

نکاتی درباره استعمال نوالتین در نوزادان

مجله نظام پزشکی

سال هفتم، شماره ۲، صفحه ۸۵، ۱۳۵۸

دکتر مهدی باجفلی - دکتر تاج سعادت آجوانی - دکتر منوچهر غروی

آزمایش‌های فیزیکی :

تمام بیماران بجز ورم گوده‌گذاری که بیشتر در انداههای تختانی و پشت‌دست‌ها و پیاهای نمایان بوده است، ظاهرآ 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 عدد 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 مختصراً قابل لمس بوده است. رشد و نمو شیرخواران نسبت بسن آنها در حدود طبیعی بوده و هیچ‌کیک از آنها علائم بالینی کمبود تیامین مانند بی‌اشتهاقی، افزایش ضربان‌های قلب یا نارسائی قلب نداشته‌اند. تمام مادران از سلامت کامل برخوردار بوده و علائمی از کمبود ویتامین B1 (بری بری) نداشته‌اند. آزمایش ادرار در ۱۱ تن از بیماران انجام شد که در ۸ مورد آنها آلبومین مختصراً 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 گلوکنزا-۶-فسفات دهیدروژناز (G6 PD) داشته است که از مطالعه حذف شد و شامل بررسی دیگری بنام کمخونی همو‌لیتیک در اثر مصرف ترکیبات دی‌پرون در نوزادان با کمبود آنزیمی گردید. اندازه گیری

امروزه با استعمال روزنافرون داروها، بیماریهای ناشی از درمان اهمیت بیشتری پیدا کرده‌اند. از جمله داروهایی که در کشور ما بالنسبه مصرف زیادی دارد دی‌پرون (نوالتین) است که بصورت ساده و یا بصورت ترکیب با داروهای دیگر مثل بارالتین 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 گرفته که وجه مشترک آنها مصرف ترکیبات دی‌پرون ۱ تا ۲ روز قبل از پیدایش ورم بوده است و تابع این مطالعه اساساً این مقاله را تشکیل میدهد.

مطالعات بالینی :

سن بیماران بین ۹ تا ۲۰ روز و بطور متوسط ۳۱ روز بوده است. بیش از نیمی از بیماران کمتر از ۲۸ روز عمر داشته‌اند. ۲ تن از بیماران مؤنث بودند. بدین ترتیب نسبت‌مذکور به مؤنث $\frac{2}{9}$ بوده است. تمام نوزادان در پایان دوره حاملگی بدنی‌آمده‌اند، بجزیک مورد که در ۸ ماهگی متولد شده و وزن او موقع تولد ۲/۲ کیلو گرم بوده است. ۱۰ تن از بیماران باشیر مادر و ۴ تن باشیر خشک و پاستوریزه تقدیمه می‌شده‌اند. هیچ‌کیک از آنها از محلولهای تقلیل شده شیر خشک و شیر گاو استفاده نکرده‌اند.

* دانشکده پزشکی، دانشگاه اصفهان.

در دسته اول از دیدار فشار وریدی موضعی مانند گشادی و دیدها (واریس) واژدیاد فشار لنفاوی مانند انسدادهای مجرای لنفاوی، سندروم تورنر و بیماری میلروی و اختلال موئینهای مانند کمبود ویتامین E وورم آنژیونوروتیک و بالاخره از همه مهمتر بیماریهای که سبب کاهش آلبومین خون میگردند مانند سندروم نفروتیک، سندرهای سوء جذب، بیمـاریهای روده‌ای همراه با دفع پر و تئین و تشنج کبدی (سیروز) قرار دارند که با توجه به مشخصات بالینی نوزادان مورد مطالعه، کمتر مطرح میگردند.

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

صرف شیرهای خشک غلیظ و یا محلولهای تغییض شده گاه سبب بروز ورم میگردد. ولی چون اکثر این شیرخواران با شیر مادر تغذیه شده بودند و در ۴ مورد هم که تغذیه باشیر خشک یا پاستوریزه بوده غلظت آن مشابه باشیر 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 نوالتین قبل از بروز ورم بوده و آن هم پس از قطع دارو از بین رفته است میتوان تبیجه گرفت که این دارو در پیدایش ورم بی اثر نبوده است که باحتمال زیاد از طریق تأثیر بر کلیه‌ها بوده بخصوص که حجم ادرار اغلب بیماران کاهش یافته بود و در مورد دیگر مدت توقف ادرار بحدا کثر رسیده بود اوره خون ۷۷ میلیگرم و کراتینین ۱ میلیگرم درصد بوده است وصولاً توقف دیورزیکی از اثرات جانبی مشتقات پر از لولون است (۳) که دیپیرون یکی از آها است. از نقطه نظر فیزیوپاتولوژی توجیه پیدایش ورم مستلزم مطالعات و بررسیهای دقیقی است زیرا عوامل کلیوی که در تنظیم و تعديل نمک دخالت دارند متعدداند. درجه تصفیه گلومرولی، مینرالوکورتیکوئیدها عوامل دیگر از قبیل وضع لوله‌ای کلیوی، هورمونهای مؤثر در دیورزیدم و نحوه توزیع و جریان خون در کلیه‌ها و بالاخره آنزیوتانسین، آدرنرژیک‌ها، پروستاگلاندین و استروژنهای ریک بنحوی مؤثراند (۲). بنابراین درباره چگونگی تولید ورم ناشی از دارو نه تنها اطلاعات آزمایشگاهی بیشتری لازم است بلکه مطالعه فارماکولوژی 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 (الیکوری) و توقف ادرار (آنوری) ۴۸-۲۴ ساعته مورد توجه ۹ مادر قرار گرفت. طولانی ترین مدت توقف ادرار که در یک مورد دیده شد، بیش از ۴ روز بود. در این بیمار اوره خون ۷۷ میلی گرم و کراتینین ۲/۱ میلی گرم درصد و آزمایش میکروسکوپی ادرار حاوی ۷-۱۰ گلبول قرمز و ۱۰-۱۲ گلبول سفید در هر میدان میکروسکوپی و پر و تئین ادرار ۲۴ ساعته بیمار ۱/۸ گرم بود.

سابقه تجویز دیپیرون: تمام بیماران ترکیبات دیپیرون را از راه خوراکی مصرف کرده بودند و دریک مورد علاوه بر آن تزریق عضلانی نیز انجام گرفته بود. میزان مصرف دارو بجز دریک 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 دیپیرون بوده و دریک مورد که دارو روزانه داده میشد در روز ششم تجویز دارو، ورم ظاهر شده بود. علت مصرف دیپیرون 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 بی‌دستور پزشک انجام گرفته و در یکی از بیماران دارو بوسیله پدر کودک که داروساز بوده تجویز شده است. زیرا علیرغم تجویز قنوباریتال و مشتقات آتروپین بعلت فریادهای طقل، پدر قادر به خواهید نبوده است.

سایر داروهایی که همراه بادی پیرون مصرف شده است: دریک مورد دیپیرون با پر و متابین (فرگان) و در ۶ بیمار همراه با بتا-پریدینو - اتوکسی - او-کارب - متوكسی - بنزوکسون هیدروکلراید و دیفنیل پریدینو - اتیل استامید برومیتیلات بصورت بارالرین 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 دربافت 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 دیدار مابین سلوالی) 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 میگردند (۲).

نونتها برای پزشکی که روزانه مشغول طبابت است، مشکل میباشد بلکه برای یک متخصص فارماکولوژی هم مستلزم مراجعت به کتاب است. درحالیکه بجای نوشتن این فرمول بزرگ و گمراهن کننده امکان داشت نوشته شود که نوالثین همان دی پیرون است که مشتق مタン سولفونات آمینوپیرین میباشد.

متهی چون آمینوپیرین را تقریباً همه پزشکان میشناسند و میدانند که ممکن است آگر انولوسیتوز بددهد علت مخفی نگاهداشت این نام از روی بسته‌های محتوی نوالثین تاحدی معلوم میگردد. از طرف دیگر با مطالعه بروشورهای فراورده‌های نوالثین اگرچه در بعضی از جعبه‌های حاوی قطوه نوالثین خیلی زیز به تعدادی از عوارض نوالثین اشاره شده ولی در بسیاری از بروشورهای دیگر ذکری از این عوارض نشده است. بطوریکه در بروشور همراه شربت نوالثین که اخیراً وارد بازار شده درباره تحمل دارو چنین نوشته شده است «نوالثین بخوبی تحمل میشود و در موارد سیار نادر ممکن است باعث ناراحتی‌های آللرژیک گردد که لزوم قطع دارو را ایجاب میکند. فرآورده‌های ضددرد را نبایستی بی مشورت پزشک برای مدت طولانی مصرف کرد». در اینجا هر گز پزشک تجویز کننده را از بروز آگرانولوسیتوز آگاه نساخته اگرچه مکانیسم پیدایش آن یک مسئله ایمونولوژی باشد^(۶) و از طرف دیگر مصرف کننده را فقط در موارد مصرف طولانی دارو به مشورت پزشک توصیه میکند درحالیکه تعریف کلمه طولانی در موارد مختلف متفاوت است. موضوع دیگری که در بروشورها از مزایای نوالثین ذکر شده، موجود بودن شکل تزدیقی این دارو است. درحالیکه در بررسی این موارد در نوزادیکه دارو بصورت تزدیقی بکار برده شده بود عوارض آن شدیدتر بود و همین موضوع نونتها محسنات بیشتر شکل تزدیقی را در دوران نوزادی نشان نمیدهد، بلکه بر عکس دلیل بر خطر ناکر بودن آن نیز میباشد.

باید اشاره کرد که نوالثین تنها دی پیرون مصرفی در این نیست بلکه نونتها دی پیرون و متأسفانه هنوز خود آنی پیرین هم در فراورده های دیگر از قبیل آسفالثین - آف آ - آوفورتان - بارالث - بارالثین - بوسکوبان کمبوزیتم - کالمارین - کوزاویل - اپتالیدون - سدال مرک - آلثینال - گاردان - تومانول وجود دارد.

خلاصه و نتیجه:

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

- بعلت خطرات دی پیرون و آمینوپیرین مسئله منع فروش آنها

نکته ایکه در این بیماران جلب توجه میکند این است که سن اکثر آنها کمتر از ۲۸ روز و متوسط آنها ۳۱ روز بوده است و از آنجاییکه جریان پلاسمای کلیوی و میزان تصفیه گلومرولی در این سنین ۴۰-۳۰٪ کودکان و بالغین است^(۴) و اسولا نوزادان واکنش‌های داروئی ویژه‌ای دارند^(۵)، میتوان نتیجه گرفت که اثرات جانبی و سوء کلیوی نوالثین 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 ورم دارد. همانطوریکه اشاره شد از نقطه نظر علمی شاید جالب باشد که درباره فیزیوپاتولوژی ورم ناشی از نوالثین در نوزادان مطالعات بیشتری انجام گیرد. ولی از آنجاییکه لااقل در طبع کودکان و بخصوص 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 یاتروژنیک (ناشی از کارپزشک) بکلی جلوگیری شود تا مواردی از ورم ناشی از نوالثین بوجود نیاید که مورد مطالعه قرار گیرد.

عوارض آمینوپیرین و مشتق آن دی پیرون از قبیل آگرانولوسیتوز^(۶)، کم خوبی همولیتیک^(۷)، حساسیت آللرژی^(۸) و پیدایش کاهش حرارت شدید بدن و متعاقب استعمال آن با کلرپر و مازین و بالاخره امکان بروز خونریزی شدید بهنگام تجویز آن در دوران قاعدگی^(۹) همه بخوبی شناخته شده اند 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 نوالثین را برای این نوزادان تجویز کرده بودند، نمیدانستند که نوالثین همان دی پیرون است که در حقیقت مタン سولفونات آمینوپیرین میباشد. درحالیکه اکثر از عوارض آمینوپیرین مطلع بودند. این عدم آگاهی بهمایه نوالثین مسلمان عامل مهمی در تجویز و مصرف عظیم نوالثین در کشور راست (بر طبق نشریه آی ام - اس درسال گذشته تهی ۸۰ میلیون عدد قرص حاوی دی پیرون در ایران مصرف شده است) و بیشتر که 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 فارماکولوژی 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 داروئی نوالثین بعمل آمد روی کلیه آنها اسم شیمیائی نوالثین که عبارت از فنیل دی متیل پیرازون متیل آمینومتان سولفونات سدیک است نوشته شده که خواندن آن

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

۳- فروش فراوردهای حاوی دیپرون بی تجویز پزشک منوع 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 وارائه طریق در این موضوع مهم است و بدینجهت پیشنهاد میگردد که اساتید و متخصصان فن و صاحبنظران و مسئولین مربوطه در این باره راهنماییها و نظریات خود را باطل عجامعه پزشکی ایران بر سانند.

۲- توصیه میشود که روی شیشه ها و جعبه های محتوی نوالثین و داروهای مشابه آن اسم دی پرون و یا بهتر متن 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.