الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

السنة الرابعة

علم السموم التطبيقي والشرعي

أ.د. أمية حدة

نظري م3

100

الصفصافات و الأسبرين

الأسبيرين مسكن ألم خافض للحرارة ، وهو المسؤول الأساسي عن التسممات الصفصافية (هناك حمض الصفصاف الذي يستخدم لعلاج الثآليل خارجيا ولكن التسمم به نادر جدا) .

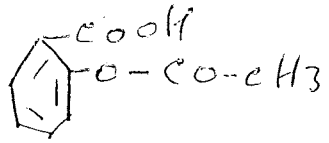
- الجرعة السامة عند البالغ 10 غ ، والجرعة المميتة 20 – 30غ = D.L
- الجرعة السامة عند الأطفال بحدود 150 ملغ / كغ من وزن الجسم .
- يؤدي إلى حدوث تحمض خلوي acidosis خطير و يؤدي في نفس الوقت إلى حدوث زيادة في استهلاك الأكسجين بنتيجة تأثيره على الأكسدة الفوسفورية .
- يكون تأثيره السمي متركزا على الجهاز العصبي والكبد والكلية .
- ونادرا ما يصيب العناصرالدموية حيث يؤدي إلى حدوث نقص في الصفيحات الدموية .
- يكون التسمم غالبا" عن طريق الفم ونادرا عن الطريق الشرجي وقد يسبب:

1- اضطرابات هضمية : أهمها : . حرقة وآلام معدية ، إقياء ، غثيان ، وأحيانا إسهال .

2-اضطرابات عصبية : تتضمن : . صداع . دوار ،تأثيرات على السمع ،رجفان ، واختلاجات .

3-تأثيره على الجملة الإعاشية :

- اضطرابات تنفسية نتيجة تحمض خلوي ينتج عنه يؤدي تقلون غازي خارج خلوي تعويضي (التأثير في سرعة التنفس).



- تعرق و ارتفاع حرارة + تجفاف .
- اضطرابات وعائية قلبية نادرة ، انخفاض ضغط .

التسممات الشديدة :

1-الأكثر تأثيرا" اضطرابات عصبية شديدة : اختلاجات ـ سبات .

2- اضطرابات تنفسية : بعد ازدياد سرعة التنفس يصبح التنفس سطحيا" - يحدث نقص في سرعة التنفس ـ تحمض استقلابي وغازي (حيث يحدث تأثير على التوازن الحمضي القلوي) .

3- ارتفاع حرارة المريض يعد مؤشرا" سيئا" في التسمم بالأسبيرين .

4. اضطرابات قلبية وعائية .

5. نزوف هضمية وذلك نتيجة نقص البروترومبين . hypo-prothrombinemie

6. وأحيانا" نزوف هضمية نتيجة نقص الصفيحات وإصابة الغشاء المخاطي الهضمي .

TOXICOKINETICS

Salicylates are rapidly and completely absorbed, but distributed unevenly throughout body tissues after oral use**.

Aspirin is partially hydrolyzed to salicylic acid during absorption and distributed unevenly to all body fluids and tissues.

Vd= 0.15–0.20 l/kg, which is equivalent to the extracellular space.

Metabolism follows first-order kinetics (dose dependent) to form oxidized and conjugated metabolites .

Renal clearance accounts for most of the compound's elimination and is enhanced from 2% to more than 80% as pH, and ionization, increase.

MECHANISM OF TOXICITY

The primary result of high serum concentrations of salicylic acid is interference with: acid-base balance.

The stability of serum pH depends of the maintenance of a delicate ratio of bicarbonate ion to carbonic acid (HCO_3^-/H_2CO_3:20/1)*.

As salicylic acid levels rise and pH decreases ,the medullary respiratory center is stimulated ,resulting in an increase in ventilator rate (hyperventilation) .

With a rise in respirations per minute, the victim expels more CO_2, and the equilibrium equation for the bicarbonate buffering system shifts to the

left (HCO_3^-) causing a temporary but significant response from the renal compensatory mechanisms.

In turn, the kidneys compensate for the higher HCO_3^- concentration by retaining H^+ and eliminating HCO_3^-, causing a decrease in serum pH and acompensatory metabolic acidosis.

The toxicity associated with oxidative uncoupling of the electron transport chain(Figure 16.3) is similar to that seen with cyanide and 2,3-dinitrophenol poisoning

Salicylates reduce the effective shuttling of NADH+into the electron transport chain,preventing a number of adenosine triphosphate-dependent (ATP) reactions .

As fewer ATPs are produced, glycolysis is enhanced but is less efficient, triggering an increase in lipid metabolism, and releasing excessive free fatty acids and ketones.

In addition, oxygen consumption and glucose utilization are increased from the uncoupling effect, resulting in excess body heat production.

لمعالجة :

معالجة عرضية (تنفسية قلبية)

- غسيل معدة للتخلص من المادة السامة .

- التحري عن حمض الصفصاف في البول والدم :

يستقلب الأسبيرين معطيا" حمض الصفصاف ، وشدة الحالة تتعلق بعيار الصفصافات في الدم فإذا كانت :

- أقل من 500 ملغ / ل ← لا توجد أعراض سريرية عادة .
- 500- 800 ملغ / ل ← تسمم خفيف .
- 800 ملغ – 1 غ /ل ← اضطرابات عصبية .
- 1غ- 1.6غ ← تسمم شديد .
- فوق 1.6 غ ← الحالة مميتة .

- يجب أن تتم معايرة الصفصافات في الدم ثلاث مرات بفاصل ساعة بين التحاليل , لتحديد شدة الحالة .

_ يصل عيار الصفصاف في الدم حده الأقصى بعد 2-4 ساعات من الامتصاص .

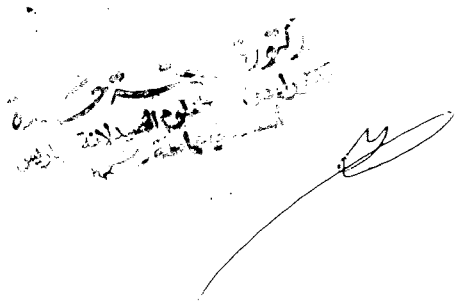
- يطرح 50 % منها خلال 24 ساعة ، أما إذا كان البول قلوي فتنخفض نسبة الصفصافات في الدم ويزداد الإطراح.

- يحظر إعطاء المهدئات والمسكنات المركزية لأنها تسبب تثبيط تنفسي.
- إعطاء فيتامين K أو نقل دم عند نقص عدد الصفيحات الدموية .
- تخفيض الحرارة بالكمادات الباردة- يعطى مصل من البيكربونات للمساعدة على طرح الصفصافات .
- في التسممات الحادة الشديدة يجرى غسيل للكلية- أو تحال كلوي . عند الاطفال نقل دم او تحال مرتين .

البنزوديازيبينات Benzodiazepines

أهمها الفاليوم Valium

- من أكثر الأدوية المستعملة كمزيلة للقلق .
- حلت بشكل كبير مكان الباربيتورات و الميبروبامات حيث أنها أكثر فعالية وأمانا.
- الجرعة المميتة أكبر بأكثر من 1000 مرة من الجرعة العلاجية .
- تستخدم للغايات التالية:
- 1. تخفيف القلق .
- 2 . لتأثيراتها المركنة والمنومة hypnotics &Sedatives
- 3. كمضادات اختلاج .
- 4. كمرخية للعضلات .



الاعتياد النفسي والفيزيائي :

يحدث إذا استخدمت بجرعات عالية ولمدة طويلة ؛ حيث أن الانقطاع عنها يؤدي إلى القلق والتوتر والأرق ، لكنها اقل خطراً من الأدوية الأخرى المنومة والمزيلة للقلق .

نادرا ما يكون الدواء مميتاً بالجرعة القاتلة إلا إذا أخذ بشكل متزامن مع المثبطات المركزية الأخرى كالكحول .

الباراسيتامول

كان يعتقد أنه من أكثر الأدوية أمانا ولكن ثبت انه من أكثرها خطراً في التسممات الحادة عند الأطفال لأن الفرق بين الجرعة العلاجية والسامة ضيق مما يسبب حدوث تسممات وهو من المسكنات المحيطية (له بعض التأثيرت المركزية) غير الصفصافية , خافض للحرارة واسع الانتشار . إذ يدخل في العديد من المستحضرات الدوائية وتبين أنه من الأدوية كثيرة التسمم سواء بالانتحار أو نتيجة الإهمال عند الأطفال ويشكل حوالي (4-5 %) من مجموع التسممات في فرنسا .

الجرعة السامة :

للبالغين : 5 غ .

للأطفال : 100 ملغ / كغ وزن الطفل بجرعة واحدة .

العمر النصفي للباراسيتامول 4 ساعات.

الجرعة العلاجية : للأطفال : 10 ملغ / كغ كل 6 ساعات دون تجاوز الـ 1 غ خلال الـ 24 ساعة

أعراض التسمم :

1. الأعراض السريرية التي تظهر خلال 24 – 48 ساعة هي الغثيان والإقياء .
2. إذا لم يسعف المريض بالدرياق خلال الـ 8 ساعات الأولى يحدث عند المريض انحلال خلوي كبدي وقصور كبدي يتمثل في انخفاض عامل التخثر الخامس وترتفع الأنزيمات في البلازما (TGP – ترانس أمينار)
3. في اليوم الثالث تبدأ إصابة كبدية خبيثة وإصابة دماغية وذمة دماغية وهنا يجب إجراء زرع كبدي لإنقاذ المريض .

ملاحظات :

_في حال عدم إعطاء الدرياق في الوقت المناسب لا بد من زرع الكبد وهذه العملية شديدة الصعوبة بسبب صعوبة حفظ الكبد المجهز للزرع حيث تنحلل خلايا الكبد ذاتيا .

_الإصابة الكبدية الخبيثة ليست سرطانية ولكن سميت بالخبيثة لأنها تنتشر دون أعراض واضحة .

_إضافة إلى الدرياق النوعي لابد من العلاج التقليدي للتسمم كغسيل المعدة وغير ذلك .

_إذا لم يعط الدرياق في الساعات الأولى فإنه يفقد أي فائدة له بعد ذلك لأن خلايا الكبد تكون قد تنخرت .

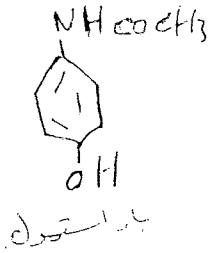
آلية التسمم :

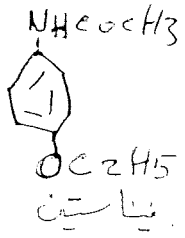
- بالجرعات العلاجية يستقلب الكبد إلى مشتقات انضمامية كبريتية أو غلوكورونية غير سامة (على أساس وجود وظيفة فينولية) .
- بالجرعات الكبيرة تتم الأكسدة بواسطة Cyt 450 وتتكون مشتقات وسيطية سامة هي مركبات كينونية وإيمينوكينونية هذه المركبات تتم إزالة سميتها بواسطة الغلوتاتيون .عندمايستهلك الغلوتاتيون الكبدي ولا يعود كافي لإزالة السمية فإن مركبات ايمينوكينون تهاجم الخلايا الكبدية الكبيرة ويحدث تنخر كبدي necrose .
- ويمكن أن يؤثر في المرحلة التالية على الكلية ولكن التأثير المميت الأخطر يكون على الكبد .
- نسبة التسمم في فرنسا من (4-5) % من التسممات ولا تظهر علامات التسمم إلا بعد فترة 48 ساعة .

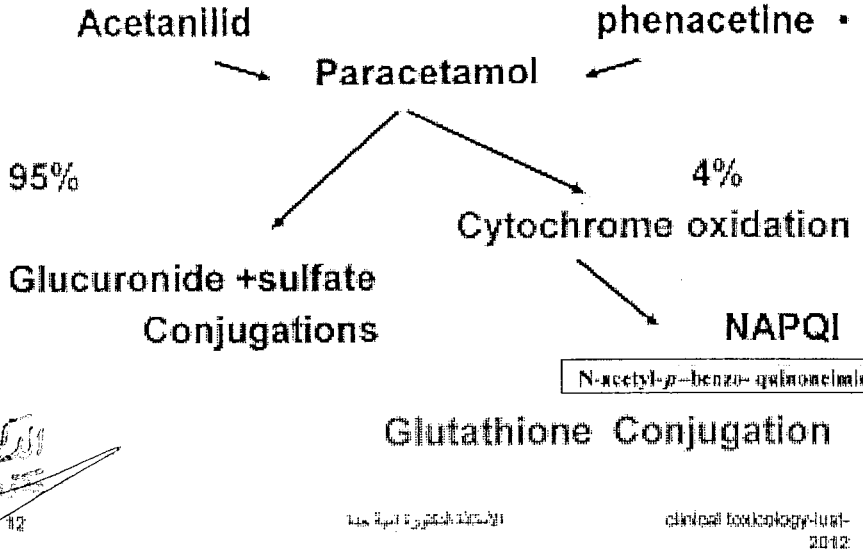
الاستقلاب :

كما هو موضح في الخطط التالي :

• Metabolism







المكتبة أمين
12

المعالجة :

لابد من غسل المعدة (التسمم الهضمي) أو إعطاء الفحم النشيط وكذلك إعطاء الدرياق النوعي (N-Acetyl cysteine) الذي يجب أن يعطى في الساعات 8 الأولى من التسمم وهو غير فعال بعد 8 ساعات بعد حدوث التنخر الكبدي.

- يجب الانتباه إلى أن الأعراض تظهر متأخرة إضافة إلى أن إشراك أدوية أخرى مع الباراسيتامول (70% من الحالات) يضلل تشخيص التسمم وخاصة الكحول .
- المعالجة بهذا الدرياق لا تكون فعالة إلا إذا بدأت في الساعات الثمانية الأولى من التسمم ولذلك يأتي دور مركز مكافحة التسممات لإنقاذ المريض , وذلك بإجراء الإسعافات الأولي اللازمة ثم بعد ذلك نجري معايرة للباراسيتامول في الدم لأن شدة الإصابة الكبدية يتعلق بمستوى الباراسيتامول في الدم , في حال

كشف الباراسيتامول يجب أن يعطى الدرياق قبل أن تظهر نتائج المعايرة وذلك لحماية الكبد من التخرب .(يكشف وجوده في الدم وأحياناً في البول) .

الفيناستين

- يعطى استقلابه الباراسيتامول ويمكن أن يعطي الفينيتيدين .
- الباراسيتامول يعطى مستقلبات سامة ، أما الفينيتيدين فيعطي مستقلب له تأثيرات سمية كلوية شديدة