

برخی از واکنش‌های دارویی

فنیوتوئین سدیم (دیلاتین)

مجله نظام پزشکی

سال هشتم، شماره ۳، صفحه ۱۹۷، ۱۳۶۰

دکتر سید حسن میر مجلی *

مقدمه:

بیش از چهل سال است که فنیوتوئین سدیم در درمان پیشگیری و قطعی
سرطان بزرگ به تنهایی یا همراه با باریتورات‌ها و یا داروهای
دیگر بکار می‌رود. در ضربه‌های مغزی و پس از اعمال جراحی
روی مغز که احتمال وقوع حملات سریع افزایش می‌یابد، این دارو
تجویز می‌شود. امروزه به علت وجود شرایط جنگی در کشور ما که
سدها بلکه هزاران تن از مردم این سرزمین در معرض برخورد
ضربه‌های مغزی و اعمال جراحی روی مغز هستند، بسیاری از آنها
ممکن است این دارو را دریافت کنند.

بنابراین لازم است نه تنها متخصصان اعصاب و جراحی اعصاب بلکه
عموم همکاران این دارو را بشناسند، بویژه برخی از واکنش‌های
نادر ولی خطرناک آنرا که در نوشته‌ها کمتر و یا به اختصار مورد
بحث قرار گرفته است در نظر داشته باشند. عدم شناخت این عوارض،
ممکن است بیماران را که غالباً دچار مسائل پزشکی گوناگون
نیز هستند در معرض خطرات بیشتری قرار دهد و تنها با قطع دارو
و درمان مناسب عوارض مربوطه است که احتمال بهبود سریع
و قطع بیمار میسر خواهد بود.

اخیراً نگارنده درمان بیماری را بهمه گرفت که دچار واکنش-
های نوع حساسیت دارویی گاروئین که حاوی فنیوتوئین سدیم و
فنوباریتال است شده بود. این مسئله محرک نگارنده در نوشتن

این مقاله، جستجو در مورد مقالات جدیدی که در زمینه واکنش‌های
حساسیتی دارو نوشته شده است و جلب دقت و توجه همکاران به
عوارض دارویی دیلاتین شد.

معرفی بیمار: ۰۱۰۲ - دختر ۱۸ ساله ایست که با سابقه دو هفته
تب بالای ۴۰ - ۴۱/۵ درجه، تهوع، استفراغ و سردرد در
بیمارستان بستری می‌شود. بیمار سابقه ناراحتی گوارشی از
نوع «رونده تحریک پذیر» داشته است که با درمان دارویی و
رژیم غذایی بهبود می‌یابد. یک ماه قبل ظاهراً به علت حملات سریع
که پس از یک ضربه روحی عارض وی شده بود تحت درمان با
گاروئین قرار گرفت. بررسی دقیق در آن موقع طبیعی بود.
آزمایش‌های مختلف واسکن کامپیوتری مغز نکته‌ای نشان نداد.
یک هفته پس از شروع تب، بیمار تحت درمان با آموکسی سیلین
قرار گرفت که برای چند روز ادامه یافت ولی تب برطرف نشد
و دارو قطع گردید. در معاینه، بیمار دختر جوان تب آلودی بود
که حال عمومی چندان خوبی نداشت. مخاط کمی رنگه پریده
بود. غدد لنفاوی بزرگ نبود. قفسه سینه و شکم در معاینه نکته‌ای
خاص نشان نداد. روی پوست ناحیه آرنج و زانو بثورات ماکولو
با پولر بیچشم می‌خورد. درمان با گاروئین ادامه پیدا کرد. سه روز
بعد ضایعات پوستی بطور منتشر سراسر پوست بدن را فرا گرفت
و غدد لنفاوی گردن، زیر بغل و کشاله ران شروع به بزرگ شدن

* بیمارستان دکتر علی شریعتی - دانشکده پزشکی دانشگاه تهران.

عدم توجه بوجود این واکنش ویژه، سبب ادامه آثار و علائم بالینی آن و تأخیر در قطع دارو شد و ممکن بود به قیمت جان بیمار تمام شود. عوارض دارویی فنیتوئین سدیم متعدد و از بعضی جهات بسیار جالب توجه است و مخصوصاً در سالهای اخیر سندرم‌های ویژه‌ای در این رابطه شرح داده شده است. و مکانیسم بروز این عوارض تا حدی روشن شده است که در زیر بطور اختصار به بعضی از آنها اشاره میشود.

یکی از سخت‌ترین و بالقوه کشنده‌ترین عوارض دارو، واکنش ایدیو-سنیکرازی است که شامل تب، بثورات پوستی، ضایعات کبدی، لنفادنوپاتی (لنفوم کاذب) نارسائی کلیوی، میوزیت، پلئوسیتوز مایع نخاع و آنسفالوپاتی و عوارض همتولوژیک نظیر لوکوسیتوز، ائوزینوفیلی، کمخونی همولیتیک و گاهی بندرت پانسیتوپنی میباشد (۱-۳). این سندرم بطور ویژه معمولاً چند هفته (۲ تا ۶ هفته) پس از شروع درمان پدیدار میشود و ممکن است بصورت مخلوطی از تظاهرات گفته شده باشد و با بیماریهائی چون مونونوکلئوز عفونی، سرخک، بیماریهای کولازن و بسانلنوم اشتباه شود. بیمارانی که بطور واضح عوارض کبدی نشان دهند مرگ و میر قابل توجهی دارند. دادن مجدد دارو بچند بیمار با واکنش‌های بسیار شدیدی همراه بوده است. منظره بالینی و بافت شناسی این نوع عارضه کبدی از نوع هپاتوسلولر و مشابه هپاتیت ویروسی است. تاکنون حدود شصت مورد از این نوع واکنش کبدی گزارش شده است (۴-۵). سندرم بالینی گفته شده (تب، بثورات پوستی، لنفوآدنوپاتی و ائوزینوفیلی) ممکن است مقدمه پیدایش علائم کبدی باشد. نمونه برداری از کبد معمولاً ضایعات هپاتوسلولر را نشان میدهد ولی واکنش‌های گرانولومی و هپاتوسلولر-کولستاتیک مختلط هم گزارش شده است. بندرت ممکن است علائم بالینی کولستاز خالص که با انسداد مجاری صفراوی خارج کبدی قابل اشتباه است ظاهر شود. در این موارد بیوپسی کبد علائم کولستاز و ضایعات اپی تلیال مجاری صفراوی را نشان میدهد. ممکن است ضایعات کبدی با ضایعات پوستی و نکرولیز اپی درمال سمی همراه باشد. تاکنون سه مورد از ضایعات کولستاتیک خالص با فنیتوئین گزارش شده است (۴). گاهی اختلال‌های انعقادی و علائم آنسفالوپاتی کبدی در بیماران پدیدار می‌شود.

ضایعات ریوی واکنشی تاکنون در سه مورد گزارش شده است (۶). ۳ تا ۶ هفته پس از درمان با فنیتوئین، تب، بثورات پوستی، تنگی نفس، سرفه و هیپوکسمی شدید عارض شده است. پرتونگاری قفسه سینه، ضایعات دوطرفه اترستیسیل و آلونولر همراه با بدون آدنوپاتی میان‌سینه‌ای و یا نافریه را نشان میدهد و درمان با کورتیکواستروئیدها با بهبود فاحشی همراه بوده است. نمونه-

کرد. در طول دوروز غدد لنفاوی بسیار بزرگ و دردناک، صورت پف‌آلود، و ورم در پاها دیده شد. تب بالا ادامه داشت. بثورات در داخل دهان نیز مشاهده گردید. بیمار شدیداً کم اشتها شد و از درد شکم شکایت داشت. غدد لنفاوی بزرگتر و دردناک‌تر و ورم صورت، گردن و اندام بیشتر شد. نمونه برداری از پوست با واکنش آلرژیک مطابق بود. نمونه برداری از غده لنفاوی کردن تغییرات مشابه لنفادنیت ناشی از داروهای ضد سرع را نشان داد. غده لنفاوی بطور ناگهانی ساختمان معمولی خود را از دست داده بود و تکثیر ایمیونوبلاست‌ها و ارتشاح ائوزینوفیلی مشاهده می‌شد. شش روز پس از بستری شدن گاروئین قطع شد و با قطع آن بهبود خفیفی در حال بیمار مشاهده گردید ولی با تجویز فنوباربیتال مجدداً علائم تشدید تورم و درد غدد لنفاوی دیده شد. با قطع فنوباربیتال و تجویز پردنیزولون ۲۰ میلی گرم در روز علائم بیماری شروع به بهبود کرد. تب قطع شد. حال عمومی بیمار بهتر شد. غدد لنفاوی در مدت چند روز کوچک شد و دیگر قابل لمس نبود. بثورات جلدی نیز بتدریج ناپدید شد. سه هفته بعد پردنیزولون قطع شد و بیمار بهبود کامل خود را بازیافت و دوماه بعد کاملاً سالم بود.

داده‌های آزمایشگاهی: هموگلوبین ۱۲/۵ گرم، هماتوکریت ۳۷ درصد، تعداد گلبولهای سفید ۷۰۰۰ با ۹ درصد ائوزینوفیل، ۷۵ درصد نوتروفیل، ۱۲ درصد لنفوسیت و ۴ درصد مونوسیت. سرعت رسوب گلبولی ۶۰-۴۷ میلی متر در ساعت. SGPT ۶۷ واحد در میلی لیتر، ادراریک بار طبیعی بود و سه روز بعد مقداری آلبومین داشت. آزمون‌های زیر طبیعی یا منفی بود: کشت خون، بیلی روبین، VDRL، SGOT، سلول LE، عامل (فاکتور) ضد هسته، رایت و ویدال، Mono test، آزمایش مدفوع، پرتونگاری قفسه سینه، میزان تام پروتئین سرم ۵/۷ گرم درصد با آلبومین ۳/۹ گرم و گلوبولین ۱/۸ گرم درصد بود. رنگ آمیزی غده لنفاوی از نظر باسیل سل و قارچ منفی بود.

بحث:

فنیتوئین سدیم (دیلاتین) داروی مفیدی است که برای سالمیان دراز بطور مؤثر در درمان و پیشگیری سریع بزرگ بکار رفته است. معضله‌ها و عوارض دارویی دیگر دارای عوارضی میباشد که بندرت ممکن است جان بیمار را در معرض خطر مرگ قرار دهد. توجه باین عوارض نباید سبب شود که از مصرف این دارو در مواردیکه لازم است خودداری شود ولی شناخت این عوارض این امکان را میدهد که در بیمارانی که علائم واکنش دارویی پیدا میشود سرعت و بطور عاجل اقدام به قطع دارو کرد تا از بروز حوادث خطرناک‌تر جلوگیری شود. در بیمارانی که معرفی شده است

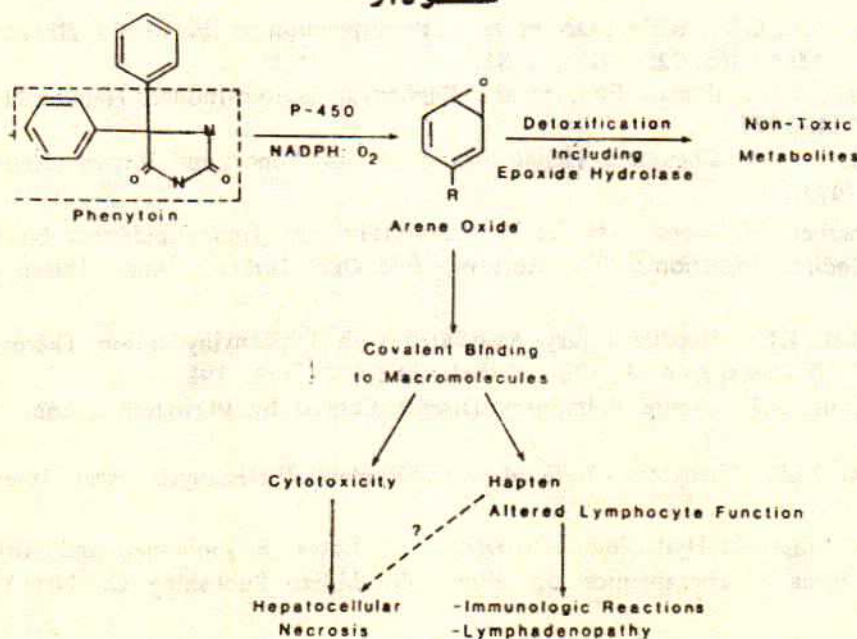
سلولهای بازال میباشند. ارتشاح تك سلولی مختصری ممکن است اطراف عروق دیده شود. درمان این بیماری علاوه بر قطع دارو، مراقبت شدید و دقیق و پرستاری از مناطق پوستی ضایع شده و جایگزینی مناسب آب و املاح میباشد. غالباً درمان با کورتیکو-ستروئیدها تجویز میشود ولی نظریات درباره نتایج آن متفاوت است. علت پیدایش این عوارض روشن نیست. حداقل در مورد عوارض کبدی ثابت شده است که فنیتوئین مستقیماً مسئول پیدایش آنها نیست. ولی احتمالاً یکی از متابولیت‌های آن ممکن است در این مورد دخیل باشد. متابولسم فنیتوئین با همکاری آنزیم‌های مخصوصی بنام مونواکسیژنازهای Cytochrome p-450 و تبدیل آن به ترکیبات متعدد اکسیده شده آغاز میشود. یک گروه از موادی که از متابولسم مقدماتی فنیتوئین پدیدار میشوند آن اکسیدها (Arene Oxides) میباشند که موادی فعال والکتروفیلیک هستند. اگر آن اکسیدها به متابولیت‌های نهایی تبدیل نشوند بطور کووالان به ما کر و ملکول‌های سلول‌های پیوندند و باعث مرگ آنها، پیدایش جهش سلولی (Mutation)، تومورها و ناهنجاری‌های مادرزادی میشود. این مواد با عمل کردن بصورت هاپتن، پدیده‌هایی ایمنی‌ثانوی ایجاد میکنند در جانوران این متابولیت‌های فنیتوئین، در پیدایش واکنشهای سمی دارو بخصوص هیپرپلازی لثه‌ها و پیدایش ناهنجاریهای مادرزادی موثر شناخته شده‌اند. برای تجزیه این متابولیت‌ها، در سلول‌ها آنزیمی بنام اپوکسید هیدرولاز (Epoxide Hydrolases) وجود دارد که درسم زدائی آن اکسیدها شرکت می‌کنند. لنفوسیت‌های خون بیمارانی که دچار عوارض کبدی در قبال فنیتوئین شده بودند بطور In Vitro نسبت به خود دارو واکنشی نشان نمی‌دهند ولی اگر در برابر متابولیت‌های فنیتوئین قرار گیرند علائم مسمویت ظاهر می‌سازند.

برداری از ریه در یک مورد منظره یک پنومونیت اترستیسیل با واکنش التهابی منتشر که فضا‌های الوغولی و نسج بینابینی را فرا گرفته بود شامل نوتروفیل، لنفوسیت، پلاسماسل، ماکروفاژ و بندرت ائوزینوفیل بود را نشان میداد. جدار آلوئول‌ها ضخیم و فیبروز نسج بینابینی خفیفی پیدا شده بود. واکنش التهابی، فضا‌های دور عروق و جدار را نیز دربر گرفته بود.

در بیمارانی که بمدت طولانی فنیتوئین مصرف می‌کنند امکان تغییرات ارتشاحی مزمن ریوی و یا اختلال در تبادل گازهای ریه نیز مطرح شده است.

بثورات پوستی سرخ و سرخچه مانند در ۲-۵٪ از بیماران ممکن است دیده شود. بدرت عوارض شدیدی نظیر سندرم استیونس جانسون و یا نکرولیز اپیدرمال سمی (Toxic Epidermal Necrolysis) پدیدار می‌شود (۷). بیماری اخیر بسیار خطرناک است و مرگومیری در حدود ۲۵٪ دارد. این نوع واکنش ممکن است در قبال مصرف داروهای دیگری هم ظاهر شود. قبل از ظهور نشانه‌های ویژه بیماری، علائم مقدماتی نظیر بیحالی، دردهای مفاصل و عضلات، سردرد و تب معمولاً دیده میشوند. نشانه‌های پوستی مقدماتی شامل اریتم، احساس سوزش و یا درد ناکی غالباً همراه با التهاب ملتححه و یا مخاط دهان میباشد. یک تا سه روز بعد سرعت Bulla تشکیل میشوند و ورقه‌هایی از پوست از بدن جدا میشوند و ناحیه درم را که ممکن است شامل وسعت زیادی هم باشد، عریان در معرض عفونتهای ثانویه قرار میدهند. از این سطوح آزاد مقادیر فراوانی آب و املاح ازدست میرود. ضایعات بافت‌شناسی این بیماری و اریتم مولتی فورم مشابه‌اند و شامل نکرولوز ائوزینوفیلی کراتیوسیت‌ها، و دژنراسانس هیدروپیک

نمودار



دراستئومالاسی، میزان کلسیم خون کاهش می‌یابد و میزان فسفاتاز قلیائی سرم بالا می‌رود. این پدیده ناشی از اختلال در متابولیسم ویتامین D و کاهش جذب روده‌ای کلسیم است و بدرمان با ویتامین D نسبتاً مقاوم است (۸).

عوارض گوارشی مانند تهوع، استفراغ، درد اپی گاستر و بی‌اشتهائی ممکن است پدیدار شوند. هیپرپلازی لثه‌ها در ۲۰٪ بیمارانی که بمدت طولانی این دارو را مصرف می‌کنند دیده می‌شود. این عارضه در کودکان و جوانان بیشتر به چشم می‌خورد و در افرادی که فاقد دندان میباشند دیده نمی‌شود. سبب پیدایش هیپرپلازی لثه‌ها، اختلال در متابولیسم بافت کولاجن است. ظهور این عارضه مجوزی برای قطع درمان نیست ولی باید بوضع بهداشتی دهان و دندان بیمار توجه کرد (۸).

مصرف طولانی فنی‌توئین ممکن است عوارض عصبی و روانی مختلفی ایجاد کند: نیست‌گموس، عدم تعادل، دو بینی، سرگیجه و دیگر تظاهرات مخچه‌ای-دهلیزی، تاری دید، گشادی مردمک، افزایش رفلکس‌ها، تغییرات رفتاری شامل پرجنب و جوشی، بی‌حالی، اغتشاش فکری، خواب‌آلودگی و هذیان از آن جمله‌اند. گاهی حملات صرع افزایش می‌یابد. نروپاتی محیطی که گاهی با ناپدید شدن رفلکس‌ها همراه است در ۷۰ تا ۳۰٪ بیماران و افراد مسنی که مدت‌های طولانی از این دارو استفاده کرده‌اند دیده شده است. تزریق سریع دارو از راه وریدی ممکن است سبب کولاپس قلبی-عروقی همراه یا بدون اختلال‌های عصبی شود. مصرف مقدار زیاد دارو از راه دهان، باعث پیدایش علائم حاد مخچه‌ای - دهلیزی می‌شود (۸). عوارض یاد شده احتمالاً دارای مکانیسمی جدا از مکانیسم یاد شده در مورد واکنش‌های حساسیتی می‌باشد.

لنفوسیت خون بعضی از خویشاوندان این بیماران نیز در قبال آرن اکسیدهای فنی‌توئین حساسیت نشان داده‌اند. این پدیده ثابت می‌کند که در بعضی افراد یک نقص موروثی احتمالاً از نوع اوتوزومال مغلوب در قبال آرن اکسیدها وجود دارد.

مبنای بیولوژیکی حساسیت به فنی‌توئین ممکن است نقص آنزیم‌های اپوکسید هیدرولاز و یا دیگر مکانیسم‌های سم‌زدائی و متابولیسمی دارو باشد. یک منظره فرضی برای برقراری رابطه بین متابولیسم فنی‌توئین و عوارض بالینی مشاهده شده در نمودار بنظر می‌رسد (۱). پیوند کووالان متابولیت‌های آرن اکسیدی به ماکرومولکول‌های سلولی ممکن است مستقیماً سبب مرگ سلول شود. از طرفی اگر این متابولیت‌ها بصورت هاپتن عمل کنند ممکن است ساختمان ماکرومولکولی را تغییر دهد و یا بر عملکرد لنفوسیت‌ها اثر گذاشته پدیده‌های ایمنی ثانوی را ایجاد کند. این واکنش‌های ایمنی ممکن است نقشی در پیدایش ائوزینوفیلی، کمخونی همولیتیک، پیری آرتریت، لوپوس داروئی، لنفوآدنوپاتی و کاهش IgA که در بعضی از بیماران که تحت درمان با فنی‌توئین بوده‌اند، داشته باشند. احتمالاً نوع واکنش هر بیمار ممکن است به عوامل ارثی متعددی بستگی داشته باشد (۱).

از عوارض دیگر فنی‌توئین اختلال در متابولیسم اسید فولیک می‌باشد که ممکن است بندرت بصورت کمخونی مگالوبلاستیک ظاهر شود (۸). در مادرانی که فنی‌توئین مصرف می‌کنند کاهش پروتئین و خونریزی در نوزادان نشان دیده شده که با ویتامین K قابل درمان است (۸).

مهارت شرح هورمون آنتی‌دیورتیک (ADH)، هیپرکلیسمی و گلوکوزوی ناشی از مهارت شرحی انسولین، رویش موی اضافی در زنان جوان و اوستئومالاسی بندرت شرح داده شده است (۸).

REFERENCES:

- 1- Spielberg, SP., Gordon, GB., Blake, DA et al: Predisposition to Phenytoin Hepatotoxicity Assessed In Vitro. Eng. J. Med. 305: 722 - 727, 1981.
- 2- Dhar, GJ., Pierach, CA., Ahmed, PN., et al: Diphenylhydantoin-Induced Hepatic Necrosis. Postgrad. Med. 56: 128 - 134, 1974.
- 3- Parker, WA., Shearer, CA.: Phenytoin Hepatotoxicity: a Case Report and Review. Neurology (Minneapolis) 29: 175 - 178, 1979.
- 4- Spechler, SJ., Sperber, H., Doos, WG., et al: Cholestasis and Toxic Epidermal Necrolysis Associated with Phenytoin Sodium Ingestion: The Role of Bile Duct Injury. Ann. Intern. Med. 95: 455 - 456, 1981.
- 5- Mullick, FG., Ishak, KG.: Hepatic Injury Associated with Diphenylhydantoin Therapy: a Clinicopathologic Study of 20 Cases. Ann. J. Clin. Pathol. 74: 422 - 452, 1980.
- 6- Michael, JR., Rudin, ML: Acute Pulmonary Disease Caused by Phenytoin: Ann. Intern. Med. 95: 452 - 454, 1981.
- 7- Gately, LE., Lam, MA.: Phenytoin - Induced Toxic Epidermal Necrolysis. Ann. Intern. Med. 91: 59-60, 1979.
- 8- Xoodbury, D M., Fingl, E: Hydantoins, Toxicity, in Louis S. Goodman and Alfred Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 5th edition. Mc Millan Publishing Co. New York, P. 207 and P. 209, 1975.