برخی از واکنش‌های داروئی

فنیتوئین سدیم (دیلانتین)

مجله قلمام پزشکی
سال‌هشتم ، شماره ۳ ، صفحه ۱۹۷ ، ۱۳۶۰

دکتر سیدحسن میرمجلسی *

مقدمه :

بیش ازچهل‌سال است که فنیتوئین سدیم دردرمان پیشگیری‌وقطعی صرع بزرگ به تنهائی یا همراه با باربیتورات‌ها ویا دارو های دیگر بکار میرود . در ضربه‌های مغزی و پس از اعمال جراحی روی مغز که‌احتمال وقوع‌حملات صرع افزایش‌می‌یابد، این‌دارو تجویز میشود . امروزه بعلت وجود شرایط جنگی در کشور ما که صدها بلکه هزاران تن از مردم این سرزمین درمعرض برخورد ضربه‌های مغزی واعمال جراحی‌روی مغزهستند ، بسیاری ازآنها ممکن است این دارو را دریافت کنند.

بنابراین لازم‌است نه‌تنها متخصصان‌اعصاب وجراحی اعصاب‌بلکه عموم همکاران‌این دارو را بشناسند ، بویژه برخی از واکنشهای نادر ولی خطرناك آنراکه درنوشته‌ها کمتر ویا به اختصار مورد بحث‌قرار گرفته‌است درنظرداشته‌باشند. عدم‌شناخت این‌عوارض، ممکن است بیماران راکه غالباً دچار مسائل پزشکی گوناگون نیز هستند درمعرض خطرات بیشتری قرار دهد وتنها باقطع‌دارو و درمان مناسب عوارض مربوطه است که احتمال بهبود سریع وقاطع بیمار میسر خواهد بود .

اخیراً نگارنده درمان بیماری را بعهده گرفت که دچار واکنش‌های نوع حساسیت داروئی گاروئین که حاوی فنیتوئین سدیم و فنوباربیتال است شده بود . این مسئله محرك نگارنده درنوشتن این مقاله ، جستجودرمورد مقالات جدیدی که درزمینه‌واکنشهای حساسیتی دارو نوشته شده است وجلب دقت و توجه همکاران به عوارض داروئی دیلانتین شد .

معرفی بیمار : م . ۰۱۰ ـ دختر ۱۸ ساله‌ایست که با سابقه‌دوهفته تب بالای ۴۰ ـ ۴۱/۵ درجه ، تهوع ، استفراغ وسردرد در بیمارستان بستری میشود . بیمار سابقه ناراحتی گوارشی از نوع «روده تحریك پذیر» داشته است که با درمان داروئی و رژیم غذائی بهبود می‌یابد . یك‌ماه قبل ظاهراً بعلت حملات‌صرع که پس ازیك ضربه روحی عارض وی شده بود تحت درمان با گاروئین قرارگرفت . بررسی دقیق در آن موقع طبیعی بود . آزمایشهای مختلف واسکن کامپیوتری مغز نکته‌ای نشان نداد . یك هفته پس ازشروع تب ، بیمار تحت درمان با آموکسی سیلین قرارگرفت که برای چند روز ادامه یافت ولی تب برطرف نشد و دارو قطع گردید. درمعاینه ، بیمار دخترجوان تب‌آلودی بود که حال عمومی چندان خوبی نداشت . مخاط کمی رنگ پریده بود. غدد لنفاوی بزرگ‌نبود . قفسه‌سینه و شکم درمعاینه‌نکته‌ای خاص‌نشان نداد. روی پوست‌ناحیه‌آرنج وزانو بثورات ماکولو پاپولر بچشم می‌خورد. درمان باگاروئین ادامه پیداکرد. سه‌روز بعد ضایعات پوستی بطورمنتشر سراسر پوست بدن را فراگرفت وغدد لنفاوی گردن ، زیربغل وکشاله‌ران شروع به بزرگ شدن

* بیمارستان دکتر علی شریعتی ـ دانشکده پزشکی دانشگاه تهران .

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]

کرد. درطول دوروز غدد لنفاوی بسیار بزرگ و دردناك، صورت پف‌آلود، و ورم درپاها دیده شد. تب بالا ادامه داشت. بثورات در داخل دهان نیز مشاهده گردید. بیمار شدیداً کم اشتها شد و از دردشکم شکایت داشت. غدد لنفاوی بزرگتر و دردناك‌تر و ورم صورت، گردن و اندام بیشتر شد. نمونه‌برداری از پوست با واکنش آلرژیك مطابق بود. نمونه برداری از غده لنفاوی گردن تغییرات مشابه لنفادنیت ناشی از داروهای ضد صرع را نشان داد. غده لنفاوی بطور ناکامل ساختمان معمولی خود را از دست داده بود و تکثیر ایمیونوبلاست‌ها و ارتشاح ائوزینوفیلی مشاهده می‌شد. شش‌روز پس ازبستری‌شدن گاروئین قطع شد و با قطع آن بهبود خفیفی درحال بیمار مشاهده گردید ولی باتجویز فنوباربیتال مجدداً علائم تشدید تورم و درد غدد لنفاوی دیده شد. باقطع فنوباربیتال و تجویز پردنیزولون ۴۰ میلی‌گرم در روز علائم بیماری شروع‌به بهبود کرد. تب قطع شد. حال‌عمومی بیمار بهتر شد. غدد لنفاوی درمدت چند روز کوچك شد ودیگر قابل لمس نبود. بثورات جلدی نیز بتدریج ناپدید شد. سه هفته بعد پردنیزلون قطع شد و بیمار بهبود کامل خود را بازیافت و دوماه بعد کاملا سالم بود.

داده‌های آزمایشگاهی : هموگلوبین ۱۲/۵ گرم ، هماتوکریت ۳۷ درصد ، تعداد گلبولهای‌سفید ۷۰۰۰ با ۹ درصد ائوزینوفیل، ۷۵ درصد نوتروفیل ، ۱۲ درصد لنفوسیت و ۴ درصد مونوسیت. سرعت رسوب گلبولی ۶۰ـ۴۷ میلی‌متر درساعت. SGPT ۶۷ واحد درمیلی‌لیتر، ادراریك بارطبیعی بود و سه‌روزبعد مقداری آلبومین داشت. آزمون‌های‌زیرطبیعی یامنفی بود: کشت‌خون، بیلی‌روبین ، VDRL, SGOT ، سلول LE ، عامل(فاکتور) ضد هسته ، رایت وویدال، Mono test ، آزمایش‌مدفوع ، پرتونگاری قفسه‌سینه ، میزان تام پروتئین سرم ۵/۷ گرم درصد باآلبومین ۳/۹ گرم وگلوبولین ۱/۸ گرم درصد بود. رنگ‌آمیزی غده لنفاوی از نظر باسیل سل و قارچ منفی بود.

بحث:

فنیتوئین سدیم (دیلانتین) داروی مفیدی است که برای سالیان دراز بطور مؤثر در درمان و پیشگیری صرع بزرگ بکار رفته است. معهذا مانندهرداروی دیگردارای‌عوارضی‌میباشد که‌بندرت ممکن است جان بیمار را درمعرض خطر مرگ قراردهد. توجه باین عوارض نباید سبب شودکه ازمصرف این دارو درمواردیکه لازم است خودداری شود ولی‌شناخت این عوارض این‌امکان را میدهدکه در بیمارانیکه علائم واکنش داروئی پیدا میشود بسرعت و بطور عاجل اقدام به‌قطع دارو کرد تا از بروز حوادث خطرناك‌تر جلوگیری شود. در بیماریکه معرفی شده‌است عدم توجه بوجود این واکنش ویژه ، سبب ادامه آثار و علائم بالینی آن وتأخیر درقطع‌دارو شد و ممکن بود به‌قیمت‌جان‌بیمار تمام شود. عوارض داروئی فنیتوئین سدیم متعدد و از بعضی‌جهات بسیار جالب توجه است و مخصوصاً درسالهای اخیر سندرم‌های ویژه‌ای دراین رابطه شرح داده شده است. و مکانیسم بروز این عوارض تاحدی روشن شده است که در زیر بطور اختصار به‌بعضی ازآنها اشاره میشود.

یکی‌ازسخت‌ترین‌وبالقوه کشنده‌ترین‌عوارض‌دارو، واکنش‌ایدیوسنکرازی است که شامل تب ، بثورات پوستی ، ضایعات کبدی ، لنفادنوپاتی (لنفوم‌کاذب) نارسائی کلیوی ، میوزیت ، پلئوسیتوز مایع‌نخاع وآنسفالوپاتی وعوارض‌هماتولوژیك نظیرلوکوسیتوز، ائوزینوفیلی، کمخونی همولیتیك وگاهی‌بندرت پان‌سیتوپنی‌میباشد (۳ـ۱). این سندرم بطور ویژه معمولا چندهفته(۲ تا۶ هفته) پس ازشروع درمان پدیدار میشود و ممکن است بصورت مخلوطی‌از تظاهرات گفته شده‌باشد وبا بیماریهائی‌چون مونونوکلئوزعفونی، سرخك ، بیماریهای کولاژن وبالنفوم اشتباه شود. بیمارانیکه بطور واضح عوارض کبدی نشان دهند مرگ ومیر قابل توجهی دارند. دادن مجدد داروبچند بیمار با واکنش‌های بسیارشدیدی همراه بوده است. منظره بالینی و بافت شناسی این نوع عارضه کبدی ازنوع هپاتوسلولر ومشابه هپاتیت ویروسی است. تاکنون حدود شصت مورد از این نوع واکنش کبدی گزارش شده است (۵ـ۴).سندرم‌بالینی گفته‌شده(تب، بثورات‌پوستی، لنفوآدنوپاتی و ائوزینوفیلی) ممکن است مقدمه پیدایش علائم کبدی باشد. نمونه‌برداری از کبد معمولا ضایعات هپاتوسلولر را نشان میدهد ولی واکنش‌های گرانولومی‌وهپاتوسلولر ـ کولستاتیك مختلط هم گزارش‌شده است. بندرت ممکن‌است علائم بالینی‌کولستازخالص که با انسداد مجاری‌صفراوی خارج کبدی قابل اشتباه است‌ظاهر شود. دراین موارد بیوپسی کبد علائم کولستاز وضایعات‌اپی‌تلیال مجاری صفراوی را نشان میدهد. ممکن است ضایعات کبدی با ضایعات پوستی‌نکرولیز اپی‌درمال سمی همراه باشد. تاکنون سه مورد از ضایعات کولستاتیك خالص بافنیتوئین گزارش شده است (۴). گاهی اختلال‌های انعقادی وعلائم آنسفالوپاتی کبدی در بیماران پدیدار می‌شود.

ضایعات ریوی واکنشی تاکنون درسه‌مورد گزارش شده‌است(۶). ۳ تا ۶ هفته پس‌از درمان بافنیتوئین، تب ، بثورات پوستی، تنگی نفس ، سرفه و هیپوکسمی شدید عارض شده است. پرتونگاری قفسه سینه ، ضایعات‌دوطرفه انترستیسیل و آلوئولر همراه‌یابدون آدنوپاتی میان‌سینه‌ای و یا نافریه را نشان میدهد و درمان با کورتیکوستروئیدها با بهبود فاحشی همراه بوده است. نمونه‌

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]

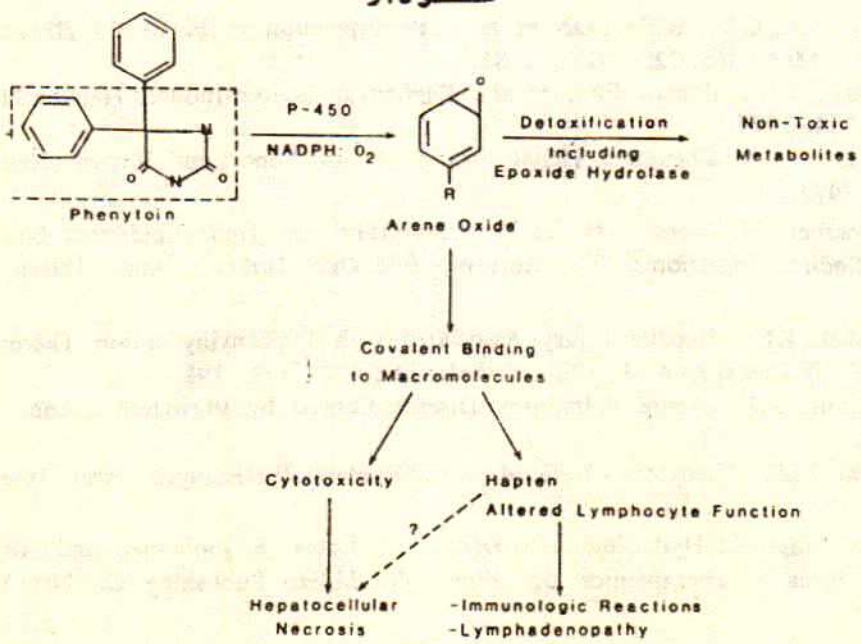
برداری‌از ریه‌دریك‌مورد منظره‌یك‌پنومونیت‌انترستیسیل‌باواکنش التهابی منتشر که فضاهای الوئولی و نسج بینابینی را فراگرفته بود وشامل نوتروفیل، لنفوسیت، پلاسماسل ، ماکروفاژ وبندرت ائوزینوفیل بود را نشان میداد . جدار آلوئول‌ها ضخیم وفیبروز نسج بینابینی خفیفی پیدا شده بود . واکنش التهابی ، فضاهائی دورعروق وجدار را نیز دربر گرفته بود .

دربیمارانیکه‌بمدت طولانی‌فنیتوئین مصرف‌می کنند امکان‌تغییرات ارتشاحی مزمن ریوی ویااختلال درتبادل گازهای ریه‌نیز مطرح شده است.

بثورات پوستی سرخك و سرخجه مانند در ۲ـ۵ ٪ از بیماران ممکن‌است دیده‌شود. بندرت عوارض‌شدیدی نظیرسندرم‌استیونس جانسون و یـا نکـرولیزاپیدرمال سمی (Toxic Epidermal Necrolysis) پدیدار می‌شود (۷). بیماری اخیر بسیارخطرناك است و مرگ‌ومیری‌درحدود ۲۵٪ دارد . این نوع واکنش‌ممکن است درقبال مصرف‌داروهای دیگری هم ظاهرشود . قبل ازظهور نشانه‌های ویژه بیماری ، علائم مقدماتی نظیر بیحالـی، دردهای مفاصل و عضلات ، سردرد وتب معمولا دیده میشوند . نشانه‌های پوستی مقدماتی شامل اریتم ، احساس سوزش و یا دردناکی‌غالباً همراه با التهاب ملتحمه و یا مخاط دهان میباشند . یك تاسه‌روز بعد بسرعت Bulla تشکیل میشوند و ورقه‌هائی از پوست از بدن جدا میشوند و ناحیه درم را که ممکن است شامل وسعت زیادی هم باشد ، عریـان در معرض عفونتهـای ثانویـه قرار میدهند . ازاین سطوح آزاد مقادیر فراوانی آب و املاح ازدست‌میرود . ضایعات بافت‌شناسی این بیماری واریتم مولتی فورم مشابه‌اند و شامل‌نکروز ائوزینوفیلی کراتینوسیت‌ها، و دژنرسانس‌هیدروپیك سلولهای بازال میباشند. ارتشاح تك سلولی مختصری ممکن‌است اطراف عروق دیده‌شود. درمان این بیماری علاوه برقطع دارو، مراقبت شدید و دقیق و پرستاری از مناطـق پوستی ضایع شده و جایگزینی مناسب‌آب واملاح میباشد . غالباً درمان باکورتیکو-ستروئیدهاتجویزمیشود ولی‌نظریات درباره‌نتایج آن‌متفاوت‌است.

علت پیدایش این عوارض روشن نیست . حداقل درمورد عوارض کبدی ثابت شده است که فنیتوئین مستقیماً مسئول پیدایش آنهـا نیست . ولی احتمالا یکی ازمتابولیت‌های آن ممکن است دراین مورد دخیل باشد . متابولیسم فنیتوئین بـا همکاری آنزیم های مخصوصی بنـام مونواکسیژنـازهای Cytochrome p- 450 و تبدیل آن به‌ترکیبات‌متعدد اکسیده شده آغازمیشود. یك گروه ازموادی که ازمتابـولیسم مقدماتی فنیتوئین پدیدار میشوندآرن اکسیدها (Arene Oxides) میباشندکه‌موادی‌فعال‌والکتروفیلیك هستند . اگر آرن اکسیدها به متابولیت‌های نهائی تبدیل نشوند بطورکووالان‌بماکرومولکول‌های‌سلولهامی‌پیوندند وباعث مرگ آنها ، پیدایش جهش سلولی (Mutation) ، تومورهاوناهنجاری های مادرزادی میشود . این مواد باعمل کردن بصورت هاپتن ، پدیده‌هائی ایمنی‌ثانوی ایجاد میکنند درجانوران‌این متابولیت-های فنیتوئین، درپیدایش‌واکنشهای سمی دارو بخصوص‌هپاتیت‌پلازی لثه‌ها و پیدایش ناهنجاریهای مادرزادی مـوثر شناخته شده‌اند . برای تجزیه این متابولیت‌ها ، درسلولها آنزیمی بنام اپوکسید هیدرولاز (Epoxide Hydrolases) وجود داردکه درسم زدائی آرن اکسیدها شرکت می کنند . لنفوسیت‌های خون بیمارانیکه دچار عوارض کبدی درقبال فنیتوئین شده بودند بطور In Vitro نسبت به‌خـود دارو واکنشی نشان نمی‌دهندولی اگر در برابر متابولیت‌های فنیتوئین قرارگیرند علائم مسمویت ظاهرمی‌سازند.

نمـــودار



[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]

لنفوسیت خون بعضی ازخویشاوندان این بیماران نیز درقبال آرن اکسیدهای فنیتوئین حساسیت نشان داده‌اند. این پدیده ثابت می کند که دربعضی افراد یك نقص موروثی احتمالا از نـوع اوتوزومال مغلوب درقبال آرن اکسیدها وجوددارد .

مبنای بیولوژیکی حساسیت به فنیتوئین ممکن است نقص آنزیم‌های اپوکسید هیدرولاز و یادیگر مکانسیم‌های سم‌زدائـی و متابولیکی دارو باشد . یك منظره فرضی برای برقراری رابطه بین متابولیسم فنیتوئین وعوارض بالینی مشاهده شده درنمودار بنظر میرسد(۱). پیوند کووالان متابولیت‌های آرن اکسیدی به ماکروملکولهای سلولی ممکن است مستقیماً سبب مرگ سلول شود . ازطرفی اگر این متابولیت‌ها بصورت هاپتن عمـل کند ممکن است ساختمان ماکروملکولی را تغییردهد ویا برعملکرد لنفوسیت‌ها اثر گذاشته پدیده‌های ایمنی ثانوی را ایجادکند . این واکنشهای ایمنی ممکن است نقشی درپیدایش ائوزینوفیلی ، کمخونی همولیتیك ، پـری آرتریت ، لوپوس داروئی ، لنفوآدنوپاتی وکاهش IgA که در بعضی ازبیماران که تحت درمان بافنیتوئین بوده‌اند، داشته باشند. احتمالا نوع واکنش هر بیمار ممکن است به عوامل ارثی متعددی بستگی داشته باشد(۱).

ازعوارض دیگر فنیتوئین اختلال درمتابولیسم اسیدفولیك میباشد که ممکن است بندرت بصورت کمخونی مگالوبلاستیك ظاهـر شود (۸). درمادرانیکه فنیتوئین مصرف میکنند کاهش پروترمبین و خونریزی در نوزادنشان دیـده شده که با ویتامین K قابل درمان است(۸).

مهارترشح هورمون آنتی‌دیورتیك (ADH) ، هیپر گلیسمـی و گلوکوزوری ناشی از مهارترشحی انسولین ، رویش موی اضافی درزنان جوان واوستئومالاسی بندرت شرح داده شده است (۸).

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

عوارض گوارشی مانند تهوع ، استفراغ ، درد اپی‌گاستر و بی‌اشتهائی ممکن است پدیدار شوند . هیپرپلازی لثه‌هـا در ۲۰٪ بیمارانیکه بمدت طولانی این‌دارو را مصرف‌می کنند دیده میشود. این‌عارضه درکودکان وجوانان بیشتر به‌چشم میخورد ودرافرادی که فاقد دنـدان میباشند دیده نمیشود . سبب پیدایش هیپرپلازی لثه‌ها ، اختلال درمتابولیسم بافت کولاژن است. ظهور این‌عارضه مجوزی برای قطع درمان نیست ولی باید بوضع بهداشتی دهان و دندان بیمار توجه کرد(۸).

مصرف طولانی فنیتوئین ممکن است عوارض عصبی وروانی مختلفی ایجادکند : نیستاگموس ، عدم تعادل، دوبینی ، سرگیجه ودیگر تظاهرات مخچه‌ای- دهلیزی، تاری دید، گشادی مردمك، افزایش رفلکس‌ها ، تغییرات رفتاری شامل پرجنب وجوشی ، بیحالی ، اغتشاش فکری ، خواب‌آلودگی و هذیان از آن جمله‌اند. گاهی حملات صرع افزایش میابد. نروپاتی محیطی که گاهی با ناپدید شدن رفلکس‌ها همراه است در ۷ تا ۳۰٪ بیماران و افرادمسنی 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 مقدارزیاد دارو از راه دهان ، باعث پیدایش علائم حاد مخچه‌ای ـ دهلیزی میشود (۸) . عوارض یاد شده احتمالا دارای مکانیسمی جدا از مکانیسم یاد شده درمورد واکنشهای حساسیتی میباشد .

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 (Minneap.) 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, 198l.

5- Mullick, FG., Ishak, KG.: Hepatic Injury Associated with Diphenylhydantoin Theropy : a Clinicopathologic Study of 20 Cases. Ann. J. Clin. Pathol. 74 : 422 - 452, 1980.

6- Michael, JR., Rudln, ML : Acure 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 Gilmon. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 5o edition. Mc Millan Publishing Co. New York, P. 207 and P. 209, 1975.

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]