

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دکتر علیرضا اسماعیلی

متخصص طب اورژانس
فلوشیپ سم شناسی بالینی
استادیار



TCA Overdose

مقدمه

يکي از شايع‌ترين داروهاي مصرفي در **suicide** را ضد افسردگي‌هاي سه حلقه‌اي به خود اختصاص مي‌دهند. در عين حال شايع‌ترين علت مرگ‌ومير ناشي از مسموميت هاي دارويي در ايران و خارج مسموميت با **TCA** مي‌باشد. براساس يك آمار 95% علت فوت بيماران ناشي از مسموميت دارويي در **England and Wales** از سال 1993 تا 1997 مسموميت با **TCA** بوده است. علت اصلي خطر عوارض و مرگ‌ومير ناشي از مصرف **TCA** مربوط به اين مسئله است که دوز درماني و توکسيک **TCA** ، **محدود (Narrow)** مي‌باشد و ضمناً بدنبال مسموميت با **TCA** بيمار دچار **عوارض قلبي و عروقي** مي‌گردد که در صورت عدم درمان صحيح منجر به مرگ بيمار مي‌شود.

مقدمه

با اینکه طبق کتب مرجع روانپزشکی خط اول درمان افسردگی عمده مصرف داروهای TCA می باشد ولی بدلیل همین خطراتی که ذکر شد بسیاری از توکسیکولوژیست ها معتقدند در صورت امکان باید از داروهای ضد افسردگی جدید و بی خطرتر استفاده گردد. در هر صورت نباید دارو به حد زیاد در دسترس بیماران (بخصوص با سابقه **suicide**) قرار گیرد. نباید داروخانه ها بدون تجویز پزشک این داروها را در دسترس افراد قرار دهند و در هر ویزیت توسط پزشک نباید بیش از یک گرم قرصهای آمی تریپتیلین یا تری میپرامین در اختیار بیمار قرار گیرد. دوز درمانی TCA **2-4mg/kg** می باشد. از **5-10mg/kg** عوارض آنتی کولی نرژیک دارو شروع می شود و از **10-20 mg/kg** عوارض قلبی و عروقی دارو آغاز می گردد. مصرف TCA بیش از یک گرم بالقوه می تواند کشنده باشد. مثلاً اگر کودکی با وزن 10 کیلوگرم دو عدد قرص ای می پرامین 50 میلی گرم را مصرف نماید احتمال ایجاد عوارض قلبی و عروقی در او متصور است.

انواع TCA

Amitriptyline

Amoxapine

Clomipramine

Desipramine

Dothiepin

Doxepin

Imipramine

Lofepramine

Maprotiline

Nortriptyline

Protriptyline

Trimipramine

Clinical manifestation of toxicity TCA

Anticholinergic Toxicity

Altered mental status

Hyperthermia

Mydriasis

Mild hypertension

Dry mouth

Dry flushed skin

Urinary retention

Paralytic ileus

Clinical manifestation of toxicity TCA

Central Nervous System (CNS) toxicity

Altered mental status

Delirium

Agitation

Sedation

Psychosis

Lethargy

Coma

Myoclonus

Seizures

Classic Electrocardiographic abnormalities in TCA toxicity

Sinus tachycardia

Prolonged PR interval

Prolonged QT interval

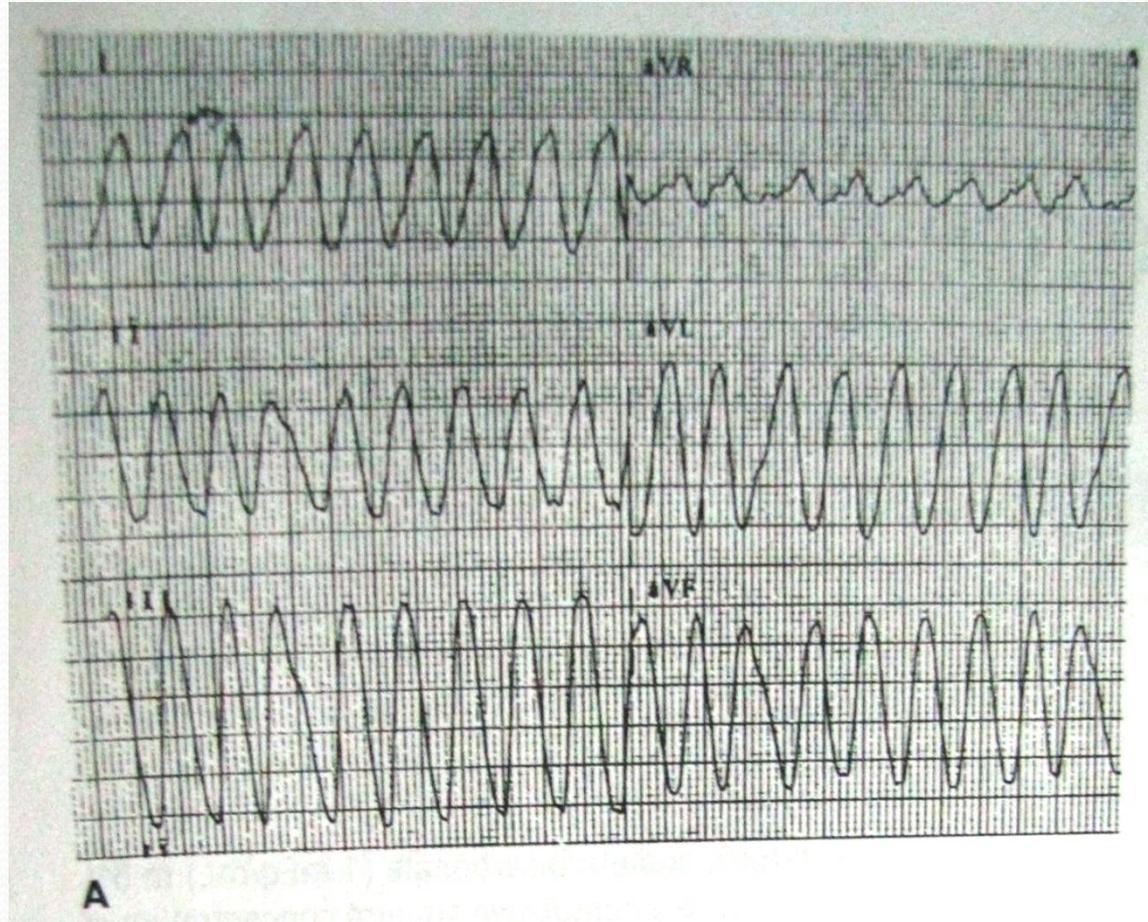
Widened QRS complex > 0.1 s

Right-axis deviation (positive deflection of terminal QRS complex in lead aVR > 3 mm)

Right bundle branch block

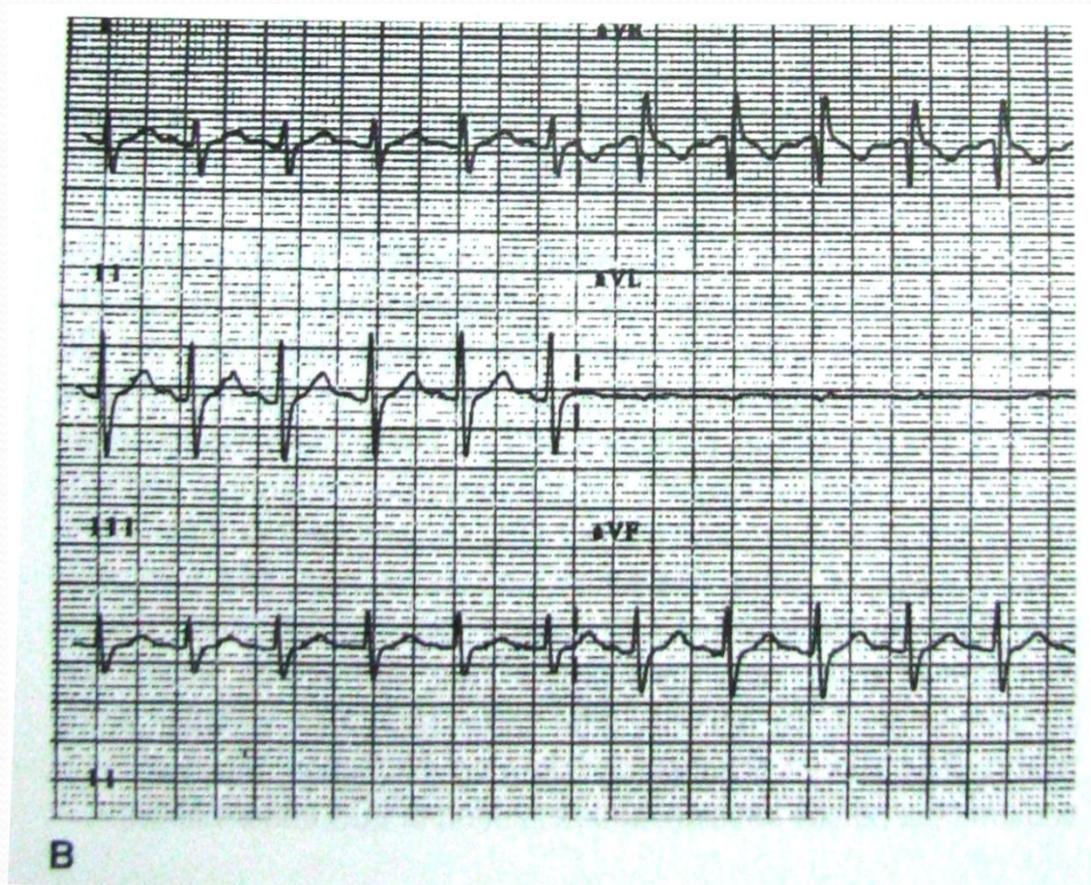
Classic Electrocardiographic abnormalities in TCA toxicity

TCA Widening در مسمومیت با TCA



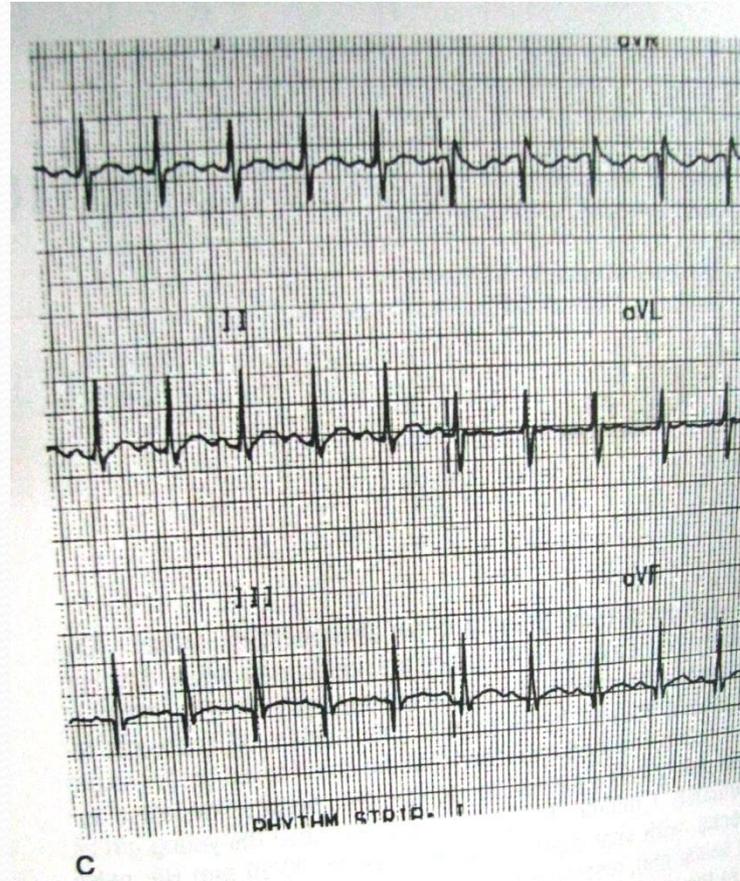
Classic Electrocardiographic abnormalities in TCA toxicity

ECG بهبود یافته بیمار به دنبال درمان با بی کربنات سدیم



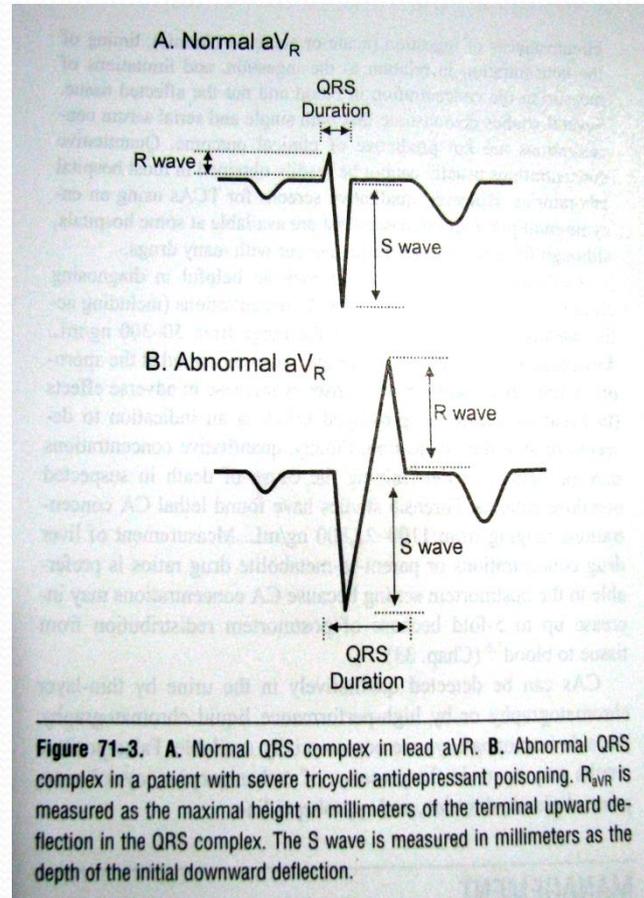
Classic Electrocardiographic abnormalities in TCA toxicity

ECG کاملاً بهبود یافته بیمار به دنبال درمان

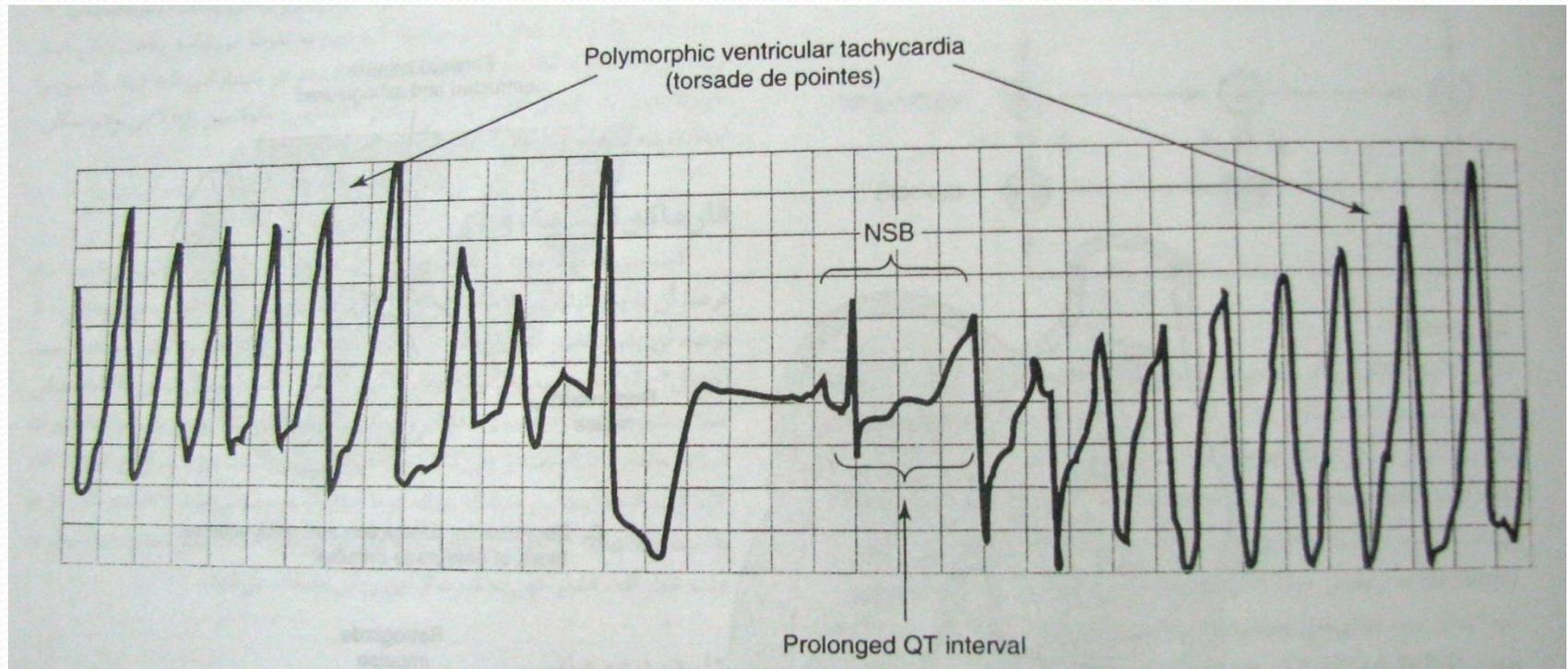


Classic Electrocardiographic abnormalities in TCA toxicity

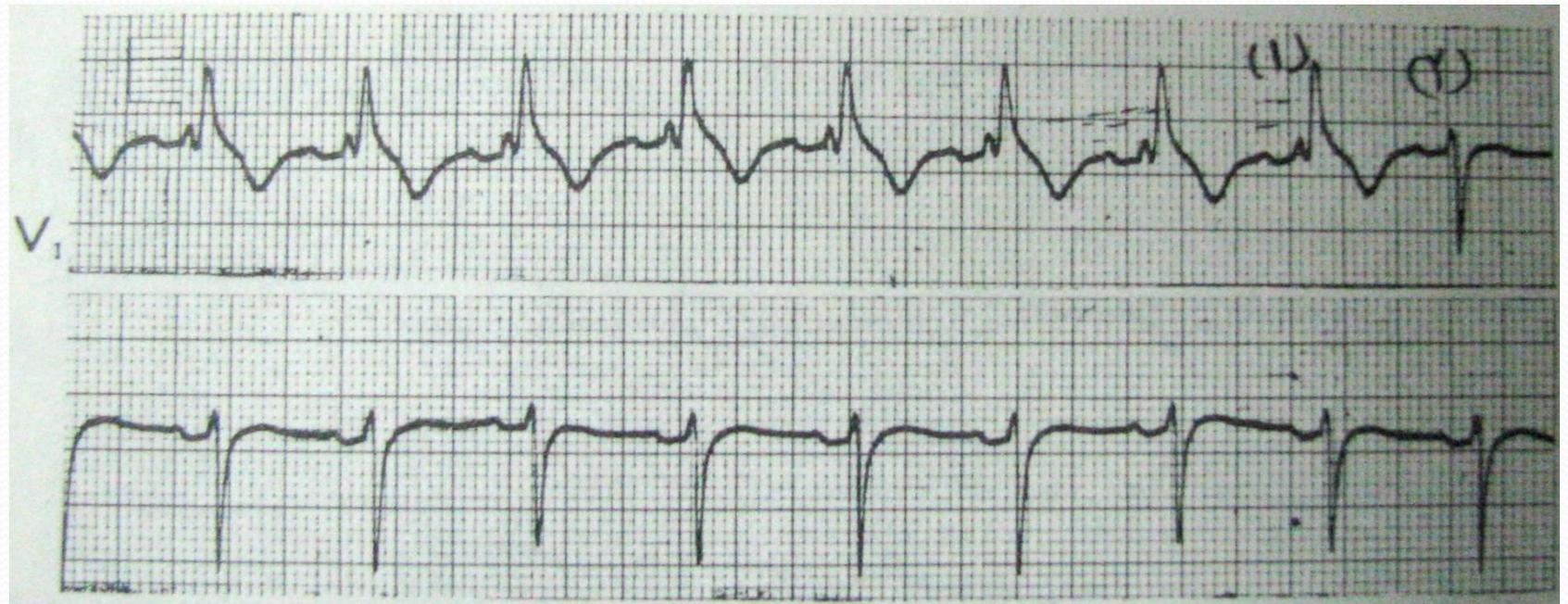
موج S > موج R یا موج R بزرگتر از 3 میلی‌متر در لید aVR



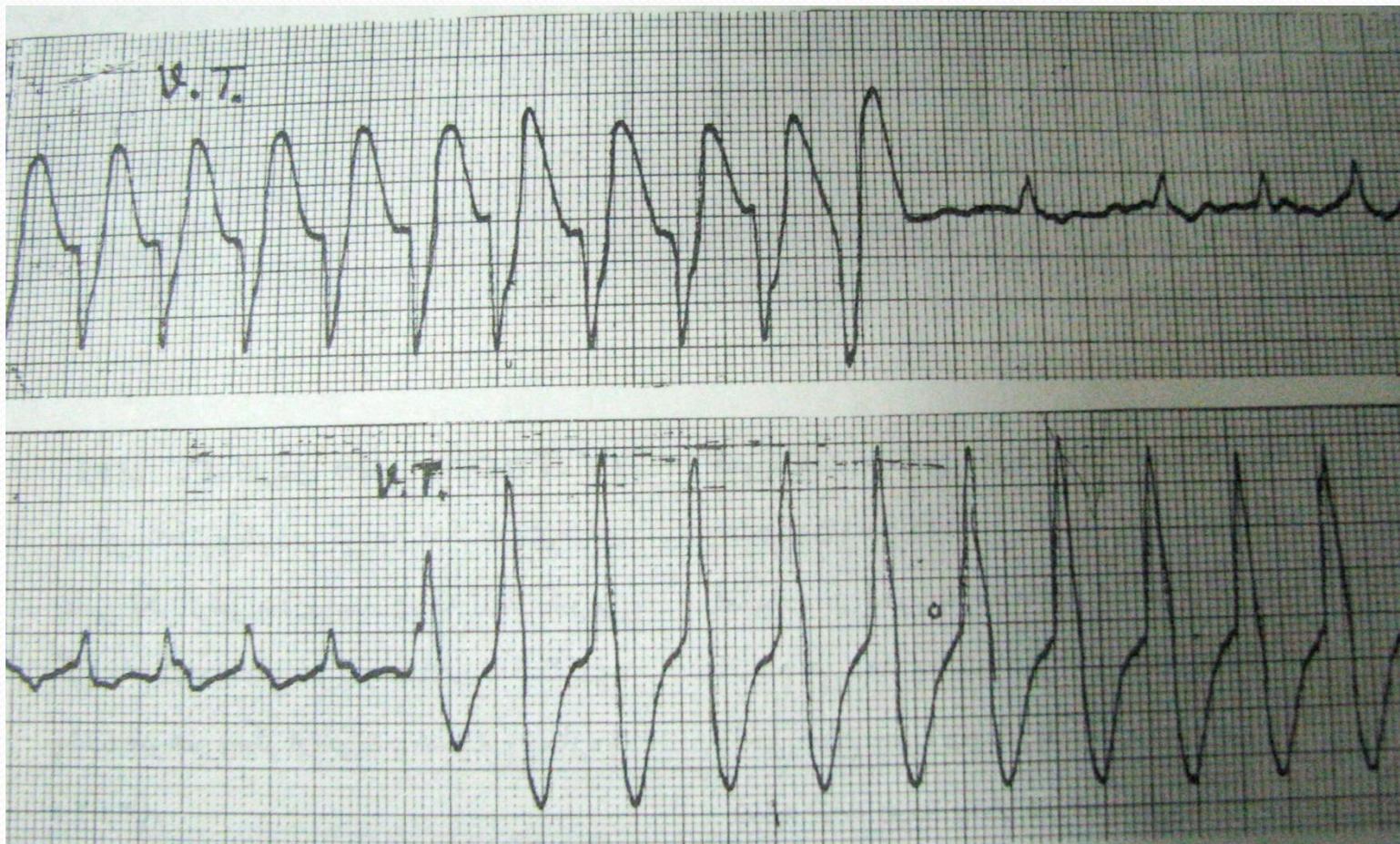
Torsades de points



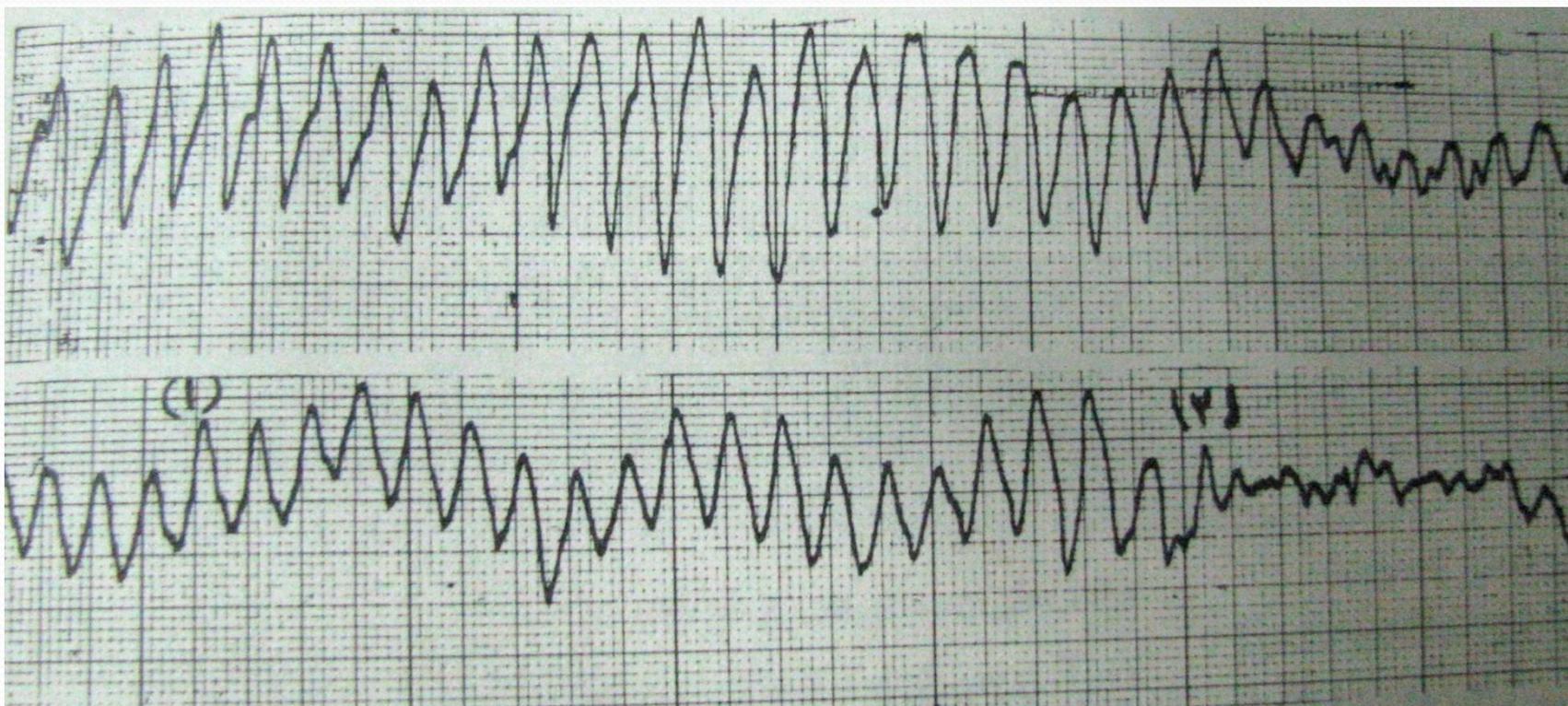
بلوک دسته‌ای شاخه راست (RBBB)



تاکیکاردی بطنی (V-tack)



تبدیل فلوتر بطنی به فیبریلاسیون بطنی (VF)



Classic Electrocardiographic abnormalities in TCA toxicity

شایعترین آریتمی قلبی در مسمومیت با **TCA** ، تاکیکاردی سینوسی می باشد. تاکیکاردی سینوسی نیازی به درمان ندارد.

Hallmark مسمومیت با **TCA** ، پهن شدن کمپلکس **QRS** (**QRS widening**) می باشد که نه تنها به تشخیص کمک می کند بلکه با این آریتمی پروگنوز بیمار را ارزیابی می کنیم. چنانچه پهن شدن کمپلکس **QRS** **بیشتر از 1/0 ثانیه** (بیشتر از 5/2 خانه کوچک در **ECG**) باشد ریسک تشنج ، کوما و نیاز به انتوباسیون در بیمار افزایش می یابد و چنانچه پهن شدن کمپلکس **QRS** **بیشتر از 16/0 ثانیه** (بیشتر از 4 خانه کوچک در **ECG**) گردد ریسک آریتمی بطنی بخصوص تاکیکاردی بطنی افزایش می یابد. لذا هنگام پهن شدن کمپلکس **QRS** درمان **aggressive** بیمار مانند **انتوباسیون یا تجویز پی کربنات سدیم** باید مورد توجه قرار گیرد.

Clinical manifestation of toxicity TCA

Pulmonary Toxicity

Acute lung injury (ARDS) (10%)

Aspiration

در مسمومیت با **TCA** عوارض نادری مانند ایسکمی مزانترا ، انسداد کاذب (**pseudo obstruction**) و پانکراتیت دیده می شود.

Classic Electrocardiographic abnormalities in TCA toxicity

در مسمومیت با **TCA** معمولاً در ابتدا **علائم آنتی کولی نرژیک** دیده می شود. علائم آنتی کولی نرژیک به صورت مرکزی (تغییر سطح هوشیاری ، آژیتاسیون ، دلریوم ، توهم ، مردمک میدریاز) یا محیطی (دهان خشک ، پوست خشک و گر گرفته ، احتباس ادرار ، یبوست، ایلئوس و هیپرترمی) می باشد. علائم آنتی کولی نرژیک معمولاً **(به جز هیپرترمی)** خطرناک نیست.

Classic Electrocardiographic abnormalities in TCA toxicity

در مسمومیت با **TCA** علایم قلبی و عروقی به صورت نقایص هدایتی ، انواع دیسریتمی ها و هیپوتانسیون دیده می شود. خطرناک ترین علائم مسمومیت مربوط به همین بخش می باشد. شایعترین علت مرگ و میر در بیمار مسموم با **TCA** **هیپوتانسیون مقاوم به درمان** می باشد.

مسمومیت با **TCA** در صورت درمان مناسب معمولاً طی 24-48 ساعت برطرف می شود و اوج مسمومیت و مرگ طی 24 ساعت اول ظاهر می شود. در موارد محدودی آریتمی قلبی یا مرگ ناگهانی طی 2-5 روز پس از ورود با **TCA** دیده می شود. شیوع چنین موارد آریتمی دیررس کاملاً نادرست.

Classic Electrocardiographic abnormalities in TCA toxicity

در مسمومیت با **TCA** علائم **CNS** به صورت **کوما** ، **تشنج** و **میوکلونوس** دیده می شود. در مسمومیت با **TCA** بهنگام چک کردن رفلکس کف پایی ، باینسکی مثبت می شود. گاهی تشنج مقاوم به درمان باعث مرگ بیمار می شود. تشنج معمولاً تونیک-کلونیک ، ژنرالیزه و کوتاه مدت است. تشنج ممکن است منجر به اسیدوز متابولیک ، هیپرترمی و رابدومیولیز شود. در مسمومیت با **TCA** ، **ARDS** و رابدومیولیز دیده می شود که شایع نیستند.

Treatment

در بیمار مسموم به **TCA** 6 ساعت بعد از تحت نظر گرفتن در صورت عدم وجود هیچ علامتی از مسمومیت می توان بیمار را بدون درمان خاصی مرخص نمود و بیمارانی که به قصد **suicide** دارو مصرف نموده اند به روانپزشک ارجاع داد.

حتی وجود **تاکیکاردی سینوسی** بدون علامت بالینی نیز معیاری برای بستری نمودن بیمار محسوب می شود اگرچه بروز عوارض در این بیماران (صرفاً با تاکیکاردی سینوسی) کم است. این بدان معنا است که ترخیص بیمار در مسمومیت با **TCA** معنا ندارد و حتی بیمار زیر یک بسته قرص **TCA** مصرف کرد باید تحت نظر باشد.

Treatment

بیماریکه به اورژانس مراجعه می کند در اولین قدم باید به **cardiac monitoring** وصل شود. **ECG 12** لید باید از وی تهیه شود. اندازه گیری **ABG** (در صورت دپرسیون تنفسی یا هیپوتانسیون) در اورژانس ضروری است. اندازه گیری سطح سرمی دارو ارزشی در **manage** بیماری ندارد جز آنکه به تشخیص بیماری کمک می کند.

Treatment

بیمار در صورت اندیکاسیون و بخصوص در صورت کمپلکس QRS پهن (در صورت نیاز به انتوباسیون) باید انتوبه شده و به دستگاه ونتیلاتور وصل شود. پس از اتصال به دستگاه ونتیلاتور **rate تنفسی 18/min** باید برای بیمار تنظیم گردد. برای بیمار در اورژانس باید بی کربنات سدیم تجویز گردد. روش تجویز بی کربنات سدیم بدین شکل است که سه آمپول (50mEq/50mL) بی کربنات سدیم در یک لیتر سرم قندی 5% ریخته شده یا دو آمپول بی کربنات سدیم در یک لیتر سرم یک سوم - دو سوم اضافه شده و با سرعت **150-200cc/hr** برای بیمار تنظیم گردد. البته ابتدا می توان یک یا حتی دو ویال به صورت **free** برای بیمار تزریق کرد یا حتی در عرض 1-5 دقیقه تزریق وریدی نمود.

تجویز بی کربنات آنقدر ادامه می یابد که PH خون به **5/7 تا 55/7** برسد و **HCO₃** در **ABG بالای 24** قرارگیرد. بهنگام تجویز بی کربنات سدیم باید مواظب آلکالوز متابولیک و هیپوکالمی بود.

Treatment

اندیکاسیون مطلق تجویز بی کربنات سدیم در مسمومیت با **TCA** :

1- $QRS > 0.1 \text{ s}$

2- $R_{aVR} \geq 3 \text{ mm}$

3- Right axis deviation of terminal $40 \text{ msec} > 130^\circ$

4- Hypotention

هنگامیکه بیمار مسموم با **TCA** در **ECG** دارای کمپلکس **QRS** پهن (بیشتر از 1/0 ثانیه) باشد یا در لید **aVR** موج **R** بیشتر یا مساوی 3 میلی متر یا موج **S** $>$ موج **R** باشد یا بیمار دچار هیپوتانسیون گردد حتماً باید بی کربنات سدیم تجویز گردد.

در مورد $(120-270^\circ)$ Right axis deviation of terminal 40 msec با **ECG** قابل بررسی نیست و نیاز به آنالیز اختصاصی به کمک کامپیوتر دارد.

Treatment

هیپرونتیلیاسیون در مسمومیت با **TCA** همانند بی‌کربنات سدیم باعث افزایش **PH** می‌شود و در درمان بیمار مفید است اما ارزش آن به اندازه بی‌کربنات سدیم نیست. در عین حال در بیماری که از هر جهت دستان برای تجویز بی‌کربنات سدیم بسته است (مانند ابتلا به ادم ریه) می‌توان از این روش در درمان استفاده کرد.

Treatment

در درمان مسمومیت با **TCA** اصلاح هیپوتانسیون مهم است. ممکن است بیمار ناگهان دچار هیپوتانسیون شود. هیپوتانسیون از مکانیسم‌های مختلفی ایجاد می‌شود مانند مهار کانال سدیم سریع قلب و در نتیجه کاهش برون‌ده قلبی از طرف دیگر اثرات آلفابلوکر داروهای **TCA** که باعث گشاد شدن عروق و هیپوتانسیون وضعیتی می‌شوند و همچنین مهار طولانی‌مدت بازجذب نوراپی‌نفرین می‌تواند به علت کاهش ذخیره نورونی سبب هیپوتانسیون شود. به همین دلیل که هیپوتانسیون از مکانیسم‌های مختلفی ایجاد می‌شود ممکن است در درمان مقاوم گردد و سبب مرگ بیمار شود. بنابراین بهنگام هیپوتانسیون در مسمومیت با **TCA** ابتدا از سرم نرمال‌سالین استفاده کرده و در صورتیکه $5/0$ تا یکساعت بعد افت فشار خون اصلاح نشد از داروهای وازوپرسور مانند نوراپی‌نفرین یا **دوپامین (high dose)** استفاده می‌شود و در صورت لزوم داروهای وازوپرسور به صورت **mixed** برای بیمار استفاده می‌شود.

Treatment

در مسمومیت با **TCA** بعد از ایجاد راه هوایی مطمئن شستشوی معده انجام می‌گردد که تا 4 ساعت و حتی برخی موارد تا 12 ساعت ارزش دارد. شستشو باید آنقدر صورت گیرد تا محتویات خروجی از **NG Tube** ، **clear** شود و ممکن است به مقدار زیادی سرم یا آب نیاز باشد. در بچه‌هایی که به شکل **accidental** دارو مصرف نموده اند شستشوی معده در **outcome** بیمار تاثیری ندارد.

در مسمومیت با **TCA** از شارکول-سوربیتول جهت **decontamination** استفاده می‌گردد. یک دوز **1gr/kg** شارکول برای بیمار تجویز می‌گردد و در مورد تکرار تجویز شارکول در مسمومیت با **TCA** ، **controversy** وجود دارد. در هر صورت بهنگام تجویز شارکول باید راه هوایی مطمئن داشته باشیم و از آسپیراسیون بیمار جلوگیری شود.

Treatment

در تشنج ناشی از مسمومیت با **TCA** از **فنی‌توئین** نباید استفاده کرد چون فنی‌توئین خود مهارکننده کانال سدیم سریع قلب بوده و سبب افزایش احتمال عوارض قلبی و عروقی مسمومیت می‌گردد.

به هنگام مسمومیت بنزودیازپین‌ها و **TCA** باید از تجویز **فلومازنیل** خودداری کرد چراکه سبب تشنج در بیمار می‌گردد.

به هنگام تشنج در مسمومیت با **TCA** با توجه به افت شدید فشار خون در تجویز تیوپنتال سدیم باید دقت کرد.

با تشکر از توجه شما.....