

گزارش یک مورد مسمومیت با تئوفیلین در نوزاد

دکتر سیدحسین فخرایی*

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی شهید بهشتی، مرکز پزشکی کودکان مفید

خلاصه

در این مقاله یک مورد مسمومیت با تئوفیلین در نوزاد گزارش شده است. اشتباه پرستار در دادن مقدار زیاد آمینوفیلین به جای محلول کلسیم گلوکونات ده درصد به علت تشابه برچسب و آمپول محتوی دارو به نوزاد منجر به وقوع این عارضه شده است.

علائم مسمومیت شامل لرزش اندامها، هیپررفلکسی، سفتی عضلات، بالا رفتن حرارت بدن و تشنج‌های غیرقابل کنترل است که در نهایت با انجام تعویض خون کنترل شده است. سطح سرمی تئوفیلین قبل از تعویض خون ۲۴/۴ میکروگرم در میلی‌لیتر و بعد از آن ۱۴/۳ میکروگرم در میلی‌لیتر بوده است. همکاران پزشک و پرستار بایستی به هنگام تجویز و دادن داروها به نوزادان در محاسبه مقدار و نیز کنترل دقیق نوع دارو دقت کافی بنمایند تا از بزرو عوارض بالقوه مهلك مسمومیت دارویی جلوگیری شود. شرکت‌های دارویی نیز بایستی برچسب و ظروف متفاوت برای داروهای مختلف به کار ببرند. همکاران متخصص کودکان همواره بایستی در نوزادانی که علائم غیرقابل توجیه دارند و به درمان‌های معمول جواب نمی‌دهند مسمومیت دارویی را مدنظر قرار دهند.

واژگان کلیدی: تئوفیلین، مسمومیت و نوزاد

مقدمه

تنوفیلین از ترکیبات متیل گزانتین است که در طب نوزادان برای درمان وقفه تنفسی (Apnea) نوزادان نارس و نیز در بیماران مبتلا به بیماری مزمن ریه نوزادی و همچنین تسریع در جدا کردن نوزادان مبتلا به بیماری دیسترس تنفسی دستگاه تهویه مصنوعی به کار برند (۱ و ۲). نوع تزریقی آمینوفیلین در حدود ۸۵ درصد تنوفیلین دارد که بیشتر در نوزادان مورد استفاده قرار می‌گیرد. سطح سرمی درمانی این دارو برای درمان وقفه تنفسی در نوزادان نارس در حدود ۵ تا ۱۵ میکروگرم در میلی‌لیتر است (۱).

از عوارض جانبی دارو استفراغ، تاکیکاردی، هیپرگلیسمی، تحریک‌پذیری، دیورز، کم‌آبی و عدم تحمل تغذیه و برگشت غذا از معده به مری ذکر شده است (۲).

مسمومیت با این دارو در بالغین با سطح سرمی بیش از ۳۰ میکروگرم در میلی‌لیتر عارض می‌شود ولی در نوزادان و به خصوص نوزادان نارس سطح سرمی خیلی کمتر می‌تواند مسمومیت دارویی ایجاد کند (۳ و ۴). از علائم مسمومیت می‌توان از تاکیکاردی، استفراغ، تشنج، هیپررفلکسی، شوک، آنسفالوپاتی، هیپوترمی و سنتی عضلات نام برد (۲). نوزاد مورد بحث بیشتر علائم بالا را داشت. مسمومیت با این دارو ممکن است به صورت حاد و یا بعد از مصرف دراز مدت دارو اتفاق افتد.

تشنج بیشتر در فرم حاد مسمومیت و آریتمی قلبی معمولاً پیامد مسمومیت مزمن دارو روی می‌دهد (۵). در بررسی به عمل آمده در یک تحقیق از بیماران مبتلا به مسمومیت با تنوفیلین از دوره نوزادی تا سنین بالاتر مرگ و میر حدود ۴/۲ درصد گزارش شده است ولی چنانچه مسمومیت با تشنج همراه باشد، شیوع مرگ و میر بیشتر است (۵ و ۶).

درمان مسمومیت با تنوفیلین با ذغال فعال شده به

میزان یک گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن از طریق لوله معده- هر ۲ تا ۴ ساعت یک بار- و نیز هم‌پرفیوژن با ذغال فعال شده توصیه گردیده است (۱ و ۶). نگارنده استفاده از تعویض خون را جهت کاهش سطح سرمی دارو در نوشتارها و منابع مورد استفاده پیدا نکرده ولی بهر حال در درمان بیمار مورد بحث بسیار موثر بوده است و سبب کاهش سطح سرمی دارو و برطرف شدن علائم مسمومیت و احتمالاً جلوگیری از مرگ نوزاد شده است.

معرفی بیمار

بیمار، نوزاد دختری است که در جریان یک زایمان سزارین به علت فشارخون بالای مادر متولد می‌شود. نوزاد ماحصل اولین حاملگی مادر است و فشارخون بالای مادر در هفته آخر حاملگی بروز می‌کند که روزانه ۲ قرص متیل دوپا مصرف می‌کرده است. سن حاملگی حدود ۳۷ هفته و وزن هنگام تولد نوزاد ۲۵۹۰ گرم بود. بیمار را چند ساعت پس از تولد متخصص کودکان معاینه می‌کند که به جز احتقان مختصر بینی نکته مثبت دیگری وجود نداشت. بیمار تحت مراقبت‌های معمول پرستاری قرار می‌گیرد و به علت وزن نسبتاً کم هنگام تولد از آزمایش‌های اندازه‌گیری هموگلوبین، هماتوکریت، قند و کلسیم به عمل آمده، تغذیه با شیر مادر شروع می‌شود. نتایج آزمایش‌های به عمل آمده شامل هموگلوبین ۲۱/۶ گرم در میلی‌لیتر، هماتوکریت ۶۴/۶ درصد، قند ۸۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و کلسیم ۸/۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بوده است. در روز دوم تولد نوزاد اندکی زرد شده که علاوه بر آزمایش بیلی‌روبین، قند و کلسیم خون بار دیگر کنترل می‌شوند. بیلی‌روبین توتال ۶/۲، مستقیم ۰/۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، قند ۷۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و کلسیم ۷ میلی‌گرم در دسی‌لیتر گزارش شده است. در همین روز با توجه به کاهش کلسیم خون خوراندن

به نوزاد داده می‌شود. در این مرحله پونکسیون مایع نخاع انجام و سی‌تی‌اسکن مغز نیز درخواست می‌شود. در ضمن با احتمال سندرم محرومیت دارویی در مورد مصرف داروهای مخدر و مسکن از مادر سئوالات دقیق پرسیده می‌شود که جواب آنها منفی بوده است.

آزمایشهای بیمار شامل فرمول شمارش خون، اندازه‌گیری قند، کلسیم، الکترولیتها، اوره و کراتینین و تجزیه مایع نخاع و آزمایش کامل ادرار طبیعی گزارش می‌شوند. در این مرحله، با توجه به طبیعی بودن کلیه آزمایشها و با احتمال مسمومیت دارویی در مورد داروهای مصرفی نوزاد پیگیری دقیق به عمل می‌آید و مشخص می‌شود که به بیمار دو نوبت به اشتباه بجای محلول گلوکونات کلسیم، آمینوفیلین داده شده است (یک بار خوراکی و بار دیگر درون سیاهرگی و مجموعاً به مقدار ۲۵۰ میلی‌گرم). با توجه به عدم پاسخ نوزاد به درمانهای انجام شده و عدم امکان همویرفیوژن با ذغال فعال شده، تصمیم به تعویض خون بیمار با هدف کاهش سطح خونی ماده سمی گرفته می‌شود و بیمار با دو برابر حجم خون خود و با خون تازه کامل تعویض می‌شود و نمونه‌های سرمی لازم جهت بررسی سطح سرمی تنوفیلین، قبل و بعد از تعویض خون، فرستاده می‌شوند.

پس از تعویض خون درمان با داروهای ضد تشنج ادامه می‌یابد و در وضعیت بالینی بیمار بهبود نسبی مشاهده می‌شود. روز بعد علائم بیمار تخفیف یافته، ولی هنوز تاکی‌کاردی (ضربان قلب ۱۹۰ در دقیقه) ترمور و هیپرترمی (درجه حرارت زیر بغل ۳۸ تا ۳۹ درجه سانتیگراد) وجود دارد که با اقدامات حمایتی تدریجاً کنترل می‌شوند. در آزمایشهای سم‌شناسی سطح سرمی تنوفیلین قبل از تعویض خون ۲۴/۴ میکروگرم در میلی‌لیتر و بعد از تعویض خون ۱۴/۳ میکروگرم در میلی‌لیتر گزارش شد.

محلول گلوکونات کلسیم ده درصد به مقدار ۵ میلی‌گرم، هر ۸ ساعت به شکل خوراکی به نوزاد شروع می‌شود. حدود ۵ ساعت بعد از شروع خوراندن کلسیم نوزاد دچار ترمور، دیسترس تنفسی، اسپاسم‌های عضلانی، سیانوز و وقفه تنفسی می‌شود که بلافاصله پزشک کودکان نوزاد را ویزیت می‌کند و توصیه می‌کند که بیمار NPO شود و مایعات سیاهرگی به شکل سرم قندی ده درصد برای بیمار شروع شده، آزمایشهای قند، کلسیم، هموگلوبین، هماتوکریت، کشت خون و ادرار درخواست می‌شوند و از بیمار پرتونگاری از قفسه سینه به عمل می‌آید. بعد از انجام آزمایشها، دادن آمپی‌سیلین و سفوتاکسیم به بیمار شروع می‌شود و تزریق محلول گلوکونات کلسیم به صورت درون سیاهرگی تجویز می‌شود. دو ساعت بعد حال بیمار بدتر شد و بار دیگر متخصص کودکان او را معاینه کرد که به علت تشنجات مکرر به بیمار فنوباریتال به مقدار ۲۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن تزریق شد و بیمار روی دوز ننگه دارنده فنوباریتال قرار می‌گیرد. آزمایشهای انجام شده در این مرحله طبیعی گزارش می‌شود و در پرتونگاری به عمل آمده قلب و ریه طبیعی می‌باشد. به رغم تجویز دارو و تشنجهای پی‌درپی، هیپرترمی (حرارت زیر بغل ۳۸/۵ تا ۳۹ درجه سانتیگراد) و اسپاسم‌های مکرر عضلانی و ترمور ادامه یافته، بیمار به تاکی‌پنه و تاکی‌کاردی نیز دچار می‌شود (ضربان قلب ۲۰۰ و تعداد تنفس ۶۵ در دقیقه) و از صبح روز بعد چند بار استفراغ می‌کند.

در این مرحله، باز هم متخصص کودکان بیمار را معاینه می‌کند و علاوه بر تزریق مجدد فنوباریتال به مقدار ۲۰ میلی‌گرم، به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن و با توجه به عدم کنترل تشنج، فنی‌توئین با مقدار اولیه ۲۰ میلی‌گرم، به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن و دوز نگهدارنده ۵ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن و نیز پیریدوکسین به مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم درون سیاهرگی

نوزاد گزارش شده است که در اثر اشتباه پرستار و به علت تشابه برچسب و آمپول محتوی دارو، به جای محلول گلوکونات کلسیم ده درصد مقدار زیادی آمینوفیلین به نوزاد داده شده است.

در رابطه با بیمار مورد بحث چند نکته مهم و آموزنده وجود دارد که نظر خوانندگان گرامی را به آنها جلب می‌کنیم:

۱) اشتباه پرستاران در دادن دارو باعث ایجاد عارضه بالقوه مهلک مسمومیت شده، نوزاد را تا حد مرگ پیش برده است. در این مورد بایستی هشدارهای لازم به کادر پزشکی و پرستاری داده شود تا دقت بیشتری در دادن داروها بنمایند و حتی قبل از تزریق هر دارویی (به خصوص داروهای بالقوه سمی مانند آمینوفیلین، دیگوکسین و غیره) یک بار ویال و یا آمپول محتوی دارو را با همکاران دیگر کنترل و مقدار آن را بار دیگر محاسبه کنند.

۲) شرکت‌های سازنده دارو در کشور بایستی ملزم شوند تا از برچسب‌ها، ویال‌ها و آمپول‌های متفاوت برای داروهای مختلف استفاده کنند. در مورد بیمار مورد بحث آمپول محتوی گلوکونات کلسیم و آمینوفیلین و نیز برچسب روی آنها کاملاً شبیه به هم بوده، باعث اشتباه پرستار شده است.

۳) همکاران متخصص کودکان همواره بایستی مسئله مسمومیت دارویی را در نوزادانی که علائم غیرقابل توجه داشته، به درمان‌های تجویز شده پاسخ مناسب نمی‌دهند مدنظر داشته، سریعاً در پی یافتن داروی سمی و درمان مسمومیت ناشی از آن باشند.

قدردانی

از همکاران گرامی آقایان دکتر محمد کاظمیان و دکتر بیژن پوینده که در تهیه این گزارش با نگراند همکاری صمیمانه‌ای داشته‌اند تشکر می‌شود.

با بهبود تدریجی بیمار و کنترل علائم بالینی داروهای ضدتشنجی تدریجاً کم شده، تغذیه دهانی شروع می‌شود و بررسی الکترولیتها، قند، کلسیم و فرمول شمارش خون همگی در این مرحله طبیعی می‌باشند. کشتهای بیمار نیز منفی گزارش می‌شوند. بیمار ده روز بعد از تولد و بعد از قطع داروهای ضدتشنج و با حال عمومی خوب و معاینات طبیعی از بیمارستان مرخص می‌شود و در پیگیریهای مجدد و معاینات مکرر بعد از مرخص شدن از بیمارستان وضعیت شیرخوار کاملاً طبیعی و رضایت‌بخش بود.

بحث

مسمومیت دارویی به علت اشتباه در دادن داروها و یا در محاسبه مقدار دارو و شباهت برچسب و ظروف محتوی داروها هر از گاهی در نوزادان و به خصوص در نوزادان نارس که بیشتر در معرض مسمومیت و عوارض بالقوه مهلک آن هستند، اتفاق می‌افتد.

ترکیبات متیل‌گزانتین برای درمان وقفه تنفسی در نوزادان نارس، بیماری مزمن ریه نوزادان و نیز جهت تسریع در جدا کردن نوزادان نارس مبتلا به بیماری دیسترس تنفسی از دستگاه تنفس مکانیکی به کار می‌روند (۱ و ۲). سطح سرمی درمانی این دارو برای درمان آپنه نوزادان نارس حدود ۵ تا ۱۵ میکروگرم در میلی‌لیتر و سطح سرمی سمی آن در بزرگسالان حدود ۳۰ میکروگرم در میلی‌لیتر و در نوزادان با مقادیر کمتر است (۳ و ۴). تظاهرات بالینی مسمومیت به صورت تحریک‌پذیری، استفراغ، لرزش، تاکیکاردی و هیپرترمی ذکر شده است ولی تشنج‌های غیرقابل کنترل که می‌تواند منجر به مرگ شود، نیز در اثر مسمومیت با این دارو اتفاق می‌افتد (۲ و ۵).

در این نوشتار یک مورد مسمومیت با تیوفیلین در

مراجع

1. Gomella TL. Neonatology. 4th ed. Stamford-Connecticut: Appleton & Lange; 1999, p 593.
2. Cloherty JP, Stark AR. Manual of Neonatal Care. 4th ed. Philadelphia Lippincott-Raven, 1998, pp 376-7.
3. Krieger AC, Takeyasu M. Nonconvulsive status epilepticus in theophylline toxicity. J Toxicol Clin Toxicol 1993; 37:99-101.
4. Chaudhuri M, Garg SK, Narang A. Kinetics of theophylline in apnea of prematurity in small for gestational age babies. Indian Pediatr 1996; 33:181-7.
5. Shannon M. Life threatening events after theophylline overdose: a 10 year prospective analysis. Arch Intern Med 1999; 10, 159:989-94.
6. Noji EK, Kelen GD. Treatment of theophylline toxicity. In: Manual of toxicologic emergencies. Year Book Medical Publisher INC. 1989, pp 423-4.