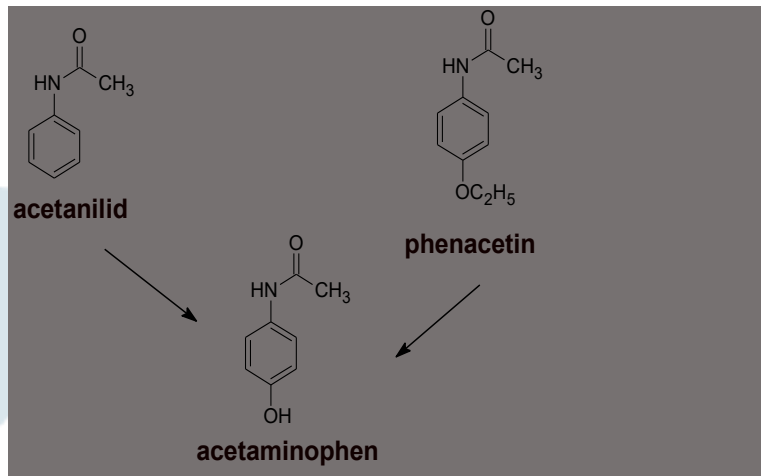


## الباراسيتامول Paracetamol

Dr Aoula Moustapha

### ❖ مقدمة Introduction:

الباراسيتامول، ويعرف أيضاً بـ أسيت أمينوفين acetaminophen أو APAP (N-acetyl-para-aminophenol). أول من قام باصطناعه هو العالم مورس (Harmon Northrop Morse) عن طريق إرجاع مركب بارا . نيتروفينول p-nitrophenol مع القصدير في حمض الخليك الثلجي في العام 1877. ولكن لم يكن في البداية له أي استخدام علاجي. وبقي كذلك حتى جرب العالم الصيدلاني السيريري ميرنج (Joseph von Mering) في العام 1887 الباراسيتامول على الإنسان. من ثم تم اكتشاف أن الأست أمينوفين Acetaminophen هو المستقلب الهيدروكسيلي الفعال الرئيسي لاثنين من المركبات الأم القديمة التي اشتهرت بتأثيرها المسكن القوي، وهما الفيناسيتين phenacetin والأسيت أنيليد acetanilide (صورة توضيحية) (تم اكتشاف الأسيت أمينوفين في بول أشخاص تناولوا الفيناسيتين) (يتم إطراره مع البول (85–90%)). ولكن تم حظر الفيناسيتين بسبب أن استعماله المفرط يؤدي لحدوث اعتلال كلوي nephropathy. من هنا جاء اقتراح الأسيت أمينوفين كمسكن ألم أكثر أماناً من مركباته الأم. وأصبحت حبوب tablets الباراسيتامول متاحة في بريطانيا. ثم أصبح الباراسيتامول متوفراً كدواء من دون وصفة OTC (Over The Counter) في جميع أنحاء العالم.



➤ إن الفعالية الخافضة للحرارة antipyretic activity للجزيئات تكمن في هيكل الأمينوبنزن aminobenzene.

### ❖ آلية الحرارة Mechanism of development of fever

الحثي أو ارتفاع الحرارة Fever هي أي ارتفاع في حرارة الجسم فوق المستوى الطبيعي، وتدعى أيضاً pyrexia. وتبدو آلية حصول الحرارة على أنها رد فعل دفاعي من قبل الجسم ضد الأمراض المعدية.

فعندما تغزو البكتيريا أو الفيروسات الجسم وتسبب أذية للنسيج، فإن إحدى استجابات الجهاز المناعي تكون بتوليد البيروجينات pyrogens الداخلية بسبب تفعيل الكريات البيض للحد من الأذية الناجمة.

البيروجينات (هي العوامل المولدة للحرارة وتدعى أيضاً pyretic و pyretic).

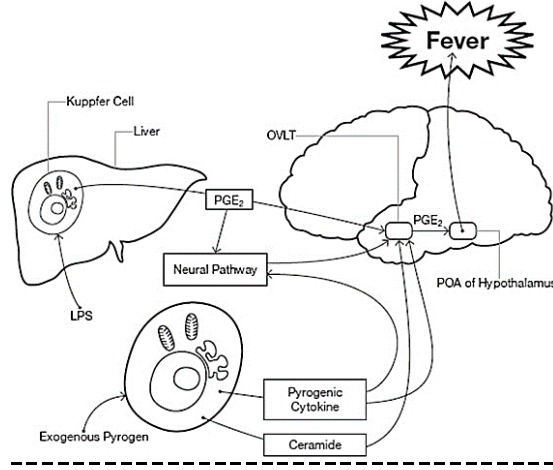
بعض البيروجينات يمكن أن تعمل بشكل مباشر وحالاً على مركز تنظيم الحرارة في الغدة النخامية. وغيرها من البيروجينات تعمل بشكل غير مباشر وتستغرق زمناً أطول لتوليد أثرها.

#### البيروجينات تكون عبارة عن:

- **Pyrogens:** وهي الميكروبات أو السموم الميكروبية أو نواتج الميكروبات (فالعديد من البروتينات ونواتج تحطم البروتينات وبعض المواد الأخرى، بما فيها السموم عديدة السكر الدهنية lipopolysaccharide toxins المحررة من أغشية الخلايا البكتيرية، يمكن أن تسبب تأثيراً على مركز تنظيم الحرارة في الغدة النخامية/ ارتفاع).  
• **السيتوكينات البيروجينية pyrogenic cytokines:** يتم إنتاجها أثناء الإصابة أو العملية الالتهابية؛ مثل؛ (الإنترلوكين 1 و 6) (IL1 /interleukin-1، IL6 /interleukin-6، الإنترفيونات interferons، عامل النخر الورمي tumor necrosis factor (TNF)).

وتلخص آلية تطور الحمى بالمراحل التالية:

- ✓ **تعرض البيروجينات الخارجية Exogenous pyrogens** خلايا المضيف كالكريات البيض leukocytes والبالعات الكبيرة macrophages، على تحرير الوسائط المولدة للحرارة والتي تدعى البيروجينات الداخلية endogenous pyrogens أو السيتوكينات البيروجينية pyrogenic cytokines (IL1، IL6، الإنترفيونات، TNF).
- ✓ إن عملية بلعمة phagocytosis البكتريا ونواتج تحلل البكتريا الموجودة في الدم تؤدي إلى تحرير البيروجينات الداخلية في الدورة الدموية.
- ✓ تؤدي البيروجينات الداخلية بالتالي إلى التأثير على مركز التنظيم الحراري في الغدة النخامية hypothalamus عن طريق زيادة اصطناع البروستاغلاندين prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE) في السائل الدماغي الشوكي
- ✓ يعمل البروستاغلاندين المرتفع PGE على المنطقة الأمامية من الغدة النخامية preoptic area of the anterior hypothalamus (POAH)
- ✓ فيحصل تبدل في معدل إطلاق الخلايا العصبية التي تتحكم في التنظيم الحراري في الغدة النخامية.
- ✓ مما يؤدي إلى ارتفاع في النقطة الهدف لدرجة حرارة الجسم التي يتم التحكم بها من قبل الغدة النخامية
- ✓ هذا الخلل في التوازن الحراري الداخلي يزيد من تحرير هرمونات الغدة الدرقية thyroid hormones، والكورتيكويدات السكرية glucocorticoids، والكاتيكول أمينات catecholamines.
- ✓ كاستجابة على الارتفاع المفاجئ في الحرارة، فإن الغدة النخامية تبدأ المظاهر السلوكية المولدة للحرارة (ارتعاش shivering وتضيق أوعية vasoconstriction)
- ✓ ومع انخفاض في فقدان الحرارة المترافق مع تولدها المتزايد في الجسم
- ✓ تتولد الحمى fever.



### آلية عمل الباراسيتامول Action of Paracetamol Mechanism of

✓ إن الآلية الأساسية المقترحة لعمل الباراسيتامول تعود لكونه يخترق الحاجز الدموي الدماغي blood-brain barrier بسهولة، فيقوم بتثبيط تفضيلي لإنزيم سايكلو أوكسيجيناز (COX-3) Cyclooxygenase المتواجد في الجملة العصبية المركزية (ويدعى أيضاً prostaglandin- endoperoxide synthase (PTGS) وهو المسؤول عن تشكيل البروستانويدات prostanoids (وسائط الالتهاب والحساسية) ومن ضمنها البروستاغلاندين،

✓ مما يؤدي إلى تعطيل تشكل البروستاغلاندينات (PGE) (والتي بدورها تتحول إلى العديد من الوسائط الالتهابية) في الجملة العصبية المركزية (وكما ذكرنا سابقاً، أن البيروجينات الداخلية كالمستوكينات تؤثر على مركز تنظيم الحرارة في الغدة النخامية عن طريق تحريضها على اصطناع البروستاغلاندينات (PGE) في السائل الدماغي الشوكي)

✓ وبالتالي فإن تثبيط اصطناع البروستاغلاندين يؤدي إلى تثبيط تأثير هذه البيروجينات الداخلية على مراكز التنظيم الحراري في الدماغ (في الهيپوتلاموس)، مما يؤدي إلى انخفاض الحرارة

✓ وهكذا يتولد الأثر الخافض للحرارة للباراسيتامول Antipyretic effect

### • تفسير انعدام الفعل المضاد للالتهاب anti-inflammatory action:

إن هذه الآلية التي تفسر تأثير الباراسيتامول كخافض حرارة Antipyretic effect ومسكن ألم analgesic، هي نفسها التي تفسر سبب انعدام الفعالية المضادة للالتهاب anti-inflammatory action، حيث أنه لا يوجد فعل مضاد للالتهاب.

يفسر ذلك من خلال تأثير الباراسيتامول المثبط والتفضيلي لإنزيم (COX-3) في الدماغ الذي يعبره بسهولة. في حين ليس للباراسيتامول أي تأثير على الإيزوإنزيمات COX1 و COX2 المتواجدة في الأعضاء المحيطية،

أي أن الباراسيتامول يثبط اصطناع البروستاغلاندينات المركزية فقط وليس له تأثير على اصطناع البروستاغلاندينات المحيطية التي لها دور في توليد الالتهاب.

- أما مضادات الالتهاب كإيسبيرين فتؤثر على الإيزوإنزيمات الثلاثة (COX1, 2, 3)، وبالتالي له تأثير على اصطناع البروستاغلاندينات المركزية وبالتالي ذو تأثير خافض للحرارة ومسكن للألم، إضافة لتثبيطه اصطناع البروستاغلاندينات المحيطية وبالتالي ظهور تأثير مضاد للالتهاب.
- الباراسيتامول لا يحفز التنفس، ولا يؤثر على التوازن حمض/أساس. وهو لا يزيد الاستقلاب الخلوي.
  - نصف عمره في البلازما من 2 إلى 3 ساعات. تستمر التأثيرات بعد تناول عن طريق الفم من 3 إلى 5 ساعات.

### ❖ الخاصية الدوائية للباراسيتامول Pharmacology

- يعمل الباراسيتامول على تخفيض الحرارة (antipyretic action) من خلال الفعل المباشر على مراكز التنظيم الحراري في الغدة النخامية (الهيپوتلاموس)، حيث يحصل تبديد للحرارة (فقد) من خلال توسع الأوعية vasodilation وزيادة التعرق sweating.
- أمّا آلية فعل الباراسيتامول كمسكن ألم Analgesic فهي لا تزال غير واضحة حتى الآن.
- يعتبر الباراسيتامول مماثل للإسبرين Aspirin من ناحية الخصائص كمسكن وخافض حرارة
- الباراسيتامول ذا فعالية أقلّ كمضاد التهاب anti-inflammatory agent مقارنةً مع الإسبرين، وهذا يعود كما ذكرنا إلى تأثير الباراسيتامول المثبط لاصطناع البروستاغلاندينات المركزية بكفاءة أكثر من فعله التثبيطي لاصطناع البروستاغلاندينات المحيطية.
- مما يجعل من الباراسيتامول عامل مضاد التهاب ضعيف weak anti-inflammatory agent مقارنةً مع الإسبرين.

### ❖ الآلية السميّة للباراسيتامول Mechanism of Toxicity

#### (انظر المخطط التوضيحي المرفق في الأسفل)

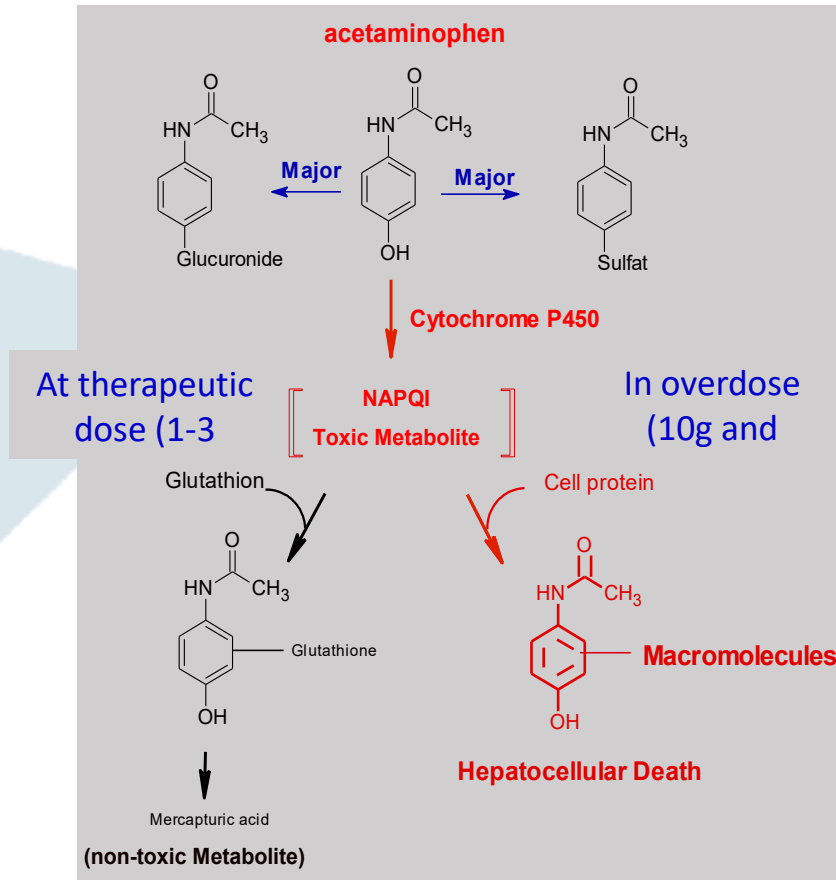
- يتم استقلاب الجزء الأكبر من العقار من خلال اقترانه مع حمض الغلوكورونيك glucuronic acid والسلفات (الكبريتات) sulfat، وي طرح عن طريق البول.
- وبطريق استقلابي أقل أهمية، فإن نسبة 4% تقريباً من الجرعة العلاجية therapeutic dose للدواء يتم استقلابها بواسطة إنزيمات السيتوكروم P450 (cytochrome P450 isozymes). فيتشكل بالتالي مستقلب وسيط عالي الفعالية وسامّ toxic، وهو (N-أسيتيل.بارا.بنزوكوينون إيمين) (N-acetyl-p-benzoquinoneimin) واختصاراً يسمى (NAPQI).
- ✓ في الحالات العلاجية العادية، عند الجرعة العلاجية (1-3 g/day)، يتم نزع سمية المركب المتشكل NAPQI من خلال ارتباطه مع مجموعة الثيول thiol group في الغلوتاتيون glutathione (GSH)، متحولاً إلى (أسيت أمينوفين 3-حمض الميركاتوريك) (acetaminophen-3 mercapturic acid)، وهو ناتج استقلابي غير سام جاهز ليتم إطراره.
- ✓ لدى فرط الجرعة (10g and more)، حيث يتم ازدياد تفعيل استقلاب الباراسيتامول بواسطة إنزيمات السيتوكروم P450 وتحوله إلى NAPQI. وبسبب عملية نزع السمية detoxification ينضب الغلوتاتيون (GSH Depletion)، وبالتالي لا يوجد كمية كافية من الغلوتاتيون للارتباط مع المستقلب السام NAPQI،
- فيكون المسار المتبع لنزع السمية غير قادر على نزع سمية كامل كمية الـ NAPQI المتشكلة (تعجز مسارات نزع السمية عن تعديل الجرعة الممتصة الزائدة). وبالتالي يزداد تركيز المستقلب السام، ولدى عدم توفر الغلوتاتيون، ترتبط (مجموعة الإيميدوكوينون imidoquinone) من المستقلب

السام مع (مجموعات السيستئين. تيول cysteine-thiol groups) المتواجدة على البروتينات الخلوية الكبدية hepatic cellular proteins، وتشكل معها نواتج جديدة من الارتباط NAPQI. برويتين بروابط تساهمية (NAPQI-protein adducts)، وينتج عن ذلك حصول نخر في الفصيص المركزي من الكبد (centrilobular necrosis).

### ■ السمية الكبدية الناجمة التي يسببها الباراسيتامول Paracetamol hepatic toxicity:

تنجم السمية الكبدية للباراسيتامول عن ارتباط مستقبله السام NAPQI مع العديد من البروتينات الكبدية وأذيتها، وبالتالي يقترن مدى هذا الارتباط بحصول سمية كبدية hepatic toxicity. وما يميز السمية الكبدية الناجمة عن الباراسيتامول هو حصول أذية للبروتينات الميتاكوندرية mitochondrial proteins وللبروتينات المشاركة في تنظيم الشوارد الخلوية، بالإضافة إلى حصول الشدة التنفسية oxidative stress (إجهاد الأكسدة) (تشكل الجذور الأكسجينية الحرة oxidative free radicals حيث يتم نزع سميتها بأنزيمات نزع السمية. ولكن إذا أحدثت الإنزيمات أذية لذلك سوف يؤدي إلى أذية سمية خلوية بفعل الجذور الأكسجينية الحرة).

تشاهد هذه السمية الكبدية بشكل خاص في القطاع 3 من الكبد، والذي يدعى الفصيص المركزي الكبدي (hepatic centrilobular)، لأنه هناك حيث تتوضع إنزيمات السيتوكروم CYPs المنشطة حيويًا.



مخطط يوضح الآلية السمية

❖ اعتبارات عامة General considerations

- تجدر الإشارة عند التحدث عن سمية الباراسيتامول أن الأطفال يتحملون جرعات أعلى من الباراسيتامول (أسيت أمينوفين) دون حدوث حالات تسمم. حيث أن حصول حالات السمية الكبدية hepatotoxicity عند الأطفال أقل بكثير مع تراكيز من الأسيت أمينوفين في الدم blood acetaminophen concentrations والتي تكون شديدة السمية لدى البالغين. وتعزى السمية المنخفضة لدى الأطفال إلى الفرق في استقلاب الأسيت أمينوفين acetaminophen metabolism، فالأطفال لديهم مخزون أعلى من الغلوتاتيون وبالتالي تكون قدرتهم على التخلص من المستقلب السام أكبر). (معدل تدوير/ تحويل الغلوتاتيون glutathione turnover يكون تابع للعمر)
- إن السمية الناجمة عن فرط الجرعة الحاد acute overdose بالباراسيتامول تكون سمية أكثر شدة في الحالات التالية:
  - ✓ لدى الكحوليين المزمنين chronic alcoholism (معرضون لسمية كبدية خطيرة أثناء تناول جرعات علاجية من الأسيت أمينوفين)
  - ✓ المرضى الذين يتناولون الأدوية (فينوباربيتال phenobarbital، فينوتوين phynotoin) التي تعمل على تحفيز عمل الإنزيمات الميكروزومية للكبد (cytochrome P-450, NADPH-cytochrome c reductase)
- بالمقابل هناك عقاقير تعمل على تثبيط عمل إنزيمات السيتوكروم P450، يجعل منها ذات فعالية في الحد من السمية الكبدية التي يسببها الأسيت أمينوفين. مثال؛ السيميبيدين cimetidine (هذا وإن الفائدة السريرية لهذا المركب باستخدامه كترياق لمعالجة فرط الجرعة بالباراسيتامول مازالت في طور البحث).

### ❖ سمات التسمم بالباراسيتامول Characteristics of Poisoning

- التظاهرات السريرية للتسمم بجرعة مفرطة بالباراسيتامول:

#### Clinical Manifestations of Over-Dose Paracetamol Toxicity

خلافاً للكثير من الأدوية والتي تظهر أعراض التسمم الحاد بها خلال فترة قصيرة، يكون من الصعب الوصول إلى تشخيص مبكر للتسمم بالباراسيتامول بسبب غياب الأعراض النوعية خلال الـ 24 ساعة الأولى. حيث تمتاز السمية الحادة Acute Toxicity الناجمة عن فرط الجرعة بالتأخر في ظهور أعراض وعلامات التسمم (تستغرق فترة الـ 24 ساعة)، وبعد هذه الفترة تبدأ أعراض التسمم بالظهور على نحوٍ سريع، وبالتالي يكون خطر حصول فشل كبدي دائم والموت موجود بسبب هذا التأخر في ظهور الأعراض.

#### يمكن تقسيم التظاهرات السريرية للتسمم بالأسيت أمينوفين إلى أربعة أطوار four stages: (جدول)

- ✓ في الطور الأول: تتظاهر الأعراض بنقص الشهية ودوخة وانزعاج ووهن وإقياء. ونلاحظ أنه في الطور الأول لا توجد أعراض تشخيصية.
- ✓ في اليوم الثاني: يقل وضوح أعراض الطور الأول، ويبدأ الشعور بالألم في المنطقة العلوية اليمنى للبطن، وهنا يمكن الاستدلال على الإصابة الكبدية بالاستناد إلى التحاليل المخبرية، وتبدأ أعراض الإصابة الكبدية بالظهور سريعاً و مخبرياً (ارتفاع إنزيمات الكبد والبيليروبين bilirubin وامتداد زمن البروثرومبين prothrombin (زمن التخثر)، وانخفاض في تشكل البولة بسبب بدء تدهور وظيفة الكلى.

✓ بعد فترة هجوع تمتد من يوم إلى يومين وبدءاً من اليوم الثالث إلى اليوم الخامس (في حال لم تتم المعالجة) تظهر أعراض تنخر الكبد الشديدة والصريحة؛ حيث يرتفع البيليروبين ويظهر اليرقان، إضافة إلى عوامل التخثر، واعتلال الدماغ Haptic encephalopathy، مع اضطرابات كلوية، وتتطور الأعراض حتى الوصول إلى حالة سبات والموت.

✓ في الطور الرابع؛ فيما إذا نجا المريض من أذيات الطور الثالث، فإن الحالة ستتطور إلى الشفاء نظراً لعكوسية التسمم الكبدي.

جدول: أطوار (مراحل) التسمم بالأسيت أمينوفين

*Stages of acetaminophen poisoning*

الطور الأول Stage I (0.5-24H)	الطور الثاني Stage II (24 - 48H)	الطور الثالث Stage III (72 - 96H)	الطور الرابع Stage IV (4D-2W)
Anorexia فقدان شهية Nausea غثيان Malaise توعك Pallor شحوب Vomiting إقياء	<ul style="list-style-type: none"> <li>• أعراض الطور الأول تكون أقل حدة</li> <li>• ألم في الربع العلوي الأيمن من البطن (يضم الكبد، المرارة، جزء من المعي الغليظ)</li> <li>Right upper quadrant pain</li> <li>• كيمياء الدم غير طبيعية مع ارتفاع في إنزيمات الكبد والبيليروبين bilirubin، وامتداد زمن البروثرومين (زمن التخثر)</li> <li>prothrombin time prolonged</li> <li>• بدء تدهور وظيفة الكلى Renal function مع انخفاض تشكل اليوريا hepatic urea formation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• أعراض تنخر الكبد hepatic necrosis</li> <li>• عيوب التخثر</li> <li>Coagulation defects</li> <li>• يرقان Jaundice</li> <li>• فشل كلوي Renal failure</li> <li>• إمرضية قلبية</li> <li>Myocardial pathology</li> <li>• اعتلال دماغ</li> <li>Hepatic encephalopathy</li> <li>• خزعة من الكبد تكشف عن نخر نسيج الفصيص المركزي الكبدي centrilobular necrosis</li> <li>• موت Death بسبب فشل كبدي hepatic failure coma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• إذا كانت الأذية التي حصلت في الطور الثالث عكوسة، يمكن حصول حل تام (شفاء) للخلل الوظيفي الذي أصاب الكبد.</li> </ul>

• **التشخيص وتقييم الأذية:**

**الطور الأول Stage I (0.5-24H):**

بالعموم، تمتاز السمية الحادة المتأخرة Acute Toxicity الناجمة عن فرط الجرعة بالافتقار إلى أعراض وعلامات التسمم (تأخر ظهور الأعراض حيث تستغرق فترة الـ 24 ساعة)، وبعد هذه الفترة تبدأ أعراض التسمم بالظهور لكن على نحوٍ سريع، وبالتالي يكون خطر حصول فشل كبدي دائم والموت موجود بسبب هذا التأخر في ظهور الأعراض.

وبما أن الأعراض الأولية غير نوعية، يتم تقييم السمية في هذه المرحلة بالاستناد إلى القصة المرضية، وتحديد تراكيز الأسيت أمينوفين (الباراسيتامول) في الدم.

هذا وإن التقييم المبكر للتسمم يعطي للمتسمم الفرصة في الحصول على العلاج المبكر وبالتالي في إنقاذه ومنع إصابته بضرر كبدي غير عكوس.

**الطور الثاني Stage II (24-48H):**

ويسمى بطور الهجوع recovery period، ويمتاز هذا الطور بتحسّن سريري بعد 24 إلى 72 ساعة من تناول.

يتم التشخيص هنا مخبرياً: حيث يبني العلاج عند هذا الطور على النتائج المخبرية التي تدل على الإصابة الكبدية (ذروة إنزيمات الترانس أميناز، بيلروبين وبروثرومين مرتفعة، ألانين أمينوترانسفيراز ALT وأسبارتات أمينوترانسفيراز مرتفعة)، واستناداً إلى نتائج تراكيز الأسيت أمينوفين في البلازما

لدى الوصول إلى **الطور الثالث** لا يوجد أهمية للتشخيص لأن الإصابة تكون قد حدثت ولا يمكن معالجتها.

• **الجرعة السامة Toxic dose:** 10g للبالغين، 4g للأطفال

الجرعة المفرطة هي كمية الدواء التي تصل المعدة خلال 4 ساعات متتالية.

وذكرنا أن تشخيص التسمم لمعرفة فيما إذا كان الشخص قد تناول الدواء بفرط جرعة، لتوقع وتحديد السمية الكبدية الحاصلة (التشخيص وتقييم الأذية) يتم من خلال حساب التراكيز المصلية للباراسيتامول، لأن التقديرات تشير أن كمية الأسيت أمينوفين المتناولة من هذا الدواء لا يمكن قراءتها (تقديرها).

**التشخيص باستخدام التراكيز البلاسمية للباراسيتامول من أجل توقع وتحديد السمية الكبدية الحاصلة:**

ذكرنا أن الساعات الأربع والعشرين الأولى لا تترافق بأية أعراض نوعية أو موجهة، الأمر الذي قد يؤدي إلى أذيات خطيرة إذا تم تجاهل حالة المتسمم. مما دعا للبحث عن وسيلة للتنبؤ عن مصير الأذية السمية (هل يجب البدء بالعلاج أم قد فات الأوان أو أنه لا داعٍ للعلاج على الإطلاق) الوسيلة المقترحة هي تحديد التراكيز البلاسمية للأسيت أمينوفين.

حيث قام روماك **Rumack** وماتيو **Matthew** بقياس التراكيز البلاسمية للباراسيتامول بعد تناول جرعة مفرطة وحيدة خلال 3 فترات زمنية مختلفة (4 ساعات و 12 ساعة و 24 ساعة)، وليس فقط تحديد التراكيز البلاسمية وإنما أيضاً تحديد الأذية الكبدية من خلال معايرة خمائر الكبد.

✓ بعد مرور 4 ساعات (الزمن الأولي المعتمد لتحديد تركيز الباراسيتامول في الدم) (وهو الزمن اللازم للوصول الباراسيتامول إلى تركيزه الأعظمي في البلازما مهما كانت الجرعة المتناولة): إن التركيز (200 ميكروغرام/مل) عند الزمن 4 ساعات هو التركيز المحدد لتشخيص وتديبير حالة المتسمم (إذا زاد عن 200 ميكروغرام/مل فالسمية مؤكدة ويكون قد فات الأوان والعلاج غير فعال)

✓ بعد مرور 12 ساعة من تناول الجرعة المفرطة: ينخفض التركيز المشخص والمحدد لحالة التسمم إلى التركيز (50 ميكروغرام/مل) (أي عندما يكون التركيز أكبر من 50 الأذية كبيرة والعلاج غير فعال).

✓ بعد مرور 24 ساعة من تناول الجرعة المفرطة: ينخفض التركيز المشخص ليصبح (6.5 ميكروغرام/مل) (أي أعلى من هذا التركيز تكون السمية كبيرة ولا يمكن العلاج)

■ وبعد أن قام روماك وماتيو بتحديد هذه التراكيز المشخصة تبعاً للزمن المنقضي على تناول الجرعة المفرطة من الباراسيتامول، قاموا بـ الوصل بين النقاط الثلاثة للحصول على خط يفصل بين السمية المؤكدة من جهة (حيث العلاج غير فعال ويكون قد فات الأوان) والسمية المحتملة أو المعدومة.

■ من هنا جاء التركيز على الاستناد على تراكيز الباراسيتامول في الدم للتمييز بالسمية الكبدية التي يحدثها الباراسيتامول. أي التشخيص. وعند تحديد التركيز يكون بالإمكان تحديد فيما إذا كان من الممكن اتخاذ إجراءات تديبيرية لإنقاذ المريض أيضاً (تديبير حالة المريض).  
■ يتم التشخيص وتحديد مصير حالة التسمم (إنقاذ المريض أو إصابته بتنخر الكبد وموته) بالاعتماد على مخطط معروف بمخطط روماك-ماتيو

مخطط (نوموغرام) روماك-ماتيو **Rumack-Matthew Nomogram** لسمية الأسيت أمينوفين  
(مخطط السمية toxicity nomograms)

### Rumack-Matthew Nomogram for Acetaminophen Toxicity (toxicity nomograms)

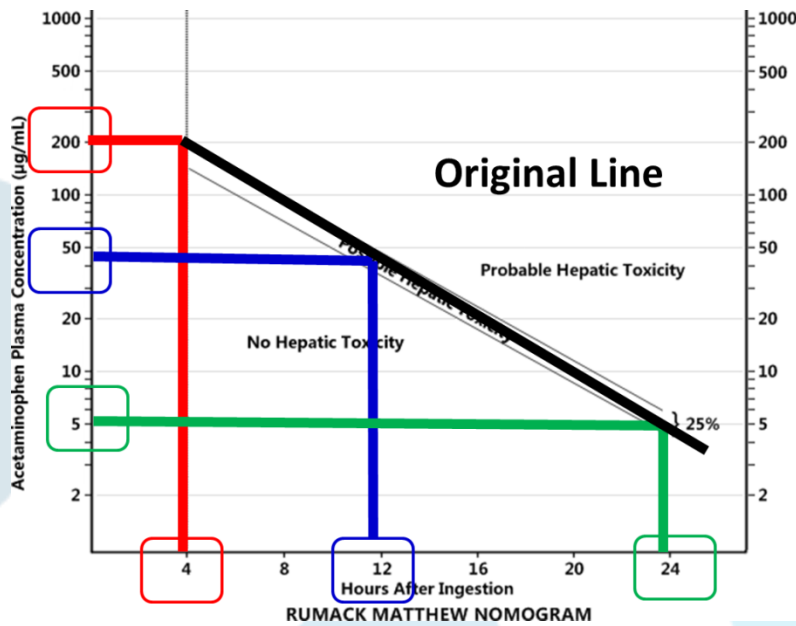
بني هذا المخطط على ملاحظات سريرية طويلة تربط تراكيز الباراسيتامول بالدم وزيادة خمائر الكبد

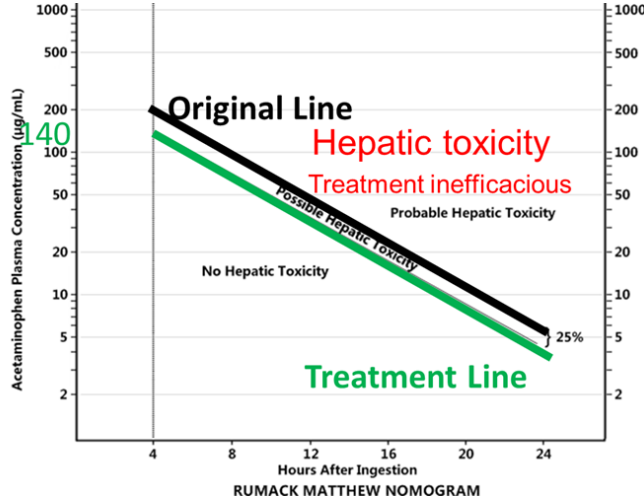
أي أنه يشكل ما يشبه قاعدة بيانات تحوي كل تركيز بلاسي للباراسيتامول وما يقابله من قيم مخبرية للخمائر وبالتالي درجة السمية التي يسببها كل تركيز. حيث يتلخص المخطط بإظهار العلاقة بين تركيز الباراسيتامول في الدم والزمن التالي للتعرض للجرعة وعلاقة ذلك بتشخيص وتديبير حالة التسمم.

تعريف بمخطط روماك-ماتيو، والمعروف أيضاً باسم مخطط الأسيت أمينوفين: هو مخطط لسمية الأسيت أمينوفين يرسم العلاقة بين تركيز الأسيتامينوفين في المصل مع الزمن بعد الابتلاع، في محاولة لتوقع سمية كبدية محتملة، بالإضافة إلى السماح للطبيب بتقرير فيما إذا كان يجب متابعة العلاج بإعطاء N-أسيتيل سيستئين (NAC) أم لا. يسمح هذا الرسم التوضيحي بالتديبير لفرط جرعة من الأسيت أمينوفين.

وهو مخطط لوغاريتمي لا يبدأ مباشرة من الابتلاع، وإنما بعد 4 ساعات منذ الابتلاع حيث يعتبر الامتصاص عندها أنه كامل. إن **الخط الأصلي original line** الذي تم وضعه من قبل رومك وماتيو يبين الحدود التي يكون فيها العلاج غير فعال والأذية كبيرة. (الخط الأصلي يبدأ من 200 ميكروغرام / مل عند 4 ساعات).

المساحة التي تقع تحت هذا الخط تشمل: (لا سمية كبدية possible hepatic toxicity + سمية كبدية محتملة possible hepatic toxicity). في حال السمية الكبدية المحتملة possible hepatic toxicity يكون العلاج ممكناً، أما في حال لا سمية كبدية no hepatic toxicity فلا داعٍ للعلاج. وعليه طالبت منظمة الغذاء والدواء FDA برسم خط يقع في أسفل الخط الأصلي بـ 25% وسي فيما بعد **خط العلاج treatment line** (هو الخط الذي يقل بنسبة 25% عن الخط الأصلي، وهو الخط المعتاد المستخدم في علاج جرعة مفرطة من عقار الأسيتامينوفين. أي أنه يفصل ما بين ضرورة العلاج وعدم ضرورة العلاج. ويتم رسمه بدءاً من التركيز (140 ميكروغرام / مل) عند 4 ساعات؛ يعني إذا كان التركيز المصلي بعد مرور 4 ساعات أكبر من 140 وأقل من 200 فإن العلاج يكون فعالاً وممكناً، أما في حال كان أقل من 140 فلا داعٍ للعلاج. وقد تم وضع خط العلاج بعد اكتشاف ال-N-أسيتيل سيستئين (NAC) كترياق مستخدم لعلاج التسمم الباراسيتامول. لذلك يمكننا القول أن خط العلاج بال-NAC (أي يكون استخدام الترياق مفيداً) عندما يكون تركيز الباراسيتامول متواجد بين القيمتين أو بين الخطين (140 ميكروغرام / مل و200 ميكروغرام / مل) بعد 4 ساعات من التناول.





Rumack-Matthew Nomogram for Acetaminophen Toxicity (toxicity nomograms)

Plasma acetaminophen concentrations are the most important predictor for assessing the probability of developing hepatic damage.

	4- hr	8- hr	12- hr
Slight risk	≥140	≥60	≥30
Possible risk	> 140 and < 200	> 60 and < 100	> 30 and < 50
Probable risk	≤200	≤100	≤50

- لا بد من التنويه إلى أن هذه المخططات هي فقط لحالات تسمم بفرط جرعة حاد acute overdose. فالابتلاع المزمن يمكن أن ينجم عنه سمية شديدة أو حتى الموت بتراكيز مصلية أخفض بكثير. وحتى في حال فرط الجرعة الحاد، فإن هذا المخطط لا يعتبر تاماً. فالسمية الكبدية يمكن أن تختلف عما تقترحه القيم على المخطط: فالجرعة المفرطة القاتلة lethal overdose لدى شخص ما قد تؤدي إلى سمية معتدلة moderate toxicity لدى شخص آخر. بالمقابل فإن المرضى يمكن أن يصبحوا يتأثروا أكثر من المتوقع.

#### ❖ تدبير التسمم بالباراسيتامول Management of Poisoning

- ذكرنا أن السمية الناجمة عن فرط الجرعة الحاد acute overdose بالباراسيتامول تكون أكثر شدة لدى الكحوليين المزمنين chronic alcoholism (معرضون لسمية كبدية خطيرة أثناء تناول جرعات علاجية من الأسيت أمينوفين) والمرضى الذين يتناولون الأدوية التي تعمل على تحفيز عمل الإنزيمات الميكروزومية للكبد (cytochrome P-450, NADPH-cytochrome c reductase). بالمقابل هناك عقاقير تعمل على تثبيط عمل إنزيمات السيتوكروم P450، مما يجعل منها ذات فعالية في الحد من السمية الكبدية التي يسببها الأسيت أمينوفين. كالمسيميدين cimetidine (هذا وإن الفائدة السريرية لهذا المركب باستخدامه كترياق لمعالجة فرط الجرعة بالباراسيتامول مازالت في طور البحث).
- إن الغلوتاتيونون Glutathione لا يدخل الخلايا الكبدية hepatocytes ولذلك لا جدوى من استخدامه كترياق antidote للتسمم بالباراسيتامول.
- الخيار التالي هو إعطاء مادة قادرة على اختراق الخلايا الكبدية والعمل كبديل معوض عن الغلوتاتيونون أو زيادة اصطناعه.

● ترياق التسمم بالباراسيتامول هو: ال-N- أسيتيل سيستئين N-acetylcysteine (NAC) والميثيونين methionine والآلية التي يعمل من خلالها الترياق هي:

✓ ترميم النقص الحاصل في تراكيز الغلوتاتيون داخل الخلوي (حيث أنها بتحولها إلى السيستئين، تؤدي إلى التزويد بعوامل معطية لكبريت الهدرجين) من أجل إزالة سمية مركب NAPQI.

✓ كما أن الترياق يزود الباراسيتامول بالكبريت غير العضوي الذي يمكنه من تعزيز تشكيل مستقبلات كبريتية بنسبة عالية والتي يقابلها نقص في تشكيل المستقبلات الأخرى بما فيها NAPQI السام.

### بروتوكول إعطاء ترياق الNAC:

■ يتم قياس التراكيز البلاسمية للباراسيتامول بعد مرور 4 ساعات من تناول الجرعة لمعرفة فيما إذا كان من المفيد إعطاء الترياق أم لا. إذا كانت التراكيز واقعة بين 140-200 ميكروغرام/ مل فإن إعطاء الترياق يعتبر مفيداً. و يكون بالطريق الفموي Oral administration ويكون شافيا بمعدل 100%، في حين تتناقص فعاليته مع الوقت من هنا. جاءت أهمية التشخيص المبكر للباراسيتامول من اجل التمكن من العلاج المبكر وبالتالي إنقاذ المريض.

يعتبر الطريق الفموي مفضلاً على الجرعات الوريدية intravenous dosing للأسباب التالية:

- المواد التي تمتص من القناة الهضمية يتم نقلها حالاً إلى الكبد
- إذا أعطي الNAC حقناً وريدياً، فإن الكمية التي يتم إيصالها أولاً إلى الكبد تكون أقل لأنه يتم توزيعه في أنحاء الجسم.

إن تركيز الأسيت أمينوفين المتحصل عليه بعد 4 ساعات من الابتلاع يحدد العلاج بالترياق:

في حال أن العلاج مفيد (تراكيز الأسيت أمينوفين المصلية (140. 200 ميكروغرام/ مل)، فإنه يجب إعطاء الترياق خلال 8 ساعات من تناول. يؤمن الترياق الحماية ضد السمية الكبدية بنسبة 100% خلال 8 ساعات من تناول الأسيت أمينوفين. وتتناقص الكفاءة عندما يعطى الترياق بعد الـ 8 ساعات

يعطى الترياق بجرعة فموية 140 mg/kg يتبعها 17 جرعة كل منها 70 mg/kg كل 4 ساعات من أجل جرعة إجمالية 70 mg/kg على مدى 72 ساعة. تستمر الجرعة خلال الـ 72 ساعة حتى الوصول إلى تراكيز مصلية غير سامة من الأسيت أمينوفين.

● من بين الآثار الشديدة المحتملة المرتبطة بجرعات كبيرة من NAC هي: حساسية فائقة hypersensitivity، اضطراب هضبي معوي gastrointestinal disturbance، الشري urticaria، الحكة pruritus، تشنج قصبي bronchospasm، تسرع ضربات القلب tachycardia، انخفاض ضغط الدم hypotension.

### انتهت المحاضرة