

بررسی عوامل تأثیرگذار شرح حال بیماران جهت شروع درمان ان - استیل سیستئین در مسمومیت با استامینوفن

دکتر فخرالدین تقدسی نژاد^۱، دکتر محمود قاضی خوانساری^۲، دکتر حسین حسینیان مقدم^۳، دکتر شاهین شادینیا^۴، دکتر آرش عکازی^۵، دکتر امید مهرپور^۶

چکیده

زمینه و هدف: ان استیل سیستئین (NAC یا N-Acetyl cysteine) پادزهر مؤثر در درمان مسمومیت با استامینوفن می‌باشد که تجویز آن گاهی اوقات به علت تعداد بالای مراجعین و عدم وجود امکانات کافی بر اساس شرح حال بیمار از میزان مصرف استامینوفن انجام می‌گیرد. در این مطالعه با بررسی دقیق‌تر شرح حال و کنترل همزمان سطح پلاسمایی استامینوفن، عوامل تأثیرگذار در ایجاد مسمومیت شدید جهت انتخاب بهتر اولویت‌های درمان با NAC مورد بررسی قرار گرفت.

روش تحقیق: این مطالعه در سال‌های ۱۳۸۶ در بیمارستان لقمان به صورت آینده‌نگر و مقطعی روی ۱۷۰ بیمار انجام شد که بر اساس شرح حال بالینی بیش از ۷/۵ گرم استامینوفن مصرف کرده بودند. متغیرهایی مثل سن، جنس، تعداد دفعات خودکشی، مقدار مصرف دارو، فاصله زمانی از مصرف دارو تا مراجعه و زمان مراجعه با سطح پلاسمایی دارو مقایسه شد و یافته‌ها با نرم‌افزار آماري SPSS^{۱۳} مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: در مجموع ۱۷۰ بیمار با میانگین سنی $21/81 \pm 6/05$ انتخاب شدند که ۴۴/۷ درصد مذکر و ۵۵/۳ درصد مؤنث بودند. شیوع موارد مسمومیت در دهه سوم زندگی بیشتر بود. میانگین سطح پلاسمایی دارو $18/7 \mu\text{g/ml}$ به دست آمد. متغیرهایی از پیش گفته شده از جمله تعداد دفعات اقدام به خودکشی، تعداد قرص مصرفی و فاصله زمانی مصرف قرص تا نمونه‌گیری فقط بر روی شدت مسمومیت اثر داشتند.

نتیجه‌گیری: در مواردی که امکان ارزیابی سریع سطح پلاسمایی استامینوفن جهت تعیین لزوم تجویز NAC فراهم نمی‌باشد، برخی از عوامل شرح حال مثل مصرف مقادیر بالای دارو، تعدد دفعات خودکشی با دارو و تأخیر در مراجعه به مراکز درمانی به عنوان عوامل خطر شناخته شده، می‌توان از آن‌ها در طرح روند درمان بهره جست.

واژه‌های کلیدی: استامینوفن، ان استیل سیستئین، مسمومیت، ارزیابی.

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۳۸۹؛ ۱۷(۳): ۱۹۸-۲۰۵.

دریافت: ۸۹/۱/۱۶ اصلاح نهایی: ۸۹/۳/۲۴ پذیرش: ۸۹/۴/۹ درج در پایگاه وب: ۱۳۸۹/۷/۲۸

^۱ دانشیار، گروه پزشکی قانونی، متخصص پزشکی قانونی و فلوشیپ مسمومیت‌ها، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

^۲ استاد، گروه داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

^۳ استادیار، متخصص پزشکی قانونی، مرکز مسمومیت‌های بیمارستان لقمان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

^۴ استادیار، متخصص سم شناسی بالینی، مرکز مسمومیت‌های بیمارستان لقمان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

^۵ نویسنده مسؤول؛ استادیار، گروه پزشکی قانونی، متخصص پزشکی قانونی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

آدرس: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه پزشکی قانونی.

پست الکترونیکی: okazi@live.com

^۶ استادیار، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

مقدمه

مسمومیت با استامینوفن جزء مسمومیت‌های شایع در جهان می‌باشد. در پزشکی اولین بار استامینوفن توسط Von Mering در سال ۱۸۹۳ مورد استفاده قرار گرفت. استامینوفن به عنوان یک داروی مسکن پر مصرف، اولین بار در سال ۱۹۵۵ معرفی گردید و اولین بیمار مبتلا به آسیب کبدی به دنبال مصرف بیش از حد استامینوفن در سال ۱۹۶۶ تشخیص داده شد (۱). دکتر Mitchell و همکاران تغییرات متابولیک استامینوفن که منجر به آسیب کبدی می‌شود را برای اولین بار مورد مطالعه قرار دادند (۲). در انگلستان سهم مسمومیت با استامینوفن نسبت به سایر داروها در سال ۱۹۷۶ در حدود ۱۴/۳ درصد، در سال ۱۹۹۰ به ۴۲ درصد و در سال ۱۹۹۳ به ۴۷/۸ درصد کل موارد مسمومیت‌ها افزایش یافت (۳، ۴). همین روند در سایر کشورها مثل استرالیا و دانمارک نیز اتفاق افتاد (۵، ۶). در اسکاتلند بین سال‌های ۱۹۸۳-۱۹۸۱ و ۱۹۹۳-۱۹۹۱ در حدود ۴۰۰ درصد به میزان مسمومیت با این دارو افزوده شد (۷، ۸). با وجود بی‌خطر بودن این دارو در مقادیر درمانی، مقادیر سمی آن در صورتی که تحت درمان به موقع و کافی قرار نگیرد؛ باعث اختلالات کبدی و گاه کلیوی قابل توجهی می‌شود. در کمتر از ۱ درصد از مواردی که استامینوفن جهت خودکشی با مقادیر سمی استفاده شده است؛ مرگ و اختلالات شدید کبدی مشاهده می‌گردد (۹). با این وجود، در حدود ۵۱ درصد از موارد پیوند کبدی در مراکز فوق تخصصی کبد ناشی از مسمومیت با استامینوفن می‌باشد (۱۰).

ان استیل سیستین یکی از مفیدترین و مؤثرترین آنتی‌دوت استامینوفن می‌باشد؛ مشروط بر آن‌که تجویز دارو در زمان مناسب با مقدار کافی و کنترل سرعت تزریق صورت گیرد. انتخاب صحیح بیماران جهت تجویز پادزهر، یکی از مشکلات اصلی درمان می‌باشد. بر اساس آن چه که در حال حاضر در مراکز درمانی مرجع مسمومیت در دنیا مرسوم است، درمان بر اساس مقدار داروی مصرفی و سطح پلاسمایی آن با استفاده از نوموگرام Rumack-Matthew انجام می‌گیرد. اگر درمان طی هشت ساعت ابتدایی از مصرف دارو صورت گیرد، نتایج بسیار

مطلوب و پیش‌آگهی بسیار خوب خواهد بود ولی در صورت تأخیر در درمان اثربخشی دارو کمتر شده، نتایج ضعیف‌تر از حد انتظار خواهد بود (۱۱). در برخی از مراکز درمانی از جمله در بیمارستان لقمان به علت تعدد بیماران و فراهم نبودن امکان تعیین سطح پلاسمایی استامینوفن در تمام ساعات شبانه‌روز و به خصوص عدم دسترسی به پاسخ آزمایشات تعیین‌کننده سطح دقیق پلاسمایی به روش HPLC (High-performance liquid chromatography) در دوره طلایی درمان، تصمیم‌گیری جهت شروع پادزهر بر اساس تاریخچه‌ای صورت می‌گیرد که از بیمار و همراهان به دست می‌آید (۱۲). همچنین با توجه به بررسی اولیه آزمایشات بیماران و مطالعات انجام شده قبلی به نظر می‌رسد در موارد مسمومیت حاد با استامینوفن بیماران تمایل دارند میزان مصرف استامینوفن را بیش از حد واقعی توصیف کنند؛ به طوری که این میزان با موارد اختلالات کبدی مورد انتظار هماهنگی ندارد (۱۳، ۱۴). در برخی موارد به دلیل ناتوانی در تعیین دقیق زمان مصرف و یا گذشتن بیش از ۲۴ ساعت از مصرف، امکان استفاده از نوموگرام فراهم نمی‌باشد و پادزهر بر اساس افزایش سطح ترانس آمینازها و سطح استامینوفن و شرح حال تجویز می‌گردد. در این موارد نیز با توجه به این‌که افزایش ترانس آمینازها تحت تأثیر فاکتورهای مختلف مثل بیماری‌های ویروسی کبد قرار دارند؛ تصمیم‌گیری در مورد شروع پادزهر را دچار اشکال می‌نماید (۱۵). در مواردی که بیش از ۲۴ ساعت از مصرف دارو گذشته باشد، سطوح پلاسمایی استامینوفن به شدت کاهش می‌یابند. در عین حال در یک دوره زمانی کوتاه ممکن است علی‌رغم شروع بالقوه آسیب کبدی هنوز آنزیم‌ها به میزان کافی افزایش نیافته باشند (۱۶). از آن جا که تجویز بدون اندیکاسیون NAC (N-Acetyl cysteine) می‌تواند منجر به هدر دادن مقادیر زیادی از وقت و تحمیل هزینه مالی قابل توجه به بیمار و بیمارستان و همچنین بروز عوارض دارویی شود؛ با توجه به محدودیت‌های موجود در اندازه‌گیری به موقع سطح پلاسمایی استامینوفن در مراکز اورژانس بیمارستانی و نیز شرایط دشوار تصمیم‌گیری در مورد شروع

استامینوفن آن‌ها مورد مقایسه قرار گرفت. سپس سطوح پلاسمایی بر اساس فاصله زمانی مصرف دارو تا نمونه‌گیری با نمودار Rumack-Matthew انطباق داده شد و موارد مسمومیت جدی که نیاز به درمان داشتند بر اساس منحنی مشخص گردید. داده‌های به دست آمده با نرم‌افزار آماری SPSS^{۱۳} در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

متغیرهای کمی با میانگین، انحراف معیار و دامنه تغییرات و متغیرهای کیفی با فراوانی نسبی و مطلق گزارش شد. برای بررسی دو متغیر کیفی از χ^2 استفاده گردید. همچنین از آزمون‌های لگاریتم رگرسیون خطی و مدل خطی ژنرالیزه برای بررسی تأثیر یک متغیر با حذف اثر مخدوش‌کنندگی سایر متغیرها بر روی نتایج استفاده شد.

یافته‌ها

در مجموع ۱۷۰ نفر مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سن بیماران $6/05 \pm 21/81$ نفر بود. ۴۴/۷ درصد افراد مورد مطالعه مذکر و ۵۵/۳ درصد آن‌ها مؤنث بودند. در هر دو گروه جنسی مرد و زن شاخص‌ترین سن مسمومیت با استامینوفن ۲۰ سالگی بود. میانگین سن خانم‌ها $0/5 \pm 21/01$ و میانگین سن مردان $0/7 \pm 22/8$ به دست آمد. سطوح پلاسمایی استامینوفن از موارد کمتر از $2 \mu\text{g/mL}$ تا $265 \mu\text{g/mL}$ با میانگین $28/88 \pm 18/7$ بود.

مردان ۳۸/۹ درصد و زنان ۶۱/۱ درصد افرادی را تشکیل دادند که دارای سطوح سمی دارو بودند. آزمون χ^2 نشان داد که بین وجود سطح توکسیک استامینوفن که نشانه نیاز به درمان با آنتی‌دوت می‌باشند و جنسیت ارتباط معنی‌داری وجود ندارد ($P = 0/627$).

توزیع فراوانی مطلق و نسبی افراد دارای سطح سمی استامینوفن در پلاسما و مواردی که سطوح پلاسمایی در حد سمی نبود، بر حسب گروه‌های سنی نشان داد که فراوانی نسبی بیشتر موارد خودکشی در دهه سوم زندگی در هر دو گروه صورت گرفته است (جدول شماره ۱).

NAC، شواهد بالینی کامل‌تر کمک‌کننده خواهند بود. در نتیجه لازم است با بررسی دقیق‌تر شرح حال، فاکتورهای مؤثر در بروز مسمومیت جدی و انتخاب بیماران نیازمند درمان مورد توجه قرار گیرد. بدیهی است که استفاده از روش‌های استاندارد و پذیرفته شده انتخاب بیماران در اولویت سیاست درمان خواهد بود و استفاده از سایر متغیرها به عنوان موارد کمک‌کننده مطرح می‌باشند.

روش تحقیق

مطالعه به صورت مقطعی و آینده‌نگر طی سال ۱۳۸۶ روی ۱۷۰ بیمار مراجعه‌کننده به اورژانس مسمومین بیمارستان لقمان تهران انجام شد. ملاحظات اخلاقی در مطالعه با مطلع ساختن بیماران از علت نمونه‌گیری‌ها، کسب رضایت آگاهانه و عدم دخالت در روند درمانی که توسط پزشک درمانگر شروع شده بود و همچنین حفظ اسرار و محفوظات پرونده بالینی رعایت گردید. جامعه هدف شامل افرادی بود که طبق شرح حال اولیه به قصد خودکشی، مقدار بیش از ۷/۵ گرم استامینوفن طی فاصله زمانی حداقل ۴ و حداکثر ۲۴ ساعت مصرف کردند و بر اساس پروتکل موجود در بیمارستان نیاز به بستری و درمان با پادزهر داشتند. این بیماران سابقه‌ای از بیماری‌های کبدی و پروسی و اختلالات متابولیسمی، بیماری‌های ذخیره‌ای، بیماری‌های مزمن کبدی و نارسایی کبد، و نیز سابقه مصرف حاد و مزمن الکل نداشتند. استفاده اخیر و مزمن از داروهایی که با متابولیسم استامینوفن تداخل دارد نیز توسط این بیماران صورت نگرفته بود. نمونه خون این بیماران تهیه و با EDTA مخلوط گردید و طی حداکثر ۲ ساعت پس از نمونه‌گیری، پلاسما جدا شده، با روش HPLC سطح دارو مورد ارزیابی قرار گرفت. در این بررسی از آب و متانول به عنوان فاز متحرک و از کافئین به عنوان استاندارد داخلی HPLC استفاده گردید. اطلاعات جمع‌آوری شده از این بیماران شامل جنس، سن، تعداد دفعات خودکشی، میزان مصرف دارو، فاصله زمانی مصرف دارو تا مراجعه و شروع آنتی‌دوت با مقادیر حاصل از آزمایش سطح پلاسمایی

جدول ۱. جدول فراوانی سطوح پلاسمایی سمی و غیر سمی بر اساس گروه سنی

گروه سنی	۲۰ سال	۲۰ تا ۲۹ سال	≤ ۳۰ سال	کل موارد
سطح پلاسمایی	فراوانی (درصد)	فراوانی (درصد)	فراوانی (درصد)	فراوانی (درصد)
سطوح سمی	۸ (۴۴/۴)	۱۰ (۵۵/۶)	۰ (۰)	۱۸ (۱۰۰)
سطوح غیر سمی	۵۲ (۳۴/۲)	۸۹ (۵۸/۶)	۱۱ (۷/۲)	۱۵۲ (۱۰۰)
کل موارد	۶۰ (۳۵/۳)	۹۹ (۵۸/۲)	۱۱ (۶/۵)	۱۷۰ (۱۰۰)

جدول ۲. جدول فراوانی سطوح پلاسمایی سمی و غیر سمی بر اساس دفعات خودکشی

دفعات خودکشی	یک	دو	سه	چهار
سطوح پلاسمایی	فراوانی (درصد)	فراوانی (درصد)	فراوانی (درصد)	فراوانی (درصد)
سطوح سمی	۱ (۵/۶)	۱۳ (۷۲/۲)	۳ (۱۶/۷)	۱ (۵/۶)
سطوح غیر سمی	۱۲۷ (۸۳/۶)	۲۴ (۱۵/۸)	۱ (۰/۷)	۰ (۰)
کل موارد	۱۲۸ (۷۵/۳)	۳۷ (۲۱/۸)	۴ (۲/۴)	۱ (۰/۶)

آزمون χ^2 نشان داد که بین گروه سنی و یافتن سطح سمی ارتباط معنی داری وجود ندارد ($P = ۰/۴۱$).

توزیع فراوانی مطلق و نسبی موارد اقدام به خودکشی نشان داد که ۱۲۸ نفر (۷۵/۸ درصد) برای اولین بار اقدام به خودکشی کرده‌اند. جدول شماره ۲ فراوانی پیدایش سطوح سمی و غیر سمی استامینوفن در رابطه با سابقه خودکشی را مورد توجه قرار می‌دهد.

آزمون χ^2 نشان داد که بین تعداد موارد اقدام به خودکشی و یافتن سطح سمی استامینوفن در پلاسمای ارتباط معنی داری موجود است، به گونه‌ای که سطوح سمی دارو در افرادی که سابقه قبلی خودکشی دارند بیشتر یافت می‌گردد ($P = ۰/۰۰۱$).

میزان داروی مصرفی بر اساس شرح حال اولیه ارایه شده توسط بیمار و بستگان وی حداقل ۲۳ عدد قرص ۳۲۵ گرمی و حداکثر ۱۰۰ عدد بود. پس از بستری، اقدامات تشخیصی درمانی اولیه و پایدارسازی علائم بیمار با فراهم ساختن شرایطی آرام و اطمینان بخش انجام گرفت. شرح حال دقیق تری با حذف شرایط اضطراب آور گرفته شد که میزان دارو بین صفر تا ۱۰۰ عدد با میانگین $۱۴/۹ \pm ۲۷/۱$ برآورد گردید؛ لیکن با توجه به نحوه مسمومیت (خودکشی) و عدم اطلاع از سطح خونی دارو، تغییری در روند درمان ایجاد نگردید.

جهت بررسی تأثیر هر یک از متغیرها برای یافتن سطح

سمی استامینوفن در پلاسمای با کنترل اثر مخدوش کنندگی هر کدام از آن‌ها بر یکدیگر، معادله رگرسیون لجستیک با متغیر وابسته ۲ حالتی ترسیم گردید. بدین منظور سطح سمی استامینوفن در پلاسمای و متغیرهای مستقل سن (پیوسته)، جنس (گسسته ۲ حالتی)، تعداد قرص مصرف شده (کمی پیوسته)، و تعداد موارد خودکشی (کمی گسسته) و فاصله مصرف قرص تا نمونه‌گیری؛ جهت تسهیل در انجام عملیات آماری به فواصل سه ساعته تقسیم شد.

بر این اساس از متغیرهای بالا فقط تعداد موارد اقدام به خودکشی، تعداد قرص مصرفی و فاصله زمانی مصرف قرص تا نمونه‌گیری بر روی سمی شدن سطح استامینوفن در پلاسمای اثر مثبت داشت، به گونه‌ای که شانس پیدایش سطوح سمی استامینوفن به میزان معنی داری به ازای هر سه ساعت افزایش در فاصله زمانی خوردن قرص تا نمونه‌گیری با نسبت شانس $۲/۷۴$ و ضریب اطمینان ۹۵ درصد ($۵/۵۶-۹۵/۳۵$) یا Confidence Interval (OR = $۲/۷۴$) یا Odds Ratio، به ازای هر بار سابقه خودکشی ($۷/۵۵-۶۴۷/۷$) = ۹۵ درصد) و $OR = ۶۹/۹$ و CI (OR = $۱/۰۰-۱/۱۳$) = ۹۵ درصد) و به ازای هر یک قرص اضافه ($۱/۰۰-۱/۱۳$) = ۹۵ درصد) و $OR = ۱/۰۶$ و CI افزایش می‌یابد.

بحث

مسمومیت با استامینوفن اغلب در سنین جوانی و اوایل بزرگسالی مشاهده می‌گردد ولی قسمت عمده‌ای از مسمومیت‌هایی که منجر به مرگ می‌شوند در سنین بالاتر مشاهده شده است. در بررسی به عمل آمده روی ۱۰۱۹ بیمار مسموم با استامینوفن در سال‌های ۲۰۰۳-۱۹۹۴ در دانمارک، مشاهده گردید که ۱۵ تا ۲۴ سالگی شایع‌ترین سن مسمومیت با این دارو می‌باشد و نسبت خانم‌ها در بین این مسمومین به آقایان غلبه دارد (۱۰). در مطالعه دیگری روی ۱۵۴۳ بیمار مسموم با استامینوفن که بین سال‌های ۱۹۹۵ تا ۲۰۰۴ در کانادا انجام شد، شیوع سنی موارد بین ۱۰ تا ۲۹ سال نسبت به موارد بالای ۳۰ سال در حدود سه برابر بود و این مسمومیت در میان خانم‌ها به میزان معنی‌داری بیشتر از آقایان مشاهده گردیده است (۱۷). نارسایی کبدی بیشتر در سنین بالای ۴۰ سال دیده می‌شود. این مسأله به خصوص در افرادی که وابسته به الکل هستند بیشتر مشهود می‌باشد. به نظر می‌رسد که سن بالای ۴۰ سال باید به عنوان ریسک فاکتور جهت سمیت کبدی در نظر گرفته شود (۱۰). در مطالعه دیگری در کانادا روی موارد خودکشی با دارو، مشخص گردید که ۴۰ درصد موارد خودکشی در سنین ۱۲ تا ۱۷ سال به وسیله استامینوفن و داروهای ضد درد مشابهی می‌باشد که توسط پزشک تجویز نشده است. نکته قابل توجه، شیوع بیشتر این مسمومیت در جمعیت خانم‌ها می‌باشد (۱۸).

در مطالعه اخیر متوسط سنی بیماران ۲۱/۸ سال بود و تعداد خانم‌ها نیز مشابه سایر مطالعات قبلی بیش از آقایان بود. تعداد موارد خودکشی در سنین بالای ۴۰ سال در مطالعه ما تنها ۳ نفر از ۱۷۰ بیمار را تشکیل می‌داد که هیچ‌کدام از موارد منجر به مرگ یا اختلال عمده کبدی نشدند. با توجه به این که سن بالا و جنسیت مذکر از فاکتورهای شناخته شده در خودکشی می‌باشد، شاید وجود ذهنیت بی‌خطر بودن استامینوفن و همچنین در دسترس بودن آن باعث شیوع مصرف این دارو در خانم‌های جوان شده باشد ولی علی‌رغم شیوع نسبی مسمومیت استامینوفن در جنس مؤنث، در این

مطالعه ارتباط معنی‌داری بین جنسیت و شدت مسمومیت یافت نگردید که با ظهور سطوح سمی دارو در پلاسما و همچنین سطوح پلاسمایی بالاتر از سطح درمانی (۲۰ میکروگرم در دسی‌لیتر) سنجیده شده است.

در مواردی که امکان اندازه‌گیری سطح پلاسمایی استامینوفن طی ساعات طلایی درمان که به طور متوسط ۸ ساعت پس از مصرف دارو می‌باشد (۱۱)، با در نظر گرفتن مزایای درمان نسبت به عوارض عدم شروع آنتی دوت و یا تأخیر در شروع درمان لازم است نسبت به آغاز انفوزیون آن-استیل سیستئین تصمیم گرفته شود. در مطالعه دکتر Waring و همکاران روی ۹۸۷ بیمار مسموم با استامینوفن (۱۹) و مطالعات مشابه مشخص گردید که بروز اختلالات کبدی با میزان دوز داروی مصرفی، بر حسب شرح حال بیمار، به خوبی تناسب دارد (۲۱، ۲۰)؛ در صورتی که در برخی دیگر از مطالعات البته با حجم نمونه کمتر، تناسبی بین دوز اظهار شده توسط بیمار و سطح خونی استامینوفن و میزان آسیب کبدی یافت نشده است (۱۴-۱۲). در این مطالعه مشخص گردید بیمارانی که بر اساس شرح حال تعداد زیادتری از دارو را مصرف کرده‌اند، اغلب سطوح پلاسمایی بالاتری داشتند. در مواردی که بیمار هوشیار است و مصرف استامینوفن را انکار می‌کند سطح خونی مثبت و سمی بسیار نادر می‌باشد؛ ولی در سایر بیماران که سطح هوشیاری خوبی ندارند و در کشورهایمانند انگلستان که مسمومیت استامینوفن شایع است، غربال‌گری توصیه می‌گردند (۲۲). بررسی‌های انجام شده بر روی بیماران مسموم، مشخص ساخت که حداقل در ۰/۳ درصد از این بیماران که به صورت عمدی دارو را به عنوان وسیله خودکشی انتخاب کرده‌اند و تاریخچه مثبتی از مصرف استامینوفن نمی‌دهند، سطح خونی آن بالاتر از مقادیر سمی بوده است. علی‌رغم شیوع کم این موارد، سمیت بالقوه‌کننده این مسمومیت پزشکان را متقاعد ساخته است تا در تمام بیماران مسموم سطح استامینوفن غربال‌گری گردد (۲۳).

بر اساس نتایج این مطالعه، تعداد موارد اقدام به خودکشی و فاصله زمانی مصرف قرص تا نمونه‌گیری بر روی توکسیک

و در سایر موارد شروع درمان پس از بررسی سطح پلاسمایی دارو ارجح است.

نتیجه گیری

در صورتی که پس از انجام اقدامات اولیه تشخیصی درمانی و بر طرف کردن اضطراب بیمار، بر اساس شرح حال مقادیر بالای دارو و به خصوص بالاتر از ۷/۵ گرم مصرف شده باشد، بیمار سابقه خودکشی با دارو داشته باشد و همچنین تأخیر در مراجعه به مراکز درمانی و یا مراجعه پس از بروز علائم روی داده باشد، باید توجه بیشتری به شروع درمان با آنتی دوت شود. در سایر موارد شروع درمان پس از بررسی سطح پلاسمایی دارو ارجح است.

تقدیر و تشکر

این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران به شماره قرارداد ۴۲۹۸-۳۰-۰۳-۸۵ مورخ ۱۳۸۵/۷/۱۰ می باشد.

شدن سطح استامینوفن در پلازما اثر مثبت می گذارد. تعداد دفعات خودکشی در سابقه بیمار نشانه انگیزه بالای فرد مسموم در تصمیم خود و وضعیت نامطلوب روحی وی می باشد که می تواند منجر به مصرف مقادیر سمی دارو گردد. در مواردی که بیمار مسموم با تأخیر به مراکز درمانی مراجعه می کند نیز احتمال مصمم بودن وی بر تصمیم به خودکشی وجود دارد و یا با توجه به بروز علائم مسمومیت استامینوفن با تأخیر زمانی تا حدود ۲۴ ساعت، بیمار زمانی به پزشک مراجعه کرده است که علائم مسمومیت با توجه به حجم قابل توجه داروی مصرفی ظهور کرده باشد.

بنابراین در بیمارانی مسمومی که امکان استفاده از نمودگرم در ساعات اولیه مسمومیت نباشد، اگر افزایش در ترانس آمینازهای کبدی ایجاد شده بود یا علائمی از مسمومیت ظاهر گردیده بود؛ درمان با NAC الزامی است (۱۱). اگر بیمار فاقد شواهد فوق بود، در مواردی که بر اساس شرح حال میزان داروی مصرفی زیاد باشد، سابقه خودکشی با دارو را داشته باشد و همچنین با تأخیر و پس از بروز علائم مراجعه کرده باشد، شروع پادزهر می تواند گزینه مناسبی باشد

References

1. Thomson JS, Prescott LF. Liver failure in impaired glucose tolerance after paracetamol over dosage. *BMJ* 1966; 2(5512): 506-7.
2. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Davis DC, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 1973; 187(1): 185-94.
3. Hawton K, Ware C, Mistry H, Hewitt J, Kingsbury S, Roberts D, et al. Paracetamol self-poisoning. Characteristics, prevention and harm reduction. *Br J Psychiatry* 1996; 168(1): 43-8.
4. Hawton K, Fagg J. Trends in deliberate self poisoning and self injury in Oxford, 1976-90. *BMJ* 1992; 304(6839): 1409-11.
5. Ott P, Dalhoff K, Hansen PB, Loft S, Poulsen HE. Consumption, overdose and death from analgesics during a period of over-the-counter availability of paracetamol in Denmark. *J Intern Med* 1990; 227(6): 423-8.
6. Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW. Paracetamol overdose in a liver transplantation centre: an 8-year experience. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14(8): 817-21.
7. McLoone P, Crombie IK. Hospitalisation for deliberate self-poisoning in Scotland from 1981 to 1993: trends in rates and types of drugs used. *Br J Psychiatry* 1996; 169(1): 81-5.
8. Smith T. Differences between general practices in hospital admission rates for self-inflicted injury and self-poisoning: influence of socioeconomic factors. *Br J Gen Pract* 1995; 45(398): 458-62.
9. Mehrpour O, Shadnia S, Sanaei-Zadeh H. Late extensive intravenous administration of N-acetylcysteine can reverse hepatic failure in acetaminophen overdose. *Hum Exp Toxicol* 2010.
10. Schmidt LE. Age and paracetamol self poisoning. *GUT* 2005; 54(5): 686-90.

11. Hoffman RS, Nelson LS, Goldfrank LR, Howland MA, Lewin NA. Goldfrank's manual of toxicologic emergencies. New York: McGraw-Hill; 2007.
12. Aakvik R, Jacobsen D. Paracetamol poisoning--occurrence and treatment. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006; 126(13): 1731-3.
13. Shnaps Y, Halkin H, Dany S, Tirosh M. Inadequacy of reported intake in assessing the potential hepatotoxicity of acetaminophen overdose. *Isr J Med Sci* 1980; 16(11): 752-5.
14. Bond GR, Wiegand CB, Hite LK. The difficulty of risk assessment for hepatic injury associated with supra-therapeutic acetaminophen use. *Vet Hum Toxicol* 2003; 45(3): 150-3.
15. Feranchak AP, Tyson RW, Narkewicz MR, Karrer FM, Sokol RJ. Fulminant Epstein-Barr viral hepatitis: orthotopic liver transplantation and review of the literature. *Liver Transpl Surg* 1998; 4(6): 469-76.
16. Rowden AK, Norvell J, Eldridge DL, Kirk MA. Updates on acetaminophen toxicity. *Med Clin North Am* 2005; 89(6): 1145-59.
17. Myers RP, Li B, Fong A, Shaheen AA, Quan H. Hospitalizations for acetaminophen overdose: a Canadian population-based study from 1995 to 2004. *BMC Public Health* 2007; 7: 143.
18. Rhodes AE, Links PS, Spence J, Bethell J, Streiner DL, Jaakkimainen RL. Age-sex differences in medicinal self-poisonings: A population-based study of deliberate intent and medical severity. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008; 43(8): 642-52.
19. Waring WS, Robinson OD, Stephen AF, Dow MA, Pettie JM. Does the patient history predict hepatotoxicity after acute paracetamol overdose? *QJM* 2008; 101(2): 121-5.
20. Edwards DA, Fish SF, Lamson MJ, Lovejoy FH. Prediction of acetaminophen level from clinical history of overdose using a pharmacokinetic model. *Ann Emerg Med* 1986; 15(11): 1314-9.
21. Sivilotti ML, Yarema MC, Juurlink DN, Good AM, Johnson DW. A risk quantification instrument for acute acetaminophen overdose patients treated with N-acetylcysteine. *Ann Emerg Med* 2005; 46(3): 263-71.
22. Dargan PI, Ladhani S, Jones AL. Measuring plasma paracetamol concentrations in all patients with drug overdose or altered consciousness: does it change outcome? *Emerg Med J* 2001; 18(3): 178-82.
23. Sporer KA, Khayam-Bashi H. Acetaminophen and salicylate serum levels in patients with suicidal ingestion or altered mental status. *Am J Emerg Med* 1996; 14(5): 443-6.

Abstract

Original Article

Evaluation of effective variables of medical history for N-Acetyl cysteine prescription in acetaminophen poisoned patients

F. Taghaddosi-nejad¹, A. Okazi², H. Hassanian³, M. Ghazi-khansari⁴,
Sh. Shadnia⁵, O. Mehrpour⁶

Background and Aim: N-Acetyl cysteine (NAC) is an effective antidote for acetaminophen poisoning. Now, in some poisoning centers the prescription of NAC is related to the dose of drug through medical history of patients, because of mines equipments and high load of patients. We evaluate the patient's history more closely and compare it with the plasma acetaminophen to find the effective factors of history on severity of poisoning.

Materials and Methods: This prospective cross sectional study was carried out over 170 patients who were consumed more than 7.5 grams of acetaminophen. Some variables like age, sex, number of suicides, the amount of drug, and the duration between drug consumption and hospital admission were evaluated and the data were analyzed using SPSS software.

Results: In total 170 patients, the mean age was 21.81 ± 6.05 years. Out of the total number of samples, 44.7% were men and 55.3% were women. The mean plasma level of acetaminophen was 18.7 $\mu\text{g/ml}$. The prevalence of poisoning was more in third decade of life. Number of suicides, amount of drug, and duration of consumption and emergency admissions were three variables which positively affect severity of poisoning.

Conclusion: In conditions which quick plasma titrating of acetaminophen is impossible for determining the indication of NAC prescription, some factors through patients' history help the physician for better decision. Positive history of suicide, high dose drug consumption, and long duration between drug poisoning and hospital admission are some risk factors for poisoned patients.

Keywords: Acetaminophen, N-Acetyl cysteine, Poisoning, Assessment.

Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2010; 17(3): 205.

Received: 05.04.2010 Last Received: 14.06.2010 Accepted: 30.06.2010 Online Version: 20.10.2010

¹ Associate Professor, Department of Legal Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

² Professor, Department of Pharmacology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

³ Assistant Professor, Department of Forensic Medicine, Loghman-Hakim Hospital Poison Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

⁴ Assistant Professor, Department of Clinical Toxicology, Loghman-Hakim Hospital Poison Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

⁵ Corresponding Author; Assistant Professor, Department of Legal Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Email: okazi@live.com

⁶ Assistant Professor, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.