

# مسمومیت با NSAID ها

## استامینوفن

بعد از مشاهده عوارض متعدد آسپرین بخصوص خون ریزی های گوارشی، استامینوفن جایگزین آن شد و مصرفش بدلیل سیفتی بالا گسترده شد. این دارو به عنوان ضد درد و ضد تب عمومی مصرف زیادی دارد. زمانی که مصرف یک دارو گسترده و تماس با آن زیاد باشد ریسک مسمومیت نیز به تبع آن افزایش می یابد حتی اگر ماده کمتر خطر باشد.

## فارماکوکینتیک

این دارو در دوز درمانی به سرعت جذب می شود و نیمه عمر کوتاهی دارد (حدود ۱-۱,۵ ساعت). کل دوره اثر این دارو ۴ ساعت می باشد به همین دلیل در سرماخوردگی برای کاهش تب ذکر می شود که هر ۴ ساعت دارو مصرف شود.

استامینوفن به دلیل متابولیزه شدن و ایجاد متابولیت سمی، سمیت ایجاد می کند. به طور کلی ۵٪ از استامینوفن به شکل دست نخورده و ۹۵٪ آن به شکل متابولیزه شده دفع می شود. ۹۰٪ آن در ۲ مسیر متابولیسمی عمده آن سولفاسیون و گلوکورونیداسیون متابولیزه می شوند که متابولیت محلول و غیر سمی میدهند. حدود ۴-۵٪ از این دارو حتی در دوز درمانی به سمیت تولید متابولیت سمی پارابنزوکینون ایمین (NAPQI) می رود که آنزیم مسئول آن Cyp 2E1 می باشد.

## سمیت

مکانیسم ایجاد سمیت به این شکل می باشد که متابولیت سمی NAPQI به گروه های سولفیدریل از جمله در گلوکوتایون که آنتی اکسیدان و scavenger اصلی سلول ها ست حمله کرده و با انتقال یک هیدروژن از گروه سولفیدریل به متابولیت سمی رادیکال آزاد خنثی شده و گلوکوتایون نیز غیرفعال می شود. از آنجایی که در دوز های درمانی مقدار این متابولیت سمی بسیار کمتر از ظرفیت گلوکوتایون می باشد (۵٪ یک قرص استامینوفن خیلی ناچیز است) و ماده به راحتی خنثی می شود مشکل سمیت کبدی دیده نمی شود. اما در overdose (مصرف بیش از ۳۰-۴۰ قرص) مسیر های متابولیسمی اصلی که پیش تر گفته شد اشباع می شوند و دارو بیشتری در مسیر متابولیسم سمی قرار می گیرد و در این حالت بیش از ۵٪ متابولیت سمی شکل میگیرد. و از ظرفیت گلوکوتایون بدن خارج شده و با حمله به غشاهای سلولی سبب از بین رفتن آنها می شود و هرچه آنزیم های متابولیسم کننده ی دارو در ارگانی بیشتر باشد تولید متابولیت سمی و آسیب ناشی از آن در آن ارگان بیشتر و نکروزه خواهد شد به همین دلیل عمده آسیبها در کبد و سپس در کلیه دیده می شود چرا که آنزیم ها در این دو ارگان بیشتر از سایر محلها حضور دارند. در مطالعات آزمایشگاهی هم با رادیو لیبل کردن استامینوفن و تجویز آن به حیوان شواهد کافی برای تایید حمله این متابولیت به پروتئین های کبدی فراهم شده است از طرف دیگر افرادی که

تخیله گلوکاتایون دارند برای مسمومیت مستعدترند و یا موادی که پیش ساز گلوکاتایون هستند مانند انتی دوت استامینوفن (ان استیل سیستین) در پیشگیری از بروز مسمومیت یا کنترل علائم آن موثرند چراکه به گلوکاتایون تبدیل شده و مسمومیت را مهار می کنند.

## فاز های مسمومیت با استامینوفن

۱- فاز یک:

- تهوع و استفراغ که به دلیل تحریک معده توسط مقدار بالای قرص وارد شده به دستگاه گوارش است که البته مشکل خیلی جدی نمی باشد.
- بی حالی و بی رمقی، تعریق
- افزایش غلظت ترانس آمیناز های کبدی
- ظاهر بیمار نرمال است و مشکلی ندارد.

۲- فاز دوم: در این فاز بیمار احساس بهبودی نسبی دارد و تهوع و استفراغ رفع می شود. فرد به دلیل اینکه حس می کند مشکلش رفع شده است اقدامی در راستای درمان نمی کند که این خود زمینه ای برای آسیب بیشتر می باشد. علت این بهبودی نسبی این است که آسیب کبدی زمان بر است و بعد از مدتی خود را نشان می دهد.

- درد در ناحیه بالا و سمت راست
- افزایش ترانس آمیناز های کبدی
- افزایش بیلی روبین در خون که به دلیل تخریب سلول ها و تجزیه پروتئین ها می باشد.
- افزایش زمان پروترومبین چرا که کبد مانند سابق قادر به تولید پروترومبین نیست.
- عملکرد کلیه ممکن است دچار اختلال شود.
- وجود کلیه علائم فوق در مرحله دوم در یک فرد ضروری نیست.

۳- فاز سوم:

- علائم نکروز کبدی به شکل یرقان و زرد شدن چشم ها و پوست بروز می کند.
- افت فاکتور های انعقادی به دلیل کاهش کارکرد کبد و بروز مشکلات انعقادی.
- انسفالوپاتی به دلیل افزایش بیلی روبین
- نارسایی کلیه
- در بیوپسی نکروز مرکز لوبولی رخ می دهد: در کبد لوبول هایی داریم (به شکل گل هست) به این صورت که در مرکز آن کانال های مرکزی تولیدات صفرا را از طریق عروق بزرگتر به کیسه صفرا می ریزند. هرچه به مرکز لوبول نزدیک می شویم مقدار آنزیم های سیتوکروم P450 بیشتر می شود پس به همین دلیل در آسیب ناشی از استامینوفن بیشترین آسیب در سلول های

مرکزی با مقدار زیاد آنزیم رخ می دهد. این آسیب ممکن است به وسیله موادی مانند تتراکلرید کربن هم رخ بدهد چرا که به وسیله همین آنزیم ها متابولیزه شده و متابولیت سمی میدهد. ممکن است فرد در اثر آسیب های کبدی و کلیوی که برای وی رخ می دهد فوت کند هرچند که احتمال بروز آن بسیار ناچیز (حدود ۱٪) می باشد.

شکل آسیب Centrilubular را نشان می دهد که عمدتاً در بخش های مرکزی آسیب ایجاد شده است. (عکس خیلی مهم نبود)

۴- فاز چهارم: در صورتی که بیمار زنده بماند که اغلب همین طور است سلول های کبدی تخریب شده شروع به regeneration و جایگزینی سلول سالم می کنند و نکروز کبدی رفع می شود و فیبروز و به تبع آن سیروز کبدی رخ نمی دهد. کبد ارگانی است که به دلیل اعمال گسترده و پیچیده خود با متدهایی مثل دیالیز غیر قابل جایگزینی است و در عین حال خود قابلیت بازسازی دارد و در مسمومیت با استامینوفن خوشبختانه سلول ها بازسازی شده و به سمت سیروز نمی رود. (هرچند که ممکن است در مسمومیت های دیگر مثلاً مسمومیت با الکل به سمت سیروز پیش رود)

**دوز سمی:** ۱۵۰ mg/kg یا حدوداً ۷ گرم در بالغین سبب بروز سمیت می شود. دوز کشنده از این مقدار بسیار بیشتر است.

معمولاً با یک سرم تراپی معمولی علائم مسمومیت برطرف شده و مشکلات بعدی هم برایش به وجود نمی آید و در مطالعات کمتر از ۴٪ دچار هپاتوتوکسیسیستی میشوند.

## درمان :

اقدامات عمومی اولیه مانند سایر مسمومیت ها ، همچنین تجویز زغال فعال در یک ساعت اول بروز مسمومیت بسیار موثر است که بخوبی استامینوفن را جذب کرده و مابقی استامینوفن ها جذب نمی گردند از طرفی خوده قرصها هم در محیط دستگاه گوارش مانند یک توده خمیری بهم چسبیده و این سرعت جذب را کاهش میدهد در حالی که مصرف قرصها با معده پر سبب پراکنده شدن مواد و افزایش سرعت جذب می شود. مصرف ماده ی دیگر همراه استامینوفن که حرکات دستگاه گوارش را کند بکند مانند کدئین سبب افزایش ماندگاری مواد در معده شده و تجویز زغال فعال در ساعتهای بعدی هم مفید خواهد بود.

در صورتی که غلظت سرمی استامینوفن خیلی افزایش یافته بود یا مدت زمان زیادی از مسمومیت گذشته بود نیاز به تجویز انتی دوت آن استیل سیستئین (قرص ها جو شان خلط آور - موکولیتیک - مورد استفاده در درمان کمکی آسم) است که بصورت خوراکی یا تزریقی مصرف می گردد. تجویز این ماده در هشت ساعت اول مسمومیت بیمار را بصورت ۱۰۰٪ از بروز علائم جدی و سمیت کبدی محافظت می کند و کاملاً سیف و بی عارضه است.

اگر بیمار قبل از هشت ساعت مراجعه کرده است و احتمال داده شود که مقادیر مصرف بالا بوده است تجویز انتی دوت با دوز ۱۵۰-۱۴۰ MG/kg شروع میشود و منتظر تعیین غلظت سرمی نمی شویم .

## مکانیسم های سمیت زدایی NAC :

- ۱- عمل بعنوان پیش ساز گلوتاتیون و افزایش ظرفیت گلوتاتیونی بدن و خنثی سازی متابولیت سمی (قوی ترین احتمال)
- ۲- تقویت مسیر کنژوگاسیون سولفات بعنوان مسیر سیف دیگر متابولیسم استامینوفن
- ۳- عمل بعنوان انتی اکسیدان عمومی و اتصال مستقیم به متابولیت سمی و خنثی سازی آن

## دوز NAC :

در تجویز خوراکی ۱۴۰ mg/kg ابتدا سپس تا ۱۷ دوز هر ۴ ساعت ۷۰ mg/kg الیه چنانچه غلظت سر می کم بود نیاز به دادن همه ی ۱۷ دوز نمی باشد.

تجویز وریدی : ابتدا ۱۵۰ mg/kg در عرض یک ساعت در ۲۵۰ سی سی دکستروز و دو یا سه دوز نگهدارنده بصورت

- ۵۰ mg/kg در عرض ۴ ساعت

- ۱۰۰ mg/kg در عرض ۱۶ ساعت

بندرت ادامه درمان نیاز است و اغلب تا همین جا علائم مسمومیت کنترل میشود.

یکسری عوارض جنبی هم ممکن است نیاز به درمان داشته باشند :

بعنوان مثال تهوع و استفراغ ، یا تهوع ناشی از تجویز خوراکی NAC تجویز داروهای ضد استفراغ مانند متوکلوپرامید ، اندانسترون و .. لازم است.

نکته : مصرف طولانی مدت دوزهای غیرسمی اما بالای استامینوفن سبب تجمع در خون نمی گردد اما تخلیه گلوتاتیون را بدنبال داشته و فرد را مستعد مسمومیت کبدی ناشی از مصرف دوزهای سمی می کند. بنابراین دوز تجمعی خاصی برای ایجاد مسمومیت توسط استامینوفن گزارش نشده حتی در کودکان و به همین خاطر متخصصین اطفال توصیه می کنند که در صورت تب بالای کودکان بجای استفاده از بروفن دوز استامینوفن را تا ۱۰ برابر دوز پایه که ۲ قطره به ازای هر کیلوگرم وزن بدن است افزایش دهیم.

## آسپرین :

در حال حاضر نسبت به گذشته امار مسمومیت به دلیل کاهش مصرف کاهش یافته است. مصرف سالیسیلات ها خیلی قدمت داشته و آسپرین اولین NSAID است که رایج شد و بعدها با موارد جدیدتر جایگزین شد و مصرف گسترده در سابق آن را عامل مسمومیت های زیادی کرده بود. در اثر مصرف مقادیر بالا بصورت توده ای در معده در می آید و ایجاد مشکل می کند. تمایل اتصال بالای به آلبومین سبب افزایش زمان ماندگاری و اثر این ماده می گردد و همچنین بخاطر ماهیت اسیدی سبب نکروز بافتی می گردد. از طرفی بدلیل

اشباع بافتها با این ماده سبب افزایش زمان مسمومیت بیش از زمان نیمه عمر دارو می گردد که بعنوان مثال در مورد استامینوفن این مدت تا ۲۰-۳۰ ساعت افزایش می یابد.

### متابولیسم :

چندین راه دارد که برخی از آنها برخلاف مسیر تولید کننده ی اسید سالیسیلیک قابل اشباع است. آسپرین در حضور مایعات بخصوص آب هیدرولیز شده و تولید اسید استیک و سالیسیلیک می کند بهمین خاطر قرصهای ۸۰ میلی آن را بصورت انتریک کوت می سازند که مدت زمان کمتری در معده مانده و مدت زمان اثر بخشی آن افزایش یابد از طرفی میدانیم که اثر ضد پلاکتی آن هم مربوط به خوده آسپرین بوده و به متابولیت های آن ربطی ندارد. متابولیت سالیسیلیک تولید شده در افزایش نفوذ پذیری دارو به بافتها موثر بوده و هم موجب اسیدوز می گردد. نیمه عمر سالیسیلاتها ۲-۳ ساعت می باشد .

### نیمه عمر آسپرین در مصارف زیر با دوزهای مختلف به ترتیب عبارتنداز :

- در مصارف ضد تب و ضد درد ۲-۳ ساعت
- ضد التهاب مفصلی ۶-۱۲ ساعت (به دلیل دوز بالا در نوبت مصرف)
- و در صورت بروز مسمومیت نیمه عمر تا ۲۰-۴۰ ساعت افزایش می یابد که سبب تاخیر در بهبود بیمار میشود.

### علائم مسمومیت :

- ۱- اختلالات اسید و باز : بدنبال هیدرولیز آسپرین حجم زیاد اسیدهای تولید شده موجب اسیدوز می گردد که خود نفور بافتی آسپرین را افزایش میدهد. Ph پلا سما بصورت طبیعی ۷,۴ بوده و ۰,۲ از Ph بافتها بیشتر است و دارو بیشتر در خون می ماند اما پس از بروز اسیدوز خون نسبت به بافتها حالت اسیدی پیدا کرده و بافتها بدلیل قلیایی شدن آسپرین و متابولیت ها را به سمت خود می کشند.
  - ۲- اختلالات الکترولیتی : بدنبال الکالوز رخ میدهد.
  - ۳- اثرات CNS : بدلیل تجمع بافتی دارو و متابولیتها رخ میدهد.
- یکی از نکات مهم که مطرح است : حساسیت بیشتر نسبت به عوارض مسمومیت در افرادی است که سابقه مصرف طولانی مدت آسپرین را دارند به خصوص در عوارض گوشه شی آن. در مورد داورها پدیده تحمل داریم که سبب کاهش اثرات به دنبال مصرف طولانی می گردد اما دو دارو داریم که در مرور زمان به عوارض حساسیت بیشتری پیدا می شود که عبارتند از تئوفیلین و آسپرین که حتی در غلظتهای درمانی امکان بروز علائم مسمومیت وجود دارد.

## مکانیسم مسمومیت :

ابتدا آسپرین مرکز تنفسی را تحریک کرده ( تولید کتواسیدوزیس) و ضربان و حجم تنفسی افزایش می یابد و الکالوز تنفسی رخ میدهد که به وسیله ی افزایش دفع بی کربنات از کلیه جبران می گردد منتهی این دفع بی کربنات خودش زمینه اسیدوز را بدلیل کاهش ذخیره بی کربنات بدن افزایش میدهد و متابولیت ها هم اسیدی اند و اختلال در سیکل کربس هم رخ داده و اسیدوز قابل ملاحظه در بیمار بوجود می آید که انتشار بافتی دارو را افزایش میدهد.

اتوتوکسیسیته : آسپرین بدلیل ورود به مایع پری لنف گوش و خروج کند از آن مانند آمینو گلیکوریدها سبب وزوز گوش و درجاتی از کری یا سرگیجه بدنبال آسیب به بخش لایبرینتی میشوند.

اثرات در CNS از اغتشاش شعور تا کما متفاوت است. همچنین موجب ادم ریوی می گردد که ممکن است ناشی از افزایش فعالیت ریه باشد. بروز اختلال در تولید فاکتورهای انعقادی نیز بدلیل مکانیسم انتاگونیستی ویتامین K دیده می شود.

دوز پایه مسمومیت مانند استامینوفن است  $150 \text{ mg/kg}$  که مسمومیت خفیف میدهد.

## علائم مسمومیت :

عارضه تحریک شدید گوارشی و خونریزی معدی که به همین دلیل هم مصرف آن کاهش یافت ، دهیدراتاسیون ، تینیٹوس یا ورتیگو که بدلیل آسیب گوشی رخ میدهد و حتی کری نسبی ، گرمی و افزایش دمای دست و پا، افزایش سرعت تنفس و هایپر ونتیلیشن بدنبال تحریک مرکز تنفسی که علائم عمومی اند.

برخی علائم هم با شیوع کمتر رخ میدهند مانند هماتیمز (استفراغ خونی) در بیمارانی که سابقه مشکل خونریزی گوارشی داشته باشند دیده می شود که در سایر NSAIDها هم دیده می شود، افزایش دمای بدن (هایپرپینپسی؟) که از عوارض CNS دارو است ، هایپوگلیسمی نیز بدنبال هایپر پیلپسی؟ و مصرف بالای گلوکز رخ میدهد ، هایپوکالمی ، ترومبوسیتو پنی رخ میدهد که هم پلاکتها را تخریب کرده و هم از کار می اندازد. از سایر عوارض CNS به درجاتی کما و تشنج دیده می شود.

## درمان :

- مانند استامینوفن زغال فعال رکن مهمی می باشد.
- بی کربنات : به چند دلیل : ۱- مقابله با اسیدوز و آسیبهای بافتی ناشی از ۲- کاهش انتشار بافتی آن که عمدتاً در CNS عوارض مهم دارد تحت کنترل در می آید. ۳- در ادرار اسیدی بازجذب آسپرین کم است با تجویز بی کربنات بازجذب ادراری آسپرین در ادرار قلیایی کم شده و دارو تا ۳ برابر بیشتر دفع می گردد. اساس درمان این دو کار است.

سایر اقدامات حمایتی است مانند تجویز سرم قندی، کلسیم و پتاسیم و در صورت غلظتهای خیلی بالای آن  $mg/ly00$  همودیالیز انجام میشود که هم دارو و متابولیت‌هایش را حذف میکند و هم سبب بهبود اسیدوز میشود با اینکه خیلی موثر است تنها در غلظتهای خیلی بالا انجام می شود چون آسپرین و مسمومیت ناشی از آن خیلی خطرناک نیست.

### مسمومیت با سایر NSAID ها:

در سایر NSAID ها مسمومیت قابل ملاحظه ای رخ نمیدهد مگر در دوزهای خیلی بالا.

دو نوع مسمومیت داریم که شامل حاد و مزمن است انواع حاد خیلی جدی نبوده و اما ممکن است در مواردی منجر به مرگ هم بشوند، اغلب در م مصرف مزمن مانند بیماری های روماتوئیدی آ سیب کبدی و کلیوی با افزایش زمان م مصرف افزایش می یابد بخصوص آ سیب کلیوی. در بین اینها مفنمیک اسید سمیت قابل ملاحظه تری دارد که یک ماده با اثر ضد التهابی ضعیف بوده و هم مهارکننده ی تولید پروستاگلاندین ها و هم از بین برنده ی اثرات آنهاست و در مجموع دارویی با سمیت کلیوی بالاست که البته در حال حاضر کمتر مصرف میشود. شایع ترین دارو در مسمومیت بروفن است که بدلیل OTC بودن و مصرف بیشتر درصد مسمومیت بالاتری دارد که البته دوز  $400 mg/kg$  جهت بروز آن لازم است.

عمده این مسمومیت ها خفیف تا متوسط بوده و اغلب به صورت مشکلات گوارشی می باشد به صورت تهوع و استفراغ و ممکن است اختلالات الکترولیتی هم مکن است دیده شود. در موارد شدید اختلال هوشیاری نیازمند درمان و سمیت کبدی و کلیوی و اسیدوز متابولیک هم بروز می کند. تشنج در برخی از آنها بخصوص با مفنمیک اسید(عوارض ویژه آن : تشنج ، اسیدوز متابولیک و آسیب کلیوی) دیده می شود.

بطور کلی خونریزی گوارشی از عوارض مصرف NSAID هاست که در دوزهای سمی به مراتب بیشتر است و در آسپرین هم بیشتر از سایر موارد است که احتیاطا بهتر است غلظت خونی آن سنجیده شود.

### درمان :

تجویز زغال فعال که اغلب خوب به آن میچسبند.

آنتی دوت خاصی ندارند چراکه اثرات ایجاد شده معمولا در دوزهای خیلی بالاست که در این دوزها آنتی دوت دیگر خیلی موثر نیست.

تجویز بی کربنات در صورت اسیدوز ، یا همودیالیز در موارد شدیدتر که البته بدلیل پروتئین بایندینگ بالای این دارو ها خیلی به وسیله

دیالیز برداشته نمی شوند. در صورت بروز تشنج هم از دیازپام یا باربیتوراتها

استفاده میشود.

# مسمومیت با دارو های سداتیو هیپنوتیک

## بنزودیازپین ها

به دلیل سهولت دسترسی و تنوع زیاد این دارو ها مسمومیت با آنها زیاد است و جزو ۵ مسمومیت شایع جهان می باشد. اولین بنزودیازپینی که وارد بازار دارویی شد، کلردیازپوکساید بود و برای درمان اضطراب استفاده میشد. بعد ها دیازپام به منظور کنترل تشنج وارد بازار دارویی شد.

**کاربرد ها:** سداتیو، خواب آور، ضد تشنج (کلونازپام جزو BDZ های ضد تشنج است)، شل کننده عضلانی

در مقایسه با اوردوز با باربیتورات ها، بنزودیازپین ها دارو های safe تری هستند. پس این دارو ها علی رغم اینکه تعداد مسمومیت های زیادی را به خود اختصاص می دهند مرگ و میر کمی دارند و تنها در شرایطی که مسمومیت با مواردی مثل الکل و اپیوئید و سایر دارو های مضعف CNS همزمان باشد (مسمومیت میکس یا پلی فارمی) شدید است.

## مکانیسم (فارماکودینامی):

روی گیرنده های گابا a اثر می کنند و سبب افزایش فرکانس باز شدن کانال های کلری و هایپریپلاریزاسیون نورونی می شوند و به این شکل اثرات خود را اعمال می کند. این دارو ها همچنین روی متابولیسم آدنوزین اثر مهاری دارند.

در مصرف طولانی مدت به دلیل down regulation رسپتوری سبب تحمل می شود و برای اینکه اثر دارو مشاهده شود بعد از مدتی دوز های زیادی از دارو لازم است. تحمل متقاطع بین این دسته از دارو ها و باربیتورات ها مشاهده می شود. و با مصرف طولانی مدت وابستگی رخ می دهد و با قطع آنها علائم سندروم محرومیت ایجاد می شود.<sup>۱۸</sup>

علائم سندروم محرومیت شامل: اضطراب، سردرد، تغییر ادراک، پاراستزی، آجیتاسیون، لرزش و تغییر در فعالیت سیستم اتونوم

## فارماکوکنتیک:

جذب خوراکی خوبی دارند و بعد از مصرف خوراکی کامل جذب می شوند. پروتئین باندینگ نسبتا بالایی دارند (حدود ۷۰-۹۹٪) که این باندینگ برای دارو های لیپوفیل مثل دیازپام تا ۹۹٪ و برای دارو های هیدروفیل تر مثل آلپرازولام ۷۰٪ می باشد. حجم ظاهری توزیع بالایی دارند و سریعا وارد بافت ها می شوند.



متابولیسم این دارو ها کبدی است. این دارو ها ضمن دمتیله شدن با اسید گلوکوکورونیک کونژوگه و سپس دفع می شوند و یا در حالی دیگر هیدروکسیله شده و از طریق ادرار دفع می شوند.

**داروهای غیر بنزودیازپینی:** مثل زولپیدم و زالپلون که نیمه عمر کوتاهی دارند و روی شروع خواب اثر دارند و اثرات ضداض طراب، ضد تشنج و شل کنندگی عضلانی بنزودیازپین ها را ندارند. همچنین موارد مسمومیت با این دارو ها ندرتا رخ میدهد و در صورت رخ داد درمان مشابه بنزودیازپین ها می باشد.

مرگ و میر بیشتر با : فلونیترازپام، نیترازپام، فلورازپام و تریازولام که همگی تقریبا کوتاه اثر هستند رخ میدهد.

## علائم بالینی

- مهم ترین علامت مسمومیت با بنزودیازپین ها دپرسیون CNS است که میتواند از یک خواب آلودگی خفیف شروع شود و در مسمومیت های شدید به کما خفیف گرید ۱ و ۲ منجر میشود. در مسمومیت با باریتورات ها این کما شدید و گری ۳ و ۴ می باشد.
- خواب آلودگی، گیجی و فراموشی
- دپرسیون تنفسی غیر تهدید کننده حیات
- هایپوترمی
- برادی کاردی و هایپوتانسیون

**دوز ایجاد کننده مسمومیت :** مصرف ۲گرم یک جا بنزودیازپین ها خطرناک و سبب مرگ ومیر می شود .  
**Overdose** فرم خوراکی آنها منجر به سداسیون و خواب آلودگی می شود و خیلی خطرناک نمی باشد (یعنی منجر به دپرسیون تنفسی نمی شود) اما overdose در تجویز وریدی خطرناک است و منجر به دپرسیون تنفسی می شود.

✓ زولپیدم و زالپلون دپرسیون تنفسی ایجاد نمیکنند و در overdose خیلی خطرناک نمیباشند.

اگر مسمومیت میکس نبود و فقط با بنزودیازپین ها بود، حتی اگر مریض را به حال خود رها کنیم بعد از ۱۲-۳۶ ساعت مشکل حل میشود و علائم رفع می شود. اما اگر دپرسیون تنفسی رخ دهد شک به مسمومیت چند دارویی است و اقدامات حمایتی لازم است.

## درمان مسمومیت

زغال فعال در این مسمومیت توصیه می شود و با دوز ۱g/kg اگر کمتر از یکساعت گذشته باشد موثر است.  
عدم توصیه به لاواژ معده چون مسمومیت با بنزودیازپین ها خیلی خطرناک نمی باشد احتیاجی به این اقدام نیست.  
**آنتی دوت:** همانطور ک در جلسه قبل گفته شد علی رغم اینکه مواد ایجاد کننده مسمومیت خیلی زیاد هستند اما تعداد محدودی از آنها آنتاگونیست و آنتی دوت اختصاصی دارند. بنزودیازپین ها آنتاگونیست اختصاصی به اسم فلومازنیل

(Romazicon) دارند. این دارو انتاگونست رقابتی در محل گابا a است و این دارو به دلیل حلالیت در چربی خیلی سریع عمل میکند اما عیب آن نیمه عمر بسیار کوتاه آن که ۵۷ دقیقه است می باشد. پس باید ۱-۲ ساعت بعد مجدد تجویز شود تا علائم بر نگردد. تجویز این دارو به شکل IV انجام می شود.

دوز فلومازنیل: ۰.۲ میلی گرم iv طی ۳۰ ثانیه و با فاصله یک دقیقه به دنبالش ۰.۳-۰.۵ میلی گرم تا ماکزیمم دوز ۳ گرم تجویز شود. (دوز فلومازنیل نیاز به حفظ نیست)

در بسیاری از کشور ها فلومازنیل در ترکیبات cocktail coma تجویز می شود اما در کشور ما جزو این ترکیبات نمی باشد. همچنین این دارو را به شکل روتین در مسمومیت با بنزودیازپین ها تجویز نمیشود به دلیل اینکه داروی گرانی است و در عین حال در مسمومیت های تک دارویی لزومی به تجویز این دارو نمی باشد.

**اندیکاسیون های فلومازنیل:** در مسمومیت حاد در افراد سالمند و کودکان تجویز می شود.

#### **منع مصرف فلومازنیل:**

- بیماران مصروعی که برای درمان صرع بنزودیازپین مصرف میکرده اند و دچار overdose می شوند.
  - در مسمومیت همزمان بنزودیازپین ها با TCA ها به دلیل اینکه هم فلومازنیل و هم tca ها آستانه تشنج را کاهش میدهند منعمصرف دارد. (ریسک تشنج را افزایش می دهد).
  - بیمارانی که دچار تروما و ضربه به سر هستند. در این بیماران نیز ریسک تشنج افزایش می یابد.
- با توجه به خصوصیات فارماکوکینتیکی بنزودیازپین ها که هم حجم توزیع و هم پروتئین باندینگ بالا دارند تکنیک همودیالیز و هموپرفیوژن توصیه نمی شود.

## باربیتورات ها

با ورود بنزودیازپین ها کاربرد باربیتورات ها در زمینه آرام بخشی و خواب آوری کاهش یافته است. این داروها علی رغم اینکه دارو های خطرناکی هستند اما به دلیل اینکه گستردگی مصرف ندارند، موارد مسمومیت با این دارو ها خیلی شایع نیست. فنوباریتال اولین باربیتوراتی بود که وارد بازار دارویی شد. همه این داروها مشتقات باربیتوریک اسید هستند که خود مضعف CNS نمی باشد. با قرار گیری استخلاف روی آن سبب بروز اثرات فارماکولوژیک می شود.

### تقسیم بندی

- فوق العاده کوتاه اثر: تیوپنتال
- کوتاه اثر: سکوباریتال، پنتوباریتال
- متوسط الاثر: آموباریتال، بوتاباریتال
- طولانی اثر: پریمیدون، فنوباریتال ← دفع کلیوی دارد

### فارماکوکینتیک:

این دارو ها جذب سریعی از روده کوچک دارند. پروتئین باندینگ بین ۴۰-۸۰٪ است و حجم ظاهری توزیع کمی دارند.

- انواع کوتاه اثر: حلالیت در چربی و پروتئین باندینگ بالایی دارند و دفعشان کبدی است. (مثل تیوپنتال و پنتوباریتال)
- انواع طولانی اثر: حلالیت در چربی و پروتئین باندینگ کمی دارند و دفعشان کلیوی است.

فنوباریتال با قلیایی کردن ادرار با بی کربنات سدیم به دلیل دفع کلیوی، دفع را ۵-۱۰ برابر افزایش می دهد ولی این تکنیک برای دارو هایی که دفع کبدی دارند صادق نمی باشد.

### مکانیسم (فارماکودینامی):

۱ - اثر باربیتورات ها بر گیرنده گابا A است اما محل اثر متفاوتی نسبت به بنزودیازپین ها دارند. بنزودیازپین ها فرکانس باز بودن کانال های کلری را افزایش می دهند اما باربیتورات ها مدت زمان باز بودن کانال کلری را افزایش می دهند. (مکانیسم اصلی)

۲ - در دوز های بالا روی آزاد سازی نوروترنسمیتر هایی که وابسته به حضور کلسیم هستند را مهار می کند.

۳ - همچنین باعث مهار گلوتامات که یک نوروترنسمیتر تحریکی است می شود. (آنتاگونیست گلوتامات)

**سم شناسی:** سمیت شدید تر از بنزودیازپین ها است اما علائم بالینی مشابهی دارند. دوز ایجاد کننده مسمومیت در مسمومیت حاد و مزمن به دلیل القا کنندگی آنزیمی متفاوت است. در فرم حاد دوز مسمومیت کمتر است ولی در مصرف مزمن به دلیل القا کنندگی آنزیمی دوز بالا تر است.

## علائم

۱ - علائم CNS: گیجی، آتاکسی و مشابه بنزودیازپین ها دپرسیون CNS و دپرسیون تنفسی ایجاد می کنند. کما گرید ۳ و ۴ نسبتاً شدید دیده می شود.

۲ - اثر بر سیستم قلبی عروقی

۳ - هایپوترمی: در مسمومیت با باربیتورات ها شایع است.

۴ - ایجاد تاول (Coma blister): در افراد با افت هوشیاری تاول هایی در محل های تحت فشار ایجاد می شود و این علامت اختصاصی نیست و بروز این عارضه در مسمومیت با دارو. های مضعف CNS مثل CO، TCA ها رخ می دهد اما با باربیتورات ها شایع تر است. شخص باید حداقل ۲۴ ساعت در کما باشد. ابتدا به شکل پیچ های اریتماتوز هستند و بعد از گذشت ۲-۳ روز به شکل تاول در می آیند. حتی اگر اقدامی صورت نگیرد با گذشت ۱-۲ هفته این تاول ها بهبود می یابند.

مرگ و میر در مسمومیت حاد (سریع) باربیتورات ها به دلیل دپرسیون تنفسی و کلاپس قلبی-عروقی است اما مسمومیت مزمن (تاخیری) به دلیل آسیب به اندام های مختلف مثل کلیه، ریه، ادم مغزی و غیره است. (همه این آسیب ها به دنبال کلاپس قلبی ریوی می باشد)

## درمان

- اقدامات حمایتی سریعاً انجام شود و ABC چک شود.

- Stable کردن همودینامیک بیمار و در صورت لزوم تجویز O<sub>2</sub> و تهویه مکانیکی انجام شود. در صورت احتمال آسپیراسیون بیمار را انتوبه می کنیم.

سه اقدام اساسی:

- تجویز تک دوز و یا سریالی زغال فعال: در بعضی از رفرنس ها تاکید بر تجویز سریالی (multiple dose) است اما در مطالعات بالینی بین این دو تفاوتی وجود ندارد. در overdose شدید به دلیل اینکه دارو های خطرناکی هستند لاواژ معده توصیه می شود.

- اقدام جدی برای مسمومیت با فنوباربیتال قلیایی کردن ادرار است چون همانطور که گفته شد فنوباربیتال و سایر دارو های طولانی اثر دفع کلیوی دارند. ۱-۲ ویال بی کربنات سدیم و یا ۱-۲ mg/kg در یک لیتر دکستروز ۵٪ برای فرد

تجویز می شود و PH را به ۷-۸ می رسانییم. به دلیل هایپوکالمی ناشی از بی کربنات در کنار آن KCl نیز تجویز می شود.

- به دلیل خصوصیات فارماکوکینتیکی بخصوص در مورد فنوباربیتال همودیالیز و هموپرفیوژن در غلظت های سرمی بیشتر از ۱۰۰ Mcg/lit توصیه می شود.  
دوز ایجاد کننده مسمومیت با باربیتورات ها ۷-۱۰ گرم می باشد.

## دارو های آنتی سایکوتیک

اولین، قدیمی ترین و پرعارضه ترین داروی این دسته کلرپرومازین است. از دسته آنتی سایکوتیک های آتیپیک، کلوزاپین اولین دارویی بود که وارد بازار دارویی شد.

دسته بندی

### الف- آنتی سایکوتیک های تیپیکال

- به کل این سه دسته فنوتیازین می گویند.
- آلیفاتیک ها: کلرپرومازین
  - پپیرازین ها: تری فلوپیرازین، پرفنازین، فلوفنازین
  - پی پریدین ها: تیوریدازین
  - تیوگزانتین ها: تیوتکسن، فلوپنتیکسول
  - بوتیروفنون ها: هالوپریدول
  - متفرقه: پیموزاید

ب- آتیپیک: کلوزاپین، اولانزاپین، ریسپریدون، زیپراسیدون، سرتیندول، آری پپرازول، کوتیپین

دارو های قدیمی بیشتر آنتی کولینرژیک و بلوک کننده دوپامین اند. مثل کلرپرومازین، تیوریدازین و مزوریدازین (فنوتیازین ها - دارو های قدیمی با پوتنسی کم) که نسبت به سایرین مسمومیت خطرناک تری ایجاد می کنند. تیوریدازین و مزوریدازین کاردیوتوکسیک هستند. دسته فنوتیازین ها از نظر ساختمانی شباهت زیادی به TCA ها دارند و دارو های خطرناکی هستند و علایم مسمومیتی شبیه به TCA ها دارند.

مکانیسم: آنتاگونیست گیرنده دوپامین و سروتونین می باشند.

فارماکوکینتیک: پروتیئن باندینگ و حجم ظاهری توزیع بالایی دارند.

## سم شناسی و علایم بالینی

آنتی سایکوتیک ها نسبت به TCAها مسمومیت خفیف تری دارند و مرگ و میر کمتری ایجاد می کنند. علایم بالینی بعد از ۳۰-۹۰ دقیقه بعد از مصرف شروع شده و پیک غلظتی ۲-۶ ساعت بعد از مصرف ایجاد می شود. علایم شامل:

۱ - دپرسیون CNS: مهم ترین علامت بالینی است و از خواب آلودگی تا کما متغییر است (دپرسیون تنفسی با این دارو ها شایع نیست)

۲ - علایم آنتی کولینرژیک: در مسمومیت با این دارو ها اثرات آنتی کولینرژیک داریم خواه محیطی و خواه مرکزی.

- محیطی: خشکی دهان، تاری دید، یبوست، احتباس ادراری، میدریاز، تاکی کاردی، خشکی پوست و مخاط
- مرکزی: در دوز کم اثرات تحریکی و آژیتاسیون و در دوز بالا سبب تضعیف CNS، کما و تضعیف تنفسی می شوند. همچنین توهم و هذیان ایجاد می کنند.

این عارضه از دارو های تیپیک با کلرپرومازین، تیوریدازین و از آتیپیک ها با کلوزاپین و الانزاپین شایع تر است.

۳ - سیستم قلبی عروقی: چون خیلی شبیه TCAها هستند همچون آنها اثرات سمیت قلبی دارند به طوری که مهم ترین علایم شامل تاکی کاردی سینوسی و افت فشار خون وضعیتی می باشند. در ECG باعث پهن شدن کمپلکس QRS و افزایش فاصله QT می شوند.

علت پهن شدن کمپلکس QRS: مهار کانال های سریع سدیمی می باشد. با مهار کانال های سدیمی در فاز صفر منحنی پتانسیل عمل سبب مهار ورود سدیم به داخل سلول و طولانی شدن کمپلکس QRS می شوند. علت افزایش فاصله QT: مهار کانال های پتاسیمی می باشد.

علت تاکی کاردی:

- اثرات آنتی کولینرژیک

- پاسخ رفلکسی به افت فشار خون ایجاد شده

- علل هایپوتنشن:

- این دارو ها دپرسانت عضله قلب هستند و مستقیماً روی قلب اثرات تضعیفی دارند.

- آنتاگونیست گیرنده آلفا ۱ هستند.

یادآوری: سمیت قلبی بیشتر با تیوریدازین و مزوریدازین ایجاد می شود.

۴ - تشنج: این دارو ها در مسمومیت سبب آنتاگونیزه کردن گیرنده های گابا و به دنبال آن ایجاد تشنج می شوند. تشنج با

دارو های کلوزاپین (آتیپیک)، کلرپرومازین و تیوریدازین (تیپیک ها) بیشتر ایجاد می شود.

- ۵ - اثر روی چشم: بسته به اینکه روی چه گیرنده ای اثر کنند میدریاز و میوز هر دو دیده میشود. به دلیل اثرات آنتی کولینرژیکی و آنتاگونیزه کردن رسپتور های موسکارینی میدریاز رخ می دهد. به دلیل اثرات آنتاگونیستی گیرنده آلفا ۱ میوز رخ می دهد.
- ۶ - اثر روی دمای بدن: به دلیل اثرات آنتی کولینرژیکی که سبب کاهش تعریق می شود هایپرترمی و به دلیل اثرات آنتاگونیستی آلفا ۱ به دنبال هایپوتنشن ایجاد شده سبب تنگ شدن عروق سطحی شده و هایپوترمی داریم.
- ۷ - عوارض خارج هرمی: از عوارض شایعی است که به دنبال مسمومیت با دارو های تیپیک ایجاد می شد. ۳۰٪ از افرادی که مصرف کننده این دارو ها هستند عوارض خارج هرمی را دارا هستند. با دارو های با پوتنسی بالا مثل هالوپریدول، فلوفنازین، تری فلوپرازین و تیوتیکسن این علائم شدید تر است.
- این علائم شامل: آکاتزی، دیس تونی حاد، علائم شبه پارکینسونیسم و دیس کنزی تاخیری هستند. دیس تونی و آکاتزی برگشت پذیر و دیس کنزی تاخیری برگشت ناپذیر است.
- ۸ - سندروم نورولپتیک بدخیم: به دلیل آنتاگونیزه کردن گیرنده های دوپامین ایجاد می شود. علائم شامل: هایپرترمی، سختی عضلانی و اختلال سطح هوشیاری می باشد.

## درمان

۱. اقدامات حمایتی و تثبیت وضعیت عمومی بیمار: اگر بیمار هایپوکسی باشد اکسیژن تراپی می شود، اگر بیمار در کما باشد کوکتل کما می دهیم، اگر نیاز به انتوبه و ونتیلاسیون باشد انجام شود.
۲. چون این دارو ها عوارض قلبی عروقی زیادی دارند باید مانیتورینگ قلبی عروقی صورت گیرد. اگر مطمئن بودیم بیمار با آنتی سایکوتیک ها مسموم شده اما علائم بالینی ندارد، ECG نرمال و هوشیار است، بعد از ۶ ساعت که تحت نظر قرار گرفت می توان بیمار را مرخص کرد. در غیر این صورت اگر بیمار با علائم بالینی مراجعه کرد و ECG نرمال نبود حداقل باید برای ۲۴ ساعت تحت نظر باشد.
۳. زغال فعال با دوز ۱ g/kg یا از راه دهان و یا از راه بینی تجویز شود. لاواژ معده و شست و شو کامل روده در این نوع مسمومیت روتین نیست. تجویز اپیکا و القا تهوع و استفراغ به دلیل افزایش ریسک پنمونی آسپیراسیون ممنوع است.
۴. به دلیل افت فشار خون باید سرم تراپی شود و نرمال سالین وریدی تجویز شود و اگر جواب نداد تجویز وازوپرسور ها مثل نور اپی نفرین انجام شود.
۵. آریتمی این دارو ها سبب پهن شدن QRS و افزایش QT می شود. برای درمان آن:

- بیکربنات سدیم ۱-۲ meq/kg تجویز داخل وریدی همراه با KCl (خط اول درمان). همانطور که گفته شد این دارو ها به دلیل بلوک کانال های سدیمی سریع سبب پهن شدن QRS می شوند. قلبیایی کردن خون با بی کربنات سدیم سبب افزایش پروتئین باندینگ این دارو ها میشود و در نتیجه اتصالشان را از این کانال های سست می کنیم.
- اگر بی کربنات جواب نداد از لیدوکائین با دوز ۱-۱.۵ mg/kg وریدی استفاده می کنیم.
- ۶. بعضی از دارو های این دسته حلالیت در چربی بالایی دارند و در فاز چربی تجمع می یابند. از جمله این دارو ها الانزاپین، کوتیپین، سرتیندول هستند. برای این دارو ها از سرم های اینترالیپید ۲۰٪ می توان استفاده نمود. با تجویز چربی از خارج دارو ها وارد فاز چربی جدیدی که وارد شده می شوند و دارو ها از محل اثر دور می شوند.
- ۷. برای درمان تشنج از دیازپام استفاده می کنیم.
- ۸. برای درمان اثرات آنتی کولینرژیک مرکزی که شامل توهم، هذیان و غیره را با آنتی کولین استراز ها مثل فیزوستیگمین درمان می کنیم. دوز فیزوستیگمین: ۰.۵ mg داخل وریدی هر ۳-۵ دقیقه می باشد.
- ۹. عوارض خارج هرمی :  
 برای درمان دیس تونی حاد از آنتی کولینرژیک های مرکزی مثل بنزتروپین، دیفن هیدرامین و بی پریدین استفاده می شود که هیچ یک از این دارو ها بر دیگری تقدمی ندارد. اگر این دارو ها پاسخ ندادند از دیازپام استفاده می کنیم. دوز بی پریدین ۲-۴ mg وریدی (مهم)
- برای درمان آکاتزی از بنزودیازپین ها استفاده می شود مثل دیازپام اما اگر جواب نداد پروپرانولول را استفاده می کنیم.
- برای درمان پارکینسونیسم از آنتی کولینرژیک های مرکزی مثل بی پریدین استفاده می کنیم
- ۱۰. درمان سندروم نرولپتیک بدخیم: چون به دلیل آنتاگونیزه کردن دوپامین ایجاد می شود از یک آگونیست دوپامین استفاده می کنیم و ارجحیت با بروموکرپتین است. سفتی عضلانی و هایپرترمی را با دانترولن (خوراکی): ۵۰-۱۰۰ mg/day و یا انفوزیون وریدی ۲-۳ mg/kg/day) استفاده می کنیم. مکانیسم اثر دانترولن به این صورت است که از ریلیز کلسیم به دلیل مهار رسپتور ریانودینی روی شبکه سارکوپلاسمی جلوگیری می کند و در نتیجه از سفتی عضلات جلوگیری می کند.
- ۱۱. چون آنتی سایکوتیک ها حجم ظاهری توزیع و پروتئین باندینگ بالایی دارند همودیالیز و هموفریوژن برای آنها استفاده نمی شود.



## ضد افسردگی های سه حلقوی

مسمومیت با این داروها شیوع زیادی دارد و جز موارد مسمومیت های خطرناک و تهدید کننده حیات محسوب می شود .  
مثال: آمی تریپتیلین ، نورتریپتیلین و دوکسپین ، آموکسپین ... مسمومیت با ایمی پرامین شیوع بالاتری در ایران دارد.  
این داروها باعث مهار بازجذب NE و 5HT و دوپامین میشوند و با مهار بازجذب غلظت آنها افزایش می یابد همچنین باعث مهار ورود کلر از طریق کانالهای کلری وابسته به گابا می شوند .

اثرات آنتی هیستامینی ، آنتی آدرنرژیک و آنتی کولینرژیک نیز دارند . اثربخشی این داروها ۲ تا ۳ هفته پس از مصرف ظاهر میشود بخش عمده ای از مکانیسم اثر آنها به تاثیرات آنها روی بیان ژن برمیگردد و مصرف مزمن این داروها بیان ژن رسپتورهای وابسته به NE در CNS را تغییر می دهند و حساسیت آنها را تحت تاثیر قرار میدهد . یکی دیگر از مکانیسم های اثر این داروها مهار کانال های سدیمی در CNS و PNS می باشد که باعث عوارض قلبی عروقی میشود به این اثر ، اثر شبه کینیدینی یا اثر تثبیت کننده غشا گفته میشود.

**فارماکوکینتیک:** همه از راه خوراکی استفا ده می شوند و جذب خوراکی خوبی دارد، متحمل پدیده عبور اول کبدی می شود حجم ظاهری توزیع بلایی دارند PB بالایی دارد و به پروتئین اختصاصی به نام آلفا اسید گلیکوپروتئین باند می شوند.

### سم شناسی

از نظر ساختمانی شبیه فنوتیازین ها هستند و علائم مسمومیت مشابه است اما با شدت بیشتر.

اثرات این داروها بر روی سیستم اعصاب مرکزی به دلیل اثرات آنتی کولینرژیک و آنتی هیستامین در آنها می باشد دپرسیون سیستم اعصاب مرکزی تشنج توهم و هذیان و بی قراری (به دلیل اثرات آنتی هیستامینی منجر به خواب آلودگی میشود و به دلیل اثرات آنتی کولینرژیک در دوزهای کم اثرات تحریکی و در دوزهای بالا اثرات تضعیفی از خود نشان میدهند )

اثرات آنتی کولینرژیکی محیطی شامل خشکی دهان ، یبوست، احتباس ادراری ، تاکی کاردی ، میدریاز (میدریاز همیشه رخ نمی دهد بسته به اینکه مهارت رسپتور های موسکارینی یا آدرنرژیک ای غلبه کنند به ترتیب میدریاز یا میوز خواهیم داشت .

قسمت عمده مسمومیت آنها بر روی سیستم قلبی عروقی می باشد . این داروها باعث **مهار کانال های سدیمی** سریع در فاز

صفر منحنی پتانسیل عمل می شود در نتیجه با مهار ورود سدیم به داخل سلول منجر به **طولانی شدن کمپلکس QRS**

می شود. کانالهای سریع سدیمی مسئول ایجاد فاز صفر هستند و با ورود سدیم به داخل سلول دپلاریزاسیون اتفاق می افتد. اگر کانال های سدیمی که روی فیبر های پورکنر هستند مهار شوند ، مهار هدایت در سلول های قلبی اتفاق می افتد( علت پهن شدن QRS) ولی اگر کانال های سریع سدیمی موجود روی میوسیت های قلبی مهار شوند قدرت انقباضی عضله قلب کم میشود و بصورت افت فشار خون بروز می کند .

**مهار کانال های پتاسیمی** هم توسط این داروها صورت می گیرد . این کانال ها در فاز ۳ پتانسیل سلولی نقش دارند و باعث ریلایزاسیون سلولی می شوند . با مهار این کانال ها افزایش فاصله QT رخ میدهد که می تواند آریتمی تورزد دپوینت را ایجاد کند .

مهمترین عارضه این داروها روی عروق هایپوتانسیون ارتوستاتیک است که ناشی از اثر ات آتاگونیستی آلفا یک است و به دنبال این عمل تاکی کاردی رفلکسی ایجاد میشود .

تاکیکاردی ناشی از این داروها به سه علت رخ می دهد . ۱- اثرات آنتی کولینرژیک ۲- اثرات آنتاگونیستی آلفا یک ۳- مکانیسم عمل آنها که در اوردوز تشدید شده و با مهار بازجذب آمین ها غلظت NE افزایش یافته و تاکیکاردی رخ می دهد . ( این مکانیسم در مورد آنتی سایکوتیک ها وجود ندارد .) همچنین در اوردوز تاکیکاردی بطنی ، آریتمی تورزد دپوینت و فیبریلاسیون بطنی به دلیل مهار کانال های پتاسیمی رخ می دهد و نیز کمپلکس QRS و فاصله QT طولانی میشوند .

دوزهای سمی و تهدید کننده حیات اینها پایین است یعنی پتنتسی مسمومیت با این ها بالاست . دوز سمی بیشتر از 5 mg/kg و دوز کشنده بیشتر از 10mg/kg می باشد . معمولا در عرض ۶ ساعت اول علائم بالینی مسمومیت را نشان می دهند ، اگر بیمار تا ۶ ساعت علائم مسمومیت را نشان نداد یعنی مسمومیت فرد حاد و شدید نیست . مرگ و میر با این داروها به دلیل عوارض قلبی عروقی آنها می باشد یعنی افت فشار خون و آریتمی قلبی.

### علائم مسمومیت خفیف تا متوسط

- تاکیکاردی ، خوابآلودگی ، علائم آنتی کولینرژیک محیطی

### شدید

- تشنج ، کما ، آریتمی ها ، هایپوتنشن ارتوستاتیک

گفته شده در مسمومیت با آموکسپین بیشتر تشنج دیده می شود ولی در مورد ماپروتیلین تشنج، کما و علائم قلبی عروقی همگی شایع هستند .)

## درمان

در مسمومیت با TCA رعایت اصول ABC اولین اقدام درمانی می باشد . سپس سراغ بقیه راه ها می رویم از جمله تجویز زغال فعال به همراه سوربیتول (برای بهبود طعم و رفع یبوست )

القا تهوع با اپیکا نباید صورت بگیرد زیرا علائم مسمومیت با این ها سریع ظاهر میشود و لی اپیکا شروع اثر تاخیری و عوارض خاص خودش را دارد.

استفاده از بی کربنات سدیم به عنوان اولین و مهمترین اقدام در مسمومیت با TCA است و به عنوان آنتی دوت شناخته می شود. با استفاده از بی کربنات سدیم باید pH خون را به ۷.۵-۷.۵۵ برسانیم (۳ویال بی کربنات سدیم در یک لیتر دکستروز ۵٪ ریخته می شود. همراه آن پتاسیم کلراید تجویز میشود تا جلوی عارضه هایپو کالمی را بگیرد .)

**مکانیسم بیکربنات در درمان مسمومیت :** سدیم کربنات PB این داروها را بالا می برد در نتیجه کمتر به کانال ها متصل می شوند ، از طرفی وقتی سدیم از بیرون وارد میشود با سدیم روی کانالها افزایش مییابد و ورود سدیم به داخل سلول افزایش می یابد به این ترتیب مدت زمان دیپلاریزاسیون که طولانی شده بود، کاهش مییابد .

به این ترتیب مزایای استفاده از بی کربنات سدیم شامل بهبود کمپلکس QRS، بهبود افت فشار خون و مهار آریتمی ها می باشد .

## درمان های حمایتی

- **درمان افت فشار خون:** سرم تراپی و اگر جواب نداد وازوپرسورها مثل نوراپینفرین
- **درمان تشنج :** خط اول درمان استفاده از بنزودیازپین ها مثل دیازپام و اگر جواب نداد فنو باربیتال با دوز 5mg/kg . دقت شود که موقع تجویز فنو باربیتال خودش سبب افت فشار خون نشود . استفاده از شل کننده های عضلانی مثل وکرونوم (در مورد تشنج ناشی از TCA اختصاصی است ) برای درمان تشنج و عوارض ناشی از آن مثل رابدومیولیز ، هایپرترمی و اسیدوز ، توصیه می شود .

- **درمان آریتمی** : برای آریتمی بطنی تجویز لیدوکائین ( $1\text{mg/kg}$ ) توصیه می شود. و برای آریتمی تورد دپوینت منیزیم سولفات ( ) . توجه شود برای درمان آریتمی اولین اقدام بی کربنات سدیم است مگر اینکه اختصاصی در سوال ذکر شده باشد.

نکته: به دلیل پروتئین بایندینگ و حجم ظاهری توزیع بالا کاندید همودیالیز و هموفیوژن نیستند .

## مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز

کاربرد بالینی زیادی ندارند و مسمومیت با آنها شایع نیست ولی علائم مسمومیت با آنها خطرناک است این داروها آنزیم مونو آمین اکسیداز را مهار میکنند . مونو آمینو اکسیداز آنزیم داخل سلولی است که به غشا خارجی میتوکندری ها باند می شود و مسئول تجزیه و کاتابولیسم آمین های داخل سلولی است . این آنزیم در سیستم اعصاب محیطی و مرکزی ، کبد و روده قرار دارد. دو نوع A و B دارد . نوع باعث کاتابولیسم نوراپی نفرین ، تیرامین ، سروتونین و دوپامین می شود و نوع که باعث کاتابولیسم بتیرامین ، دوپامین و نوراپی نفرین می شود .

داروهای این دسته به ۳ گروه تقسیم می شوند.

۱ - مهار کننده غیرانتخابی (مثل ترانیل سیپرومین ، فنلزین و ایزوکرپوکسازید)

۲ - مهار کننده نوع A (موکلوبامید)

۳ - مهار کنند نوع B (سلژلین)

**فارماکوکینتیک** : همه از راه خوراکی استفاده میشوند و جذب کامل و سریعی دارند ، عبور اول کبدی بالایی دارد و فراهمی زیستی آنها ۵۰ درصد است ، حجم توزیع پایینی نسبت به SSRI و TCA دارند و پروتئین بایندینگ ۵۰ درصد دارند .

**ویژگی مسمومیت با این داروها** : در اوردوز ایندکس درمانی پایینی دارد و همچنین برخلاف TCA مسمومیت

**تاخیری** دارند . شروع علائم بالینی و مسمومیت با این داروها بین ۶ تا ۲۴ ساعت می باشد . عمده علائم مسمومیت با این داروها به دلیل افزایش نوراپی نفرین است. آنزیم های MAO، نوروترانسمیترهای مختلفی را کاتابولیسم می کنند ولی مسمومیت اصلی این داروها ناشی از افزایش نور اپی نفرین می باشد . (دوز سمی این داروها  $2-3\text{ mg/kg}$  و دوز کشنده  $4-6\text{ mg/kg}$ )

## علائم بالینی مسمومیت

خفیف و متوسط : سردرد، بیقراری، سفتی و سختی عضلانی، هایپرترمی، تهوع و استفراغ، تاکی آریتمی، هایپرتنشن ولرزش شدید: برادیکاردی، هایپوتنشن، هایپوکسی، ایست قلبی، شوک و کما است.

این داروها با م‌هار مونوآمینواکسیداز غلظت نوراپی نفرین را در محل افزایش میدهند و منجر به هایپرتنشن میشود ولی به تدریج و ذخایر نوراپی نفرین کاهش می یابد و مقادیر موجود توسط COMT تجزیه شده و در نتیجه هایپوتنشن رخ می دهد.

## درمان مسمومیت

بعد از رعایت اصول کلیه است که در همه مسمومیت ها باید رعایت شود و تجویز زغال فعال، به مدت حداقل ۲۴ ساعت بیمار باید تحت نظر باشد چون مسمومیت تاخیری است.

تداخلات دارویی و غذایی این داروها خیلی زیاد است و بیمار پس از ترخیص تا یک تا دو هفته باید از نظر این مداخلات تحت نظر باشد (با غذاهای حاوی تیرامین مثل جگر و ماهی، داروهای مختلف تداخل دارد)

**درمان های حمایتی :** با توجه به اینکه هایپرتنشن این داروها پس از مدتی تبدیل به هایپوتنشن می شود باید از داروهای سریع الاثر و کوتاه اثر استفاده کنیم. سدیم نیتروپروساید ( $1 \text{ mg/kg}$  در دقیقه) به صورت وریدی و داروی فنتول آمین (۲.۵ تا ۵ میلی گرم هر ۱۰-۱۵ دقیقه وریدی)

جهت **درمان هایپوتنشن** سرم درمانی انجام می دهیم و اگر جواب نداد از وازوپرسور ها که در اینجا خود نور اپی نفرین است استفاده می کنیم. دوپامین استفاده نمی کنیم چون باید ابتدا به نوراپی نفرین تبدیل شود و این پروسه زمانبر است.

**درمان تاکی آریتمی ها :** در مسمومیت خفیف تا متوسط دیده می شد که از لیدوکائین و فنی توئین استفاد می کنیم.

**درمان برادی آریتمی ها :** در مسمومیت شدید ایجاد می شود و از آتروپین و ایزوپرتنول استفاد می کنیم.

**درمان تشنج :** مشابه TCA خط اول درمان دیازپام و اگر برطرف نشد فنوباربیتال (دقت شود که افت فشارخون ندهد) از شل کننده های عضلانی نظیر وکوروبیوم نیز می توان استفاده کرد. ( در اینجا از پانکرونیوم به دلیل افزایش ضربان قلب و هایپر تنشن استفاده نمی شود ).

در درمان تشنج این داروها می توان از پیریدوکسین هم استفاده کرد زیرا این دو باهم کمپلکس تشکیل می دهند و آنزیم MAOI را غیر فعال می کند. از آنجایی که وجود پیریدوکسال فسفاف برای سنتز گابا ضروری است، در نتیجه MAOI ها با مهار سنتز گابا سبب ایجاد تشنج می شوند.

**درمان بیقراری و سختی و سفتی عضلانی :** در موارد خفیف از دوز کم دیازپام و در موارد شدید از دانترولن استفاده می شود.

**درمان هایپر ترمی :** در این موارد استامینوفن جواب نمی دهد و باید مشابه مورد قبل (درمان بیقراری و سختی عضلانی) عمل کنیم. حمام یخ هم می تواند کمک کننده باشد.

همودیالیز و هموپیوژن در درمان مسمومیت با این داروها کاربرد ندارد. ( در مورد تمام ضد اقسردگی ها این گونه است)

### سندرم سروتونینی

این سندرم در مصرف همزمان MAOI و SSRI ایجاد می شود و ویژگی خاص آن هایپر ترمی و سفتی عضلانی است.

درمان : در موارد خفیف از سیپروهپتادین که آنتاگونیست سروتونین است استفاده می شود. ( ۴ میلی گرم هر ۴ ساعت تا ماکزیمم ۳۲ میلی گرم در روز )

و در موارد شدید از بنزودیازپین ها و یا دانترولن استفاده می گردد.

از دیگر تداخلات این داروها مصرف همزمان با ها و داروهای سمپاتومیمتیک و غذاهای حاوی تیرامین می باشد که باعث عارضه بحران فشار خون می شود که با علامت هایپر تنشن، تاکی کاردی، تعریق و تب بروز می کند.

به دلیل تداخلات بالا، بیماری که با این داروها مسموم می شود حتی پس از تثبیت وضعیت حتما باید تا ۲ هفته تحت نظر باشد.

## مهارکننده های بازجذب سروتونین

مسمومیت با این داروها علی رغم شایع بودن خیلی خطرناک نمی باشد .

به چه علت خطرات این داروها نسبت به کمتر است ؟

- ۱ - تمایل این داروها به انواع کانال ها کم می باشد . (برخلاف)
- ۲ - تمایل کمتری نسبت به رسپتورهای موسکارینی و آدرنرژیکی دارند .
- ۳ - تمایل کمتری به رسپتور گابا دارند . (کاهش احتمال تشنج )

**فارماکوکینیتیک:** جذب سریعی دارند ، فراهمی زیستی بالا دارند ، پروتئین بایندینگ زیادی دارند، حجم توزیع ظاهری بالایی دارند .

### علائم بالینی مسمومیت

- علائم شایع : علائم گوارشی ، سداسیون ، لرزش و تاکی کاردی سینوسی
- علائم با شیوع کمتر : میدریاز ، هایپرشن ، هایپو تنشن ، بیقراری و اسهال

در بین این داروها مسمومیت با سه داروی **بوپروپیون ، ونلافاکسین و سیتالوپرام** خطرناکتر است که بیشتر باعث بروز تشنج و آریتمی می شوند .

نکته : به این علت مسمومیت با این داروها خیلی خطرناک نیست که اندکس درمانی بالایی دارند بطوری که مصرف خوراکی ۵۰- ۷۵ برابر دوز درمانی علائم خفیفی را نشان می دهد . و دوز های بسیار بالاتری جهت تشنج و آریتمی نیاز است . ( مصرف ۱۵۰ برابر دوز درمانی سبب مرگ می شود ) .

اوردوز این دارو ها به تنهایی باعث مرگ و میر نمی شود و در صورتی که همراه داروهای مضعف CNS مثل الکل مصرف شوند ، می توانند خطرناک باشند . ( مسمومیت پلی فارماسی )

### درمان مسمومیت

۱- زغال فعال با دوز ۱ g/kg

---

۲- ویال های بی کربنات سدیم برای عوارض قلبی عروقی ( مشابه TCA )

۳- همودیالیز و همو پرفیوژن توصیه نمی شود .

۴- برای درمان تشنج دیازپام کفایت می کند و نیازی به دانترون و وکوروبنیوم نمی باشد .

۵- لاواژ مطلقا توصیه نمی شود خصوصا برای سه داروی خطرناک. زیرا این دارو ها عوارض قلبی عروقی ایجاد می کنند ، در

هنگام لاواژ لوله از دهان یا بینی گذاشته می شود و ممکن است عصب واگ را تحریک کند و باعث ایجاد آریتمی یا بلاک

قلبی شود . ( لاواژ برای هر دارویی که عوارض قلبی عروقی داشته باشد توصیه نمی شود .)