دکتر عباس پوستی *

مسمومیت با داروهای قلبی ـ تنفسی

مقدمه :

در بین داروهای قلبی ـ تنفسی ، مسمومیت با تئوفیلین از همه شایعتر بوده و بطورکلی مسمومیت با این قبیل داروها ممکن است شدید و مرگ‌آور باشد . در این مقاله سعی شده است که مسمومیت شایع با ایندا‌روها بطور اجمال مورد بحث قرار گیرد .

۱ـ بتابلوکرها : این مواد که گروه بزرگی از داروها را تشکیل میدهند موارد استعمال بالینی متعددی دارند و چون هریک از آنها از نقطه نظر فارماکولوژی با هم اختلافاتی دارند بنابراین مصرف درمانی، رآکسیونهای زیانبار و همچنین مسمومیت با آنها نیز متفاوت خواهد بود . مسمومیت با پروپرانولول که سر دسته بتابلوکرها است، از همه شایعتر است. از طرفی چون ضریب درمانی بتابلوکرها بالا است ، بنابراین داروهای بسیار خطرناکی نمیباشند ، ولی در موارد ایجاد مسمومیت، اغلب ممکن است بدرمان مقاومت نشان دهند . اثرات بالینی جدی مسمومیت با ایندا‌روها بیشتر در سیستم قلبی عروقی (مانند برادیکاردی، نقصان فشار خون و شوک کاردیوژنیک) و یا در سیستم اعصاب مرکزی (مانند اغماء و تشنجات) دیده میشود . در مسمومیتهای خیلی شدید ، وقفه تنفسی و اختلال همودینامیک از جمله عوارض خطرناکی است که ممکن است بطور ناگهانی پس از مصرف بتابلوکر پیش آید . در بیمارانی که با داروهای بتابلوکر با خاصیت سمپاتومیمتیک نسبی (Partial agonist) مانند پیندولول مسموم میشوند، تاکیکاردی و افزایش فشار خون بیشتر شایع است و حتی با مقادیر زیاد، کاهش فشار خون غیرعادی است. مسمومیت با سوتالول با طولانی شدن فاصله QT و تاکی آریتمی بطنی شدید همراه است. برنکو ـ اسپاسم و کاهش قند خون بسته بمقدار دارو و وضعیت قبلی بیمار بوقوع می‌پیوندد (۱) . درصورتیکه بتابلوکرها کمی بیش از حد درمانی مصرف شوند برادیکاردی سینوسی ممکن است تنها علامت بالینی بیمار باشد، ولی درصورتیکه مقدار مصرف شده خیلی بیشتر از مقادیر درمانی باشد، موجب اغماء و تشنجات (بخصوص

* گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

با پروپرانولول) ، برادیکاردی عمیق ونقصان فشار خون میشوند .

شواهد زیادی نشان میدهد که تضعیف مراکز تنفسی (حتی اگر بیمار هوشیار باشد) ممکن است موجب جلو انداختن وقفه قلب و تنفس بیمارگردد. تغییرات الکتروکاردیوگرافی مربوط به مسمومیت با بتابلوکرها شامل بلوک قلبی درجه یک ، پهن شدن موج QRS ومحوشدن موج T میباشد . بطورکلی علائم بالینی و الکتروکاردیوگرافی (ECG) مسمومیت با بتابلوکرها در جدول ۱ و ۲ آمده است .

اثرات سمی بتابلوکرها درروی سیستم اعصاب مرکزی بیشتر در رابطه با داروهائی است که بیشترین خاصیت تثبیت کننده غشائی و حلالیت در چربی را دارا بوده و از سد خونی مغزعبورمیکنند(مثل پروپرانولول و متوپرولول). حملات ممکن است بدون اثر روی همودینامیک اتفاق افتد . بخشی از اثرات ایندارو‌ها در

خواب‌آلودگی
هذیان
اغماء (از علائم شایع)
تشنجات (از علائم شایع)
برادیکاردی (از علائم شایع)
کاهش فشار خون (از علائم شایع)
نارسائی قلب و کاهش بازده قلبی
تضعیف تنفسی و وقفه آن
وقفه قلبی (وقفه سیستول و لرزش بطنی)
اسپاسم مری (چندان شایع نیست)
اسپاسم برنش (چندان شایع نیست)
کاهش قند خون (چندان شایع نیست)

جدول ۱ ــ مناظربالینی بیماران مسموم با بتابلوکرها

جدول ۲ ــ تغییرات الکتروکاردیوگرام در بیماران مسموم با بتابلوکرها

بلوک قلبی
نقص هدایت داخلی قلبی
بلوک شاخه راست دسته هیس
بلوک شاخه چپ دسته هیس
بالا رفتن قطعه ST
تحلیل رفتن امواج T
طولانی شدن فاصله QT
ضربانات نابجای بطنی
تاکیکاردی بطنی
لرزش بطنی
وقفه سیستول قلب

روی سیستم اعصاب مرکزی معمولا "بعلت کاهش بازده قلبی است ، ولی از طرفی با داروهای بتابلوکر انتخابی هیدروفیلیک ، این حملات دیده نمیشود. بعد ازمصرف سوتالول ،رخوت ، فراموشی ، انبساط مردمک و اغماء ممکن است توسعه یابد و در مورد اوکسپرنولول (Oxprenolol)، در۷۵% مواردا غماء قبل از حملات اتفاق میافتد . درمسمومیت با پروپرانولول واکسپرنولول، تضعیف وقطع تنفسی بطور ناگهانی و بدون اخطار قبلی ممکن است ظاهر شود (۱) .

درمان : درصورتیکه درمان مسمومین شدید با داروهای بتابلوکر به تأخیر افتد ممکن است مرگ پیش آید . اگر یک مسمومیت شدید در کار باشد بیمار را بایستی به یک مرکز مراقبت شدید پزشکی (ICU) منتقل کرده و فشار خون ، ریتم قلب و تنفس وی ثبت گردد . ضمنا" وسائل درمانی حمایتی مناسب برای

بیمار آماده کرده و مورد استفاده قرار گیرد . در مـواردی که فرد بالغی بیش از ۱۰ قرص بتابلوکر را بلعیده باشد و هنوز کمتر از ۴ ساعت از زمان بلع نگذشته باشد بایستی شستشوی معده انجام گیـرد . تجویز آتروپین بمقدار ۰/۶–۱/۲ میلی‌گرم از راه وریدی موجب

• مسمومیت با داروهای قلبی ـ تنفسی ممکن است شدید و مرگ‌آور بوده و در بین آنها، مسمومیت با تئوفیلین از همه شایعتر است.

جلوگیری از کلاپس قلبی عروقی مربوط به عصب واگ میگردد. چنانچه بیمار را خیلی زود معرفی کنند میتوان از تجویز زغال فعال شده بمقدار ۵۰–۱۰۰ گرم کمک گرفت. برای درمان نقصان شدید فشار خون ناشی از بتابلوکرها از داروی انتخابی گلوکاگون استفاده میکنند ، بدین‌ـ ترتیب کـه ابتدا یک تزریق یکباره بمقدار ۵۰–۱۵۰ میکروگرم/ کیلوگرم وزن ازراه‌وریدی انجام میگیرد و سپس بدنبال آن مقدار ۱–۵ میلی‌گرم/ ساعت، داروراازراه‌انفوزیون وریدی بکار میبرند . گلوکاگون با مکانیسمی بغیر از گیرنده‌های بتاآدرنرژیک که بتوسط بتابلوکرها مسدود شـده‌اند عمل میکند ، زیرا ایندارو موجب فعال کردن آنزیم آدنیل‌سیکلاز و در نتیجه باعث تسریع تشکیل آدنوزین منوفسفات حلقوی(Cycl. AMP) از آدنوزین تری‌فسفات میشود . AMP حلقوی بنوبه خود مانند یک محرک مستقیم گیرنده بتا در قلب عمل میکند . تحریک الکتریکی قلب هم ممکن است بی‌اثر باشد و بهمین نحو تزریق وریدی آتروپین و ایزوپرنالین (و یا سایر داروهای زیادکننده نیروی انقباضی قلب) ممکن است اثر مختصری داشته‌باشند حتی اگر به مقادیر زیاد مصرف شوند . درصورتیکه گلوکاگون و سایر داروهای مقوی قلب قادر به افزایش نیروی انقباضی قلب نباشند ، تجویز داروی پرنالترول (یک محرک گیرنده‌های بتـا یک آدرنرژیک) ممکن است با ارزش باشد (۲) .

۲ـ داروهای مسدد کانال کلسیم (دیلتیازم ، نیفدیپین ، وراپامیل ، نیکاردیپین) :

مسمومیت با وراپامیل بیشتر از سایر مسددهای کانال کلسیم مورد مطالعه قرار گرفته است . مصرف بیش از ۳ گـرم وراپامیل در بالغین موجب نقصان فشارخون ، بلوک کامل دهلیزی بطنی ، برادیکاردی و تضعیف سیستم اعصاب مرکزی میشود . مصرف ۴۰۰ میلی‌گرم وراپامیل در یک بچه ۱۱ ماهه باعث اغماء ، حملات تشنجی ، برادیکاردی ونقصان فشار خون شده است . در افراد بالغ مبتلا به نارسائی مزمن کلیه ، مقدار ۲۰۰ میلی‌گرم نیفدیپین باعث کاهش شدید فشار خون میشود ، ولی تغذیه نسوج بهم نمیخورد . با وجود اختلافات بین اثرات فارماکولوژیک ایندارو‌ها ، معذلک علائم مسمومیت آنها خیلی بهم شبیه میباشند و عبارتند از:

تهوع و استفراغ
گیجی
کاهش تعداد ضربانات قلب
طولانی شدن هدایت دهلیزی ـ بطنی
انفکاک دهلیزی بطنی
نقصان فشار خون
افزایش قند خون

اسیدوز متابولیک
تشنجات

درمان : ابتدا باید از موادیکه مانع جذب دارو از دستگاه گوارش میشوند استفاده کرد ، که البته این عمل باید با احتیاط صورت گیرد . تجویز محلول گلوکونات کلسیم ۱۰% بمقدار ۱۰–۲۰ میلی‌لیتر از راه ورید ممکن است زمانهای هدایت طولانی داخل قلبی را معکوس کند ، ولی برای نگهداری بازده قلبی بایستی از مواد زیادکننده نیروی انقباضی قلب مانند دوبوتامین بمقدار ۵–۲۰ میکروگرم/کیلوگرم / دقیقه یا ایزوپرنالین بمقدار ۵–۵۰ میکروگرم / دقیقه از راه ورید استفاده شود (۲) .

درمانهای حمایتی در مسمومیت با داروهای مسدد کانال کلسیم عبارتند از :

۱– بعد از وقوع مسمومیت با ایندارو‌ها، بایستی ۴–۶ ساعت وضعیت قلب تحت نظر بوده و الکتروکاردیوگرام بیمار ثبت گردد .

۲– چنانچه اختلال هدایتی یا تضعیف میوکارد مشاهده گردید باید بیمار را به ICU منتقل

● در مسمومیت با پروپرانولول و اکسپرنولول، تضعیف و قطع تنفسی بطور ناگهانی و بدون اخطار قبلی ممکن است ظاهر شود.

و تحت نظر گرفت .

۳– چنانچه علائم سمی ظاهر نشد ، بعد از مشورت میتوان بیمار را مرخص کرد .

۴– برای درمان کاهش فشار خون و برادیکاردی بایستی وسائل و داروهای مناسب (مانند آتروپین ، ایزوپروترنول و تحریک الکتریکی) و همچنین محلول کلسیم در دسترس باشند .

۵– از مصرف داروهای مسدد کانال کلسیم ، دیگوکسین و بتابلوکرها بایستی احتراز کرد . در مسمومیت با مقادیر زیاد وراپامیل ممکن است اختلال تغذیه و پرفوزیون نسوج پدید آید .

۳– کلونیدین : مسمومیت با کلونیدین ممکن است زندگی بیمار را در معرض خطر قرار دهد ، بخصوص اگر در کودکان اتفاق افتد . مصرف بیش از حد درمانی دارو ممکن است باعث خواب‌آلودگی، اثر تسکینی، ضعف تنفسی(بعد از آپنه) و میوزیس شده و در نهایت منجر به اغماء گردد . خواب‌آلودگی اولیه میتواند در عرض ۳۰–۶۰ دقیقه منجر به بیهوشی شده و بمدت ۲۴–۳۶ ساعت ادامه یابد . حملات ممکن است در عرض ۸ ساعت بعد از مصرف کلونیدین اتفاق افتد. تنگی مردمک شایعترین یافته در مسمومیت با ایندارو است که وقتی با ضعف تنفسی و اغماء توام شود تشخیص مسمومیت با داروهای مخدر را مطرح میسازد که در اینموقع مصرف نالوکسون مورد استعمال پیدا میکند . گشادی مردمک یا مردمک‌های بدون واکنش نیز در این مسمومیت دیده میشود (۱) . اثرات مرکزی شبه کلرپرومازین که در اثر مصرف بیش از حد درمانی کلونیدین دیده میشود شامل اثر تسکینی ، کاهش حرارت بدن ، کاهش رفلکس‌ها و نقصان تونوس عضلانی میباشد . وقفه تنفس ممکن است در بچه‌ها دیده شود .

اثرات قلبی عروقی : برادیکاردی ، کاهش فشار خون و پریدگی رنگ ، ۱–۳ ساعت پس از مصرف مقادیر سمی کلونیدین بروز میکنند . افزایش فشار خون هم ممکن است بطور ثانوی بعلت فعالیت گیرنده‌های $\alpha 2$ عروق محیطی پدید

آید که گاهی احتیاج به درمان با داروهائی مثل دیـازوکساید و فورسمید پیدا میشود . بلوک دهلیزی بطنی نیز گزارش شده است . برادیکاردی و افزایش فشار خون ممکن است بطور همزمان دیده شوند . علائم مسمومیت ممکن است ۱۵ـ۹۶ ساعت طول بکشد . در یک گزارش جدید دیگر نشان دادند که ۵ کودکی که مقادیر سمی ایندارو را مصرف کرده بودند ، در آنها علائمی مانند رخوت ، منگی و بهت بهمراه افزایش فشار خون دیده شد که بمدت ۲ـ۴ ساعت ادامه داشت . بعلاوه ضعف تنفسی یا وقفه تنفس و برادیکاردی بدون علامت بالینی در این بیماران ملاحظه گردید که در عرض ۱۱ ساعت پس از مراقبتهای لازم از بین رفتند و بیماران بحال طبیعی بازگشتند . بطورکلی شایعترین علائم بالینی در مسمومیت با کلونیدین که با مقادیر کلی ۴ـ۵ میلی‌گرم و حداکثر ۱۱ میلی‌گرم ظاهر میشوند عبارتند از :

برادیکاردی

نقصان فشار خون

اغماء

سایر مناظر بالینی این مسمومیت شامل: خشکی دهان ، سردرد ، قابلیت تحریک ، کاهش تنوس عضلانی ، از بین رفتن رفلکس‌های تاندونی و انقباض مردمک میباشد .

درمان : شامل تخلیه معده و درمانهای حمایتی مناسب میباشد . برای درمان برادیکاردی بایستی از آتروپین بمقدار ۱ـ۲ میلی‌گرم از راه تزریق وریدی استفاده شود . داروهای مسددگیرنده‌های آلفاآدرنرژیک مانند فنتولامین بمقدار ۵ـ۶۰ میلی‌گرم از راه وریدی بمدت ۱۰ـ۳۰ دقیقه ، یافنوکسی بنزامین را بمقدار ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم در ۲۵۰ـ۵۰۰ میلی‌لیتر دکستروز ۵% رقیق کرده و بمدت ۶۰ دقیقه از راه انفوزیون وریدی تزریق میکنند ، که این درمانها ممکن است در بیمارانی که افزایش فشار خون شدید دارند با ارزش باشد (۲) .

همچنین نالوکسون (Naloxone) را برای برگشت علائم قلبی عروقی و تنفسی مربوط به کلونیدین پیشنهاد کرده و نشان داده‌اند که اثرات ضد فشار خون کلونیدین را برگشت داده است ، ولی عده‌ای هم عقیده دارند که نالوکسون قادر به این عمل نمیباشد . ولی بهرحال اکیدا " پیشنهاد شـده است که در مسمومین با کلونیدین که حتی اگر بیماران بیهوش هم باشند بدون توجه به اغماء آنها بایستی از نالوکسون و گلوکز استفاده کرد (۱).

● در افراد بالغ مبتلا به نارسائی مزمن کلیه، مقدار ۲۰۰ میلی گرم نیفدیپین باعث کاهش شدید فشارخون میشود، ولی تغذیه نسوج بهم نمیخورد.

۴ـ مسمومیت با دیگوکسین و دیژیتوکسین :

مسمومیت حاد بـا گلیکوزیدهای قلبی شایع نیست ولی درصورت وقوع و مصرف بیش از حد درمانی آنها مرگ‌ومیر بالا بوده و تا حدود ۲۰% میرسد .

بیماران مسن بخصوص اگر بیماری قلبی هم داشته باشند بیشترین خطر ممکن را متحمل میشوند . مسمومیت در کودکان خوش‌خیم‌تر است و دارو را بهتر تحمل میکنند . مثلا " یک کودک ۱۸ ماهه با حداکثر غلظت خونی ۴۸ نانوگرم /میلی‌لیتر ، تنهـا تظاهرات خفیف مسمومیت را نشان میدهد . دربسیاری از بیماران بالغی که میزان دیگوکسین سرم آنها حدود

۱۰ نانوگرم /میلی‌لیتر باشد افزایش پتاسیم خون با میزانی در حدود ۵ میلی‌اکی‌والانت / لیتر دیده میشود . بلوک دهلیزی بطنی با درجه بالا یک عامل جدی برای پیش‌آگهی مسمومیت بحساب میآید . میزان پلاسمائی دیگوکسین اگر بالاتر از ۱۵ نانوگرم /میلی‌لیتر باشد یک پیش‌آگهی جدی و خطرناک را برای بیمار مطرح میسازد . در مسمومیت با ایندارو چنانچه تاکیکاردی بطنی ظاهر شود مرگ‌ومیری در حدود ۶۰–۶۵% را بهمراه خواهد داشت .

علائم مسمومیت حاد با ترکیبات دیژیتال : تهوع و استفراغ از پایدارترین علائم گوارشی است . اختلالات قلبی عروقی شایعترین اثرات سمی دارو را نشان میدهد که تا ۶ ساعت بعد ممکن است بـه تأخیر افتد ، و در کـودکان برادیکاردی و تأخیر هدایت داخلی قلبی از بقیه علائم شایعتر است . در بالغین مهمترین علائم بصورت برادیکاردی (۳۲–۷۵%) ، بلوک دهلیزی بطنی (۲۳–۵۶%) ، تاکی‌دیس‌ریتمی (۳۰–۴۲%) و ضـربانات پیش‌رس بطنی و تاکیکاردی بطنی است . علت مرگ‌ومیر در افراد بالغ مربوط بعوارض زیر میباشد :

۱– نارسائی پمپ قلبی بعلت اثرات اینوتروپیک منفی (۱۰% مرگ‌ومیر)

۲– اختلال هـدایتی بهمراه بلوک شدید دهلیزی بطنی (۲۰% مرگ‌ومیر)

۳– آریتمی بطنی بعلت افزایش خودکاری قلب (۷۰% مرگ‌ومیر)

اختلالات روانی بصورت اغتشاش فکری، هذیان و توهمات نیز ممکن است بروز کند .

اختلالات الکترولیتی : افزایش پتاسیم خون یکی از علائم جدی و مهم است که مربوط به مهار سیستم‌های آنزیمی AT Pase فعال‌شده توسط سدیم و پتاسیم میباشد (۲) که آزاد شدن پتاسیم از داخل سلولها را بهمراه دارد . کاهش پتاسیم خون اغلب در مسمومیت مزمن اتفاق میافتد . میزان منیزیم ، کلسیم ، سدیم و فسفر نیز باید بررسی شود . زیرا عدم تعادل آنها موجب افزایش مسمومیت دیگوکسین میشود .

درمـان : در مسمومیت شدید با دیگوکسین (افزایش پتاسیم خون ، آریتمی بطنی ، بلوک دهلیزی بطنی شدید) باید از آنتی‌کورهای اختصاصی دیگوکسین استفاده شود ولی بطور کلی برای درمان مسمومیت حاد میتوان مراحل زیر را درنظر گرفت :

۱– درمانهای گوارشی : چنانچه هنوز بیش از ۴ ساعت از مصرف مقادیر سمی دارو نگذشته باشد میتوان از شستشوی معده با زغال فعال شده ، اپیکا و مسهلها استفاده کرد .

● مسمومیت با کلونیدین ممکن است زندگی بیمار را در معرض خطر قرار دهد، بخصوص اگر در کودکان اتفاق افتد.

تجویز مکـرر مقادیر زغال فعال شده همراه با مسهلهای کاتارتیک خفیف ممکن است مفید باشد (۲۰ گرم زغال فعال شده هر سه ساعت تا اینکه در مـدفوع زغال ظاهر شود) حتی مقادیر زیادتر زغال فعال شده یعنی مقدار ۵۰ گرم هر ۶ ساعت در مسمومیت شدید با دیگوکسین پیشنهاد شده است .

۲– افزایش حذف داروی سمی : استفاده از دیورتیکها (دیورز تقویت شده) موجب افزایش کلیرنس کلیوی دیگوکسین نشده و ممکن است چندان مؤثر نباشند . پتاسیم تکمیلی را تا

وقتی غلظت سرمی آن معلوم نشده است نبایستی تجویز کرد ، زیرا بعلت آزاد شدن مقداری پتاسیم از داخل سلول ممکن است پتاسیم خون بالا رود که در اینصورت دیالیز صفاقی ممکن است کمک کند. البته باید در نظر داشت که در اینموقع نقصان پتاسیم داخل سلولی

• متوسط مقدار سمی دیسوپیرامید در بالغین ۱/۵ گرم، و مقدار کشنده آن حدود ۳ گرم است.

پیش میآید. تجویز آتروپین بمقدار ۰/۶–۱/۲ میلی‌گرم اغلب موجب کاهش یا از بین رفتن برادیکاردی سینوسی، ضربانات نابجای بطنی، بلوک دهلیزی بطنی و بلوک یا توقف سینوسی دهلیزی میگردد . معمولا " ضربانات نابجای بطنی را نبایستی درمان کرد مگر اینکه بازده قلبی دچار اختلال شده باشد . تاکی‌آریتمی بطنی را میتوان با تزریق وریدی لیدوکائین ، آتنولول و یا آمیودارون کنترل کرد . چنانچه در موارد برادیکاردی ، بلوک دهلیزی بطنی یا وقفه سینوسی بوسیله دارو درمانی ، بازده قلبی رضایتبخشی حاصل نشود و یا آنتی‌کور اختصاصی دیگوکسین دردسترس نباشد و یا یک اثر سریع کافی ایجاد نکند ، تعبیه مولد ایمپالس الکتریکی (پیس میکر) دربطن راست مورد استعمال پیدا میکند . هموپرفوزیون ممکن است در مسمومیت با دیژیتوکسین مؤثر باشد زیرا حجم انتشار ایندارو چندان زیاد نیست (۰/۵ لیتر/کیلوگرم) .

بالاخره پیشرفت جدید و جالب در درمان مسمومیتهای خیلی شدید با دیگوکسین که زندگی بیماران را تهدید کند استفاده از آنتی‌کورهای اختصاصی دیگوکسین(antibodies Fab fragment of digoxin-specific) است که حتما " باید بکار رود . این ماده موجب جذب و برداشت دیگوکسین از گیرنده‌های مربوطه شده و با آن کمپلکسی درست میکند که کلیرنس بالائی داشته و بتوسط تصفیه گلومرولی دفع میشود و میتوان آنرا در بالغین ، کودکان و نوزادان مصرف کرد ، ولی در بیمارانیکه سابقه ناراحتی قلبی شدید داشته‌اند با مصرف ایندارو شوک قلبی و نارسائی احتقانی قلب گزارش شده است .

۵– دیسوپیرامید : مسمومیت با ایندارو موجب کاهش بازده قلبی میشود . معمولا " فشار خون بمیزان طبیعی باقی میماند ولی در عده کمی از بیماران بطور ناگهانی و غیر قابل پیشگوئی ، نارسائی جریان خون محیطی پدید میآید . بعلاوه این حادثه ممکن است با تضعیف تنفسی ، آریتمی قلبی شدید و طولانی شدن هدایت داخل قلبی همراه باشد (۱) . متوسط مقدار سمی دارو در بالغین ۱/۵ گرم و مقدار کشنده آن حدود ۳ گرم است . مسمومیت شدید در بالغین با مصرف حدود ۲/۵ گرم از دارو اتفاق میافتد و با مصرف ۶–۸ گرم آن مرگ بیمار حتمی است ، اگرچه درمانهای طبی نیز انجام پذیرد .

درمان : شستشوی معده و تجویز زغال فعال شده بمقدار ۵۰–۱۰۰ گرم بایستی مورد توجه قرار گیرد. بعلاوه کلیه بیماران مسموم با ایندارو بایستی از درمانهای حمایتی شامل اصلاح اسیدوز و کاهش پتاسیم خون برخوردار شوند .

۶– فلکائینـــاید (Flecainide.) : بعد

از مصرف زیاده از حد درمانی ایندارو تاکی آریتمی بطنی وبرادیکاردی شدید گزارش شده است و در الکتروکاردیوگرافی بلوک دهلیزی بطنی، طولانی شدن موج QRS و معکوس شدن موج T بچشم میخورد (۲).

درمان : شامل شستشوی معده و مصرف خوراکی زغال فعال شده بمقدار ۲۵–۱۰۰ گرم میشود که با درمانهای علامتی و حمایتی توام خواهد بود. برای کنترول کاهش شدید فشار خون میتوان هرچه زودتر از داروهای مقوی قلب مثل دوبوتامین بمقدار ۵–۴۰ میکروگرم / کیلوگرم/ دقیقه از راه انفوزیون وریدی استفاده کرد تا حجم خون بمقدار کافی برقرار گردد، و تا وقتی کاهش فشار خون وجود دارد این عمل باید ادامه یابد.

داروهای تنفسی

۱– محرکهای بتاآدرنرژیک (آگونیستهای β_2) : مسمومیت با ایندارو ها شامل فنوترول، پیربوترول (Pirbuterol)، ریپروترول (Reproterol)، ریمیترول (Rimiterol)، سالبوتامول و تربوتالین است که ممکن است بطور تصادفی یا عمدی پیش آید و ممکن است نتایج بین اختلاف مقادیر از راه خوراکی و تزریقی گیج کننده باشد.

علائم بالینی : شامل احساس هیجان واضطراب بهمراه طپش قلب، تاکیکاردی، لرزش و انبساط عروق محیطی میباشد. عوارض جدی شدید شامل: کاهش پتاسیم خون، تاکی آریتمی بطنی، ایسکمی قلب بهمراه تضعیف قطعه ST ومعکوس شدن موج T ، خیز ریوی، تشنجات، افزایش قند خون و اسیدوز لاکتیک میباشد.

کاهش پتاسیم خون که احتمالا" بعلت تحریک گیرنده‌های β_2 متصل به ATPase وابسته به سدیم و پتاسیم غشائی میباشد، ممکن است باعث تشدید آریتمی بطنی و فوق بطنی شود که باید بسرعت اصلاح گردد.

درمان : شامل شستشوی معده، تجویز زغال فعال شده بمقدار ۲۵–۱۰۰ گرم میباشد که توام با درمانهای علامتی و حمایتی دیگر باید انجام شود. کاهش پتاسیم خون باید تصحیح شود. چنانچه بعلت تاکی آریتمی، ایسکمی قلبی اتفاق افتد ممکن است از یک داروی بتابلوکر انتخابی قلب مانند آتنولول بمقدار ۲/۵–۱۰ میلی‌گرم بطور آهسته از راه وریدی کمک گرفت. اگر بیمار قبلا" به بیماری انسداد راههای هوائی مبتلی باشد ممکن است ایندارو باعث تشدید ناراحتی ریوی او شود، و چنانچه یک داروی بتابلوکر غیرانتخابی مثل پروپرانولول بمقدار ۱–۵ میلی‌گرم آهسته از راه وریدی مصرف شود ممکن است کاهش پتاسیم خون معکوس شود ولی خطر تشدید ناراحتی ریوی را نیز دارا خواهد بود (۲).

۲– مسمومیت با تئوفیلین: مسمومیت با ایندارو شایع است ولی علائم بالینی و غلظتهای پلاسمائی دارو دقیقا" با هم قابل تطبیق نیستند. مرز درمانی دارو باریک است و با سن وتغییرات دارو در بدن بستگی پیدا میکند. چنانچه غلظت پلاسمائی دارو اندکی از ۲۰

• کاهش پتاسیم یک پارامتر مهم در مسمومیت با تئوفیلین است که سریع توسعه یافته و بیمار را برای پیشرفت آریتمی قلبی آماده میسازد.

میکروگرم /میلی‌لیتر بالاتر رود علائم بالینی مسمومیت ظاهر شده و با افزایش بالاتر از ۵۰ میلی‌گرم /لیتر تشنجات شروع میشود . ولی بعضی بیماران با غلظتهای بالا علائم عصبی و قلبی عروقی چندانی نشان نمیدهند . در نوجوانان و بالغین مصرف ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن تئوفیلین موجب افزایش سرمی آن تا ۲ میکروگرم /میلی‌لیتر میشود . مصرف خوراکی ۱۰ میلی‌گرم /کیلوگرم دارو بالقوه سمی است . در دوره نوزادی احتمالا " بعلت ناکافی بودن آنزیمهای میکروزمال کبـدی ، دفع و حذف تئوفیلین به تأخیر میافتد . در فرآورده‌های تئوفیلین بایستی مقدار خالص آنرا محاسبه کرد . در فرآورده‌های آهسته رهش تئوفیلین باید دقت کرد که سمیت با این نوع فرآورده میتواند ۱۲ ساعت پس از مصرف آن ظاهر شود. در مسمومیت شدید با ایندار و اختلالات الکترولیتی ، اسید و بازی خون ، کاهش منیزیم و فسفات خون ، افزایش قند و کلسیم خون ، اسیدوزمتابولیک و نقصان فشار خون مشاهده میشود ، و در فـرآورده‌های آهسته رهـش، اروزیون‌مری نیز شایع است (۱) . بطورکلی علائم مسمومیت با تئوفیلین در جدول ۳ آمده است .

علائم مسمومیت	مکانیسم
تهوع و استفراغ	تحریک مرکز استفراغ در مغز میانی. اثر موضعی در دستگاه گوارش
درد معده و کرامپ	اثر موضعی در دستگاه گوارش
اسهال	اثر موضعی در دستگاه گوارش
خونریزی معدی	اثر موضعی در دستگاه گوارش
تاکیکاردی سینوسی	تحریک میوکارد بعلت افـزایش آزاد شدن کاتکولامین
آریتمی بطنی و فوق بطنی	تحریک میوکارد بعلت افـزایش آزاد شدن کاتکولامین و کاهش پتاسیم خون
کاهش فشار خون	نقصان مقاومت عروق محیطی
بیقراری ، افزایش قابلیت تحریک ، سردرد، افزایش رفلکسها، لرزش و تشنجات	تحریک سیستم اعصاب مرکزی
افزایش تهویه ریوی	تحریک مراکز تنفسی در مغز میانی
تحلیل عضلات بهمـراه پیدایش میوگلوبین در ادرار	تشنجات
نارسائی حاد کلیه	بعلت تحلیل عضلات بدن
کاهش پتاسیم خون	ورود پتاسیم بداخل سلولها
اسیدوز متابولیک	نقصان فشار خون
آلکالوز تنفسی	افزایش تهویه ریوی

جدول ۳ ــ علائم بـالینی و مکانیسم‌های مسمومیت با تئوفیلین

علائم گوارشی شایعترین علائم مسمومیت با تئوفیلین است که در حدود ۶۵–۱۰۰٪ موارد پیش میآید. در سیستم اعصاب مرکزی اضطراب و لرزش شایعتر است (۵۰٪ موارد). تشنجات و ضایعات دائمی در سیستم اعصاب مرکزی نیز اتفاق میافتد. در سیستم قلبی عروقی، تاکیکاردی سینوسی عارضه بسیار شایعی است (۱۰۰٪ موارد) که در مسمومیت شدید با دارو دیده میشود. آریتمی خطرناک در بچه‌ها شایع نیست.

کاهش پتاسیم خون یک پارامتر مهم است که سریع توسعه مییابد و بیمار را برای پیشرفت آریتمی قلبی آماده میسازد. علت بروز این عارضه انتشار مجدد پتاسیم بداخل سلولها است که مربوط به افزایش غلظتهای AMP حلقوی میباشد که توسط تحریک کاتکولامین‌های جریان خون بوجود آمده است (۲).

درمان: تشنجات و اختلالات قلبی از مهمترین عوارض تهدیدکننده زندگی بیمار مسموم با تئوفیلین است، بهمین جهت همیشه باید کار قلب بیمار مورد توجه قرار گیرد. غلظت پتاسیم سرم نیز از پارامترهائی است که حتما" باید در مسمومیت با اینداروا اندازه‌گیری شود و مرتب ثبت گردد. تجویز پتاسیم تکمیلی تقریبا" همیشه بمقدار ۶۰ میلی‌مول/لیتر از راه انفوزیون وریدی ممکن است لازم باشد. در بیمارانی که بیش از ۶–۸ ساعت از مصرف مقدار سمی تئوفیلین آهسته رهش نگذشته باشد باید شستشوی معده انجام گیرد. زغال فعال شده بمقدار ۵۰–۱۰۰ گرم موجب کاهش جذب تئوفیلین شده و چنانچه هر ساعت ۱۲/۵ گرم از آن بطور تکراری تجویز شود دفع تئوفیلین را از بدن افزایش میدهد. در بیماران با مسمومیت شدید، تجویز زغال ممکن است مشکل باشد، زیرا خطر استفراغ درکار است. بطور کلی تجویز زغال فعال شده بطور تکراری همیشه مؤثر بوده است. در این مسمومیت تهوع و استفراغ با علت مرکزی شایع است ولی ندرتا" احتیاج به داروهای ضد استفراغ پیدا میشود، حتی اگر مقادیر زیاد دارو مصرف شده باشد. بعلاوه از مسهلهای کاتارتیک متوسط مثل سیترات و یا سولفات منیزیم و یا سوربیتول استفاده میشود که باعث افزایش دفع تئوفیلین میشوند. خونریزی معدی ممکن است بعد از پیدایش زخم معدی معلول تئوفیلین عارض شود، که در اینصورت تجویز یک داروی مسددگیرنده‌های H_2 مانند رانیتیدین لازم میشود (سایمتیدین موجب مهار متابولیسم تئوفیلین میگردد). پروپرانولول و وراپامیل بطور موفقیت‌آمیزی علائم تاکیکاردی بطنی بیماران مسموم با تئوفیلین را کنترول میکنند، ولی باید مواظب بود بیمارانیکه دچار بیماری انسداد ریوی هستند از تجویز بتابلوکرها برایشان اجتناب شود. برای رفع تشنجات، از دیازپام (۵–۱۰ میلی‌گرم) وریدی، فنی‌توئین، هموپرفوزیون و حتی بیهوشی عمومی ممکن است استفاده شود. تئوفیلین از راه دیالیز صفاقی و یا همودیالیز آهسته‌تر از کلیرنس داخلی بدن حذف میشود، لذا این روش‌ها توصیه نمیشوند. هموپرفوزیون اگرچه کلیرنس تئوفیلین را بطور مشخص افزایش میدهد ولی ندرتا" لازم میشود (۱).

مآخذ:

1-Ellenhorn, MJ; and Barceloux, DG; Medical Toxicology, by Elsevier Sci. Pub. Co. New York, pp 187-193, 1988.

2-Vale, M; and Meredith, T; Med. Int. 61, 2522-5, 1989