کبدی در سطح استامینوفن زیر خط نومیوگرام، یک درصد است و بیمار به درمان با پادزهر نیاز نداشته و تمامی افراد بدون عوارض بهبود می‌یابند.**

# ارزیابی خطر مصرف مزمن

سن:

- ۶ سال یا کمتر
  - (a) خوردن 200mg/Kg/h در مدت ۲۴ ساعت
  - (b) یا خوردن 150mg/Kg/h در مدت ۴۸ ساعت
  - (c) یا خوردن 100mg/Kg/h در مدت ۷۲ ساعت یا بیشتر
  - (d) یا علامتدار (مثلاً: درد یا تندرns RUQ ، زردی، استفراغ)

➤ بالای ۶ سال

- .a خوردن ۱۰ گرم در روز یا (هرکدام که میزان کمتری است) در طی مدت ۲۴ ساعت
- .b خوردن ۶ گرم در روز یا (هرکدام که میزان کمتری است) در طی مدت ۴۸ ساعت
- .c یا علامتدار (مثلاً: درد یا تندرns RUQ، زردی، استفراغ)

# ارزیابی خطر مصرف مزمن (ادامه...)

- در مصرف مزمن نیاز به فرستادن سطح سرمی استامینوفن و AST است.
- AST: اگر سطح AST ۵۰ یا بیشتر باشد (در بعضی مراجع به ۲ برابر نرمال یا بیش از ۱۲۰ باشد) بمعنای خطر بروز آسیب کبدی است.
- سطح استامینوفن: سطح بالاتر از ۱۰ در ساعت ۴ به معنای خطر مسمومیت است.

# ارزیابی خطر در زنان باردار

- مسمومیت استامینوفن در جنین نادر است.
- در واقع در مراحل ابتدایی تشکیل جنین (fetus) بدلیل عدم عملکرد آنزیمهای کبدی مسمومیت می‌تواند با مرگ جنین همراه گردد.
- در جنین بالغ یا تازه متولد شده بدلیل تکامل آنزیمهای کبدی مسمومیت به مانند افراد سالم رخ می‌دهد.
- برخورد با مادر مشکوک به مسمومیت، روندی مشابه فرد غیر باردار دارد. این روند هم در فرم حاد و هم در فرم مزمن دقیقاً یکسان بوده و از همان پروتکل افراد غیر باردار تبعیت می‌کند.

# نوار قلب

بررسی ۱۲ لید نوار قلبی جهت رد مسمومیت قلبی  
(مانند TCA، دیگوکسین، بلوک‌کننده گیرنده بتا و  
بلوک‌کننده کانال کلسیم)

# اقدامات درمانی

- تعبیه مسیر وریدی
- آلودگی زدایی گوارشی

# آلودگی زدایی گوارشی

- زغال فعال (AC) بصورت مؤثری به استامینوفن متصل می‌شود اما هیچ شواهدی از بهبود برآیند بالینی در طی تجویز آن دیده نشده است.
- در مطالعه کوچکی تجویز زود هنگام شارکول (قبل از ۲h از مصرف استامینوفن) ، با احتمال کاهش بستری بیماران جهت دریافت پادزهر همراه بوده است.
- شواهدی هم از اثر بخشی شارکول پس از ۴h از مصرف وجود دارد.
- در کل شواهد ناکافی برای حمایت از توصیه روتین مصرف AC در مسمومیت استامینوفن در اورژانس وجود دارد.



# AC & NAC

- برای اثر بخشی ایده آل NAC، توصیه به فاصله زمانی ۱h-۲ مابین مصرف AC و NAC می شود.
- در کل با توجه به بحث در مورد اثر بخشی AC و تداخل زمانی در مصرف AC و NAC، مصرف AC در بیماران با مسمومیت با استامینوفن بیشتر از پیش مورد اختلاف نظر قرار دارد.
- به یاد داشته باشید که AC و NAC هر دو با افزایش بروز استفراغ همراه هستند.

# آلودگی‌زدایی گوارشی (ادامه...)

- به علت به تأخیر انداختن استفاده از آنتی‌دوت، القاء استفراغ به‌وسیله شربت اپیکا انجام نمی‌گیرد.
- انجام اشکال تهاجمی آلودگی‌زدایی گوارشی، مانند لاواژ دهانی- معدی (orogastric lavage) و یا شستشوی سراسری گوارشی با پلی‌اتیلن‌گلیکول **ضرورتی ندارند** ولی در مواردی که چند داروی خطرناک به‌طور هم‌زمان مصرف شده باشد، باید انجام گیرد (مانند ضد‌افردگی سه حلقه‌ای و یا بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم آهسته رهش).
- لاواژ بندرت در مسمومیت خالص با استامینوفن اندیکاسیون دارد که این به سرعت جذب بالای استامینوفن و پادزهر مؤثر آن برمی‌شود.

# NAC (مکانیسم اثر)

- مکانیسم اثر NAC به طور کامل شناخته شده نیست.
- در آغاز مسمومیت استامینوفن (کمتر از ۸ ساعت)، NAC با جلوگیری از اتصال NAPQI به ماکرومولکولهای کبدی، از اثرات مسمومیت استامینوفن می‌کاهد.
- در زمانی که مسمومیت استامینوفن ایجاد شده و یا پیش از ۲۴ ساعت از زمان مصرف استامینوفن گذشته باشد از طریق اثرات آنتی اکسیدانی، کاهش انفیلتراسیون نوتروفیل، بهبود جریان خون و یا افزایش اکسیژن رسانی بافتی و آزاد سازی آن، از نگروز کبدی می‌کاهد.

# زمان استفاده از NAC

- در صورتی که NAC در مدت ۸ ساعت اول مصرف استامینوفن تجویز شود، ۱۰۰٪ مؤثر است.
- در صورتیکه سطح سرمی در ظرف ۸h از زمان مصرف در دسترس قرار نمی‌گیرد باید تک دوز NAC داده شود.

# روش خوراکی NAC

- اگرچه NAC به وسیله زغال فعال جذب می‌شود، ولی شواهدی وجود ندارد که زغال فعال تأثیر بالینی NAC را کاهش دهد، از این رو عده‌ای از صاحب‌نظران، بعد از تجویز زغال فعال از آن استفاده می‌کنند.
- مهم‌ترین عوارض NAC خوراکی، استفراغ، تهوع به خاطر بو و طعم آن (بوی تخم مرغ گندیده) است.
- برای پنهان کردن این خصوصیات، محلول NAC ۲۰-۱۰ درصدی را با مخلوط کردن با شیره میوه و نوشیدنی غیرالکلی، به ۵٪ رساند.
- برای رهایی از بوی آن، می‌توان از لیوان‌های درپوش دار و یا از راه لوله نازوگاستریک تجویز کرد.
- **در مواردی که استفراغ و تهوع همچنان ادامه دارد:**
  ۱. مانند متوکلوپرامید (Reglan) با دوز 0.1 mg/kg تا 1 mg/kg
  ۲. اندانسترون (Zofran) (ondansetron) با دوز 0.15 mg/kg

# روش وریدی NAC

- وریدی در بیشتر بیماران بهتر تحمل می‌شود و تنها محدودیت مهم آن موارد واکنش‌های آنافیلاکسی که با میزان آن رابطه دارد است.
- تجویز وریدی NAC در فردی با مسمومیت استامینوفن زودرس، به اندازه تجویز خوراکی مؤثر است.
- اگر در بیمارانی که ۱۰ ساعت از مصرف آن گذشته باشد استفاده شود کمتر مؤثر است.
- در درمان نارسایی فولمینانت کبدی ناشی از استامینوفن، تجویز وریدی NAC بر خوراکی آن برتری دارد.
- زمانیکه نارسایی کبدی (مثل کواگولوپاتی، انسفالوپاتی و غیره) بروز کند روش ۱۷ تنها روشی است که بصورت جامع بررسی شده است.

# تجویز NAC در شرایط خاص

- در افرادی که دارای ذخیره گلوتاتیون کم هستند (افراد الکلی یا دارای ناخوشی مزمن)، بازده درمانی آنها مانند سایر افراد است و نیازی به تغییر دوز NAC و معیار نومیوگرام نیست.
- بارداری: براساس شواهد بسیاری پیشنهاد می‌شود که درمان با NAC در دوران بارداری مؤثر و مطمئن است.

# پروتکل درمانی ۱

- درمان ۷۲ ساعته در فرم خوراکی در تمام بیماران با شواهد آسیب کبدی یا سطح استامینوفن بالا
- رژیم NAC خوراکی ۷۲ ساعته شامل دوز بارگذاری (loading dose)،  $140 \text{ mg/kg}$  و به دنبال آن دوز نگهداری (maintenance dose)،  $70 \text{ mg/kg}$  هر ۴ ساعت برای ۱۷ دوز است.



## پروتکل درمانی ۲

- درمان ۲۱ ساعته وریدی در تمام بیماران با شواهد آسیب کبدی یا سطح استامینوفن بالا
- 150 mg/Kg در ظرف ۱۶ تا ۶۰ دقیقه، سپس 50 mg/Kg در ظرف ۴ ساعت، سپس 100 mg/Kg در ظرف ۱۶ ساعت تجویز می‌شود.

## پروتکل درمانی ۳

- درمان کوتاه‌مدت‌تر از موارد فوق بشرط نبود شواهد آسیب کبدی و سطح استامینوفن کمتر از که نشان از متابولیسم طبیعی استامینوفن دارد.
- در واقع در بررسی متوالی این بیماران متوجه این تغییرات شده و بواسطه آن توقف درمان انجام می‌شود.

## پروتکل درمانی ۴

- درمان طولانی مدت تر از موارد ۱ و ۲، در صورتیکه شواهدی از آسیب کبدی و یا سطح استامینوفن غیر طبیعی وجود داشته باشد.
- در این حالت زمانی می‌توانیم درمان را قطع کنیم که علائم و شواهد آسیب کبدی (انسفالوپاتی، ↑AST و کوآگولوپاتی) رفع شده باشد و سطحی از استامینوفن در خون دیده نشود.

# بستری

۱. بیمارانی که سطح سرمی سمی دارند.
۱۱. تمام بیمارانی که نیاز به درمان NAC دارند.
- در کل، بستری بیمار در شرایط عادی در بیمارستان کافی است مگر:
  - ۱) در مواردی که بیمار از نظر همودینامیک پایدار نیست،
  - ۲) بیمار دارای افکار خودکشی بوده،
  - ۳) تحت نظر گرفتن مستقیم وی برای ۲۴ ساعت امکان‌پذیر نباشد.
- بیماران بدون علامت که معیارهای لازم جهت NAC را دارند باید تحت درمان قرار گرفته و در بخش داخلی و یا بخش تحت نظر در اورژانس بستری می‌شوند.

## تحت نظر

● بیمارانی که دارای خطرایجاد مسمومیت کبدی ناشی از استامینوفن نیستند (مانند استامینوفن زیر سطح معیار نورموگرام، سطح استامینوفن غیر قابل اندازه گیری در فردی که آنزیم‌های کبدی وی طبیعی است) باید حداقل برای یک دوره ۴ تا ۶ ساعته تحت نظر باشند.

## ترخیص

۱. تمام بیمارانی که سطح سرمی غیرسرمی در مدت ۴ بعد از مصرف دارند و علامت‌دار نیستند.
۲. بعد از ارزیابی وضعیت روانپزشکی و پتانسیل خودکشی و رد آن.

خسته نباشید