

نکاتی درباره استعمال نوالژین در نوزادان

مجله نظام پزشکی

سال هفتم، شماره ۲، صفحه ۸۵، ۱۳۵۸

دکتر مهدی باجغلی - دکتر تاج سعادت آجودانی - دکتر منوچهر غروی

آزمایش‌های فیزیکی:

تمام بیماران بجز ورم گوده گذاری که بیشتر در اندامهای تحتانی و پشت دست‌ها و پاها نمایان بوده است، ظاهراً سالم بنظر میرسیدند. در ۳ بیمار ورم واضح پلک‌ها وجود داشته و در یک مورد ورم عمومی سبب افزایش وزن کودک به بیش از ۱۰٪ وزن کل بدن در مدت ۴۸ ساعت گردیده است. پیدایش ورم ناگهانی و علامتی از گرفتاری غدد لنفاوی مشهود نبوده است. آزمایش‌های فیزیکی هیچگونه اختلال قلبی نشان نداده و هیچکدام از بیماران نشانه‌ای از نارسائی قلب نداشته‌اند. رنگ پریدگی و کمخونی وجود نداشته و در ۳ بیمار طحال مختصری قابل لمس بوده است. رشد و نمو شیرخواران نسبت بسن آنها در حدود طبیعی بوده و هیچیک از آنها علائم بالینی کمبود تیامین مانند بی‌اشتهائی، افزایش ضربان‌های قلب یا نارسائی قلب نداشته‌اند. تمام مادران از سلامت کامل برخوردار بوده و علائمی از کمبود ویتامین B^۱ (بری بری) نداشته‌اند. آزمایش ادرار در ۱۱ تن از بیماران انجام شد که در ۸ مورد آنها آل‌بومین مختصری نشان داد. در ادرار هیچکدام از بیماران چرک وجود نداشته است. یکی از بیماران که هموگلوبین در ادرار داشت پس از مطالعات بعدی مشخص شد که کمبود آنزیم گلوکز-۶- فسفات دهیدروژناز (G6 PD) داشته‌است که از مطالعه حذف شد و شامل بررسی دیگری بنام کمخونی همولیتیک در اثر مصرف ترکیبات دی‌پیرون در نوزادان با کمبود آنزیمی گردید. اندازه‌گیری

امروزه با استعمال روزافزون داروها، بیماریهای ناشی از درمان اهمیت بیشتری پیدا کرده‌اند. از جمله داروهائیکه در کشور ما بالنسبه مصرف زیادی دارد دی‌پیرون (نوالژین) است که بصورت ساده و یا بصورت ترکیب با داروهای دیگر مثل بارالژین موجود است. اگرچه عوارض ناشی از استعمال این دارو قبلاً بطور تفصیل گزارش داده شده، ولی به پیدایش ورم در نوزادان کمتر توجه شده است. و درباره این موضوع مقاله‌ای توسط اینجانب تدوین شده که در مجله کودکان (۱) تحت چاپ است و در تهیه این مقاله مورد استفاده قرار گرفته است. در طی سالهای ۱۳۵۴-۱۳۵۵، ۱۴ کودک شیرخوار مورد مطالعه قرار گرفتند که وجه مشترك آنها مصرف ترکیبات دی‌پیرون ۱ تا ۲ روز قبل از پیدایش ورم بوده است و نتایج این مطالعه اساس این مقاله را تشکیل میدهد.

مطالعات بالینی:

سن بیماران بین ۹ تا ۶۰ روز و بطور متوسط ۳۱ روز بوده است. بیش از نیمی از بیماران کمتر از ۲۸ روز عمر داشته‌اند. ۲ تن از بیماران مؤث بودند. بدین ترتیب نسبت مذکور به مؤث $\frac{۲}{۶}$ بوده است. تمام نوزادان در پایان دوره حاملگی بدنیا آمده‌اند، بجز یک مورد که در ۸ ماهگی متولد شده و وزن او موقع تولد ۲/۲ کیلوگرم بوده است. ۱۰ تن از بیماران با شیر مادر ۴ تن با شیر خشک و پاستوریزه تغذیه میشده‌اند. هیچیک از آنها از محلولهای تغلیظ شده شیر خشک و شیر گاو استفاده نکرده‌اند.

* دانشکده پزشکی، دانشگاه اصفهان.

در دسته اول ازدیاد فشار وریدی موضعی مانند گشادی وریدها (واریس) و ازدیاد فشار لنفاوی مانند انسدادهای مجاری لنفاوی، سندرم تورنر و بیماری میلاری و اختلال موئینه‌ها مانند کمبود ویتامین E و ورم آنژیونوروتیک و بالاخره از همه مهمتر بیماریهاییکه سبب کاهش آلبومین خون میگرددند مانند سندرم نفر وتیک، سندرمهای سوء جذب، بیماریهای رودای همراه با دفع پروتئین و تشع کبدی (سیروز) قرار دارند که با توجه به مشخصات بالینی نوزادان مورد مطالعه، کمتر مطرح میگرددند.

در دسته دوم که بادسته اول بی ارتباط نیست نارسائی قلب و کاهش تصفیه گلومرولی را باید نام برد. اگرچه در هیچیک از این نوزادان فشار وریدی اندازه گیری نشده ولی از لحاظ بالینی علائم نارسائی قلب و یا گرفتاری مادر زادی و یا اکتسابی قلب را نشان ندادند و بدینجهت علل قلبی ورم در این بیماران خیلی بعید بنظر میرسد.

مصرف شیرهای خشک غلیظ و یا محلولهای تغلیظ شده گاه سبب بروز ورم میگرددند. ولی چون اکثر این شیرخواران با شیر مادر تغذیه شده بودند و در ۴ مورد هم که تغذیه با شیر خشک یا پاستوریزه بوده غلظت آن مشابه با شیر مادر بوده است، لذا این علت هم کمتر مطرح میشود.

بادر نظر گرفتن اینکه بیماران مورد مطالعه هیچکدام دچار بیماریهای شناخته شده ایکه ایجاد ورم میکنند نبودند و از طرف دیگر وجه مشترک همه آنها استعمال نوالژین قبل از بروز ورم بوده و آنهم پس از قطع دارو از بین رفته است میتوان نتیجه گرفت که این دارو در پیدایش ورم بی اثر نبوده است که با احتمال زیاد از طریق تأثیر بر کلیهها بوده بخصوص که حجم ادرار اغلب بیماران کاهش یافته بود و در موردیکه مدت توقف ادرار بعدا کثرتسیده بود اوره خون ۷۷ میلیگرم و کراتینین ۲/۱ میلیگرم درصد بوده است و اصولا توقف دیورزیکی از اثرات جانبی مشتقات پیرازولون است (۳) که دیپرون یکی از آنهاست. از نقطه نظر فیزیوپاتولوژی توجیه پیدایش ورم مستلزم مطالعات و بررسیهای دقیقی است زیرا عوامل کلیوی که در تنظیم و تعدیل نمک دخالت دارند متعددند. درجه تصفیه گلومرولی، مینرالو کورتیکوئیدها عوامل دیگر از قبیل وضع لوله‌های کلیوی، هورمونهای مؤثر در دیورزدسیم و نحوه توزیع و جریان خون در کلیهها و بالاخره آنژیوتانسین، آدرنرژیکها، پروستاگلاندین و استروژنهاهریک بنحوی مؤثراند (۲). بنا بر این درباره چگونگی تولید ورم ناشی از دارو نه تنها اطلاعات آزمایشگاهی بیشتری لازم است بلکه مطالعه فارما کولوژی دارو و استعمال آن در حیوانات تجربی و بررسیهای نسجی را نیز ایجاب میکند.

حجم ادرار در هیچیک از بیماران انجام نگرفت ولی کم شدن حجم ادرار (الیگوری) و توقف ادرار (آنوری) ۲۴-۴۸ ساعته مورد توجه ۹ مادر قرار گرفت. طولانیترین مدت توقف ادرار که در یک مورد دیده شد، بیش از ۴ روز بود. در این بیماران اوره خون ۷۷ میلیگرم و کراتینین ۲/۱ میلیگرم درصد و آزمایش میکروسکوپی ادرار حاوی ۷-۱۰ گلبول قرمز و ۱۰-۱۲ گلبول سفید در هر میدان میکروسکوپی و پروتئین ادرار ۲۴ ساعته بیمار ۱/۸ گرم بود.

سابقه تجویز دیپرون: تمام بیماران ترکیبات دیپرون را از راه خوراکی مصرف کرده بودند و در یک مورد علاوه بر آن تزریق عضلانی نیز انجام گرفته بود. میزان مصرف دارو بجز در یک مورد که ۲ برابر مقدار معمولی از راه تزریق عضلانی تجویز شده بود بقیه در حدودی بوده که بوسیله کارخانه سازنده توصیه گردیده است. پیدایش ورم بطور متوسط ۲۴ ساعت پس از مصرف دیپرون بوده و در یک مورد که دارو روزانه داده میشد در روز ششم تجویز دارو، ورم ظاهر شده بود. علت مصرف دیپرون از قرار معلوم بمنظور تخفیف درد معلول قولنج شیرخواران بوده است. در ۱۰ مورد تجویز دارو از طرف پزشک و در ۳ مورد توسط والدین بی دستور پزشک انجام گرفته و در یکی از بیماران دارو بوسیله پدر کودک که داروساز بوده تجویز شده است. زیراعلیرغم تجویز فنوباریتال و مشتقات آتروپین بعلا فریادهای طفل، پدر قادر به خوابیدن نبوده است.

سایر داروهائی که همراه بادیپرون مصرف شده است:

در یک مورد دیپرون با پرومتازین (فنگرگان) و در ۶ بیمار همراه با بتا-بی پریدینو - اتوکسی - اوکارب - متوکسی-بنزوفنون هیدرو کلراید و دی فیل پی پریدینو - اتیل استامیدبروممتیلات بصورت بارالژین بمنظور تخفیف اسپاسم مصرف شده است.

روند بالینی:

در تمام بیماران پس از قطع دارو ورم بر طرف گردید فقط یک بیمار که دارو را بصورت تزریقی دریافت کرده بود اختلالهای حاد کلیوی شدیدتری پیدا کرد و قطع ادرار او بیش از ۴ روز طول کشید.

بحث:

اگرچه مکانیسمهای متعددی در پیدایش ورم (از دیساید مایع بین سلولی) شرکت دارند ولی علل اصلی را میتوان بدو دسته تقسیم کرد. یکدسته عواملی هستند که در محل پیدایش ورم در سطح نسجی، تغییرات اسمزی و هیدروستاتیک را بوجود میآورند و دسته دیگر در سطح کلیوی سبب تغییرات در دفع کلیوی آب و نمک میگرددند (۲).

نکته ای که در این بیماران جلب توجه میکند این است که سن اکثر آنها کمتر از ۲۸ روز سن متوسط آنها ۳۱ روز بوده است و از آنجائیکه جریان پلاسمای کلیوی و میزان تصفیه گلو مری در این سنین ۳۰-۴۰٪ کودکان و بالغین است (۴) و اصولاً نوزادان واکنش‌های دارویی ویژه‌ای دارند (۵)، میتوان نتیجه گرفت که اثرات جانبی و سوء کلیوی نوالژین در دوران نوزادی بمراتب بیشتر از دوره‌های دیگر خواهد بود و استعمال مقادیر «درمانی» آن که توسط کارخانه سازنده دارو برای شیرخواران و کودکان توصیه شده در نوزادان خطرناک و ورم‌زا است. همانطوریکه اشاره شد از نقطه نظر علمی شاید جالب باشد که درباره فیزیوپاتولوژی ورم ناشی از نوالژین در نوزادان مطالعات بیشتری انجام گیرد.

ولی از آنجائیکه لااقل در طب کودکان به خصوص در دوران نوزادی بخوبی میتوان از «خیر» این دارو گذشت، امید است که در آینده با عدم استعمال آن مخصوصاً در این دوره حساس، از بروز این بیماری یا ترورتیک (ناشی از کارپزشک) بکلی جلوگیری شود تا مواردی از ورم ناشی از نوالژین بوجود نیاید که مورد مطالعه قرار گیرد.

عوارض آمینوپیرین و مشتق آن دی پیرون از قبیل آگرانولوسیتوز (۶)، کمخونی همولیتیک (۷)، حساسیت (آلرژی) (۸) و پیدایش کاهش حرارت شدید بدن متعاقب استعمال آن با کلر پرومازین و بالاخره امکان بروز خونریزی شدید بهنگام تجویز آن در دوران قاعدگی (۹) همه بخوبی شناخته شده‌اند و از این جهت این دارو در بسیاری از کشورهای جهان از صحنه درمان خارج شده است. نکته جالب این بررسی این بود که کلیه پزشکانی که نوالژین را برای این نوزادان تجویز کرده بودند، میدانستند که نوالژین همان دی پیرون است که در حقیقت متان سولفونات آمینوپیرین میباشد. در حالیکه اکثراً از عوارض آمینوپیرین مطلع بودند. این عدم آگاهی به ماهیت نوالژین مسلماً عامل مهمی در تجویز و مصرف عظیم نوالژین در کشور ماست (بر طبق نشریه آی-ام - اس در سال گذشته تنها ۸۰ میلیون عدد قرص حاوی دی پیرون در ایران مصرف شده است) و بی‌شک شرکت‌های سازنده ترکیبات دی پیرون در این نا آگاهی پزشکان نقش عمده‌ای را دارند. زیرا یکی از وظایف شرکت‌های سازنده دارو نه تنها آگاه ساختن پزشکان به فارما کولوژی محصولشان است بلکه حداقل وظیفه آنها نوشتن نام دارو روی بسته‌ها و شیشه‌های محتوی دارو و ذکر عوارض حاصل از استعمال آن میباشد (۱۰). در بررسی که از مطالعه فراورده‌های دارویی نوالژین بعمل آمد روی کلیه آنها اسم شیمیایی نوالژین که عبارت از فنیل دی متیل پیرازون متیل آمینومتان سولفونات سدیک است نوشته شده که خواندن آن

نکته‌ها برای پزشکی که روزانه مشغول طبابت است، مشکل میباشد بلکه برای یک متخصص فارما کولوژی هم مستلزم مراجعه به کتاب است. در حالیکه بجای نوشتن این فرمول بزرگ و گمراه کننده امکان داشت نوشته شود که نوالژین همان دی پیرون است که مشتق متان سولفونات آمینوپیرین میباشد.

منتهی چون آمینوپیرین را تقریباً همه پزشکان میشناسند و میدانند که ممکن است آگرانولوسیتوز بدهد علت مخفی نگاهداشتن این نام از روی بسته‌های محتوی نوالژین تساحدی معلوم میگردد. از طرف دیگر با مطالعه بروشورهای فراورده‌های نوالژین اگر چه در بعضی از جعبه‌های حاوی قطره نوالژین خیلی ریز به تعدادی از عوارض نوالژین اشاره شده ولی در بسیاری از بروشورهای دیگر ذکر آن از این عوارض نشده است. بطوریکه در بروشور همراه شربت نوالژین که اخیراً وارد بازار شده درباره تحمل دارو چنین نوشته شده است «نوالژین بخوبی تحمل میشود و در موارد بسیار نادر ممکن است باعث ناراحتی‌های آلرژیک گردد که لزوم قطع دارو را ایجاب میکند. فرآورده‌های ضد درد را نبایستی بی مشورت پزشک برای مدت طولانی مصرف کرد». در اینجا هرگز پزشک تجویز کننده را از بروز آگرانولوسیتوز آگاه نساخته اگر چه مکایسم پیدایش آن یک مسأله ایمنولوژی باشد (۶) و از طرف دیگر مصرف کننده را فقط در موارد مصرف طولانی دارو به مشورت با پزشک توصیه میکند در حالیکه تعریف کلمه طولانی در موارد مختلف متفاوت است. موضوع دیگری که در بروشورها از مزایای نوالژین ذکر شده، موجود بودن شکل تزریقی این دارو است. در حالیکه در بررسی این موارد در نوزادیکه دارو بصورت تزریقی بکار برده شده بود عوارض آن شدیدتر بود و همین موضوع نه تنها محسنات بیشتر شکل تزریقی را در دوران نوزادی نشان نمیدهد، بلکه برعکس دلیل بر خطرناک‌تر بودن آن نیز میباشد.

باید اشاره کرد که نوالژین تنه‌های پیرون مصرفی در ایران نیست بلکه نه تنه‌های پیرون و متأسفانه هنوز خود آنتی پیرین هم در فراورده‌های دیگر از قبیل آسفالژین - آف-آ - آو افورتان - بارالژت - بارالژین - بوسکوپان کمپوزیتوم - کالمارین - کوزاویل - اپتالیدون - سدال مرک - آلژینال - گاردان - تومانول وجود دارد.

خلاصه و نتیجه:

بطور کلی نکات عملی و نتایجی که از این بررسی بعمل آمده است عبارتند از:

۱- بعلت خطرات دی پیرون و آمینوپیرین مسأله منع فروش آنها

آمینوپیرین نوشته شود و حتماً ذکر گردد که استعمال این دارو ممکن است اگر انولوسیتوز کشنده بوجود آورد.

۳- فروش فراورده‌های حاوی دی‌پرون بی تجویز پزشک ممنوع گردد.

۴- تا زمانیکه فروش این داروی بالقوه خطرناک در کشور ما بکلی منع نگردیده از تجویز آن در دوران نوزادی خودداری شود.

در کشور ما باید مورد بررسی قرار گیرد و مسلماً مجله نظام پزشکی ایران بهترین محل برای اظهار نظر و ارائه طریق در این موضوع مهم است و بدینجهت پیشنهاد میگردد که اساتید و متخصصان فن و صاحب نظران و مسئولین مربوطه در این باره راهنمائیها و نظریات خود را با اطلاع جامعه پزشکی ایران برسانند.

۲- توصیه میشود که روی شیشه‌ها و جعبه‌های محتوی نوالژین و داروهای مشابه آن اسم دی‌پرون و یا بهتر متان سولفونات

REFERENCES :

- 1- Bajoghli, M. et al: Generalized oedema of New Born associated with the administration of Dipyrone. *Europ. J. Pediat.*, 126, 271, 1977.
- 2- Wedeen, R. P. et al: Mechanism of oedema, *Pediat. Clin. North. Am.* 18: 2, 1971.
- 3- Rechenberg, H.K.V.: Die beeinflussung des wasserhaushaltes und des kohlenhydratstoffwechsels durch Irgapyrin (Irgapyrin odeme und Irgapyringlycosurie). *Klin. Wschr.* 29: 726, 1951.
- 4- West, J.R et al: Glomerular filtration, effective renal blood flow and maximal tubular excretory capacity in infancy. *J. Pediat.* 32: 10-18, 1948.
- 5- Nyhan, W.L.: Toxicity of drugs in the neonatal period. *J. Pediat.* 59: 1, 1961.
- 6- Huguley, C.M.J.R.: Agranulocytosis induced by dipyrone, a hazardous antipyretic and analgesic. *JAMA.* 187: 938, 941, 1964.
- 7- Gross, R.T.: *Bull.: N.Y. Acad. Med.* 39: 90, 1963.
- 8- Patriarc, A.G. et al: Allergy to Dipyrone (Novalgin), *Annals Allergy.* 31: 83, 1973.
- 9- Goth, A.: *Medical pharmacology*, C.V. Mosby Co. Saint Louis. 7th ed. P 334. 1974.
- 10- Temple, R.: Legal implications of the package insert. *Med. Clin. North. Am.* 58: 5, 1974.