

بررسی فراوانی عوارض جانبی ناشی از ان-استیل سیستئین وریدی در درمان مصرف بیش از حد استامینوفن

دکتر حسین صناعی زاده^{۱*}

استادیار پزشکی قانونی و مسمومیت ها - دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر ناصر جلالی

استاد مسمومیت های دارویی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر فخرالدین تقدسی نژاد

استادیار پزشکی قانونی و مسمومیت ها - دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

زمینه: داروهای متعددی به عنوان آنتی دوت استامینوفن مورد ارزیابی قرار گرفته اند که از جمله مهمترین آنها - استیل سیستئین (NAC) است. در خصوص راه استفاده، دوزاژ و مدت زمان تجویز NAC در درمان مسمومیت با استامینوفن اختلاف نظر وجود دارد. تاکنون چندین گزارش از بروز واکنشهای جانبی تجویز فرم وریدی NAC منتشر شده که استفاده از این فرم آنتی دوت را در کشورهای مختلف محدود کرده است. در ایران، اطلاعاتی از میزان شیوع عوارض جانبی استفاده از فرم وریدی NAC در دست نیست. جهت بررسی فراوانی عوارض و واکنشهای جانبی NAC، مقایسه با گزارشات قبلی و ارزیابی بی خطری (Safety) آن در درمان مسمومیت با استامینوفن، تحقیق حاضر انجام شد.

روشها: این مطالعه آینده نگر در سال ۱۳۸۰ در بخش مسمومین بیمارستان لقمان حکیم تهران انجام شده است. جامعه مورد مطالعه شامل تمامی بیماران بزرگسالی بود که با تاریخچه مصرف تک دوز مقادیر سمی استامینوفن (۷/۵ گرم یا بیشتر) و در مدت کمتر از ۱۲ ساعت از مصرف، مراجعه کرده بودند. این بیماران بدون در نظر گرفتن سطوح سرمی استامینوفن تحت درمان قرار گرفتند. افرادی که تاریخچه مصرف همزمان داروهای دیگر با استامینوفن را داشتند، بیماران کومایی و یا مبتلا به آنسفالوپاتی کبدی از مطالعه حذف شدند. درمان این بیماران با استفاده از پروتکل درمانی ۲۰ ساعته انجام شد. در انتهای تجویز NAC، فرم از پیش تعیین شده جمع آوری اطلاعات تکمیل شد. داده ها با آزمون آماری رگرسیون لجستیک بر پایه متد گام به گام متغیر آنالیز شدند.

یافته ها: NAC وریدی در ۲۰۶ مورد تجویز شد. ۴۸ نفر (۲۳/۳ درصد) دچار عوارض جانبی ناشی از آن شدند. بروز واکنشهای جانبی در هیچ یک از موارد، باعث قطع کردن دایم تجویز NAC نشد. همچنین مورد شدیدی از واکنشهای جانبی که احتیاج به مراقبتهای ویژه داشته باشد و مرگ مشاهده نشد. سن، جنس، سابقه آسم و سابقه عوارض و حساسیت قبلی، ارتباط آماری معنی داری با شیوع عوارض جانبی نداشتند.

نتیجه گیری: بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه شاید بتوان نتیجه گرفت که میزان پایین سمیت کبدی و عدم استفاده از پمپ خودکار انفوزیون وریدی بتواند پاسخگوی شیوع زیاد عوارض جانبی NAC وریدی باشد. علی رغم فراوانی بالای عوارض جانبی در این مطالعه، این عوارض، گذرا و بسادگی قابل درمان بودند، تهدیدکننده حیات نبودند و تمامی بیماران دوره کامل درمان را دریافت کردند. بنابراین، درمان اوردوز ناشی از استامینوفن با NAC وریدی می تواند نسبتاً بی خطر در نظر گرفته شود.

واژگان کلیدی: استامینوفن، مسمومیت، ان-استیل سیستئین، عوارض جانبی

۱- مقاله حاضر خلاصه ای است از پایان نامه نویسنده اول که حائز رتبه برتر در پنجمین جشنواره این سینا در سال ۱۳۸۲ شده است. همچنین در سال ۲۰۰۳ میلادی در چهل و یکمین کنگره Eurotox در فلورانس ایتالیا ارائه شده است.

* نویسنده پاسخگو: تهران - خیابان سنارخان - خیابان نیایش - مجتمع آموزشی و درمانی حضرت رسول اکرم (ص) - دفتر پزشکی قانونی
SID.ir: ۰۲۱-۶۵۱۷۱۷۸ پست الکترونیک: sanace@iranmedical.com

این فرم آنتی دوت را در کشورهای مختلف محدود کرده است (۵-۱). در ایران، اطلاعاتی از میزان شیوع عوارض جانبی ناشی از تجویز فرم وریدی آن - استیل سیستئین در دست نیست. لذا جهت بررسی فراوانی عوارض و واکنش‌های جانبی ناشی از فرم وریدی آن - استیل سیستئین، مقایسه آن با گزارشات قبلی و همچنین ارزیابی بی خطری^{۱۱} آن در درمان موارد مسمومیت با استامینوفن، بر آن شدیم که تحقیقی بر روی افرادی که با مصرف بیش از حد (اوردوز) استامینوفن مراجعه می‌کنند و با آن - استیل سیستئین وریدی درمان می‌شوند، انجام دهیم.

مواد و روشها

این مطالعه آینده نگر با هدف تعیین عوارض جانبی ناشی از آن - استیل سیستئین وریدی در درمان اوردوز استامینوفن در بیماران بستری در بخش مسمومین بیمارستان لقمان حکیم در سال ۱۳۸۰ انجام گرفته است. جامعه مورد مطالعه شامل تمامی بیماران بزرگسالی است که با تاریخچه مصرف تک دوز مقادیر سمی استامینوفن یعنی ۷/۵ گرم یا بیشتر (۱) که توسط بیمار، همراهان و یا بستگان وی گزارش شده بود و در مدت کمتر از ۱۲ ساعت از مصرف، مراجعه کرده بودند. این بیماران بدون در نظر گرفتن سطوح سرمی استامینوفن تحت درمان قرار گرفتند (۱۱). افرادی که تاریخچه مصرف همزمان داروهای دیگر با استامینوفن^{۱۱} را داشتند (به عنوان متغیر مخدوش کننده) و بیماران کومیایی و دچار انسفالوپاتی کبدی [به علت کمتر از حد واقعی تخمین زده شدن عوارض جانبی در این موارد (۱۲)] از مطالعه حذف شدند. تشخیص مصرف حاد داروها و ترکیبات شیمیایی دیگر بر اساس اخذ شرح حال از بیمار، همراهان و یا بستگان وی بود. آنسفالوپاتی کبدی، به عنوان کومای کبدی درجه ۲ یا بیشتر تعریف شد.

اقدامات درمانی اولیه جهت مسمومیت شامل آلودگی زدایی دستگاه گوارش با شربت ایپکا یا شستشوی معده (۱۳) و تجویز ذغال فعال^{۱۲} بود. درمان این بیماران با استفاده از پروتکل درمانی ۲۰ ساعته صورت پذیرفت (۱)، به این صورت که ۱۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از آن - استیل سیستئین در ۲۰۰

مقدمه

استامینوفن (پاراستامول) یکی از علل شایع مسمومیتهای دارویی در دنیاست (۱) بطوریکه فقط در سالهای ۱۹۹۸ و ۱۹۹۹ در ایالات متحده آمریکا، ۲۰۳۹۳۰ مورد مصرف بیش از حد (اوردوز)^۲ استامینوفن به مراکز کنترل مسمومیت این کشور گزارش شده است (۲). داروهای متعددی به عنوان آنتی دوت^۳ استامینوفن مورد ارزیابی قرار گرفته اند که از جمله مهمترین آنها - استیل سیستئین^۴ است. آن - استیل سیستئین به عنوان پیش سازی^۵ برای سنتز گلوکوتایون عمل می‌کند و در نتیجه باعث تجدید ذخایر گلوکوتایون و جلوگیری از واکنش آن - استیل پارا - بنزوکینون ایمین^۶ در هپاتوسیت‌های کبدی می‌شود (۱). در مورد راه استفاده^۷، دوزاژ و همچنین مدت زمان تجویز آن - استیل سیستئین در درمان مسمومیت با استامینوفن اختلاف نظر وجود دارد و در سطح دنیا برنامه های درمانی مختلفی برای تجویز آن - استیل سیستئین اجرا می‌شود. به عنوان مثال در انگلستان، کانادا و استرالیا، آن استیل سیستئین بطور پیوسته و غیر منقطع، در مدت ۲۰ ساعت و بصورت انفوزیون وریدی به بیمار تجویز می‌گردد، ولی هم اکنون در ایالات متحده آمریکا تنها برنامه درمانی مصوب سازمان غذایی و دارویی آن کشور، رژیم درمانی خوراکی با آن - استیل سیستئین به مدت ۷۲ ساعت است. در حال حاضر در این کشور تحقیقات بالینی در زمینه درمان وریدی با آن - استیل سیستئین در جریان است (۱).

تهوع و استفراغ از شایعترین علائم ابتدایی مسمومیت با استامینوفن است و مصرف آن - استیل سیستئین خوراکی به دلیل بو و مزه ناخوشایند ممکن است باعث تشدید آن شود. از طرف دیگر ممکن است مصرف همزمان سایر داروهای تهوع آور با استامینوفن و یا تجویز شربت ایپکا باعث تهوع و استفراغ گردد. در این شرایط است که علی رغم درمان با داروهای ضد استفراغ، تهوع و استفراغ می‌تواند دایمی و مقاوم به درمان باشد و با دادن آن - استیل سیستئین خوراکی تداخل داشته باشد. همچنین در بعضی افراد، امکان مصرف همزمان داروهایی که سبب افزایش مرگ و میر و ناخوشی^۸ می‌شود، وجود دارد که در این حالات تخلیه فوری دستگاه گوارش ضروری است. این موارد هم باعث کاهش زیست دستیابی^۹ آن - استیل سیستئین خوراکی می‌شود و در این شرایط است که درمان با آن - استیل سیستئین وریدی غیر قابل اجتناب است (۳، ۱). علاوه بر موارد فوق، از جمله مزایای دیگر آن - استیل سیستئین وریدی در مقایسه با فرم خوراکی، می‌توان به کمتر بودن دوزاژ وریدی و کاهش مدت بستری شدن مسمومیتی که به آنتی دوت تراپی احتیاج دارند، اشاره کرد (۴، ۱). این در حالی است که تاکنون چندین گزارش از بروز واکنش‌های جانبی در پی تجویز وریدی آن - استیل سیستئین منتشر شده است که استفاده از

2 - Overdose

3 - Antidote

4 - N-acetylcysteine

5 - Precursor

6 - N-acety-p-benzoquinineimine=NAPQI

7 - Route

8 - Mortality & morbidity

9 - Bioavailability

10 - Safety

11 - Concurrent intoxication

12 - Activated charcoal

جدول شماره ۱ - توزیع فراوانی عوارض جانبی ناشی از ان استیل سیستین وریدی در ۴۸ بیمار بستری در بخش مسمومین بیمارستان لقمان حکیم تهران در سال ۱۳۸۰

فراوانی	نوع واکنش جانبی
۴۱	فلاشینگ صورت
۳۰	خارش
۲۳	تنگی نفس
۱۸	بثورات جلدی (راش)
۱۳	سرفه
۱۱	تاکیکاردی
۵	خس خس سینه (ویزینگ)
۴	برونکواسپاسم
۳	هیپوتانسیون
۱	آنژیوادم

در بخش مسمومین بستری شدند، تجویز شد.

از این تعداد ۱۲۶ نفر زن و ۸۰ نفر مرد بودند. سن این افراد بین ۱۴ تا ۷۰ سال با میانگین سنی ۲۱/۴ سال بود و علت مسمومیت در ۹۹/۵۱ درصد از آنها اقدام به خودکشی بود.

به دنبال تجویز وریدی ان-استیل سیستین وریدی، از مجموع ۲۰۶ مورد، ۴۸ نفر (۲۳/۳ درصد) دچار عوارض جانبی شدند که فراوانی این واکنشها بر حسب نوع آنها در جدول شماره ۱ آمده است. شایعترین عارضه جانبی ناشی از ان-استیل سیستین وریدی، فلاشینگ بود.

زمان بروز واکنشهای جانبی در ۳۶ نفر (۷۵ درصد) به دنبال تجویز دوز اول ان-استیل سیستین و در ۱۰ نفر (۲۰/۸ درصد)، به دنبال تجویز دوز دوم اتفاق افتاد (پنج نفر از این افراد در ۳۰ دقیقه ابتدایی دوز دوم به ان-استیل سیستین واکنش نشان دادند). بروز این واکنشها در ۲ نفر (۴/۲ درصد) در حین تجویز دوز سوم بود.

از ۴۸ موردی که دچار واکنشهای جانبی شدند، ۲۲ مورد با کاهش سرعت یا قطع موقت تجویز ان-استیل سیستین، بدون علامت شدند. بیست و شش نفر (۵۴/۲ درصد) از مسمومینی که به کاهش سرعت و یا قطع موقت تجویز آنتی دوت پاسخ ندادند، با استفاده از یک دوز وریدی هیدروکورتیزون یا آنتی هیستامین کنترل شدند. بعد از استفاده از داروهای فوق جهت کنترل عوارض، مجدداً تجویز ان-استیل سیستین وریدی آغاز شد. پس از شروع مجدد آنتی دوت، هیچکدام از عوارض عود نکردند.

سی سی سرم قندی ۵ درصد در طی مدت ۱۵ تا ۲۰ دقیقه، سپس ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در ۵۰۰ سی سی سرم قندی ۵ درصد در طی مدت ۴ ساعت و به دنبال آن ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در یک لیتر سرم قندی ۵ درصد طی ۱۶ ساعت بعدی تجویز شد.

ان-استیل سیستین تجویز شده از نوع تجاری و آماده در آمپولهای ۱۰ میلی لیتری (۲۰۰ میلی گرم در هر میلی لیتر) بود. تجویز ان-استیل سیستین بدون استفاده از پمپ خودکار انفوزیون وریدی انجام شد.

در طی درمان، شارکول فعال برای آن دسته از بیمارانی که در ظرف مدت ۲ ساعت بعد از آوردن مراجع کرده بودند، تجویز شد (۱۴، ۱۵). همچنین به منظور بررسی وقوع سمیت کبدی^{۱۳}، سطوح سرمی آمینوترانسفرازها اندازه گیری شد (۱۶).

در انتهای تجویز ان-استیل سیستین وریدی، فرم از پیش تهیه شده جمع آوری اطلاعات با توجه به مصاحبه با بیماران، گزارشات پرستاری و معاینات پزشک مسئول تکمیل شد. این فرم شامل سن، جنس، تاریخچه طبیی آسم و حساسیت دارویی، علت مسمومیت، سطوح سرمی آمینوترانسفرازها، نوع و زمان بروز عوارض جانبی و داروهای تجویز شده جهت کنترل این عوارض بود.

بیماران پس از دریافت دوره کامل درمان، در صورت طبیعی بودن یا رو به بهبود بودن تستهای کبدی و کلیوی و در صورت نیاز پس از ارزیابی روانپزشکی، ترخیص شدند.

برای بررسی ارتباط بین سن، جنس، سابقه عوارض و حساسیت دارویی، آسم و بروز عوارض جانبی ناشی از ان-استیل سیستین وریدی، نمونه های مطالعه به دو گروه بیمارانی که عوارض جانبی نشان دادند و بیماران بدون عوارض جانبی تقسیم شدند. داده ها با استفاده از برنامه نرم افزاری SPSS Software version 8.0^{۱۴} و آزمون آماری رگرسیون متعدد بر پایه روش انتخاب چند مرحله ای متغیر^{۱۵} مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. واکنشهای جانبی به عنوان متغیر وابسته، سن، جنس، آسم و سابقه عوارض و حساسیت دارویی به عنوان متغیرهای مستقل در نظر گرفته شدند. P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

لازم به ذکر است که صداقت در تمامی مراحل تحقیق و متعهد بودن به اصول اخلاقی بیانیه هلسینکی در انجام مطالعه حاضر رعایت شده است.

نتایج

ان-استیل سیستین وریدی در ۲۰۶ مورد از بزرگسالانی که در مدت مطالعه با آوردن استامینوفن به اورژانس مسمومیت های دارویی بیمارستان لقمان حکیم تهران مراجعه کرده بودند و

13 - Hepatotoxicity

14 - SPSS Inc, Chicago, III

15 - Logistic regression analysis based on the stepwise variable selection method

استامینوفن، ارتباطی قوی بین سطح سرمی پایین استامینوفن و بروز عوارض جانبی ناشی از آن-استیل سیستئین وریدی نشان داده شده است. به عبارتی شاید سطوح بالای سرمی استامینوفن اثری حفاظتی در قبال آزاد شدن هیستامین داشته باشد (۱۲). بر خلاف این موضوع، عنوان شده است که ممکن است بعضی از عوارض جانبی صرفاً به علت مسمومیت با استامینوفن باشد (۶). با توجه به اینکه در مطالعه حاضر غلظت‌های سرمی استامینوفن اندازه گیری نشده است (که ممکن است از نقاط ضعف این مطالعه باشد)، اظهار نظر در مورد این ارتباطات مقدور نیست ولی شاید میزان پایین سمیت کبدی (۲/۴۲ درصد) نمونه‌های این مطالعه، بتواند پاسخگوی فراوانی بالای عوارض جانبی باشد. البته آنچه که در این مطالعه تازگی دارد، تجویز آن-استیل سیستئین بدون در نظر گرفتن سطوح خونی استامینوفن است که بسیاری از پزشکان در کشورهای در حال توسعه بدلیل امکانات محدود آزمایشگاهی با آن مواجه هستند. به هر حال در بعضی از مراکز غربی نیز بیمارانی را که ۱۵۰ میلی گرم به ازای وزن بدن یا بیشتر، استامینوفن مصرف کرده اند، بدون در نظر گرفتن سطوح سرمی استامینوفن درمان می کنند (۱۱).

عنوان شده است که خطر بروز عوارض جانبی ناشی از آن-استیل سیستئین وریدی با آسم مرتبط است (۱۲). در تحقیق حاضر، ارتباط آماری معنی داری بین متغیرهای سن، جنس، آسم، سابقه حساسیت دارویی و بروز عوارض جانبی دیده نشد. در مطالعات قبلی گزارش شده است که این واکنشها غالباً در هنگام و یا مدت کوتاهی بعد از تجویز دوز ابتدایی آن-استیل سیستئین وریدی اتفاق می افتند و معمولاً به کاهش سرعت و یا قطع موقت انفوزیون وریدی پاسخ می دهند (۲۶، ۲۵، ۱۸، ۷، ۶). در مطالعه ما نیز بیشترین زمان (۷۵ درصد موارد) بروز واکنش های فوق الذکر در اولین دوز تجویز وریدی آن-استیل سیستئین بود و در ۴۵/۸ درصد از افرادی که واکنش نشان دادند، کاهش سرعت و یا قطع موقت تجویز وریدی آن-استیل سیستئین باعث از بین رفتن این واکنشها شد. با توجه به بروز ۱۰/۸ درصد از این واکنشها در طی ۳۰ دقیقه ابتدایی تجویز دوز دوم، چنین به نظر می رسد که احتمالاً این درصد نیز مرتبط با تجویز دوز اول که مقدار زیادی از آن-استیل سیستئین در عرض مدت کوتاهی تجویز می شود باشد چون عوارض جانبی آن استیل سیستئین وابسته به دوز است. بنابراین برای کاهش بروز عوارض جانبی، پیشنهاد می شود که دوز ابتدایی آن-استیل سیستئین به جای مدت ۱۵ دقیقه در طی مدت طولانی تری مثلاً ۶۰ دقیقه تجویز شود.

در مطالعه ای استفاده از آن-استیل سیستئین وریدی در افرادی که زود به بیمارستان مراجعه می کنند ارزیابی شده است و متوجه شدند که احتمال ایجاد صدمه کبدی در افرادی که در طی ۱۰ ساعت بعد از ورود استامینوفن تحت درمان قرار گرفته بودند بسیار کمتر از موارد کنترلی بود که بر اساس تاریخچه

از ۲۰۶ مورد ورود استامینوفن، ۲/۹ درصد سابقه طی آسم و ۸/۳ درصد سابقه حساسیت دارویی قبلی به پنی سیلین یا کوتریموکسازول داشتند.

از ۲۰۶ مورد، پنج بیمار (۲/۴ درصد) افزایش قابل ملاحظه ای در سطوح ترانس آمینازهای سرمی (بیشتر از ۱۰۰۰ واحد بین المللی در لیتر) داشتند.

ارتباط بین سن، جنس، سابقه طی آسم و سابقه عوارض و حساسیت دارویی قبلی با شیوع و بروز واکنشهای جانبی از نظر آماری معنی دار نبود.

بروز واکنشهای جانبی در هیچیک از موارد ورود استامینوفن، باعث قطع کردن دایم تجویز آن-استیل سیستئین وریدی نشد. همچنین مورد شدیدی از واکنشهای جانبی که احتیاج به مراقبتهای ویژه داشته باشد و نیز مورد مرگی در پی تجویز وریدی آن-استیل سیستئین مشاهده نشد.

بحث

گزارشها و مطالعات مختلف شیوع عوارض جانبی در پی تجویز آن-استیل سیستئین وریدی را ۰/۲ درصد تا ۲۰/۸ درصد ذکر می کنند (۱۷، ۱۲، ۱۰-۵)، در صورتیکه فراوانی این عوارض در مطالعه حاضر بیشتر (۲۳/۳ درصد) بود. احتمالاً این واکنشها وابسته به دوز هستند (۱۸، ۶، ۵). گروهی تخمین زدند که وقتی آن-استیل سیستئین وریدی با دوزاژ صحیح تجویز شده بود، میزان شیوع عوارض جانبی ناشی از آن، بین ۰/۳ تا ۳ درصد بود، در صورتیکه ۱۱ مورد از ۱۵ بیماری که ورود آن-استیل سیستئین را تجربه کرده بودند، دچار عوارض جانبی شده بودند (۱۹). در این بررسی، آن-استیل سیستئین وریدی بدون استفاده از پمپ خودکار انفوزیون وریدی تجویز شده است، بنابراین احتمال تجویز ناصحیح دوزاژ آن-استیل سیستئین و افزایش فراوانی این عوارض در مطالعه حاضر وجود دارد. به عبارت دیگر عدم استفاده از پمپ انفوزیون می تواند باعث افزایش اتفاقی در سرعت تجویز آن-استیل سیستئین و در نتیجه ورود آن شده باشد. به نظر می رسد که استفاده از پمپ خودکار انفوزیون وریدی بتواند باعث کاهش عوارض جانبی ناشی از آن-استیل سیستئین وریدی شود.

علل ناشایع دیگری را می توان برای فراوانی بالای این عوارض در نظر گرفت، از جمله آنها شاید بتوان به اختلاف در پاسخ دارویی به علت وراثت در جمعیت ما نسبت به سایر جمعیت ها (۲۱، ۲۰) و یا حساسیت به استامینوفن (۲۴-۲۲) اشاره کرد.

عوارض جانبی ناشی از آن-استیل سیستئین وریدی از نوع واکنشهای آنافیلاکتوئید و ناشی از آزادسازی غیر آلرژیک هیستامین است (۵). علاوه بر آن، در زمان درمان ورود

- (paracetamol) poisoning? *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999; 37 (6): 759-67
- 5- Bateman DN, Woodhouse KW, Rawlins MD. Adverse reactions to N-acetylcysteine. *Hum Toxicol.* 1984; 3 (5): 393-8
 - 6- Mant TGK, Tempowski JH, Volans GN, et al. Adverse reactions to acetylcysteine and effects of overdose. *BMJ.* 1984; 289: 217-9
 - 7- Tenenbein M. Hypersensitivity-like reactions to N-acetylcysteine. *Vet Hum Toxicol.* 1984; 26 Suppl. 2: 3-5
 - 8- Donovan JW, Proudfoot AT, Prescott LF. Adverse effects of intravenous N-acetylcysteine [abstract]. *Vet Hum Toxicol.* 1986; 28: 487
 - 9- Dawson AH, Henry DA, McEwen J. Adverse reactions to N-acetylcysteine during treatment for paracetamol poisoning. *Med J Aust.* 1989; 150: 329-31
 - 10- Chan TY, Critchley JAJH. Adverse reactions to intravenous N-acetylcysteine in Chinese patients with paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Hum Exp Toxicol.* 1994; 13 (8): 542-4
 - 11- Aujla KS, Maclean VM, Richardson JR, et al. Deaths from low dose paracetamol poisoning: nomogram does not show absolute concentration for treatment [letter]. *BMJ.* 1998; 317: 1655
 - 12- Schmidt LE, Dalhoff K. Risk factors in the development of adverse reactions to N-acetylcysteine in patients with paracetamol poisoning. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 51 (1): 87-91
 - 13- Vale JA. Position statement: gastric lavage. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997; 35 (7): 711-9
 - 14- Chyka PA, Seger D. Position statement: single-dose activated charcoal. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997; 35 (7): 721-41
 - 15- Rose SR, Gorman RL, Oderda GM, et al. Simulated acetaminophen overdose: pharmacokinetics and effectiveness of activated charcoal. *Ann Emerg Med.* 1991; 20 (10): 1064-8
 - 16- Routledge P, Vale JA, Bateman DN, et al. Paracetamol (acetaminophen) poisoning: no need to change current guidelines to accident departments. *BMJ.* 1998 Dec 12; 317 (7173): 1609-10
 - 17- Schmidt LE, Dalhoff KP. Side-effects of N-acetylcysteine treatment in patients with paracetamol poisoning [in Danish]. *Ugeskr*

درمان نشده بودند (۱۶ درصد در گروهی که درمان شده بودند در مقابل ۵۷/۹ درصد در گروه کنترل) (۲۷). همچنین نتیجه شده است که اگر درمان اوردوز استامینوفن ۸ تا ۱۰ ساعت به تاخیر بیفتد، میزان کلی سمیت کبدی افزایش می یابد (۱ درصد در مواردیکه طی ۸ ساعت درمان شده بودند در مقابل ۴۶ درصد در آنهایی که بعد از ۱۶ ساعت تحت درمان قرار گرفته بودند) (۴، ۲۷). بنابراین میزان ۲/۴ درصد سمیت کبدی مشاهده شده در مطالعه حاضر را می توان با امکان نادرست بودن شرح حال بیماران در رابطه با مدت زمانی که از اوردوز استامینوفن گذشته تا زمانی که آن - استیل سیستئین برای درمان آنها شروع شده است، توضیح داد.

بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه، شاید بتوان نتیجه گرفت که میزان پایین سمیت کبدی بتواند پاسخگوی افزایش فراوانی عوارض جانبی ناشی از آن - استیل سیستئین وریدی باشد. علی رغم فراوانی بالای عوارض جانبی در این مطالعه، این عوارض گذرا و به سادگی قابل درمان بودند، تهدید کننده حیات نبودند و تمامی بیماران دوره درمان را بطور کامل دریافت کردند. بنابراین، درمان اوردوز ناشی از استامینوفن با آن - استیل سیستئین وریدی می تواند نسبتاً بی خطر در نظر گرفته شود.

تقدیر و تشکر

نویسندگان از آقایان دکتر Lars E. Schmidt دپارتمان هپاتولوژی بیمارستان Rigshospitalet کوبنهاگ دانمارک و دکتر Nick A. Buckley دپارتمان کلینیکال فارماکولوژی بیمارستان Royal Adelaide استرالیا بخاطر ارائه توصیه های ارزشمند ایشان در مرور مقاله حاضر، تشکر و قدردانی می کنند.

مراجع

- 1- Perry H, Shan-non MW. Analgesic. In: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF, editors. *Clinical management of poisoning and drug overdose.* 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 664-73
- 2- Clark J. Acetaminophen poisoning and the use of intravenous N-acetylcysteine. *Air Med J.* 2001; 20 (4): 16-7
- 3- Yip L, Dart RC, Hurlbut KM. Intravenous administration of oral N-acetyl cysteine. *Crit Care Med.* 1998; 26: 40-3
- 4- Buckley NA, Whyte IM, O'Connell DL, et al. Oral or intravenous N-acetylcysteine: which is the treatment of choice for acetaminophen

induced by paracetamol. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990; 38 (4): 389-90

24- Kumar RK, Byard I. Paracetamol as a cause of anaphylaxis. *Hosp Med.* 1999; 60: 66-7

25- Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, et al. Intravenous N-acetyl cysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *BMJ.* 1979; 2: 1097-100

26- Donovan JW, Gorayeb MJ, Kulig KW, et al. Adverse reactions to slow infusion of intravenous N-acetylcysteine [abstract]. *Vet Hum Toxicol.* 1990; 32: 347

27- Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, et al. Intravenous N-acetyl cystine. The treatment of choice for paracetamol poisoning. *BMJ.* 1979; 2: 1097-100

Laeger. 1999 May 3; 161 (18): 2669-72

18- Bailey B, McGuigan MA. Management of anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine. *Ann Emerg Med.* 1998; 31 (6): 710-5

19- Sunman W, Hughes AD, Sever PS. Anaphylactoid response to intravenous acetylcysteine. *Lancet.* 1992 May 16; 339 (8803): 1231-2

20- Albengres E. Pharmacologic and biologic basis of drug allergies. *Therapie.* 2000; 55 (1): 7-12

21- Park BK, Pirmohamed M. Toxicogenetics in drug development. *Toxicol Lett.* 2001; 120 (1-3): 281-91

22- Stricker BH, Meyboom RH, Lindquist M. Acute hypersensitivity reactions to paracetamol. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985 Oct 5; 291(6500):938-9

23- Van Diem L, Grilliat JP. Anaphylactic shock

درمان مسمومیت با پاراستامول
 در مسمومیت با پاراستامول، درمان اصلی با استفاده از N-آسیل سیستین است. این دارو به بازسازی گشاده شدن عروق و کاهش فشارخون کمک می‌کند. همچنین به کاهش آسیب‌های کبدی و کلیوی ناشی از پاراستامول کمک می‌کند. در موارد شدید، ممکن است نیاز به بستری در ICU و مراقبت‌های ویژه باشد.

روش‌ها و پایش

درمان مسمومیت با پاراستامول
 در مسمومیت با پاراستامول، درمان اصلی با استفاده از N-آسیل سیستین است. این دارو به بازسازی گشاده شدن عروق و کاهش فشارخون کمک می‌کند. همچنین به کاهش آسیب‌های کبدی و کلیوی ناشی از پاراستامول کمک می‌کند. در موارد شدید، ممکن است نیاز به بستری در ICU و مراقبت‌های ویژه باشد.

منابع

1- Ferry H, Shan-non MW. *Antigenic Im* (Hedid) LM. Shannon MW, Winkler JE, editors. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 664-73

2- Clark J. Acetaminophen poisoning and the use of intravenous N-acetylcysteine. *Air Med J.* 2001; 20(4): 10-7

3- Yip J, Ditt RC, Helfrich KM. Intravenous administration of oral N-acetyl cysteine. *Clin Toxicol Med.* 1998; 26: 60-3

4- Buckley NA, Whyte IM, O'Connell DJ, et al. Oral or intravenous N-acetylcysteine, which is the treatment of choice for acetaminophen

14- Critchley JA. Adverse reactions to intravenous N-acetylcysteine in Chinese patients with paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Hum Toxicol.* 1994; 13 (8): 743-4

11- Aulia KA, Khasoon VM, Richardson JL, et al. Deaths from the dose paracetamol poisoning: comparison does not show absolute correlation in treatment [abstract]. *BMJ.* 1998; 317: 1032

10- Schmitt LE, O'Neil K, Vitek J, et al. The development of adverse reactions to N-acetylcysteine in patients with paracetamol poisoning. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 51 (1): 27-30

13- The IA. *Acetaminophen: genetic linkage.* American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997; 35(7): 611-9

14- Chyka PA, Seger D. Position statement single-dose activated charcoal. American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997; 35 (7): 731-4

12- Rose R, Gorman RL, Oberdorfer M, et al. Single-dose activated charcoal: pharmacokinetics and effectiveness of activated charcoal. *Ann Emerg Med.* 1991; 20(10): 1064-8

16- Kourilsky R, Vite JA, Bateman DN, et al. Paracetamol (acetaminophen) poisoning: do we need to change current guidelines to acetaminophen? *BMJ.* 1998 Dec 12; 317 (7177): 1599-10

17- Schmitt LE, O'Neil KP. Side-effect of N-acetylcysteine treatment in patients with paracetamol poisoning. *Br J Clin Pharmacol.* 1992; 34(2): 233-4