



مسمومیت با داروهای قلبی - تنفسی

مقدمه:

در بین داروهای قلبی - تنفسی، مسمومیت با بتا بلسکولین از همه شایعتر بوده و بطور کلی 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.

۱- بتابلوکرها: این مواد که گروه بزرگی از داروها را تشکیل میدهند موارد استعمال بالینی متعددی دارند و چون هر یک از آنها از نقطه نظر فارماکولوژی با هم اختلافاتی دارند بنابراین مصرف درمانی، راکسیونهای 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 نمیشوند، 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 اغما 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 بتابلوکرها پیش آید. در بیمارانی که با داروهای بتابلوکرها 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- اسپاسم و کاهش قند خون بسته بمقدار دارو و وضعیت قلبی بیمار بوقوع می پیوندد (۱). در صورتیکه بتابلوکرها کمی بیش از حد درمانی مصرف شوند برادیکاردی سینوسی ممکن است تنها علامت بالینی بیمار باشد، ولی در صورتیکه مقدار مصرف شده خیلی بیشتر از مقادیر درمانی باشد، موجب اغما و تشنجات (بخصوص

* گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

جدول ۲ - 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 معمولاً "بعلت کاهش بازده قلبی است، ولی از طرفی با داروهای بتابلوکر انتخابی هیدروفیلک، این حملات دیده نمیشود. بعد از مصرف سوتالول، رخوت، فراموشی، انبساط مردمک و اغماء ممکن است توسعه یابد و در مورد اوکسپرنولول (Oxprenolol)، در ۷۵٪ موارد اغماء قبل از حملات اتفاق میافتد. در مسمومیت با پرو-پرانولول و اکسپرنولول، تضعیف و قطع تنفسی بطور ناگهانی و بدون اخطار قلبی ممکن است ظاهر شود (۱).

درمان: در صورتیکه 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. ضمناً " وسائل درمانی حمایتی مناسب برای

با پروپرانولول)، برادیکاردی عمیق و نقصان 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 بیمار گردد. تغییرات الکتروکاردیوگرافی مربوط به مسمومیت با بتابلوکرها شامل بلوک قلبی درجه یک، پهن شدن موج QRS و محو شدن موج T میباشد. بطور کلی علائم بالینی و الکتروکاردیوگرافی (ECG) مسمومیت با بتابلوکرها در جدول ۱ و ۲ آمده است.

اثرات سمی بتابلوکرها در روی سیستم اعصاب مرکزی بیشتر در رابطه با داروهایی است که بیشترین خاصیت تثبیت کننده غشائی و حلالیت در چربی را دارا بوده و از سد خونی مغز عبور میکنند (مثل پروپرانولول و متوپرولول). حملات ممکن است بدون اثر روی همودینامیک اتفاق افتند. بخشی از اثرات این داروها در

خواب آلودگی
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 - مناظر بالینی بیماران مسموم با بتابلوکرها

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

● مسمومیت با داروهای

قلبی-تنفسی ممکن است شدید

و مرگ آور بوده و در بین آنها،

مسمومیت با توفیلین 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 بتابلوکها از داروی انتخابی گلوکاگون استفاده میکنند، بدین- ترتیب که ابتدا یک تزریق یکبارہ بمقدار ۵۰-۱۵۰ میکروگرم/ کیلوگرم وزن از راه وریدی انجام میگردد و سپس بدنبال آن مقدار ۱-۵ میلی گرم/ ساعت، دارو را از راه انفوزیون وریدی بکار میبرند. گلوکاگون با مکانیسمی بغیر از گیرنده های بتا آدرنرژیک که بتوسط بتابلوکها مسدود شده اند عمل میکند، زیرا ایندارو موجب فعال کردن آنزیم آدنیل سیکلاز و در نتیجه باعث تسریع تشکیل آدنوزین منوفسفات حلقوی (Cycl. AMP) از آدنوزین تری فسفات میشود. AMP حلقوی بنوبه خود مانند یک محرک مستقیم گیرنده بتا در قلب عمل میکند. تحریک الکتریکی قلب هم ممکن است بی اثر باشد و بهمین نحو تزریق وریدی آتروپین و

ایزوپرنالین (و یا سایر داروهای زیادکننده نیروی انقباضی قلب) ممکن است اثر مختصری داشته باشند حتی اگر به مقادیر زیاد مصرف شوند. در صورتیکه گلوکاگون و سایر داروهای مقوی قلب قادر به افزایش نیروی انقباضی قلب نباشند، تجویز داروی پرنالترول (یک محرک گیرنده های بتایک آدرنرژیک) ممکن است با ارزش باشد (۲).

۲- داروهای مسدود کانال کلسیم (دیلتiazم،

نیفدیبین، وراپامیل، نیکاردیبین):

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

تهوع و استفراغ

گیجی

کاهش تعداد ضربانات قلب

طولانی شدن هدایت دهلیزی - بطنی

انفکاک دهلیزی بطنی

نقصان فشار خون

افزایش قند خون

اسیدوز متابولیک

تشجات

درمان: ابتدا باید از موادی که 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 میلی لیتر 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 دوبونامین 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 مسدودکننده کانال کلسیم عبارتند از:

- ۱- بعد از وقوع مسمومیت با این داروها، 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 فشارخون و برادیکاردی بایستی وسایل و داروهای مناسب (مانند آتروپین، ایزوپروتینول و تحریک الکتریکی)

و همچنین محلول کلسیم در دسترس باشند. ۵- از مصرف داروهای مسدودکننده 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 خواب آلودگی، اثر تسکینی، ضعف تنفسی (بعد از آپنه) و میوزیس شده و در نهایت منجر به اغماء گردد. خواب آلودگی 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 این دارو است که وقتی با ضعف تنفسی و اغماء توأم شود تشخیص مسمومیت با داروهای مخدر را مطرح میسازد که در این موقع 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 پریودی رنگ، ۱-۳ ساعت پس از مصرف مقادیر سمی کلونیدین بروز میکنند. افزایش فشار خون هم ممکن است بطور ثانوی بعلت فعالیت گیرندههای α_2 عروق محیطی پدید

آید که گاهی احتیاج به درمان با داروهای مثل دیازوکساید 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 ۱۵-۹۶ ساعت طول بکشد. در یک گزارش جدید دیگر نشان دادند که ۵ کودکی که مقادیر سمی ایندارورا مصرف کرده بودند، در آنها علائمی مانند رخوت، منگی و بهت بهمراه افزایش فشار خون دیده شد که بمدت ۲-۴ 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. بطور کلی شایعترین علائم بالینی در مسمومیت با کلو-نیدین که با مقدار ۴-۵ میلی گرم و حداکثر ۱۱ میلی گرم 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 ۱-۲ میلی گرم از راه تزریق وریدی استفاده شود. داروهای مسدودکننده های آلفا درنرژیک مانند فنتولامین بمقدار ۵-۶ میلی گرم از راه وریدی بمدت ۱۰-۳۰ دقیقه، یا فنوکسی بنزامین را بمقدار ۱ میلی گرم/کیلوگرم در ۲۵۰-۵۰۰ میلی لیتر 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 داده اند که اثرات ضد فشار خون کلونیدین را برگشت داده است، ولی عدهای هم عقیده دارند که نالوکسون قادر به این عمل نمیشود. ولی بهر حال اکیدا "پیشنهاد شده است که در مسمومین با کلونیدین که حتی اگر بیماران بیهوش هم باشند بدون توجه به اغماء آنها بایستی از نالوکسون و گلوکوکورتیکوئید 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 نميخورد.

۴- مسمومیت با دیگوکسین و دیژیتوکسین: مسمومیت حاد با گلیکوزیدهای قلبی شایع نیست ولی در صورت وقوع و مصرف بیش از حد درمانی آنها مرگ و میر 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 خوش خیم تر است و دارو را بهتر تحمل میکنند. مثلا "یک کودک ۱۸ ماهه با حداکثر غلظت خونی ۴۸ نانوگرم/میلی لیتر، تنها تظاهرات خفیف مسمومیت را نشان میدهد. در بسیاری از بیماران بالفی که میزان دیگوکسین سرم آنها حدود

۱۰ نانوگرم / میلی لیتر باشد افزایش پتاسیم خون با میزانی در حدود ۵ میلی اکی والان / 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 / میلی لیتر 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 به تأخیر افتد، و در کودکان برادیکاردی و تأخیر هدایت داخلی قلبی از بقیه علائم شایعتر است. در بالغین مهمترین علائم بصورت برادیکاردی (۳۲-۷۵٪)، بلوک دهلیزی بطنی (۲۳-۵۶٪)، تاکی دیس ریتمی (۳۰-۴۲٪) و ضربانات بیش‌رس 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 هدایتی 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 فعال شده

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

۱- درمانهای گوارشی : چنانچه هنوز بیش

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

از ۴ ساعت از مصرف مقادیر سمی دارو گذشته باشد میتوان از شستشوی معده با زغال فعال شده، ایپکا و مسهلها استفاده کرد. تجویز مکرر مقادیر زغال فعال شده همراه با مسلهای کاتارتیک خفیف ممکن است مفید باشد (۲۰ گرم زغال فعال شده هر سه ساعت تا اینکه در مدفوع 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 میلی گرم اغلب موجب کاهش یا از بین رفتن برادیکاردی سینوسی، ضربانات نابجای بطنی، بلوک دهلیزی بطنی و بلوک یا توقف سینوسی دهلیزی میگردد. معمولاً "ضربانات نابجای بطنی را نبایستی درمان کرد مگر اینکه بازده قلبی دچار اختلال شده باشد. تاکی آریتمی 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 آنتی کور اختصاصی دیگوکسین دردسترس نباشد و یا یک اثر سریع کافی ایجاد نکند، تعبیه مولد ایمپالس الکتریکی (پیس میکر) در بطن 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 آنتی-کورهای اختصاصی دیگوکسین (antibodies Fab fragment of digoxin-specific) است که حتماً "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 کولومولی دفع میشود و میتوان آنرا در بالغین، کودکان و نوزادان مصرف کرد، ولی در بیمارانیکه سابقه ناراحتی قلبی شدید داشته اند با مصرف ایندارو شوک قلبی و نارسائی احتقانی قلب گزارش شده است.

۵- دیسوپیرامید: مسمومیت با ایندارو موجب کاهش بازده قلبی میشود. معمولاً "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 قرارگیرد. بعلاوه کلیه بیماران مسموم با ایندارو بایستی از درمانهای حمایتی شامل اصلاح اسیدوز و کاهش پتاسیم خون برخوردار شوند.

۶- فلکائیناید (Flecainide): بعد

از مصرف زیاده از حد درمانی ایندارو تاکی آریتمی بطنی و برادیکاردی 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 ۲۵-۱۰ گرم میشود که با درمانهای علامتی و حمایتی توأم خواهد بود. برای کنترل کاهش شدید فشار خون میتوان هرچه زودتر از داروهای مقوی قلب مثل دوسوتامین بمقدار ۵-۴ 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 تنه‌آدرنرژیک (آگونیستهای β_2): مسمومیت با اینداروها شامل فنوتترول، پیر-بوتترول (Pirbuterol)، رپروتترول

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

(Reproterol)، ریمیتترول (Rimiterol)، سالبوتامول و تربوتالین است که ممکن است بطور تصادفی یا عمدی پیش‌آید و ممکن است نتایج بین اختلاف مقادیر از راه خوراکی و تزریقی گیج‌کننده باشد. علائم بالینی: شامل احساس هیجان و اضطراب

بهمراه طیش قلب، تاکیکاردی، لرزش و انقباض عروق محیطی میباشد. عوارض جدی شدید شامل: کاهش پتاسیم خون، تاکی آریتمی بطنی، ایسکمی قلب بهمراه تضعیف قطعه ST و معکوس شدن موج T، خیزریوی، تشنجات، افزایش قند خون و اسیدوز لاکتیک میباشد.

کاهش پتاسیم خون که احتمالاً "بعلت تحریک گیرنده‌های β_2 متصل به ATPase و 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 ۲۵-۱۰ گرم میباشد که توأم 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 ۲/۵-۱ میلی‌گرم بطور آهسته از راه وریدی کمک گرفت. اگر بیمار قبلاً "به بیماری انسداد راههای هوایی 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 تتوفیلین: مسمومیت با ایندارو شایع است ولی علائم بالینی و غلظتهای پلاسمائی دارو دقیقاً "با هم قابل تطبیق نیستند. مرز درمانی دارو باریک است و با سن و تغییرات دارو در بدن بستگی پیدا میکند. چنانچه غلظت پلاسمائی دارو اندکی از ۲۰

میکروگرم / میلی لیتر بالاتر رود علائم بالینی مسمومیت ظاهر شده و با افزایش بالاتر از ۵۰ میلی گرم / لیتر تشنجات شروع میشود . ولی بعضی بیماران با غلظت‌های بالا علائم عصبی و قلبی عروقی چندانی نشان نمیدهند . در نوجوانان و بالغین مصرف ۱ میلی گرم / کیلوگرم وزن تثوفیلین موجب افزایش سرمی آن تا ۲ میکروگرم / میلی لیتر میشود . مصرف خوراکی ۱۰ میلی گرم / کیلوگرم دارو بالقوه سمی است . در دوره نوزادی احتمالاً " بعلت ناکافی بودن آنزیمهای میکروزمال کبدی ، دفع و حذف تثوفیلین به تأخیر میافتد . در فرآورده‌های

تثوفیلین بایستی مقدار خالص آنرا محاسبه کرد . در فرآورده‌های آهسته رهش تثوفیلین باید دقت کرد که سمیت با این نوع فرآورده میتواند ۱۲ ساعت پس از مصرف آن ظاهر شود . در مسمومیت شدید با ایندارو اختلالات الکترولیتی ، اسید و بازی خون ، کاهش منیزیم و فسفات خون ، افزایش قند و کلسیم خون ، اسیدوز متابولیک و نقصان فشار خون مشاهده میشود ، و در فرآورده‌های آهسته رهش ، آروزیون مری نیز شایع است (۱) . بطور کلی علائم مسمومیت با تثوفیلین در جدول ۳ آمده است .

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

جدول ۳ - علائم بالینی و مکانیسم‌های مسمومیت با تثوفیلین

علائم گوارشی شایعترین علائم مسمومیت با تتوفیلین 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 تتوفیلین است، بهمین جهت همیشه باید کار قلب بیمار مورد توجه قرار گیرد. غلظت پتاسیم سرم نیز از پارامترهایی است که حتماً باید در مسمومیت با ایندارو اندازه‌گیری شود و مرتب ثبت گردد. تجویز پتاسیم تکمیلی تقریباً همیشه بمقدار ۰۰۰ میلی‌مول/لیتر از راه انفوزیون وریدی ممکن است لازم باشد. در بیمارانی که بیش از ۶-۸ ساعت از مصرف مقدار سمی تتوفیلین آهسته رهش نگذشته باشد باید شستشوی معده انجام گیرد. زغال فعال شده بمقدار ۰۰۰-۱۰۰ گرم موجب کاهش جذب تتوفیلین شده و چنانچه هر ساعت ۱۲/۵ گرم از آن بطور تکراری تجویز شود دفع تتوفیلین را از بدن افزایش می‌دهد. در بیماران با مسمومیت شدید، تجویز زغال ممکن است مشکل

باشد، زیرا خطر استفراغ در کار 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 ندرتاً احتیاج به داروهای ضد استفراغ پیدا می‌شود، حتی اگر مقادیر زیاد دارو مصرف شده باشد. علاوه از مسهلهای کاتار تیک متوسط مثل سیترات و یا سولفات منیزیم و یا سوربیتول استفاده می‌شود که باعث افزایش دفع تتوفیلین می‌شوند. خونریزی معدی ممکن است بعد از پیدایش زخم معدی معلول تتوفیلین عارض شود، که در اینصورت تجویز یک داروی مسدودکننده‌های H_2 مانند رانیتیدین لازم می‌شود (سایمتیدین موجب مهار متابولیسم تتوفیلین میگردد). پروپرانولول و وراپامیل بطور موفقیت‌آمیزی علائم تاکیکاردی بطنی بیماران مسموم با تتوفیلین را کنترل می‌کنند، ولی باید مواظب بود بیمارانی که 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. تتوفیلین از راه دیالیز صفاقی و یا همودیالیز آهسته‌تر از کلیرنس داخلی بدن حذف می‌شود، لذا این روش‌ها توصیه نمی‌شوند. هموپرفوزیون اگرچه کلیرنس تتوفیلین را بطور مشخص افزایش می‌دهد ولی ندرتاً 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