



## مسمومیت با داروهای مهارکننده کانال کلسیم

ترجمه: دکتر غلامرضا کریمی  
گروه سم شناسی دانشکده داروسازی،  
دانشگاه علوم پزشکی تهران

عروقی را به این گروه نسبت می‌دهند.

### فارماکوکینتیک

این داروها به‌طور کامل و سریع بعد از مصرف خوراکی جذب می‌شوند ولی متابولیسم عبور اول کبدی فراهمی زیستی پایینی دارند. البته نیفدیپین و آملودیپین که دارای فراهمی زیستی ۶۰-۷۰ درصد هستند، مستثنی می‌باشند.

حداکثر غلظت پلاسمایی در قرصهای عادی ۲-۵/۰ ساعت و در انواع آهسته رهش پس از حدود ۷-۳ ساعت حاصل می‌شود. حجم ظاهری

مهارکننده‌های کانال کلسیم یکی از پر مصرف‌ترین داروها هستند که در درمان بسیاری از بیماری‌ها مانند آنژین صدری، اسپاسم عروق کرونر، آریتمی، افزایش فشارخون و... به‌کار می‌روند.

از میان داروهای این گروه می‌توان به وراپامیل، دیلتیازم و نیفدیپین اشاره نمود. از آن جایی که بسیاری از افراد به خاطر بیماری‌های قلبی-عروقی از این داروها استفاده می‌کنند، شیوع مسمومیت‌های اتفاقی و عمومی با این داروها افزایش یافته است. در حال حاضر ۵۰ درصد مرگ و میر ناشی از داروهای قلبی-

توزیع در محدوده ۱۰/۱Kg - ۴ قرار دارد. اتصال پروتئینی در حدود ۹۸ - ۹۰ درصد می باشد. دارای پدیده عبور اول کبدی بالایی بوده و مقدار کمی به صورت تغییر نیافته در ادرار یافت می گردد. وراپامیل و دیلتیازم متابولیت های فعال ندارند. نیمه عمر حذفی وراپامیل، دیلتیازم و نیفدیپین ۵ - ۳ ساعت است. در بیماری های مانند سیروز کبدی، نارسایی احتقانی قلب و کاردیومیوپاتی که جریان خون کبدی کاهش می یابد، کلیرانس این داروها زیاد می شود.

### تداخلات دارویی فارماکوکینتیکی

اگر چه وراپامیل ممکن است باعث افزایش غلظت سرمی پروپرانولول و آتنولول شود، لیکن از نظر بالینی چندان با اهمیت نمی باشد.

یکی از تداخلات مهم، بین وراپامیل و دیگوکسین وجود دارد که از طریق کاهش کلیرنس دیگوکسین غلظت سرمی آن را تا ۷۰ درصد افزایش می دهد. تداخل دیگوکسین با دیلتیازم و نیفدیپین اهمیت بالینی ندارد.

دیلتیازم و وراپامیل اثر مهاره روی آنزیم های کبدی دارند که می تواند موجب بروز سمیت در مصرف همزمان آنها با کاربامازپین و فنی توین گردد.

داروهایی مانند ریفامپین که اثر تحریکی روی آنزیم های کبدی دارند، فراهمی زیستی وراپامیل را کاهش می دهند.

### فارماکودینامی

مهارکننده های کانال کلسیم، ورود کلسیم خارج سلولی به داخل سلول را از طریق کانال های

کلسیمی نوع L وابسته به ولتاژ، جلوگیری می کنند. این پدیده بر روی عملکرد قلب و عروق تاثیر می گذارد. در پتانسیل عمل گره SA و AV، فاز صفر دیپولاریزاسیون با ورود کلسیم کنترل می شود.

جلوگیری از ورود کلسیم، زمان هدایت در گره AV و میزان تخلیه الکتریکی در گره SA را کاهش می دهد.

این اثرات الکتروفیزیولوژیک بیشتر با وراپامیل و دیلتیازم و کمتر با نیفدیپین دیده می شود.

دیپولاریزاسیون سریع طی فاز صفر پتانسیل عمل، در سلول های دهلیزی - بطنی و هیس - پورکینژ به خاطر ورود یون های سدیم است و کلسیم در فاز ۲ وارد سلول شده و باعث آزادی کلسیم از منابع داخل سلولی و نفوذ بیشتر کلسیم خارج سلولی به داخل می شود.

آزادی کلسیم داخل سلولی که برای انقباض عضله ضروری است با داروهای مهار کننده کانال کلسیم که از ورود آن به داخل سلول جلوگیری می کنند، مهار می شود. تضعیف انقباض میوکارده در دوزهای سمی تشدید می گردد. برخلاف وراپامیل و دیلتیازم، نیفدیپین تاثیر کمی روی انقباض میوکارده دارد.

همانند عضلات قلبی، عضلات صاف عروق توسط ورود کلسیم به داخل سلول، انجام می گیرد که بوسیله مهار کننده های کانال کلسیم جلوگیری می شود. حساسیت عضلات صاف شریانی به این داروها بیشتر بوده و باعث کاهش مقاومت شریانی و فشارخون می گردد. تمام داروهای این گروه به خصوص نیفدیپین در

درمان فشارخون مؤثر هستند. اثر انبساط عروقی بروی فشارخون بوسیله واکنشهای جبرانی سیستم سمپاتیک (افزایش ضربان و برون ده قلبی) کاهش می‌یابد. این پدیده با نیفدیپین بیشتر دیده می‌شود.

### تداخلات فارماکودینامی

مصرف همزمان داروهای مهارکننده کلسیم با مهارکننده‌های گیرنده بتا و دیگوکسین باعث تضعیف زیاد انقباض و هدایت قلبی می‌شود. ممکن است بعضی از این داروها به منظورهای درمانی با هم استفاده شوند، لیکن بیمار باید تحت نظر باشد. وراپامیل وقتی با دیگوکسین و مهارکننده‌های گیرنده بتا استفاده شود، می‌تواند با برادیکاردی، نارسایی قلبی، کاهش فشارخون و توقف ضربان قلب همراه شود. چنین اثراتی در مصرف همزمان با نیفدیپین کمتر دیده می‌شود.

بیمارانی که این داروها را همراه با آمیودارون، کاپتوپریل، انالاپریل و پرازوسین مصرف می‌کنند. از نظر عوامل قلبی - عروقی باید تحت نظر قرار گیرند.

### تظاهرات بالینی در مسمومیت

برادیکاردی، اختلال هدایتی و کاهش فشارخون معمولاً در مسمومیت دیده می‌شود.

کاهش فشارخون همراه با تاکیکاردی بیشتر با نیفدیپین و اختلالات هدایتی با وراپامیل و دیلتیازم شایع‌تر است. تاکی آریتمهای بطنی کمتر مشاهده می‌گردند و وجود آن احتمالاً نشانه بیماری قلبی و یا مصرف داروهای دیگر

است.

در افرادی که مشکلات هدایتی در گره AV دارند (Wolf - Parkinson - White) وراپامیل اگر به صورت وریدی به کار رود، ممکن است سرعت هدایت را از طریق راههای فرعی افزایش دهد و منجر به آریتمهای بطنی کشنده شود.

استفاده همزمان با مهارکننده‌های گیرنده بتا می‌تواند موجب کولاپس قلبی - عروقی گردد.

دوزهای درمانی مهارکننده کانال کلسیم در افراد دچار نارسایی شدید قلبی و بیماری‌های انسدادی درپچه قلب، می‌تواند ادم ریوی ایجاد نماید.

### سیستم اعصاب مرکزی

تیرگی شعور، آشفتگی ذهن، گیجی، ضعف و لکنت زبان ممکن است ملاحظه گردد. اغما معمولاً در بیمارانی دیده می‌شود که دچار کولاپس قلبی - عروقی شده‌اند. تشنج به ندرت وجود دارد.

### دستگاه گوارش

تهوع و استفراغ در اکثر موارد دیده می‌شود ممکن است فلج ایلئوس و انسداد غیر مکانیکی روده کوچک وجود داشته باشد. نواحی مزانتریک و کولونی ممکن است دچار ایسکمی گردند.

### عوارض متابولیک

افزایش قندخون در بسیاری از موارد دیده می‌شود که خوشبختانه گذرا می‌باشد و در مدت ۲۴ ساعت بر طرف می‌شود ولی گاهی اوقات

ممکن است نیاز به انسولین باشد. اسیدوز متابولیک نیز به خاطر کاهش خون‌رسانی بافتی مشاهده می‌گردد.

## درمان

مانند دیگر مسمومیتها اقدامات علامتی و حمایتی مانند بررسی سیستم تنفس و قلبی - عروقی باید انجام گرفته و بیمار با اکسیژن و داروهای افزایشنده فشارخون مورد حمایت قرار گیرد. در حالتهای بحرانی تجویز کلریدکلسیم یا گلوکونات کلسیم به عنوان یک اقدام اولیه درمانی باید صورت پذیرد. در صورت وجود تشنج می‌توان از دیازپام استفاده نمود. از لحاظ آب و الکترولیت نیز بیمار را باید کنترل نمود. با توجه به چربی دوستی و اتصال پروتئینی بالا و حجم ظاهری توزیع وسیع این ترکیبات همودیالیز، دیورز و هموپرفوزیون در درمان مسمومیت نقش چندانی ندارد.

## آلودگی زدایی از دستگاه گوارش

استفاده از شربت ایکا به منظور ایجاد تهوع در این مورد توصیه نمی‌شود زیرا استفراغ خود باعث تحریک سیستم واگ گردیده و باعث بدتر شدن برادیکاردی و کاهش فشارخون می‌گردد، ضمن این‌که وضعیت روانی بیمار ممکن است خیلی سریع رو به وخامت برود. بنابراین باید اقدام به شستشوی معده و روده نموده و از زغال فعال بهره برد.

## آنتی دوت (کلسیم)

کلسیم تضعیف قلبی ایجاد شده در اثر مسمومیت را بر طرف نموده و باعث افزایش

ضربان سینوسی و هدایت گره AV می‌شود. در این موارد می‌توان ۱۰ ml از گلوکونات کلسیم ۱۰٪ را طی مدت ۵ دقیقه تزریق نمود. در صورت نیاز می‌توان این عمل را تکرار نمود.

## گلوکاغون

این دارو یک هورمون پلی پپتیدی است که دارای خواص اینوتروپ و کرونوتروپ مثبت است. این ترکیب باعث افزایش cAMP شده و ورود کلسیم به داخل سلول را افزایش می‌دهد و در مسمومیت با مهارکننده‌های گیرنده بتا بسیار مورد استفاده قرار می‌گیرد. در مدل‌های حیوانی این دارو در بر طرف کردن علائم مسمومیت با مهارکننده‌های کانال کلسیم با موفقیت به کار گرفته شده است، لیکن در انسان نیاز به بررسی بیشتر دارد. هر چند گزارش‌هایی مبنی بر استفاده از آن در انسان وجود دارد.

## آریتمی

در بعضی موارد املاح کلسیم نمی‌توانند باعث بهبود هدایت در قلب شوند. در این موارد همراه با آن می‌توان از آتروپین، ایزوپروتینول و یا ضربان ساز برای بر طرف کردن برادی آریتمی و کاهش فشارخون استفاده کرد.

## منبع:

1. Haddad ML. Clinical management of poisoning and drug overdose. 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 1020- 1030.