



مسمومیت با داروهای ضد افسردگی

دکتر عباس پوستی

گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

نیز به طور شایع به شکل Od مصرف می‌شوند، ولی سمیت آنها خیلی کمتر از TCA_s بوده و مرگ با آنها خیلی نادر است. داروهای MAOI نیز اگر به صورت Od به کار روند، دارای نتایج خطرناکی بوده ولی وفور سمیت آنها نسبت به TCA_s و SSRI_s کمتر است. عوامل کمک کننده به تعداد مرگ و میر ناشی از Od داروهای TCA شامل در دسترس بودن آنها برای بیماران افسرده‌ای که خطر بالای خودکشی دارند، در معرض قرار گرفتن نسبت به اثرات شدید قلبی - عروقی و یا سیستم اعصاب مرکزی مربوط به Od این داروها و یا به علت محدودیت در تاثیر درمانهای موجود برای بهبود Od با این داروها می‌باشد.

مقدمه

این داروها از نظر شیمیایی وابسته به فنوتیازین بوده منتهی اگر در درمان شیزوفرنی به کار روند، آن را تشدید می‌کنند. برخی از آنها اثر تسکینی شدید نشان می‌دهند مانند دوکسپین و آمی‌تریپتیلین و تعدادی دیگر مثل فلوئوکستین و دزیپرامین کمترین اثر تسکینی را دارند.

بسیاری از آمین‌های سه تایی مانند ایمی‌پرامین و آمی‌تریپتیلین در بدن د متیله شده و به متابولیت‌های فعالی مانند دزیپرامین

مسمومیت با این داروها در سه قسمت جداگانه مورد بحث قرار می‌گیرد:

- ۱- ضد افسردگیهای سه حلقه‌ای (TCA_s).
- ۲- مهارکننده‌های باز جذب انتخابی سروتونین (SSRI_s).
- ۳- مهارکننده‌های مونوآمین‌اکسیدازها (MAOI_s).

ضد افسردگیهای سه حلقه‌ای

اپیدمیولوژی

بعد از الکل و هروئین سومین علت مرگ و میر دارویی در ایالات متحده امریکا مسمومیت با TCA_s می‌باشد و در حقیقت این داروها بیشترین علت مرگ مربوط به افزایش مقدار بیش از حد درمانی (Overdose, Od) داروها را تشکیل می‌دهند. Od داروهای TCA_s، ۱/۳ در هر ۱۰۰ هزار نفر گزارش شده است که ۲/۳ آنها در خانمها اتفاق می‌افتد. داروهای آمی‌تریپتیلین، دزیپرامین و نورتریپتیلین بیشترین مورد مرگ را داشته‌اند. در ۶ ساعت اول Od قطعی، دپرسیون سیستم اعصاب مرکزی (CNS)، تشنجات، وقفه تنفس و آریتمی علل اصلی مرگ بوده‌اند. با وجود معرفی داروهای سالمتر SSRI و اشتها آنها به عنوان ضد افسردگی جدید، مرگ و میر مربوط به داروهای TCA_s همچنان در ۱۰ سال گذشته ثابت باقی مانده است. درست است که داروهای SSRI

و نورتریپتیلین تبدیل می‌شوند که به همین صورت در کلینیک موجود می‌باشند. درست است که این داروها با مقادیر درمانی ممکن است از نظر قدرت نسبی در مهار باز جذب میانجی‌های عصبی (نوراپی نفرین، دوپامین و سروتونین) و اثرات آن‌تی‌کولینرژیک و آن‌تی‌هیستامین و تمایل به اثر تسکینی با یکدیگر تفاوت داشته باشند ولی با مقادیر سمی این اختلافات مهم نیست و از نظر کمی و کیفی مشابه می‌باشند. بعضی مطالعات اپیدمیولوژیک پیشنهاد می‌کند که برخی از این داروهای TCA مانند دزیپرامین و آمی‌تریپتیلین سمیت بیشتری را نشان می‌دهند ولی عوامل دیگری مانند بیماران با خطر زیاد و مقدار داروی در دسترس ممکن است در بروز سمیت زیادتر دخالت داشته باشند.

یک استثنا در مورد آمین سه تایی Lofeperamine وجود دارد، بدین ترتیب که خود دارو غیر فعال است و در بدن به آهستگی به میزان محدودی به متابولیت فعال دزیپرامین تبدیل می‌شود و بنابراین از نظر Od حاد، سمیت کمتری را نسبت به سایر داروهای TCA نشان می‌دهد. آموکسپاین که از نظر ساختمانی وابسته به TCA بوده و اعمال درمانی مشابهی هم دارد، در Od حاد به با فو، بالا، تشنجات هم‌اه است ولی سمیت قلبی - عروقی آن نادر است. از طرف دیگر ماپروتیلین شبیه سایر TCA در Od می‌تواند باعث حملات و سمیت قلبی - عروقی شود (۱).

فارماکوکینتیک

حداکثر غلظت پلاسمایی TCA_s در عرض ۲ تا

۸ ساعت بعد از تجویز یک دوز درمانی خوراکی اتفاق می‌افتد. بعد از Od داروهای با خواص آن‌تی‌کولینرژیک، تخلیه معده آهسته شده و در نتیجه جذب دارو به تاخیر می‌افتد. اگر چه شروع مسمومیت بعد از Od به‌طور مشخص سریع بوده و بیشتر مرگ و میرها در عرض چند ساعت اول اتفاق می‌افتد. درست است که متابولیسم اولین عبور کبدی یک دوز درمانی TCA_s وسیع است (۲۳ تا ۷۳٪ برای ایمپیرامین) ولی با Od ممکن است ظرفیت اشباع شود و در نتیجه فراهمی زیستی دارو افزایش یابد. حجم انتشار تمام داروهای TCA وسیع بوده (۱۰ - ۲۰ لیتر / کیلو) و در بعضی نسوج غلظت دارو ۱۰ تا ۱۰۰ برابر خون است. نیمه عمر حذفی داروهای TCA برای دوز درمانی به‌طور متوسط ۸ تا ۳۰ ساعت (مثلاً برای پروتریپتیلین ۵۵ تا ۱۲۷ ساعت و برای لوفپرامین ۱/۵ تا ۲/۵ ساعت) است که در افراد مسن این رقم طولانی‌تر است. بعد از Od، نیمه عمر حذفی دارو ممکن است بیشتر طول بکشد (به علت اشباع متابولیسم). حذف داروهای TCA عموماً ناشی از متابولیسم کبدی و ترشح کلیوی آنها است. این داروها ابتدا در بدن به متابولیت‌های دم‌تیل یا هیدروکسیله تبدیل می‌شوند که سمیت آنها شبیه اجزای خودشان می‌باشند. متابولیت‌های

فعال بعد از ۱۲ تا ۲۴ ساعت اول ممکن است در ایجاد سمیت کمک کنند ولی به‌زودی از راه کونژوگاسیون یا دم‌تیل‌اسیون غیر فعال می‌شوند که از ادرار ترشح می‌گردند. مقدار کمی هم به‌صورت دست نخورده یا متابولیت فعال از صفر دفع می‌شوند. برخی افراد این داروها را سریع هیدروکسیله می‌کنند. بنابراین نیمه عمر

تأثیری داشته باشد. در جدول ۱ اثرات فارماکوکینتیک تعدادی از داروهای ضدافسردگی آمده است.

مکانیسم‌های سمیت TCA_s

مهم‌ترین اثرات سمی Od داروهای TCA شامل کاهش فشارخون، آریتمی، تشنجات، هیپرترمی و اغما می‌باشد. سمیت قلبی - عروقی نتیجه اثرات اولیه دارو بر روی پتانسیل عمل سلولهای قلبی، اثرات مستقیم روی تنوس عروقی و اثرات غیر مستقیم با واسطه اعصاب

این داروها (مثل دزیپرامین) خیلی کوتاهتر (۱۳ تا ۲۳ ساعت) از افرادی است که هیدروکسیلاسیون را به‌طور آهسته انجام می‌دهند (۸۱ تا ۱۳۱ ساعت). چون داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای قلبیایی ضعیفی هستند و بنابراین به‌طور وسیعی به آلفایک اسیدگلیکوپروتئین در سرم متصل می‌شوند. تغییرات در غلظت سرمی این ماده یا pH خون ممکن است به‌طور واضح روی تمایل به اتصال فراکسیون TCA_s تاثیر بگذارد، اما تغییرات در باندینگ به نظر نمی‌رسد روی Od یا سمیت آنها

جدول ۱ - پارامترهای فارماکوکینتیک برخی ضد افسردگیها

متابولیت‌های فعال	مقدار مصرف روزانه (میلی‌گرم)	بیمه عمر جنسی (ساعت)	دارو
نورتریپتیلین نورتریپتیلین هیدروکسیله آمی‌تریپتیلین هیدروکسیله	۵۰-۳۰۰	۱۰-۲۵	۱- ضدافسردگی سه حلقه‌ای: آمی‌تریپتیلین
دسمتیل کلومیپرامین دزیپرامین هیدروکسیله دسمتیل دوکسپین	۵۰-۳۰۰	۱۹-۳۷	کلومیپرامین دزیپرامین دوکسپین
دزیپرامین، ایمی‌پرامین، دزیپرامین هیدروکسیله دزیپرامین	۵۰-۳۰۰	۱۸-۳۴	ایمی‌پرامین لوفپیرامین
نورتریپتیلین هیدروکسیله دس متیل ماپروتیلین	۱۴-۲۱۰ ۳۰-۱۰۰ ۳۰-۵۰	۱/۵-۲/۵ ۱۶-۳۶ ۴۷	نورتریپتیلین ماپروتیلین
نورفلواکستین - هیدروکسی نفازودون - - دس متیل و نلافاکسین -	۴-۴۰ ۵-۳۰۰ ۱۰۰-۶۰۰ ۵۰-۲۰۰ ۱۰۰-۴۰۰ ۳۰-۶۰۰ ۲۰-۶۰	۴۸-۹۶ ۱۵-۲۵ ۲-۴ ۲۶ ۵-۹ ۶-۱۰ ۳۶	۲- SSRI _s فلواکستین فلوکساتین نفازودون سرتالین ترازودون ونلافاکسین سیتالوپرام
هیدرکسی بوپروپیون	۱۵۰-۳۰۰	۱۰-۱۴	۳- متفرقه: بوپروپیون

جدول ۲ - مکانیسم سمیت قلبی - عروقی داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای

مکانیسم	اثر سمی
<p>مهار کانال سدیم قلبی - آهسته شدن دپولاریزاسیون در گره دهلیزی بطنی، رشته‌های پورکینژ - هایس و میوکارد بطنی</p> <p>انسداد کولینرژیک، مهار بازجذب نوراپی نفرین</p> <p>مهار کانال سدیم قلبی - آریتمی reentry</p> <p>مهار کانال پتاسیم قلبی - طولانی شدن دپولاریزاسیون</p> <p>تخریب خودکاری قلب</p>	<p>تأخیر هدایتی، آریتمی:</p> <p>طولانی شدن QRS</p> <p>بلوک دهلیزی بطنی</p> <p>تاکیکاردی سینوسی</p> <p>تاکیکاردی بطنی مونومورفیک</p> <p>سننرم Torsades de pointes</p> <p>تاکیکاردی بطنی</p>
<p>انسداد گیرنده‌های آلفا ۱ در نرژیک عروق</p> <p>مهار کانال سدیم قلبی - تخریب جفت شدن تحریک - انقباض</p>	<p>کاهش فشارخون:</p> <p>انبساط عروق</p> <p>کاهش نیروی انقباضی قلب</p>

میوکارد شود.

از آنجایی که مهار کانال سدیم به‌طور in vitro به pH حساس است و افزایش pH خارج سلولی موجب به حداقل رساندن آهسته شدن دپولاریزاسیون فاز O ناشی از TCA می‌شود، نشان داده‌اند که بالا رفتن pH خون دارای اثر مفیدی روی مدل‌های حیوانی مختلف Od داروهای TCA می‌باشد که در نتیجه باعث بهبود تأخیر هدایت داخلی قلبی، نقصان فشارخون و آریتمی بطنی می‌شود. برعکس اسیدوز ممکن است سمیت قلبی TCA را تشدید کند. شاید افزایش سدیم خارج سلولی (بیکربنات سدیم

چرخه تیتراسیون سدیم

جلوگیری کند. به نظر می‌رسد هم افزایش pH خون و هم افزایش غلظت سرمی سدیم اثر درمانی بیکربنات سدیم هیپرتونیک را بر روی سمیت قلبی TCA میانجیگری می‌کنند. داروهای TCA همچنین باعث آهسته شدن دپولاریزاسیون و دپولاریزاسیون خود به خودی فاز ۴ می‌شوند که این عمل می‌تواند طولانی شدن QRS و بیماری

خودکار می‌باشد (جدول ۲). هیپرترمی نتیجه فعالیت بسیار زیاد عضلات با حضور تنوس بالای آنتی کولینرژیک است. سمیت سیستم اعصاب مرکزی ناشناخته است ولی انسداد سیستم کولینرژیک، هیستامینیک و گیرنده‌های گابا و مهار کانالهای سدیم عصبی ممکن است در این مورد شرکت داشته باشند. مرگ بیمار اغلب به علت نقصان فشارخون مقاوم پیش می‌آید.

پتانسیل عمل سلول قلبی و داروهای TCA

مهم‌ترین عمل این داروها روی پتانسیل عمل،

چرخه تیتراسیون سدیم

دپولاریزاسیون در نسج پورکینژ و میوکاردیوم بطن است. با این حساب TCA شبیه داروهای ضد آریتمی کلاس I (کینیدین، پروکائین آمید) عمل می‌کنند. اختلال در دپولاریزاسیون فاز O ممکن است به کاهش فشارخون ناشی از Od کمک کند و اختلال در ورود سدیم به داخل سلول قلبی نیز ممکن است باعث صدمه

T.P. Torsades de pointes قلبی را توجیه کند که بیماری اخیر به طور نادر اتفاق می افتد و به طور مشخص وقتی رخ می دهد که ضربانات بطنی آهسته شده باشد. TCA_s همچنین باعث مهار کانال های کلسیم نوع L می شوند ولی روشن نیست که این عمل داروها به سمیت آنها کمک کند. از طرفی بیماران مبتلا به Od داروهای TCA اغلب دچار تاکیکاردی سینوسی می شوند و ابتلا به بیماری T.P. که یک منظره غیر شایع مسمومیت با این داروها است به علت مهار دیولاریزاسیون خود به خودی و برادیکاردی حاصله می باشد (۱).

بازجذب میانجی های عصبی

مهار بازجذب میانجی های عصبی نورونها توسط TCA_s و در نتیجه افزایش آنها در سیناپس های عصبی، در واسطه گیری اثر ضد افسردگی آنها اهمیت زیادی دارد. Od این داروها، کاتکولامین های قلبی - عروقی را زیاد کرده و ممکن است به ایجاد تاکیکاردی سینوسی، افزایش فشارخون و آریتمی ناشی از این داروها کمک کند. به علاوه پیشنهاد شده است که مهار بازجذب نوراپی نفرین به طور عمیق و طولانی مدت می تواند باعث کاهش فشارخون شود که آن را مربوط به تخلیه ذخایر میانجی عصبی می دانند. تاثیر بخشی محدود مقادیر زیاد کاتکولامین در تصحیح نقصان فشارخون شدید ناشی از TCA_s دلیلی مخالف مکانیسم توجیهی برای نقصان فشارخون آنهاست.

انسداد کولینرژیک

اعمال آنتی کولینرژیک TCA_s به توسعه

تاکیکاردی سینوسی، هیپرترمی، انسداد روده، احتباس ادرار، انبساط مردمک و احتمالاً اغما کمک می کند. از همه مهم تر هیپرترمی است که مربوط به تخریب تعریق بوده و اغلب در بیمارانی دیده می شود که به علت تشنجات، میوکلنوس و هیجانانات مقادیر زیادی گرما تولید می کنند. پیشنهاد شده است که تشنجات همچنین ممکن است به علت اثر آنتی کولینرژیک این داروها باشد که البته درباره این موضوع به اندازه کافی تحقیق نشده است و مهار کانالهای سدیم، گابا و یا گیرنده های N - متیل - D - آسپاراتات (NMDA) نیز ممکن است به ایجاد تشنجات کمک کنند.

مسدد گیرنده های آلفا

داروهای TCA در مقادیر درمانی باعث انسداد گیرنده های آلفا آدرنرژیک شده و در نتیجه باعث انبساط عروق خونی و نقصان فشارخون وضعیتی می شوند. در مقادیر سمی، گشادای عروق خونی به طور غیر قابل اجتناب یک علت مهم کمک کننده به نقصان فشارخون می باشد.

اتصال پروتئینی

اتصال پروتئینی سرم داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای به طور in vitro توسط افزایش pH خون افزوده می گردد. معذک ادعا شده است که اثر مفید بیکربنات سدیم روی سمیت قلبی TCA_s ممکن است ناشی از افزایش pH خون، زیاد شدن اتصال پروتئینی و کاهش غلظت داروی متصل نشده به پروتئین ها باشد.

ارایه و بروز مسمومیت با داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای

افزایش بیش از مقدار درمانی TCA_s تهدیدکننده حیات معمولاً با بیش از یک گرم از دارو اتفاق می‌افتد که در این صورت عده‌ای از بیماران که به بخش‌های اورژانس می‌رسند در همان ساعات اول فوت می‌کنند ولی بیشتر در عرض ۲۴ ساعت تلف می‌شوند. کم نیستند از بیمارانی که در مدت یک ساعت حالشان وخیم شده ولی علایمی از سمیت قلبی یا تشنجات در آنها دیده نمی‌شود که زندگی آنها را تهدید کند.

اثرات قلبی - عروقی مسمومیت

طولانی شدن انتروال QRS یکی از مشخص‌ترین منظره مسمومیت Od داروهای TCA در الکتروکاردیوگرافی است که خود به خود خطرناک نیست ولی بیماران در معرض خطر را مشخص می‌کند که این عوارض جدی ممکن است به صورت آریتمی بطنی یا حملات بروز کند و به طور کلی بیماری که با درجاتی از طولانی شدن QRS مواجه است در معرض سمیت تهدیدکننده حیات با TCAs می‌باشد. به علاوه انتروال PR و QT نیز طولانی می‌گردد ولی بلوک دهلیزی - بطنی نادر است. تاکیکاردی سینوسی یکی از علایم شایع مسمومیت با TCAs می‌باشد که در ۵۰٪ بیماران اتفاق می‌افتد و معمولاً خفیف (کمتر از ۱۶۰ / دقیقه) بوده و تغییرات همودینامیکی را باعث نمی‌شود. تاکیکاردی بطنی شایع‌ترین آریتمی بطنی در بیماران دچار Od داروهای TCA است و وقتی QRS طولانی بوده و امواج P قابل رؤیت نباشد

تشخیص آن از تاکیکاردی سینوسی مشکل می‌باشد. هیپوکسی، هیپرترمی، اسیدوز و مصرف آگونیست‌های بتایک از عوامل مستعد کننده این آریتمی است. مرگ و میر بیماران با تاکیکاردی بطنی بالا است. لرزش بطنی یک ریتم نهایی قبل از مرگ است که به عنوان عارضه تاکیکاردی بطنی یا هیپوتانسیون اتفاق می‌افتد. سندرم خطرناک Torsades de pointes نیز در Od داروهای TCA گزارش شده ولی نادر است و دارو درمانی مسمومیت با TCA_s را پیچیده می‌کند. تعدادی از مرگ‌های ناگهانی در کودکانی که مقادیر درمانی TAC_s را دریافت می‌کنند گزارش شده است که علت آن را طولانی شدن QRS با نتیجه سندرم T.P. می‌دانند. در Od این داروها آهسته شدن ریتم بطنی نیز ممکن است اتفاق افتد.

سمیت با داروهای TCA معمولاً بعد از ۲۴ تا ۴۸ ساعت از بین می‌رود، معذک این مدت ممکن است طولانی‌تر شود که معمولاً این پیش آمد در افراد آهسته هیدروکسیلاتور است. عموماً حداکثر سمیت و مرگ و میر در ۲۴ ساعت اول اتفاق می‌افتد ولی در موارد کمی هم آریتمی یا مرگ ناگهانی ممکن است ۲ تا ۵ روز بعد از دریافت دوز سمی دارو اتفاق افتد.

نقصان فشارخون

هیپوتانسیون مقاوم یکی از شایع‌ترین علل مرگ بیماران با Od داروهای TCA است که ناشی از انبساط عروق یا اختلال در نیروی انقباضی قلب است. این کاهش فشارخون حتی ممکن است با عدم علایم سمیت قلبی همراه باشد. سایر عوامل کمک کننده به این عارضه شامل تعداد

ضربانات قلب است که امکان دارد سریع یا خیلی آهسته باشد، همچنین تخلیه حجم داخل عروقی، هیپوکسی، هیپرترمی، اسیدوز، حملات، همراه بودن سایر داروهای گشادکننده عروق یا تضعف قلبی نیز می‌توانند در این امر دخیل باشند.

سیستم اعصاب مرکزی

اغما و تضعیف سیستم اعصاب مرکزی

معمولاً در بیمارانی دیده می‌شود که انتروال QRS آنها طولانی شده باشد ولی با QRS طبیعی هم ممکن است این عارضه اتفاق افتد. هذیان با مقادیر متوسط TCA یا در مرحله اولیه Od شدید آن احتمال دارد به وقوع پیوندد. مشخصات این عارضه عبارت است از اضطراب، اختلال در جهت‌یابی و رفتار پسیکوتیک که مکانیسم پیشنهادی برای آن انسداد کولینرژیک در سیستم اعصاب مرکزی و سایر علائم آنتی کولینرژیک مثل هیپرترمی، خشکی پوست، میدریاز، تاکیکاردی سینوسی، انسداد روده باریک و احتباس ادرار می‌باشد.

حملات و میوکلنوس

در بیماران با QRS طولانی حملات بسیار شایع است ولی در بیماران با QRS طبیعی هم این حملات دیده می‌شود. به نظر می‌رسد که ماپروتیلین و آموکساپین نسبت به سایر داروهای ضدافسردگی بیشتر باعث حملات شوند. این عارضه معمولاً ۱ تا ۲ ساعت بعد از مصرف دارو رخ داده سر تا سری، کوتاه و تنها است و قبل از تجویز داروهای ضد تشنج کاهش

می‌یابد. حملات ممکن است نتیجه اسیدوز، هیپرترمی و یا رابدومیولیز (تجزیه فیبرهای عضلات مخطط با ترشح میوگلوبین در ادرار) باشد. بیماران با سمیت قلبی - عروقی شدید، بیشتر در معرض خطر هستند و از طرفی اختلالات قلبی - عروقی نیز ممکن است به علت اسیدوز ناشی از حملات باشد.

هیپرترمی

در موارد Od با TCA، افزایش حرارت بدن به علت تولید حرارت زیاد (حملات، میوکلنوس، هیجانان و عدم دفع حرارتی) می‌باشد. وقتی حرارت بدن از ۱۰۵ درجه فارنهایت برای مدت کوتاهی مثلاً چند ساعت تجاوز کند، ممکن است مرگ یا مشکلات عصبی دائمی بر جای گذارد. معمولاً افزایش مرگ و میر همراه Od تولید کننده هیپرترمی ممکن است به همراه عوامل مغزی مثل هیپرترمی، هیپوکسی و هیپوتانسیون باشد.

سایر موارد

احتباس ادرار، انسداد روده باریک در Od با داروهای TCA شایع است. اندازه مردمک متغیر (بر حسب اثرات متقابل آنتی کولینرژیک و مسددهای گیرنده α آدرنرژیک)، عوارض ریوی شامل پنومونی آسپیراسیون، سندرم دیسترس تنفسی بالغین که احیاناً ثانوی نسبت به اغما، هیپوتانسیون، عفونت ریوی یا تجویز مایعات بسیار زیاد می‌باشند. یک مورد ورم پانکراس نیز گزارش شده است.

در تشخیص افتراقی Od داروهای TCA از نظر طولانی شدن QRS می‌توان از داروهای ضد

آریتمی کلاس A₁ (کینیدین) و کلاس C₁ (فلکائیناید) و یا سایر داروهای که باعث طولانی شدن QRS می‌شوند مانند پروپرانولول، کینین، کلروکین یا مقادیر زیاد داروهای ضد پسیکوز (تیوریدازین، کلرپرومازین)، پروپوکسی فن، دیگوکسین (باهیپرکالمی) و به ندرت دی فنیدرامین و لیتیموم نام برد.

قطع ناگهانی یا تدریجی

قطع ناگهانی یا تدریجی داروهای ضدافسردگی شامل TCA_s و MAOI_s و SSRi_s می‌تواند تولید فنومنی بنماید که شامل علائم روانی و سوماتیک باشد. این علائم برای داروهای TCA_s و SSRi_s عموماً خفیف و گذرا می‌باشد ولی برای MAOI_s ممکن است جدی و مهم خودنمایی کند. این نشانه‌ها برای قطع TCA_s عبارتند از علائم شبه انفلوانزا، اختلالات گوارشی (بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ)، اختلالات خواب، اختلال حرکتی (پارکینسونیسم). فعالیت رفتاری (مانیا، هذیان) و آریتمی قلبی است. با قطع داروهای TCA_s اختلال در فعالیت‌های رفتاری شایع و مهم است. این بیماران ممکن است دچار حمله‌های مانیک و هیپومانیک شوند. بیشترین علائم محرومیت از دارو با ایمی‌پرامین (گاهی تا ۱۰۰٪) و کمترین آن با میانسیرین (حدود صفر) بوده است (۲).

کنترل و درمان

چون خطر جانی بیمار مشکوک یا شناخته شده به Od داروهای TCA را تهدید می‌کند، باید هر چه زودتر بیمار را برای تزریق مواد لازم

به داخل رگ آماده کرد و ریتم قلب را ثبت نمود و از تجویز زغال فعال شده همراه سوربیتول استفاده کرد. با وجودی که ممکن است انسداد روده با Od این داروها به‌وفور اتفاق افتد و حتی صدای روده‌ها کاهش یافته یا از بین برود، ولی مصرف زغال فعال شده منعی ندارد و باید تجویز گردد. در ساعات اولیه مصرف Od این داروها می‌توان از شستشوی معده و سپس تجویز زغال فعال شده کمک گرفت. البته مفید بودن این کارها مورد شک است ولی بیشتر صاحب نظران انجام آن را تأیید می‌کنند. از داروهای استفراغ‌آور مثل شربت ایپکا نباید استفاده کرد زیرا در حین تشنجات، استفراغ می‌تواند زیان‌آور باشد. ثبت علائم حیاتی و الکتروکاردیوگرام (در ۱۲ اشتقاق) باید انجام شود. بیمار باید بستری و تحت مراقبت پزشکی قرار گیرد. بیمارانی که فقط دچار تاکیکاردی سینوسی هستند، احتمال کمی وجود دارد که به سایر عوارض دچار شوند. اندازه‌گیریهای الکتروولیت‌های سرم، اوره خون، هموگلوبین و زمان پروترومبین می‌تواند به تشخیص کمک کند. اندازه‌گیری فشارخون نیز در بیماران با اختلالات تنفسی و اسید و بازی خون مورد نیاز است. حضور TCA_s را در ادرار نیز می‌توان بررسی کرد (توسط کروماتوگرافی). ثبت نوار قلبی بیمار بایستی تا مدت ۲۴ ساعت ادامه یابد و وضعیت انتروال QRS مشخص گردد.

بیکربنات سدیم هیپرتونیک

تجویز بیکربنات سدیم هیپرتونیک به‌طور داخل وریدی در درمان تظاهرات مهم سمیت قلبی داروهای TCA (مثل طولانی شدن QRS،

شده است و احتمالاً در یک گزارش، اکتوی بطنی را تشدید کرده است. فنی توین را در تشنجات ناشی از Od داروهای TCA به عنوان ضد تشنج به کار برده اند و به طور تجربی تشنجات ناشی از آموکسایپین را در سگ کاهش داده ولی در تشنجات مربوط به ایمی پرامین در موش صحرائی مؤثر نبوده است در حالی که دیازپام و فنوباریتال تأثیر داشته اند.

فیزوستیگمین

مهارکننده های کولین استراز، فیزوستیگمین ممکن است با برخی از مناظر آنتی کولینرژیک Od داروهای TCA مثل تاکیکاردی سینوسی و اغما مخالفت کنند، اما عموماً این عوارض را می توان به طور حمایتی درمان کرد. در درمان سمیت قلبی TCA این دارو بی اثر بوده و حتی چندین مورد برادیکاردی و آسیستولی با آن گزارش شده است. فیزوستیگمین تشنجات مربوط به TCA را نیز ممکن است تشدید کند، اگر چه برای ختم تشنجات و میوکلنوس ناشی از این داروها نیز مصرف شده است ولی بهر حال فیزوستیگمین نقشی در کنترل Od با داروهای TCA ندارد.

بتابلوکرها

گزارش شده است که بتابلوکرها طولانی شدن QRS بیماران مسموم با TCA را کاهش می دهند، زیرا طولانی شدن QRS با تعداد ضربانات قلب بستگی دارد و این اثر ممکن است نسبت به برادیکاردی ثانوی باشد. امکان خرابی همودینامیک مربوط به بتابلوکرها دلیل مخالفت

آریتمی بطنی، نقصان فشارخون) مؤثر است و یکی از سالمترین درمانهای قابل دسترس در مسمومیت TCA می باشد. از قلیایی شدن خیلی زیاد خون باید پرهیز شود. معمولاً فرمولاسیون این محلول یک مولار (۱ میلی اکی والان / میلی لیتر) تهیه می شود. اثرات مفید بیکربنات سدیم قسمتی مربوط به تصحیح اسیدوز است و همچنین تأیید شده است که حتی وقتی که در مسمومیت این داروها، pH خون طبیعی هم باشد بیکربنات سدیم مؤثر است که شاید قسمتی هم مربوط به سدیم این ترکیب باشد. مقدار بیکربنات سدیم ۵۰ میلی اکی والان از محلول ۱ مولار آن به صورت تزریق وریدی یکباره و در صورت نیاز، تکرار این دوز مانعی ندارد تا pH خون شریانی به ۷/۵ تا ۷/۵۵ برسد یا سمیت قلبی بیمار برطرف گردد. بایستی مواظب آلکالوز بود زیرا می تواند آریتمی قلبی را تشدید کند.

هیپروانتیلیاسیون

نشان داده اند که افزایش تهویه تنفسی در سمیت با TCA مفید است ولی اثرش کمتر از بیکربنات سدیم هیپرتونیک است. ولی باید توجه داشت که هیپروانتیلیاسیون ممکن است باعث تشدید تشنجات ناشی از TCA گردد، ولی در صورتی که مصرف بیکربنات سدیم به عللی برای بیمار قدغن باشد (مثل ورم ریوی) می توان از هیپروانتیلیاسیون استفاده کرد که جاننشین خوبی است.

فنی توین

گزارش شده که در یک سری از بیماران فنی توین موجب بهبود مدت انتروال QRS

با مصرف آنها می‌باشد.

در انسان می‌تواند به‌طور سالم مصرف شود
موضوعی است که در آینده باید روشن شود
(۱).

افزایش حذف دارو

به علت حجم وسیع انتشار TCA_s در بدن
حذف آنها مشکل است. مصرف مقادیر تکراری
زغال فعال شده ممکن است مدت سمیت دارو را
کوتاهتر کند، ولی اثر کمی روی کلیرنس کل دارو
دارد. همودیالیز نیز بی‌اثر است، زیرا TCA_s
پروتئین باندینگ وسیعی دارند. هموپرفوزیون
هم تأثیر چندانی ندارد زیرا حجم زیادی از دارو
توزیع شده است. ولی حمایت‌های محدودی از
هموپرفوزیون جهت کنترل Od با داروهای TCA
وجود دارد.

حمایت مکانیکی در گردش خون بیماران
مسمومی که دچار کاهش فشارخون می‌باشند
ممکن است مفید باشد. گزارشات موردی از این
طریق درمان به چشم می‌خورد، منتهی به
مطالعات بیشتری نیاز است و به‌نظر می‌رسد
معقول باشد در بیمارانی که نمی‌توانند از طرق
دیگر حمایت شوند، این روش مورد استفاده قرار
گیرد.

درمانهای تحقیقی

استعمال آنتی‌کوره‌های فاب فراگمان
اختصاصی TCA برای درمان Od در حیوانات
آزمایشگاهی مورد مطالعه قرار گرفته است
به‌طوری که این مواد توانسته‌اند به ظرفیت ۱۰ تا
۳۰٪ TCA_s بدن متصل شده و به سرعت باعث
برگرداندن QRS طولانی و هیپوتانسیون ناشی
از TCA_s شوند و زنده ماندن حیوان را طولانی‌تر
کنند. منتهی دوز بالای (۱-۳ گرم / کیلو) لازم
است و آیا این مقدار برای برگشت دادن سمیت

عوارض اختصاصی

در مورد بلوک دهلیزی درجه ۲ و ۳ معمولاً از
پیس میکر یا ایزوپرتنول استفاده می‌کنند. در
برادیکاردی بطنی که رنج آور و مضطرب کننده
است، در Od با داروهای TCA یافته‌هایی وجود
ندارد ولی در سایر موقعیت‌ها درمان معمولی
پیس میکر، اپی‌نفرین یا ایزوپرتنول است. در
هیپوتانسیون مقاوم به‌طور تجربی از دوپامین،
نوراپی‌نفرین و پرنالترول استفاده شده است.
گلوکاکون نیز مصرف شده ولی مزیت آن به
سایر داروها معلوم نیست.

اسیدوز و هیپرترمی نیز باید اصلاح شود. در
هیپرترمی بالا از مالیدن یخ، سرد کردن تبخیری،
شستشوی معده با آب یخ استفاده می‌شود. برای
اسیدوز از بیکربنات سدیم کمک گرفته شود. اگر
هیپرتانسیون در کار بوده و شدید باشد
نیتروپروساید تجویز می‌شود. در حضور
تشنجات که ممکن است سمیت قلبی را تشدید کند
و ختم سریع آنها مهم است، از بنزودیازپین‌ها
مثل دیازپام وریدی کمک گرفته می‌شود که
بسیار مفید است.

داروهای مهارکننده باز جذب انتخابی سروتونین ($SSRI_s$)

کلیات: این مواد از گروه داروهای با
ساختمانهای متفاوت هستند که عمل مشترک
آنها مهار پرسیناپتیک نورونهای سروتونین
می‌باشد که در نتیجه میزان سروتونین

سیناپتیک را بالا می‌برند. داروهای مختلف این گروه در مقادیر درمانی علاوه بر اعمال ضد افسردگی، اثرات جانبی دیگری را نیز دارا می‌باشند مانند مهار بازجذب نوراپی نفرین یا دوپامین (مانند ونلافاکسین)، مسدود گیرنده آلفا آدرنرژیک (مانند نفازودون) و یا بلوک گیرنده‌های HT_2 - 5 سروتونین (ترازودون). ولی با وجود این اختلافات در مقادیر زیاد و Od اثرات آنها نسبتاً مشابه می‌باشد. مرگ ناشی از Od داروهای SSRi به تنهایی بسیار نادر است. تهوع، استفراغ، اسهال، لرزش، کاهش میزان هوشیاری از شایعترین مناظر Od تقریباً تمامی این داروها است. برادیکاردی یکی از اثرات مقادیر درمانی بسیاری از SSRi است که احتمالاً با واسطه عصب واگ است. در Od با این داروها یک برادیکاردی خفیف و یا بلوک درجه یک دهلیزی - بطنی ممکن است دیده شود. اما تاکیکاردی با آنها شایعتر است. اثر اصلی سمیت مقادیر زیاد SSRi در حیوانات تشنج است. بیشتر داروهای این گروه در Od همراه با تشنج می‌باشند ولی وفور آنها زیاد نیست. تمام داروهای SSRi با مقدار درمانی و Od می‌توانند باعث سندرم سرتونین شوند و این سندرم در تجویز توأم این مواد با داروهای دیگری (مانند MAOI) که باعث افزایش سروتونین سیناپتیک می‌شوند، بیشتر اتفاق می‌افتد. مهمترین داروهای مورد مصرف SSRi شامل فلوآکستین، پاروکستین و سرتالین است که شایعترین مناظر Od فلوآکستین تهوع، استفراغ، لرزش و کاهش میزان هوشیاری است. تشنجات ممکن است اتفاق افتد. مرگ با فلوآکستین بسیار نادر است. سمیت قلبی با این دارو گزارش شده ولی

وفور آن خیلی پایین است و گزارشات مبنی بر سمیت قلبی آن شامل تاکیکاردی سینوسی، تاکیکاردی جاونکشونیال، برادیکاردی سینوسی، لرزش دهلیزی، تاکیکاردی بطنی و طولانی شدن QRS است. در مقدار درمانی ممکن است باعث سنکوپ محدود شونده گردد که آن را احتمالاً ناشی از افزایش تنوس زیاد عصب واگ می‌دانند. چون هم نیمه عمر فلوآکستین و هم مدت عمل متابولیت آن طولانی است، لذا به نظر می‌رسد دوره مسمومیت آن به درازا بکشد ولی گزارش نشده است. این مهم است که حداقل ۳-۴ هفته بعد از قطع دارو می‌توان داروهای MAOI را شروع کرد زیرا تداخل این دو دسته دارو ممکن است باعث سندرم سروتونین گردد. مدارک مربوط به Od سرتالین خیلی محدودتر از فلوآکستین است. شایعترین عوارض مربوط به Od آن شامل لرزش، خواب آلودگی، سستی و تهوع است. تحریکات، تیرگی شعور و استفراغ کمتر رخ می‌دهد. علائم و نشانه‌ها پیشنهاد می‌کند که سندرم سروتونین (تاکیکاردی، هیپرترمی، تحریکات و توهمات) نیز بعد از Od آنها گزارش شده است.

در مورد Od پاروکستین یافته‌ها کم است و علائم آن شبیه فلوآکستین و سرتالین است. ونلافاکسین (Venlafaxine): این دارو علاوه بر مهار بازجذب سروتونین باعث مهار بازجذب نوراپی نفرین و با وسعت کمتر دوپامین می‌شود. این اعمال دارو موجب می‌شود که گاهی در Od با این دارو افزایش فشارخون و تاکیکاردی نیز پیدا شود و مانند سایر داروهای SSRi کاهش هوشیاری و علائم معدی - روده‌ای با آن زیاد دیده می‌شود و تشنجات نیز گزارش شده است.

ترازودون و نفافزودون (Trazodone

, Nefazodone): ترازودون علاوه بر مهار بازجذب سروتونین باعث انسداد گیرنده‌های نوع HT_2 - 5 پست سیناپتیک نیز می‌شود. بنابراین ترازودون هم باعث افزایش میزان سروتونین سیناپتیک و هم تغییر در نمونه فعالیت گیرنده سروتونین می‌گردد. با این وجود سمیت Od این دارو هم مانند سایر داروهای SSRI شامل تهوع، استفراغ و کاهش میزان هوشیاری می‌شود. با وجودی که ترازودون مسدود کننده‌های آلفا 1 آدرنرژیک است، کاهش فشارخون یکی از مناظر غیر شایع Od این دارو است. برادیکاردی و بلوک درجه یک دهلیزی بطنی با آن نیز گزارش شده است. مرگ اغلب ناشی از مسمومیت با سایر داروهای است که همراه ترازودون داده شده است. پریاپیسم (نعوظ مستمر آلت) یکی از عوارض ترازودون است که با دوز درمانی و همچنین با Od آن دیده می‌شود. طولانی شدن QRS و برادیکاردی نیز با آن ملاحظه شده است. عوارض دیگری مانند آریتمی بطنی، پنومونی ائوزینوفیلیک، سندرم T.P.، بلوک کامل قلبی و وقفه سینوسی بعد از الکترو شوک نیز با آن شرح داده شده است. راجع به نفافزودون و عوارض مربوط به Od آن اطلاع زیادی در دسترس نیست ولی به علت شباهت اثرات فارماکولوژیک آن با ترازودون علائم و نشانه‌های با آن دارو را می‌توان انتظار داشت.

بوپروپیون (Bupropion): این دارو یک SSRI نیست و یک داروی ضدافسردگی آتیپیک است که مکانیسم عملش خیلی روشن نیست ولی باعث مهار بازجذب دو پامین و با وسعت کمتر نوراپی

نفرین می‌گردد. شبیه SSRI $_5$ سمیت Od آن خفیف است و با تاکیکاردی سینوسی، لرزش و کاهش هوشیاری و تشنجات مشخص می‌شود. تشنجات با دوز درمانی هم دیده می‌شود (۱/۰ تا ۱٪) ولی با Od تشنجات شایع است (در یک گزارش حدود ۲۰٪). مرگ با این دارو نادر است ولی دیده شده است.

قطع داروهای SSRI

پس از قطع این داروها علائمی مانند تهوع، بیخوابی، بیخوابی و سردرد تقریباً شبیه آنچه که با داروهای TCA دیده شده، ظاهر می‌شود ولی علائم اضافی دیگری نیز دیده می‌شود که می‌تواند اثر مهمی در زندگی روزانه شخص داشته باشد که البته با نوع داروی SSRI فرق می‌کند. بیشترین علائم محرومیت از دارو با داروی پاروکستین (۲۴٪) و کمترین آن با فلوآکستین دیده شده که این علائم قطع با SSRI عبارتند از مسایل و مشکلات تعادلی (سرگیجه، عدم تعادل)، غیر طبیعی شدن احساسات (احساسی شبه شوک، پارستزی)، رفتار تهاجمی یا تحریکی (میل به خودکشی یا دیگری را کشتن) (۳).

موضوع تجویز توام داروهای SSRI با TCA $_5$ نیز قابل توجه است.

نشان دادند که فلوآکستین و فلووکسامین و پاروکستین و سرترالین اگر توام با TCA $_5$ مصرف شوند، می‌توانند باعث افزایش میزان پلاسمایی TCA $_5$ شوند که این تداخل ممکن است عوارض داروهای TCA را بالا برد. اثر سرترالین کمتر از سه داروی دیگر بوده و یافته‌های محدودی نشان می‌دهد که سیتالوپرام ممکن است تاثیری در میزان سرمی TCA $_5$ نداشته

باشد. بنابراین: توام کردن SSRI_s و TCA_s ممکن است اثرات زیانبار جدی تولید کنند. عوض کردن رژیم دارویی از SSRI به TCA خیلی با احتیاط انجام شود بخصوص در مورد فلواکستین که چون نیمه عمر طولانی دارد. توام کردن این دو گروه دارویی وقتی مجاز است که بیمار افسرده به آنها جواب نداده و مقاوم باشد (۴).

درمان مسمومیت با SSRI_s

درمان Od این داروها حمایتی است. زغال فعال شده مورد استعمال دارد ولی مقادیر تکراری نباید داد، چون حجم انتشار این داروها زیاد است. استعمال بلوکرهای HT₃ - 5، Ondansetron برای کنترل تهوع، معقول به نظر می‌رسد ولی یافته‌ها در این مورد در دسترس نیست. تشنجات معمولاً خودبخود محدود می‌شود و مواد اختصاصی برای درمان وجود ندارد.

داروهای وقفه دهنده آنزیم مونوآمین اکسیدازها (MAOI)

در ۴۰ سال گذشته جایگاه این داروها در درمان‌شناسی مورد بحث است، زیرا عوارض گوارشی و تداخل آنها زیاد است.

اثرات درمانی

این داروها برای موارد مختلف بیماری‌های روانی مصرف می‌شوند که یکی از مهم‌ترین آنها در افسردگی‌های مقاوم به TCA_s می‌باشد. این طور فرض شده که MAOI یک نقش ثانوی اجرا می‌کنند زیرا از این که این داروها را در خط اول مصرف کنند اکراه دارند، چرا که تداخل‌های

سمی زیادی را تولید می‌کنند. این داروها را همچنین برای سرردهای عروقی، نارکولپسی، اختلالات پانیک، ترس، اختلالات و سواس، اختلالات در خوردن غذاها و سندرم استرس بعد از ضربه به‌کار برده‌اند و برخی از آنها مثل وقفه دهنده‌های MAO - B در کنترل پارکینسون نیز مصرف می‌شوند.

فیزیولوژی MAO

این آنزیم در داخل سلول یافت می‌شود که به‌طور محکم به غشاء خارجی میتوکندری باند می‌شود. داخل سلول بودن این آنزیم یک عامل برای فهم پاتوژنرآکسیونهای سمی همراه با MAOI است. مهار آنزیم MAO موجب بالارفتن سوبسترای آمین‌های بیوژنیک داخل سلولی می‌شود. آمین‌های بیوژنیک خارج سلولی هم که به‌طور مستقیم روی گیرنده‌های خارج سلولی عمل می‌کنند، کمی تحت تاثیر MAO قرار می‌گیرند.

ایزوآنزیم‌های MAO

دو خانواده از ایزوآنزیم‌های MAO وجود دارند که از نظر انتشار تشریحی و اختصاصات سوبسترا با هم فرق دارند (جدول ۳) زیرا این اختلافات و نقش آنها در پاتوفیزیولوژیک سندرمهای سمی همراه با MAOI بایستی به‌طور جداگانه مورد ملاحظه قرار گیرند.

بیشترین غلظت MAO در کبد است که حاوی معادل تقریبی مقادیر هر دو ایزوآنزیم است. در مغز هم تقریباً معادل هر دو ایزوآنزیم است معذک در سلولهای گلیال قسمت اصلی آن از نوع B است.

جدول ۳- ایزوآنزیمهای MAO

اخصصاصی بودن سوپسترا	جایگاه	
سروتونین دوپامین نوراپی نفرین تیرامین اپی نفرین	مخاط روده جفت ترمینال‌های آمین بیوزنیک کبد مغز	MAO-A
دوپامین تیرامین فنیل افرین اپی نفرین نوراپی نفرین	مغز پلاکت‌ها کبد	MAO-B

با توجه به تقسیم بندی فوق یک دوره بدون علامت نسبی ممکن است قبل از تظاهرات بالینی مسمومیت با MAOI پدید آید که ۱۲-۶ ساعت طول بکشد و عموماً عقیده دارند بیمارانی که با این مواد مسموم می‌شوند بایستی به مدت ۲۴ ساعت کامل تحت نظر باشند تا به حد کفایت از مسمومیت خارج شوند.

اثرات بالینی Od داروهای مهارکننده MAO متنوع است. تظاهرات بالینی که به زودی بروز می‌کنند شامل سردرد و هیجان‌ناخفیه است، این علائم ممکن است عمیق‌تر شده و به سیستم اعصاب مرکزی و محیطی رسیده، ایجاد تحریک، افزایش هیجان‌ناخفیه و اضطراب، هیپرترمی، هیپرفلکسی، تعریق، لرزش، میوکلنوس، تشنجات و حالات سمپاتیک بنماید. در موارد جدی‌تر باعث سفتی عضلانی واضح می‌شود که اغلب به دنبال آن سندرم سمپاتولیتیک پیش می‌آید که در آن ممکن است منجر به کولاپس قلبی - عروقی شود. اغلب در موارد Od حاد چند عارضه مانند سندرم دیسترس تنفسی بالغین، انعقاد داخل

مسمومیت (Overdose) با وقفه دهنده‌های آنزیم MAO

وقوع Od با MAOI-A غیر قابل برگشت با وجودی که شایع نیست، ولی می‌تواند با بیماری و مرگ و میر بسیار زیاد همراه باشد. تمام داروهای MAOI-A کلاسیک در موقعیت Od می‌توانند سمیت شدید و مشابه ایجاد کنند. مصرف خوراکی این مواد به مقدار بیشتر از ۲ میلی‌گرم / کیلو وزن بایستی عموماً مورد دقت و توجه قرار گیرد، زیرا پتانسیل تهدید کننده حیات دارند. با وجودی که عوامل متعددی در جریان مسمومیت با این داروها دخالت دارند، ولی برای آن چهار مرحله قائلند.

- ۱- مرحله بدون علامت (مخفی).
- ۲- تحریک عصبی - عضلانی و افزایش سیستم سمپاتیک.
- ۳- تضعیف سیستم اعصاب مرکزی با پتانسیل کولاپس قلبی - عروقی.
- ۴- عوارض ثانوی برای بیمارانی که از مرحله حاد مسمومیت نجات یافته‌اند.

عروقی منتشر، نارسایی در چند سیستم عضوی و رابدومیولیز ممکن است اتفاق افتد.

مهار MAO همراه با اثرات مختلف روی کاهش متابولیسم کاتکولامین‌های داخل سلولی، اندول‌ها و هیستامین می‌باشد. چون MAO یک آنزیم مهم برای تجزیه آمین‌های داخل سلولی است، لذا مهار آن موجب افزایش میزان سیتوپلاستیک این مواد می‌شود. چون به‌طور طبیعی این آمین‌ها دروزیکول‌های داخل سیتوپلاسمیک نخیره می‌شوند، لذا معمولاً در دسترس آنزیم MAO نیستند ولی با وجود این هر اندازه که از وزیکول‌ها آزاد شوند یا هر چه که به‌طور متابولیک تولید شده یا به‌طور آزاد در نتیجه بازجذب بدست آیند، سوبستراهایی برای MAO-A می‌باشند. همان طوری که شناخته شده کاتکولامین‌ها توسط آنزیم MAO و کاتکول-O-متیل ترانسفراز (COMT) متابولیزه می‌شوند. آنزیم COMT خارج سلولی بوده و مسئول تجزیه کاتکولامین‌هایی است که خارج سلولی می‌باشند مثلاً در شکاف سیناپتیک. بدین ترتیب MAO یک آنزیم مهم برای کاتابولیسم داخلی سلولی آمین‌های بیواکتیو است.

سروتونین نیز یک اندول است که به‌طور بیولوژیک فعال است و توسط MAO-A متابولیزه می‌شود، بنابراین مهار این آنزیم میزان سروتونین (HT - 5، 5 - هیدروکسی تریپتامین) داخل سیتوپلاسمیک را نیز بالا می‌برد و در مسمومیت با مهارکننده‌های MAO-A ترشح ادراری تریپتامین متابولیزه نشده زیاد شده و ممکن است به تحریک CNS و تشنجات منجر گردد. هیستامین نیز به‌طور اکسیداتیو یا استیل‌اسیون به استیل هیستامین متابولیزه

می‌شود. متابولیسم اکسیداتیو آن توسط MAO یا دی‌آمین اکسیداز انجام می‌گیرد. مواد MAOI هیدرازینی باعث مهار هر دو آنزیم می‌شوند، بنابراین می‌توان انتظار داشت که Od با مواد MAOI هیدرازینی میزان هیستامین را بالا برد که در نتیجه برافروختگی و کاهش فشارخون را به آن نسبت داد. تظاهرات متعدد مسمومیت با مواد MAOI-A شامل تحریک سیستم اعصاب مرکزی و محیطی، قلبی - عروقی و هیپرترمی مشخص است که در مواقع عدم وجود سابقه مصرف دارو، تشخیص می‌تواند مشکل شود. سایر موارد این ارایه که بایستی شامل تشخیص افتراقی باشد، حاوی سندرم نورولپتیک بدخیم، عفونت، گرم‌زدگی، سندرم سمپاتومیمتیک، سمیت لی‌تیوم، سندرم سروتونین و تیروتوکسیکوز می‌باشد.

از نظر قطع ناگهانی یا تدریجی داروهای ضدافسردگی MAOI نیز بررسی‌هایی انجام شده و نشان داده‌اند که علایم قطع این ترکیبات ممکن است جدی‌تر از سایر داروهای ضدافسردگی باشد و شامل هذیان، افسردگی به همراه اختلال در درک مطالب، فکر اختلال عضو، مانیا و هیپومانیا، حالت تهاجمی و قابلیت تحریک، اضطراب، بیخوابی و پرش عضلانی می‌باشد. به‌علاوه توهمات پارانوئید، بینایی، بویایی، چشایی و حسی در بیماران مبتلا به شیزوفرنی که تحت درمان با MAOI بوده‌اند و آن را قطع کرده‌اند، دیده شده است (۵).

درمان

اصولاً درمان Od وقفه دهنده‌های MAO-A حمایتی است. اثرات سمی سمپاتومیمتیک

مهارکننده‌های MAO-A ممکن است همراه با افزایش فشارخون بوده که می‌تواند شدید و جدی باشد. با این وجود در درمان این افزایش فشارخون جانب احتیاط را باید رعایت کرد، زیرا این مرحله سمپاتومیمتیک غیر قابل پیش بینی بوده و ناگهان ممکن است جای خود را به مرحله سندرم سمپاتولیتیک داده و فشارخون کاهش یابد. بنابراین درمان هیپرتانسیون ناشی از MAOI بایستی شامل مواد پایین آورنده فشارخون با عمل کوتاه مثل فنتولامین یا سدیم نیتروپروساید با دوز نیترو باشد و از مواد استاندارد برای درمان دیس ریتمی قلبی استفاده شود.

برای حذف آلودگی دستگاه گوارش بیماران مسموم با MAOI بایستی زغال فعال شده تجویز شود. اگر بی اثر بود و حال بیمار وخیم شد مصرف شربت ایپکا ممنوع است، ولی از شست و شوی معده ممکن است بهره جست. کنترل تهاجمی هیپرترمی ناشی از MAOI معمولاً بایستی مورد ملاحظه قرار گیرد، زیرا از نظر پیش آگهی بیماری اهمیت دارد. افزایش فعالیت عضلانی و تحریک سیستم اعصاب مرکزی در Od این داروها را به آزاد شدن کاتکولامین، هیپرترمی و رابدومیولیز نسبت می‌دهند، بنابراین بیماران مضطرب یا با فعالیت زیاد و سفتی عضلانی را بایستی تسکین داد و از بین بنزودیازپین‌ها و باربیتوراتها به‌عنوان مواد مسکن، اولی را ترجیح می‌دهند، زیرا اثرات جانبی آنها کمتر است و اگر قرار باشد باربیتورات به‌کار رود، داروی آموباربیتال را مناسب می‌دانند، زیرا شروع اثرش سریعتر و مدت عمل آن هم کوتاهتر است. اگر سفتی عضلانی، هیجانان و یا فعالیت عضلانی را نتوان توسط

مانورهای ساده فارماکولوژیک کنترل کرد، بعداً باید از مواد شل‌کننده عضلانی استفاده کرد.

فشارخون پایین را می‌توان با داروهای سمپاتومیمتیک با عمل مستقیم مانند اپی نفرین، نوراپی نفرین و فنیل افرین بالا برد و چون از باز جذب آنها جلوگیری می‌شود، امکان تشدید اثر آنها وجود دارد. ولی اگر تیره شده و با احتیاط مصرف شوند، اشکالی ندارد. از مواد با عمل غیر مستقیم باید اجتناب شود.

در بیماری که با Od داروهای MAOI هیدرازینی دچار تشنج شده، بایستی با داروهای پیریدوکسین درمان شود، زیرا یکی از موادی که به دنبال موارد Od با مواد MAOI دیده شده است، سروتونین می‌باشد که عاقلانه است یک آنتاگونیست سروتونین تجویز شود. سیپروهپتادین آنتاگونیست گیرنده‌های HT₁ - 5 و HT₂ - 5 است که به‌طور نسبی عاری از پتانسیل اثرات خطرناک است و تنها به‌صورت خوراکی وجود دارد. متی سرژید آنتاگونیست گیرنده‌های HT₁ - 5 و HT₂ - 5 است که به‌صورت تزریقی در دسترس نیست. اوندانسترون Ondansetron، یک آنتاگونیست گیرنده‌های HT₃ - 5 است و به‌نظر نمی‌رسد که این گیرنده در پاتوژنز مسمومیت MAOI دخالت داشته باشد. پروکابین آمید، پروپرانولول و ترانزودون نیز خاصیت آنتاگونیست HT - 5 را دارند ولی در مورد مصرف این داروها در Od یا MAOI اطلاعات کمی در دست است. برموکریپتین یک مشتق ارگو است که به‌عنوان یک آگونیست مستقیم در روی گیرنده‌های دوپامین عمل می‌کند و می‌تواند در مسمومیت با MAOI مفید باشد. اما ممکن است اثرات مقادیر زیاد دوپامین را کند نماید. دانترولن

درمان‌شناسی MAOI با ایستی توجه داشت پتانسیل واکنش‌های افزایش فشارخون با خوردن آمین‌های رژیم غذایی است. مهم‌ترین شایع‌ترین آمین مسؤوول این واکنش‌ها ماده تیرامین است که ۸۰٪ این راکسیونها را تشکیل می‌دهد و بیشتر مرگ و میرهای گزارش شده مربوط به هیپرتانسیون ناشی از مصرف MAOI همراه با مواد غذایی حاوی تیرامین (پنیر مانده) می‌باشد، به همین جهت آن را راکسیون پنیر نامیده‌اند. این راکسیون با داروهای مهارکننده MAO-B خطر کمتری دارد مگر با مقادیر خیلی زیاد. اگر چه با مقادیر درمانی سلزپیلین در یک بیمار این راکسیون اتفاق افتاده است. مهارکننده‌های قابل برگشت MAO-A نیز به نظر نمی‌رسد با پنیر راکسیون دهند زیرا تیرامین می‌تواند مهارکننده قابل برگشت MAO را از محل اتصالش روی MAO-A جابجا کند. مواد غذایی که می‌توانند در راکسیون افزایش فشارخون مهارکننده‌های MAO دخالت داشته باشند، شامل پنیر مانده، مشروبات الکلی، برخی ماهی‌ها (ماهی دودی و خاویار)، گوشت‌های تخمیر یافته، موز، دانه باقلا و غیره می‌باشد (۱).

سدیم یک مهارکننده آزاد شدن کلسیم از رتیلولوم سارکوپلاسمیک در عضلات مخطط است که باعث کم کردن جفت شدن تحریک - انقباض می‌شود این دارو را ممکن است در سفتی عضلانی ناشی از MAOI به کار برد. همان طور که یادآوری شد، MAOI هیدرازینی باعث بلوک کاتابولیسیم هیستامین می‌شوند بنابراین داروهای آنتی هیستامین مانند دی فنیدرامین در این موارد مفید است. داروهای ضد فشارخون تولازولین، پنتولینوم و کلونیدین برای درمان افزایش فشارخون ناشی از MAOI پیشنهاد شده‌اند، ولی دلایلی در دست نیست که این داروها مزیتی بر سایر داروهای ضد فشارخون داشته باشند.

اسیدی کردن ادرار به طور کمی ترشح ادراری ترانیل سیپرومین را زیاد می‌کند ولی شواهد دیگری در دست نیست که اسیدی کردن ادرار کلیرنس سایر داروهای MAOI را زیادتر کند. در رابدومیلوئیز اسیدی کردن ادرار قدغن است.

تداخل داروهای MAOI با آمین‌های رژیم غذایی

یکی از مهم‌ترین مواردی که در

منابع:

1. Pentel PR. Keyler DE. Haddad LM. Tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors in: Haddad LM et al. Clinical management of poisoning and drug overdose, 3rd ed. Philadelphia. W.B. Saunders Co. 1998, pp: 437 - 467.
2. Lejoyeux M. Ades J. Antidepressant discontinuation. a review of the literature. J. Clin. Psychiatry. 1997; 58 (Supp17), 11 - 16
3. Haddad P. Newer antidepressants and discontinuation syndrome. J. Clin. Psychiatry, 1997; 58 (Supp17) 17 - 22
4. Taylor D. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and tricyclic antidepressants in combination. Brit. J. Psychiatry, 1995; 167: 575 - 580
5. Hall MT, Dilts SC. Tranylcypromine withdrawal phenomenon. J. Psychiatry Neurosci. 1993; 18: 49 - 50