



مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره)

گاید لاین مسمومیت با ارگانوفسفره و کاربامات

گردآوری: دکتر ماری عطایی - عضو هیئت علمی گروه داخلی

اسفند ۱۳۹۲

راهنمای درمان مسمومیت با ارگانوفسفره و کاربامات

اثرات توکسیک این سموم بدلیل مهار کولین استراز توسط فسفر مرکزی سم و تجمع استیل کولین است. کاربامات بجای فسفر مرکزی نیتروژن دارد. راههای مسمومیت: بیشتر موارد خودکشی از طریق خوردن و گاهی تزریق است. مسمومیت تصادفی، شغلی از طریق پوست و راه استنشاقی امکان پذیر است.

مکانیسم اثر سم:

سم به محل سرین آنزیم باند میشود (محل فعال آنزیم) و آنرا فسفریله میکند. کاربامات شروع اثر سریع دارد و کمتر به بافت چربی تمایل دارد به همان محل آنزیم باند شده، آنرا کاربامیله می کند ولی قدرت باند ضعیفتر است و نیز چون خود به خود هیدرولیز میشوند اغلب فعالیت آنزیم در عرض ۲۴ ساعت قابل برگشت است. وقتی که کمپلکس + سم کاملاً پیر شد آنزیم مجدداً ساخته میشود. سیر طبیعی این پروسه به موقع هفته ها تا ماهها میتواند زمان ببرد و حتی ممکن است در این مدت بیمار نیاز مند حمایت تنفسی باشد. ارگانوفسفره و کار با مات برای مهار آنزیم کولین استراز ابتدا باید oxon تولید نمایند. بعضی از ارگانوفسفره ها از اول بجای سولفور، oxon دارند. و علایم مسمومیت سریعتر ظاهر می شوند ولی اغلب در بدن با جابجایی اکسیژن تولید می نمایند. مثل مالوکسون از مالاتیون یا پاراکسون از پاراتیون که آن هم حداکثر ۳۰ دقیقه تا تولید این ماده و بروز علایم کافی است. سمومی که لیپوفیل هستند می توانند در ذخایر چربی بدن ذخیره شوند و توکسیته تاخیری ایجاد نمایند گاهی هفته ها یا روزها بعد از تماس علایم ایجاد میشود (مثل Fenthion).

علایم بالینی:

خفیف تا شدید است، سریعترین علایم در مسمومیت تنفسی و آهسته ترین در تماس پوستی است. بطور متوسط ۴ الی ۱۲ ساعت بعد ایجاد میشود.

علایم شامل:

- ۱- موسکارینی: (افزایش ترشح بزاق، اشک، عرق، اسهال، برونکوره، برادیکاردی، میوزوافت فشار خون است.)
 - ۲- نیکوتینی: (فاسیکولاسیون، فلج شل، تاکیکاردی، نارسایی تنفسی)
 - ۳- عوارض CNS: (تشنج، کوما، آپنه مرکزی و میدریاز است) شایعترین عامل مرگ، نارسایی تنفسی به همراه شوک مقاوم است.
- شدت مسمومیت با این سموم به عوامل زیر بستگی دارد:**
- ساختمان شیمیایی ماده، فورمولاسیون، دوز مصرف شده، راه تماس، مدت تماس و سلامت زمینه ای فرد.

تشخیص:

- با علایم بالینی است.
- سابقه تماس نیز مفید است
- وقتی احتمال تشخیص بالینی بالا نیست یا علایم خفیف است . کاهش کولین استراز خون یا RBC برای تأیید تشخیص درخواست میشوند. برای شروع درمان لازم نیست منتظر نتیجه آزمایش باشیم عدد آنزیم طبیعی در افراد مختلف متفاوت است . به این دلیل گاهی سریال آنزیم مفید است و افزایش تدریجی آن تأیید مسمومیت خفیف محسوب میشود.
- در بیماری کبدی ، حاملگی و در کانسر متاستاتیک سطح آنزیم اصولاً پایین خواهد بود .
- **Atropin -challenge test** ممکن است در تشخیص مسمومیت مفید باشد. با دوز ۵-۱ میلی گرم آتروپین ، اگر هم چنان علایم موسکارینی تداوم یابد تأیید وجود مسمومیت است.

درمان

- شامل اقدامات حمایتی و استفاده از آنتی دوت است .
- دو نوع آنتی دوت در این مسمومیت کاربرد دارد.
- ۱- آنتی دوت غیر اختصاصی (آتروپین)
- ۲- آنتی دوت اختصاصی (OXIMES)

آتروپین:

- آنتی دوت برای رفع علایم موسکارینی (آنتاگونیست رقابتی در محل گیرنده موسکارینی) است که باند شدن استیل کولین به گیرنده را مهار می کند و صرفاً علایم موسکارینی را کنترل می کند .
- آتروپین به شکل آمپول ۵، میلیگرم موجود است.
- دوز و نحوه تجویز و زمان قطع در الگوریتم ضمیمه توضیح داده شده است .
- عوارض آتروپین:** دیلیریوم و عوارض آنتی کولینرژیک است که اغلب قطع آتروپین برای برگشت عوارض کافی است.

پیرالیدوکسیم :

آنتی دوت اختصاصی سم ارگانوفسفره است . اکسیم محل های ارگانوفسفره را اشغال میکند و باعث میشود آنزیم کمتری به سم باند شود.

- اکسیم سم باند شده به آنزیم را از آن جدا می کند و اکسیم فسفریله ایجاد می کند و آنزیم را احیاء میکند.

- اکسیم می تواند مستقیماً سم ارگانوفسفره آزاد را غیر فعال کند.

- اکسیم سینرژیسیم با آتروپین نیز دارد.

اکسیم وقتی مفید است که بلافاصله شروع شود زمانی که هنوز سم زیادی به آنزیم باند نشده باشد . آنزیم فسفریله در عرض ۲۴ الی ۴۸ ساعت پیر میشود و اکسیم بعد از این زمان نمی تواند اثرات کاملی از خود بروز دهد. هر بیماری که اندیکاسیون آتروپین دارد اندیکاسیون تجویز اکسیم نیز دارد.

اکسیم در مسمومیت با کاربا مات نیز توصیه میشود بجز کارباریل (SEVIN)

پیرالیدوکسیم به شکل آمپول ۲۰۰ میلی گرم موجود است .

پیرالیدوکسیم را میتوان به روشهای انفوزیون وریدی - بولوس وریدی یا عضلانی تجویز نمود.

برای روش بولوس وریدی 1-2gr دارو (۴۰-۲۰ mg/kg) و در سرم نرمال سالین و در عرض ۱۲۰-۳۰ دقیقه انفوزیون میشود تزریق بولوس سریعتر از این توصیه نمیشود زیرا اگر خیلی سریعتر تجویز شود میتواند سبب بلوک نورو موسکولار شود.

سایر عوارض پیرالیدوکسیم تهوع ، استفراغ ، تاری دید ، هیپر تنشن ، پاستولی ، گیجی ، ایست تنفسی .

تکرار دوز هر ۱۲-۱۴ ساعت بسته به علائم بیمار است .

دارو تا زمانی ادامه دارد که ضعف عضلانی و فاسیکولاسیون بیمار از بین برود.

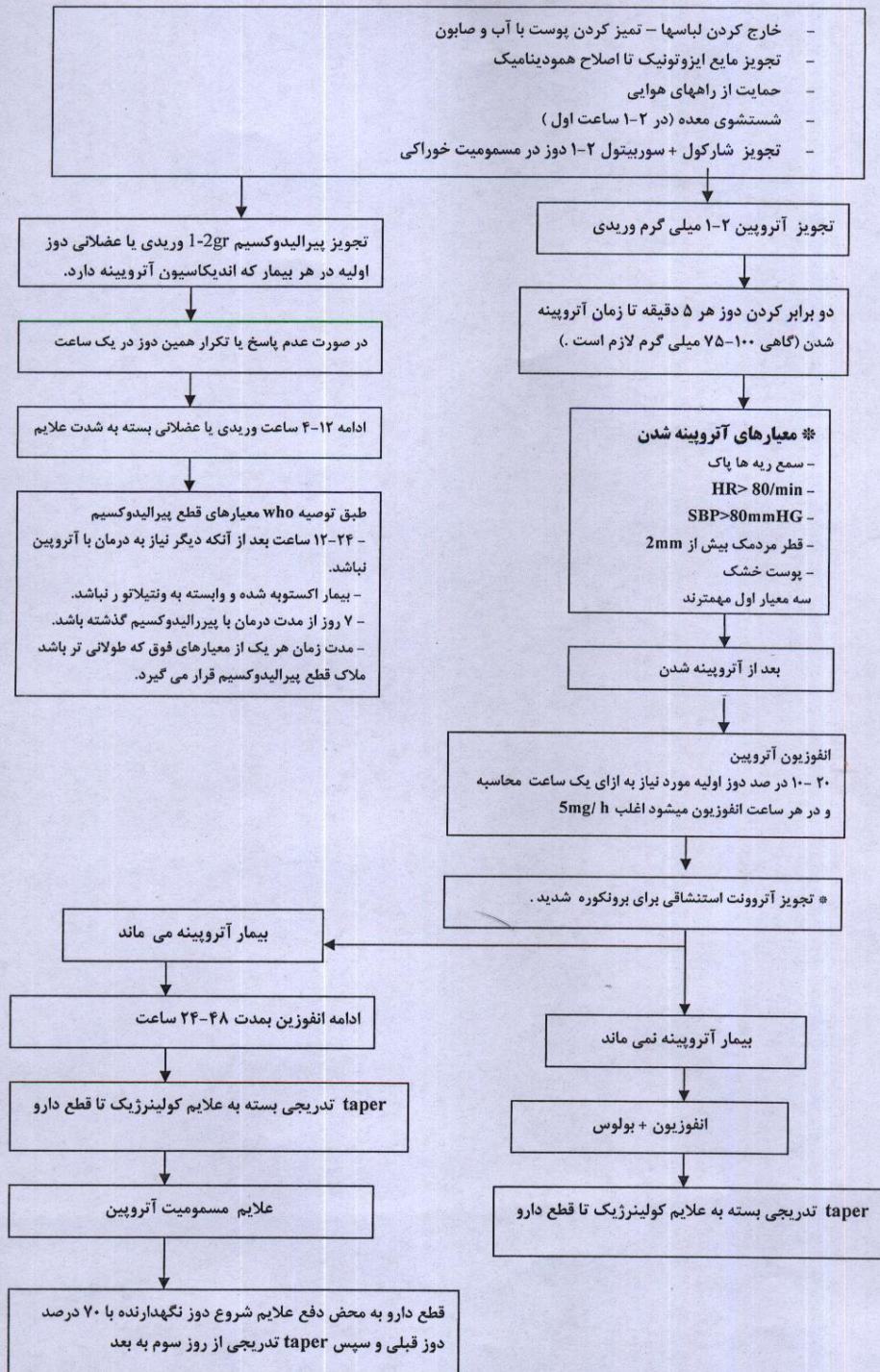
- در روش انفوزیون 30mg/kg دوز اولیه به روش فوق انفوزیون میشود و 8mg/kg/hour انفوزیون ادامه می یابد.

در روش عضلانی نیز 30 mg/kg هر ۱۲-۴ ساعت تکرار میشود.

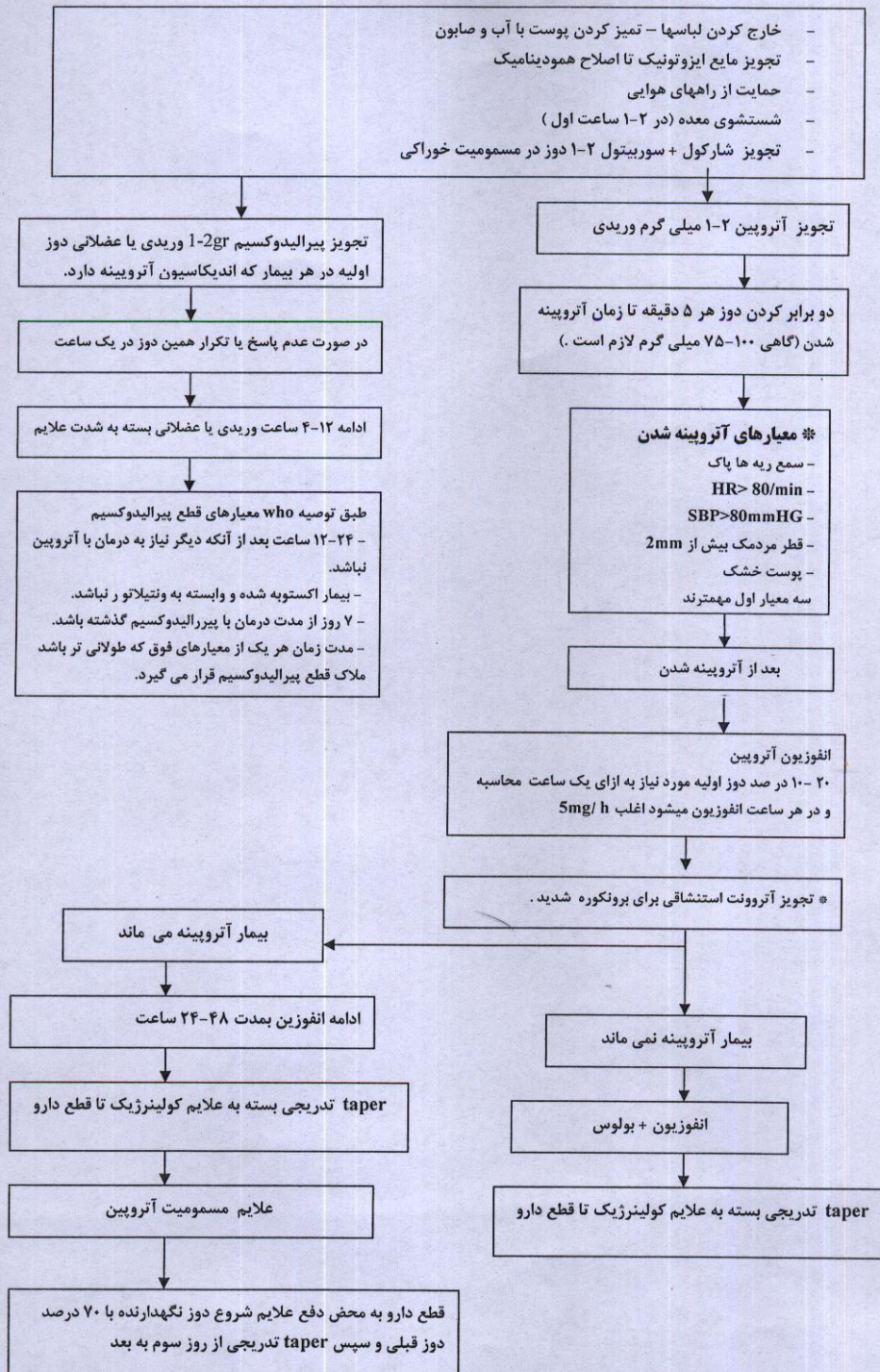
توکسوکونین ، oxime دیگری است که در نبود پیرالیدوکسیم تجویز میشود . دوز اول 4mg/kg است

سپس 2 mg/kg هر ۲ ساعت ادامه می یابد به روش عضلانی همین دوز قابل تجویز است .

الگوریتم درمان مسمومیت با ارگانوفسفات



الگوریتم درمان مسمومیت با ارگانوفسفات



مسمومیت با اپیوم

مرکز آموزشی درمانی بیمارستان امام خمینی (ره)

ترجمه و جمع آوری: بیتا انوری متخصص بیماریهای داخلی

فروردین ۹۲

مسمومیت با اپیوئیدها

مسمومیت با اپیوئیدها یک اورژانس کشنده شایع و کاملاً قابل پیشگیری و درمان است که در سالهای اخیر با دسترسی آسان به داروهایی مثل ترامادول به میزان قابل توجهی در کشور ما در حال افزایش است.

اپیوم شیره گیاهی است که از تیغ زدن کپسول گیاه پاپاور سومنیفرم (papaver somniferum) به دست می آید و حاوی تعدادی آلکالوئیدهاست که عمدتاً در دو گروه قرار می گیرند. گروه فنانترن شامل مورفین، کدئین و تبائین و گروه بنزید ایزو کینولینها شامل پاپاورین و نوسکاپین^۱.

اوپیاتها (opiates): به مشتقات طبیعی اپیوم اطلاق می شود مثل هروئین، آپومورفین، اکسی مورفون و پارگوریک.

اپیوئیدها (opioids): به مشتقات صناعی اپیوم اطلاق می شود مثل پتیدین، متادون، پنتازوسین، پروپوکسی فن، **دیفنوکسیلات، فنتانیل.**

مکانیسم عمل: اثر این مواد از طریق سه گیرنده مو، کاپا و دلتا در بدن اعمال می شود که اثرات آنالژیک، دپرسیون تنفسی، وابستگی فیزیکی و افووری یا دیس فوری، خارش، برادی کاردی و مهار ترشح دوپامین را ایجاد می کنند.

علائم بالینی: کاهش سطح هوشیاری، دپرسیون تنفسی (سرعت تنفس زیر ۱۲ تا در دقیقه)، میوز شدید (pin point)، کاهش حرکات روده ای و یبوست، احتباس ادراری، هیپوتانسیون، برادی کاردی و دیس ریتمی، هیپوترمی، تهوع و استفراغ و گاهی رابدومیولیز و نارسایی حاد کلیه

مرگ معمولاً ناشی از نارسایی تنفسی بعلا مختلف از جمله آپنه، آسپیراسیون محتویات معده و ادم ریوی غیر قلبی است.

در مسمومیت بعلا کاهش حرکات روده ای دفع توکسین کندتر می شود.

میوز در میریدین، پروپوکسی فن، پنتازوسین و دکسترومتورفان و نیز همراهی با آنتی کولینرژیک یا سمپاتومیمتیکها و یا در اسیدوز، هیپوکسمی و هیپوتانسیون شدید و اختلالات CNS وجود ندارد.

از سوی دیگر بسیاری علل دیگر از جمله مسمومیت با داروهای آنتی سایکوتیک، ضد تشنج، اتانول و برخی داروهای آرامبخش نیز ممکن است منجر به میوز و کما شوند که در تشخیص افتراقی قرار می گیرند.

دپرسیون CNS جدی ترین عارضه است ولی کدئین، دکستروکتورفان و میریدین بیشتر منجر به تحریک پذیری بیش از حد و سندرومی مخلوط مابین استوپور و دلیریوم می شوند.

میریدین ممکن است منجر به تاکی پنه، حملات دیسفوریک و هالوسیناسیون، ترمور، پیچشهای عضلانی و اسپاستیسیت شود و دکسترومتورفان نیز با بیقراری و کلونوس ظاهر شود.

صدمه حاد ریه بدنبال هروئین یافته منحصر به فردی نیست و با متادون، پروپوکسی فن، کدئین، بوپرنورفین و کدئین هم دیده شده است. در مسمومیت متادون ممکن است این اختلال تا ۲۴ ساعت بعد نیز ظاهر نشود.

این اثر ممکن ناشی از آزاد شدن گزرای کاتکول آمینهای اندوژن باشد. درمورد هروئین این علامت طی ۲۴-۳۶ ساعت برطرف می شود. باقی ماندن علائم بیش از آن علامت اسپیراسیون یا نومونیت باکتریال، آتلکتازی، فیبروز، برونشکتازی، پنومومدیاستن و یا بیماریهای گرانولوماتوز است.

تشنج و علائم نورولوژیک موضعی در مسمومیت با اپیوم دیده نمی شود مگر آنکه ناشی از هیپوکسمی، دیس ریتمی، هیپوتانسیون و مشکلات مغزی و یا داروهایی مثل میریدین، پروپوکسی فن، پنتازوسین یا ترامادول باشد.

افت فشار خون نیز ممکن است دیده شود ولی پنتازوسین ممکن است سبب هیپرتانسیون شود.

هروئین و پروپوکسی فن با تغییرات غیر اختصاصی ST-T، بلاک دهلیزی بطنی درجه یک، فیبریلاسیون دهلیزی، طولانی شدن فاصله QT و آریتمی های بطنی همراهند. یافته های قلبی با اختلالات الکترولیتی و نیز متابولیک ناشی از هیپوکسمی تشدید می شوند.

در مسمومیت با لوموتیل (دیفنوکسیلات) اثرات اپیوئیدی و نیز آنتی کولینرژیک به شدت به تأخیر می افتند. (حتی تا ۸ ساعت بعد) مسمومیت در این موارد ممکن است با سایر دوفازی اول بصورت علائم آنتی کولینرژیک و بعد علائم اپیوئیدی ظاهر شود ولی گاهی علائم اپیوئیدی غالبند و ایست قلبی تنفسی طی ۱۲ ساعت دیده شده است.

در مسمومیت با ترامادول ممکن است لئارژی، تهوع، تاکی کاردی، آریتمی، تشنج، کما، هیپرتانسیون و دپرسیون تنفسی دیده شود. تشنج ناشی از ترامادول کوتاه است و دپرسیون شدید تنفسی ناشایع است.

تداخل مپریدین و دکسترومتورفان با مهار کننده های MAO و یا تداخل ترامادول و SSRI ممکن است منجر به سندروم سروتونین شود. این سندروم با کاهش سریع هوشیاری، ریژیدیتة عضلانی، هیپرترمی، اختلال عملکرد سیستم اتونوم، کما، تشنج و مرگ ظاهر می شود.

رابدومیولیز، هیپرکالمی و نارسایی حاد کلیه از دیگر عوارض است که در مسمومیت هروئین گزارش شده است. گلوپرولوئوئرفیت و آمپلوندوز نیز با عفوتهای همزمان باکتریال گزارش شده است. سندروم کمپارتمان نیز بعلت بجرگنی و استوپور بیمار دیده شده است.

تشخیص:

با دیدن تریاد کاهش هوشیاری، آینه و میوز این تشخیص باید مد نظر قرار گیرد و اخذ شرح حال در مورد نوع داروی مصرفی، دوز و داروهای همزمان پس از پایدار کردن بیمار انجام می پذیرد. توجه به سمع ریه و علائم حیاتی، محل تزریق با تورم و کبودی اندامها نیز در رویت اولیه بیمار باید مورد توجه قرار گیرد.

بعلت اورژانس بودن شرایط درمان بیماران، انجام سم شناسی ادرار جهت تشخیص نوع اپیوم چندان مورد توافق نیست و در نحوه درمان بیمار با نالوکسان نیز تأثیر چندان نمی گذارد.

درمان:

حمایت تنفسی اساس درمان است و برقراری ونتیلاسیون و اکسیژناسیون موثر در اولویت است.

حمایت تنفسی با ماسک و آمیوبگ به همراه اکسیژن ابتدای کار است و باید مراقب استفراغ و راه تنفسی بیمار نیز باشیم لذا باید ساکشن در دسترس باشد. همزمان تزریق نالوکسان جهت بازگشت تنفس بیمار و صورت تداوم یا عدم پاسخ سریع، اینتوباسیون ضروری است. بعلاوه اینتوباسیون در شروع پاکسازی گوارشی و پرهیز از اسپیراسیون مفید است. استفاده از شارکول فعال در این حالت در یکساعت اول مسمومیت توصیه می شود ولی موثر بودن دوزهای متعدد شارکول مورد توافق نیست.

نالوکسان در برطرف کردن اختلال هوشیاری، دپرسیون تنفس، میوز، هیپورفلکسی، استفراغ و اثرات قلبی عروقی موثر است. هدف از دادن نالوکسان برقراری تهویه خودبخودی کافی بدون بروز سندروم ترک داروست.

نالوکسان در خاتمه های باردار کنترا اندیکاسیون نسبی دارد زیرا می تواند منجر به شواهد قطع نارکوتیک و زایمان زودرس یا سقط شود ولی این موضوع مانع مصرف دارو در بیمارانی که دچار دپرسیون تنفسی شده اند نمی شود.

دوز نالوکسان در بیماران معتاد باید با احتیاط از ۰/۱ - ۰/۰۵ میلی گرم شروع شود زنی در سببترین دوز ابتدایی ۲ میلی گرم توصیه می شود و در اپیومهای قوی مثل فنتانیل دوزهای بالاتری لازم است. در موارد سابقه مصرف مثبت، وزن بالینی بالا یا پاسخ نسبی به دوزهای اولیه تجویز ۱۰-۲۰ میلی گرم نالوکسان توصیه می شود.

دوز نالوکسان تا حدودی امپیریکال است ولی توصیه شده که ابتدا ۰/۰۴ میلی گرم تزریق شده و در صورت عدم پاسخ هر ۲ دقیقه دوز آن افزایش یابد تا حداکثر به ۱۵ میلی گرم برسد که در صورت عدم پاسخ در این دوز، مسمومیت با اپیوم غیرمحمتمل است. افزایش دوز می تواند بصورت تزریق دوم ۰/۵ میلی گرم، سپس ۲ میلی گرم، بعد ۴ و در نهایت ۱۰ و ۱۵ میلی گرم هر ۲-۳ دقیقه باشد.^{۱۱}

تزریق زیرجلدی و عضلانی، تجویز زیرزبانی و حتی داخل بینی یا لوله تراشه نیز مفید است ولی بعلت تأثیر دیرتر در موارد حاد پاسخگوی مناسبی نیست مگر رگ مناسبی در دسترس نباشد.

ممکن است دوزهای متعدد نالوکسان هر ۶۰-۲۰ دقیقه بعط نیمه عمر کوتاه آن (۹۰-۶۰ دقیقه) مورد نیاز باشد که در این حالت انفوزیون مداوم مناسب است. دوز بولوس نالوکسان بر حسب میلی گرم را در عدد ثابت ۶/۶ ضرب کرده و به همین میزان نالوکسان داخل یک لیتر سرم نرمال سالین ریخته و با سرعت ۱۰۰ سی سی در ساعت انفوزیون می کنیم. سرعت انفوزیون باید با هدف حفظ تهویه کافی و پرهیز از علائم ترک دارو تنظیم شود و بصورت تجربی تا ۲۴-۱ ساعت ادامه می یابد. در صورت نیاز می توان قند نیز به سرم بیمار اضافه کرد.

پس از قطع نالوکسان به منظور کنترل پیدایش دپرسیون مجدد تنفسی، بیمار باید به مدت ۴-۲ ساعت به دقت تحت نظر قرار گیرد. (برخی مراجع این مدت را ۴-۶ ساعت می دانند)

در صورت بروز شواهد قطع اپیوم تا زمان رفع اثر نالوکسان تزریق مجدد را متوقف می کنیم.

علیرغم بی خطر بودن نالوکسان عوارض صدمه حاد ریه، هیپرتانسیون، آریتمی های قلبی و مرگ نیز در مصرف نالوکسان مشاهده شده است. بطور تیپیک بیمار مبتلا به دپرسیون تنفسی و کاهش هوشیاری که با تجویز نالوکسان هوشیار شده طی چند دقیقه تا چند ساعت علیرغم سرعت تنفس مناسب، هیپوکسیک شده و ادم ریه پیدا می کند. خلط صورتی کف آلود نیز در نازوفارنکس دیده می شود. فعالیت شدید سمپاتیکی CNS در ادم ریوی نوروژنیک موثر است. از سوی دیگر ادم ریه در بسیاری از اتوپسیهای انجام شده در بیماران مسموم با هروئین که قبل از رسیدن به بیمارستان فوت کرده اند نیز دیده شده است.

در مسمومیت با دیفنوکسیلات بیمار باید برای پرهیز از علائم تأخیری تا ۲۴ ساعت در بیمارستان تحت نظر باشد.

در مصرف همزمان اپیونیدها با داروهای آنتی کولینرژیک یا کوکائین تزریق نالوکسان ممکن است علائم این داروها را آشکار سازد.

هیپوتانسیون به نالوکسان پاسخ می دهد و تجویز مایعات و وازوپرسور نیز ممکن است لازم باشد ولی بعط خطر ادم ریه باید از استفاده بیش از حد مایعات اجتناب کرد.

آریتمی ها در جای خود درمان می شوند. استفاده از بیکرنات در موارد آریتمی ناشی از داروهای شبه ضد آریتمی کلاس IA (که کانال سدیم را بلاک می کنند و باعث طولانی شدن کمپلکس QRS می شوند) توصیه می شود.

تجویز ۱-۲ میلی اکی والان بیکرنات سدیم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در آریتمی ناشی از مسمومیت با این داروها از جمله پروپوکسی فن انجام می شود و گاهی در آریتمی های بطنی ناپایدار مقادیر بیشتری لازم است (ولی PH خون نباید از ۷/۵۵ بالاتر برود).

درمان تشنج با بنزودیازپین یا باربیتورات انجام می شود. استفاده همزمان از نالوکسان در پروپوکسی فن مفید است ولی در تشنج ناشی از ترامادول یا میریدین چنین نیست.

نالوکسان اثر ضد تشنج بنزودیازپین و باربیتوراتها را تشدید می کند ولی با اثر فنی تونین مقابله می کند و گاهی درست پس از مصرف نالوکسان در مسمومیت با ترامادول تشنج ظاهر می شود.

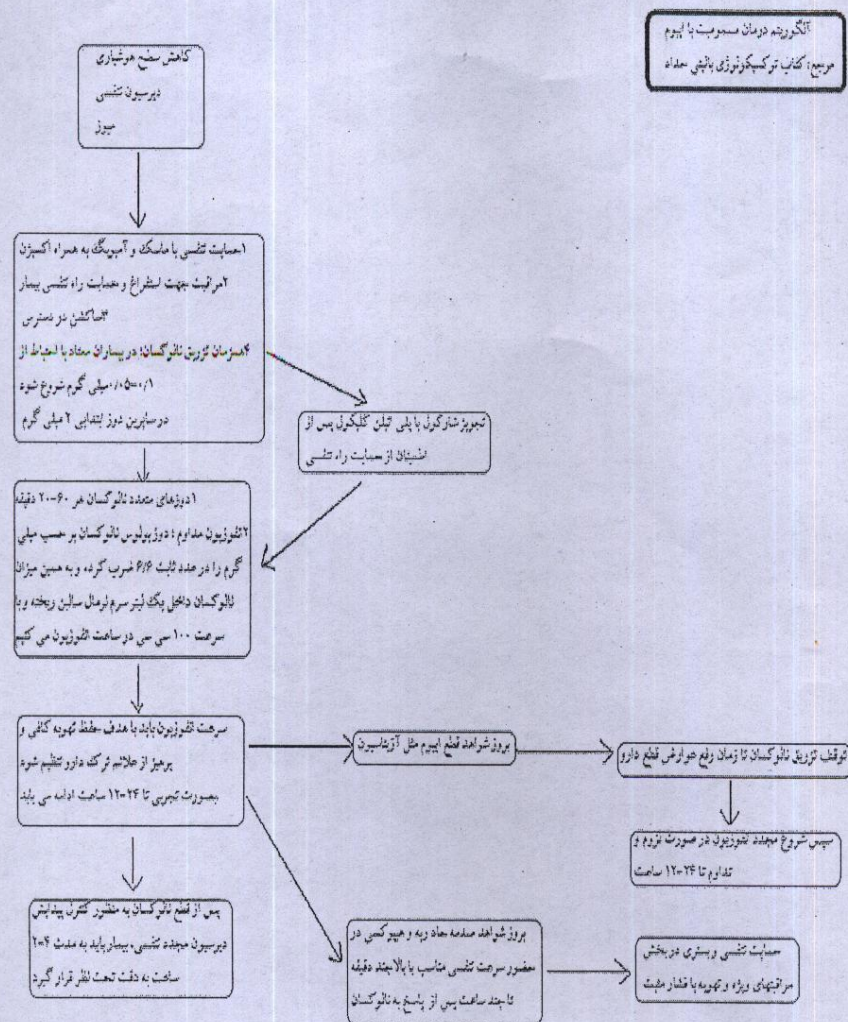
علیرغم غیر قابل پیش بینی بودن بروز صدمه حاد ریه توصیه می شود تمام بیماران تا ۲۴ ساعت پس از اورژانس اضافه دوز اپیونید تحت نظر قرار گیرند ولی برخی معتقدند در مسمومیت با اپیونیدهای کوتاه اثر ۴ ساعت نظارت کافی است.

درمان صدمه حاد ریه تهویه با فشار مثبت و برقراری تهویه و اکسیژناسیون کافی است. اثر داروهای وازوپرسور و کاهنده های پیش بار و پس بار نامشخص است.

شستشوی تمام روده با استفاده از پلی اتیلن گلیکول در افرادی که بسته های مواد مخدر را بلعیده اند در برخی مراجع توصیه شده است. شاکول نیز می تواند مورد استفاده قرار گیرد.

در مصرف کنندگان بسته های هروئین، دادن ماده حاجب محلول در آب (گاستروگرافین ۱ سی سی به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن) و انجام عکسبرداری شکم (اولین عکس حداقل ۵ ساعت بعد) توصیه می شود. در صورت مثبت بودن عکسبرداری، تجویز روغن معدنی ۱۰۰ سی سی دو بار در روز انجام شده و عکسهای بعدی روزانه و پس از اجابت مزاج گرفته می شوند و بیمار پس از دو بار دفع که حاوی بسته دیگری نباشد و عکس شکم نیز منفی شده باشد ترخیص خواهد شد.

افرادی که داروهای طولانی اثر مثل متادون، پروپوکسی فن، دیفنوکسیلات و بوبرونورفین مصرف کرده اند یا دپرسیون تنفسی یا قلبی عروقی داشته اند مدت طولانی تری باید تحت نظر باشند.ⁱⁱⁱ



دکتر فخرالدین تقدیمی نژاد، سم شناسی بالینی و مسمومیت ها- تشخیص و درمان. چاپ ۱۳۸۹، صفحه ۲۳۵-۲۳۱ⁱ

ⁱⁱ (Edward W. Boyer, 2012) Management of Opioid Analgesic Overdose, N Engl J Med 2012;367:146-55.

ⁱⁱⁱ Haddad and Winchester's Clinical management of poisoning and drug over dose. M W Shannon, S W Borron, M J Burns. 4th edition 2007, 635-658



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی، درمانی تهران



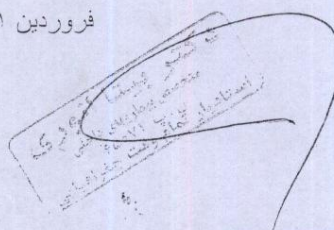
بیمارستان امام خمینی (ره) کرمانشاه

خلاصه راهنمای بالینی درمان مسمومیت با پیوم

این راهنما خلاصه کاربردی راهنمای بالینی درمان مسمومیت با پیوم است که جهت
مراجعه سریع تهیه شده است.

ترجمه و جمع آوری: بیتا انوری-متخصص بیماریهای داخلی

فروردین ۱۳۹۱



مسمومیت با اپیوئیدها

مسمومیت با اپیوئیدها یک اورژانس کشنده شایع و کاملاً قابل پیشگیری و درمان است که در سالهای اخیر با دسترسی آسان به داروهایی مثل ترامادول به میزان قابل توجهی در کشور ما در حال افزایش است.

اپیوم شیره گیاهی است که از تیغ زدن گیاه باباوسومنیفرم (*papaver somniferum*) به دست می آید و حاوی تعدادی آلکالوئیدهاست که عمدتاً در دو گروه قرار می گیرند. گروه فنانترن شامل مورفین، کدئین و تبائین و گروه بنزیدرید شامل بابااورین و نوسکاپین.

اوپیاتها (*opiates*): به مشتقات طبیعی اپیوم اطلاق می شود مثل هروئین، آپومورفین، اکسی مورفون و بارگوریک.

اپیوئیدها (*opioids*): به مشتقات صنعتی اپیوم اطلاق می شود مثل بتدین، متادون، پنتازوسین، پروپوکسی فن، دیفنو کسيلات، فنتانیل.

مکانیسم عمل: اثر این مواد از طریق سه گیرنده مو، کاپا و دلتا در بدن اعمال می شود که اثرات آنالژزیک، دپرسیون تنفسی، وابستگی فیزیکی و اوفوری یا دیس فوری، خارش، برادی کاردی و مهار ترشح دوپامین را ایجاد می کنند.

علائم بالینی: کاهش سطح هوشیاری، دپرسیون تنفسی (سرعت تنفس زیر ۱۲ تا در دقیقه)، میوز شدید (*pin point*)، کاهش حرکات روده ای و بیوست، احتباس ادراری، هیپوتانسیون، برادی کاردی و دیس ریتمی، هیپوترمی، تهوع و استفراغ و گاهی رابدومیولیز و نارسایی حاد کلیه.

مرگ معمولاً پس از ۴-۶ ساعت پس از مصرف اتفاق می افتد. علائم مسمومیت عبارتند از: غش، عدم قلم است.

در مسمومیت بعلا کاهش حرکات روده ای دفع توکسین کندتر می شود.

میوز در میریدین، پروپوکسی فن، پنتازوسین و دکسترومتورفان و نیز همراهی با آنتی کولینرژیک یا سمپاتومیمتیکها و یا در اسیدوز، هیپوکسمی و هیپوتانسیون شدید و اختلالات CNS وجود ندارد.

از سوی دیگر بسیاری علل دیگر از جمله مسمومیت با داروهای آنتی سایکوتیک، ضد تشنج، اتانول و برخی داروهای آرامبخش نیز ممکن است منجر به میوز و کما شوند که در تشخیص افتراقی قرار می گیرند.

دپرسیون CNS جدی ترین عارضه است ولی کدئین، دکستروکتورفان و میریدین بیشتر منجر به تحریک پذیری بیش از حد و سندرومی مخلوط مابین استوپور و دلیریوم می شوند.

میریدین ممکن است منجر به تاکی پنه، حملات دیسفوریک و هالوسیناسیون، ترمور، پیچشهای عضلانی و اسپاسمیته شود و دکسترومتورفان نیز با بیقراری و کلونوس ظاهر شود.

صلامه حاد ریه پدنبال هروئین یافته منحصر به فردی نیست و با متادون، پروپوکسی فن، کدئین، بوپرنورفین و کدئین هم دیده شده است. در مسمومیت متادون ممکن است این اختلال تا ۲۴ ساعت بعد نیز ظاهر نشود.

این اثر ممکن است ناشی از آزاد شدن گذرای کاتکول آمینهای اندوژن باشد. در مورد هروئین این علامت طی ۲۴-۳۶ ساعت برطرف می شود. باقی ماندن علائم بیش از آن علامت آسیب راسیون یا نومیوت باکتریال، آنلکتازی، فیروز، پرونشکتازی، بنومیدیاستن و یا بیماریهای گرانولوماتوز است.

تشنج و علائم نورولوژیک موضعی در مسمومیت با ایوم دیده نمی شود مگر آنکه ناشی از هیپوکی، دیس ریتمی، هیپوتانسیون و مشکلات مغزی و یا داروهایی مثل مپریدین، پروپوکسی فن، پنتازوسین یا ترامادول باشد.

افت فشار خون نیز ممکن است دیده شود ولی پنتازوسین ممکن است سبب هیپوتانسیون شود.

هروئین و پروپوکسی فن با تغییرات غیراختصاصی ST-T، بلاک دهلیزی بطنی درجه یک، فیبریلاسیون دهلیزی، طولانی شدن فاصله QT و آریتمی های بطنی همراهند. یافته های قلبی با اختلالات الکترولیتی و نیز متابولیک ناشی از هیپوکی تشدید می شوند.

در مسمومیت با لوموتیل (دیفنوکسیلات) اثرات ایپوئیدی و نیز آنتی کولینرژیک به شدت به تأخیر می افتند. (حتی تا ۸ ساعت بعد) مسمومیت در این موارد ممکن است با سیر دوفازی اول بصورت علائم آنتی کولینرژیک و بعد علائم ایپوئیدی ظاهر شود ولی گاهی علائم ایپوئیدی غالبند و ایست قلبی تنفسی طی ۱۲ ساعت دیده شده است.

در مسمومیت با ترامادول ممکن است لارژی، تهوع، تاکی کاردی، آریتاسیون، تشنج، کما، هیپوتانسیون و دپرسیون تنفسی دیده شود. تشنج ناشی از ترامادول کوتاه است و دپرسیون شدید تنفسی ناشایع است.

تداخل مپریدین و دکسترومتورفان با مهارکننده های MAO و یا تداخل ترامادول و SSRI ممکن است منجر به سندروم سروتونین شود. این سندروم با کاهش سریع هوشیاری، ریذیدنه عضلاتی، هیپرترمی، اختلال عملکرد سیستم اتونوم، کما، تشنج و مرگ ظاهر می شود.

رابدومیولیز، هیپرکالمی و نارسایی حاد کلیه از دیگر عوارض است که در مسمومیت هروئین گزارش شده است. گلو مریولونفریت و آمیلوئیدوز نیز با عفونت های همزمان باکتریال گزارش شده است. سندروم کمپارتمان نیز بعلمت بیحرکتی و استوپور بیمار دیده شده است.

تشخیص:

با دیدن تریاد کاهش هوشیاری، آینه و میوز این تشخیص باید مد نظر قرار گیرد و جد سرح حال در مورد نوع داروی سرشی دوز و داروهای همزمان پس از پایدار کردن بیمار انجام می پذیرد. توجه به سمع ریه و علائم حیاتی، محل تزریق یا تورم و کیودی اندامها نیز در رویت اولیه بیمار باید مورد توجه قرار گیرد.

بعلمت اورژانس بودن شرایط درمان بیمار، انجام سم شناسی ادرار جهت تشخیص نوع ایوم چندان مورد توافق نیست و در نحوه درمان بیمار با نالو کسان نیز تأثیر چندانی نمی گذارد.

درمان:

حمایت تنفسی اساس درمان است و برقراری ونتیلاسیون و اکسیژناسیون موثر در اولویت است.

حمایت تنفسی با ماسک و آمبویگ به همراه اکسیژن ابتدای کار است و باید مراقب استفراغ و راه تنفسی بیمار نیز باشیم لذا باید ساکشن در دسترس باشد. همزمان تزریق نالوکسان جهت بازگشت تنفس بیمار و صورت تداوم یا عدم پاسخ سریع، اینتوباسیون ضروری است. بعلاوه اینتوباسیون در شروع پاکسازی گوارشی و پرهیز از آسپیراسیون مفید است. استفاده از شارکول فعال در این حالت در یکساعت اول مسمومیت توصیه می شود ولی موثر بودن دوزهای متعدد شارکول مورد توافق نیست.

نالوکسان در برطرف کردن اختلال هوشیاری، دپرسیون تنفس، میوز، هیپورفلکسی، استفراغ و اثرات قلبی عروقی موثر است. هدف از دادن نالوکسان برقراری تهویه خودبخودی کافی بدون بروز سندروم ترک داروست.

نالوکسان در خانمهای باردار کنترااندیکاسیون نسبی دارد زیرا می تواند منجر به شواهد قطع نارکوتیک و زایمان زودرس یا سقط شود ولی این موضوع مانع مصرف دارو در بیمارانی که دچار دپرسیون تنفسی شده اند نمی شود.

دوز نالوکسان در بیماران معتاد باید با احتیاط از ۰/۱-۰/۰۵ میلی گرم شروع شود ولی در سایرین دوز ابتدایی ۲ میلی گرم توصیه می شود و در اپیوئیدی قوی مثل فنتانیل دوزهای بالاتری لازم است. در موارد سابقه مصرف مثبت، ظن بالینی بالا یا پاسخ نسبی به دوزهای اولیه تجویز ۲۰-۱۰ میلی گرم نالوکسان توصیه می شود.

دوز نالوکسان تا حدودی امپریکال است ولی توصیه شده که ابتدا ۰/۰۴ میلی گرم تزریق شده و در صورت عدم پاسخ هر ۲ دقیقه ۰/۰۴ میلی گرم اضافه شود تا به پاسخ مناسب دست یابد. در صورت عدم پاسخ در ۱۸-۱۰ دقیقه، دوز، مسمومیت با اپیوم غیرمحمول است. افزایش دوز می تواند بصورت تزریق دوم ۰/۵ میلی گرم، سپس ۲ میلی گرم، بعد ۴ و در نهایت ۱۰ و ۱۵ میلی گرم هر ۲-۳ دقیقه باشد.

تزریق زیرجلدی و عضلانی، تجویز زیرزبانی و حتی داخل بینی یا لوله تراشه نیز مفید است ولی بعثت تأثیر دیرتر در موارد حاد پاسخگوی مناسبی نیست مگر رنگ مناسبی در دسترس نباشد.

ممکن است دوزهای متعدد نالوکسان هر ۶۰-۲۰ دقیقه بعثت نیمه عمر کوتاه آن (۹۰-۶۰ دقیقه) مورد نیاز باشد که در این حالت افزایش دوز مناسب است. دوز نالوکسان در حسب میلی گرم را در عدد ثابت ۶/۶ ضرب کرده و به همین میزان نالوکسان داخل یک لیتر سرم نرمال سالین ریخته و با سرعت ۱۰۰ سی سی در ساعت انفوزیون می کنیم. سرعت انفوزیون باید با هدف حفظ تهویه کافی و پرهیز از علائم ترک دارو تنظیم شود و بصورت تجربی تا ۲۴-۱۲ ساعت ادامه می یابد. در صورت نیاز می توان قند نیز به سرم بیمار اضافه کرد.

پس از قطع نالوکسان به منظور کنترل پیدایش دپرسیون مجدد تنفسی، بیمار باید به مدت ۴-۲ ساعت به دقت تحت نظر قرار گیرد. (برخی مراجع این مدت را ۶-۴ ساعت می دانند)

در صورت بروز شواهد قطع اپیوم تا زمان رفع اثر نالوکسان تزریق مجدد را متوقف می کنیم.

علیرغم بی خطر بودن نالوکسان عوارض صدمه حاد ریه، هیپرتانسیون، آریتمی های قلبی و مرگ نیز در مصرف نالوکسان مشاهده شده است. بطور تیپیک بیمار مبتلا به دپرسیون تنفسی و کاهش هوشیاری که با تجویز نالوکسان هوشیار شده طی چند دقیقه تا چند ساعت علیرغم سرعت تنفس مناسب، هیپوکسیک شده و ادم ریه پیدا می کند. خلط صورتی کف آلود نیز در نازوفارنکس دیده می شود. فعالیت شدید سمپاتیکی CNS در ادم ریوی نوروزنیک موثر است. از سوی دیگر ادم ریه در بسیاری از اتوپسیهای انجام شده در بیماران مسموم با هروئین که قبل از رسیدن به بیمارستان فوت کرده اند نیز دیده شده است.

در مسمومیت با دیفنوکیلات بیمار باید برای پرهیز از علائم تأخیری تا ۲۴ ساعت در بیمارستان تحت نظر باشد. در مصرف همزمان اپیوئیدها با داروهای آنتی کولینرژیک یا کوکالین تزریق نالوکسان ممکن است علائم این داروها را آشکار سازد.

هیپوتانسیون به نالوکسان پاسخ می دهد و تجویز مایعات و وازوپرسور نیز ممکن است لازم باشد ولی بعثت خطر ادم ریه باید از استفاده بیش از حد مایعات اجتناب کرد.

آریتمی ها در جای خود درمان می شوند. استفاده از بیکرنات در موارد آریتمی ناشی از داروهای شبه ضد آریتمی کلاس IA (که کانال سدیم را بلاک می کنند و باعث طولانی شدن کمپلکس QRS می شوند) توصیه می شود. تجویز ۱-۲ میلی اکی والان بیکرنات سدیم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در آریتمی ناشی از مسمومیت با این داروها از جمله پروپوکسی فن انجام می شود و گاهی در آریتمی های بطنی ناپایدار مقادیر بیشتری لازم است (ولی PH خون نباید از ۷/۵۵ بالاتر برود).

درمان تشنج با بنزودیازپین یا باربیتورات انجام می شود. استفاده همزمان از نالوکسان در پروپوکسی فن مفید است ولی در تشنج ناشی از ترامادول یا میریدین چنین نیست.

نالوکسان اثر ضد تشنج بنزودیازپین و باربیتوراتها را تشدید می کند ولی با اثر فنی توئین مقابله می کند و گاهی درست پس از مصرف نالوکسان در مسمومیت با ترامادول تشنج ظاهر می شود. علیرغم غیرقابل پیش بینی بودن بروز صدمه حاد ریه توصیه می شود تمام بیماران تا ۲۴ ساعت پس از اورژانس اضافه دوز اپیوئید تحت نظر قرار گیرند ولی برخی معتقدند در مسمومیت با اپیوئیدهای کوتاه اثر ۴ ساعت نظارت کافی است. درمان صدمه حاد ریه تهویه با فشار مثبت و برقراری تهویه و اکسیژناسیون کافی است. اثر داروهای وازوپرسور و کاهنده های پیش بار و پس بار نامشخص است.

تشخیص تمام ریه با استفاده از پنی تیس گالیکوب در اثراتی که بسته های خونی را پدید آورده اند شریانی رایج تریب شده است. شارکول نیز می تواند موثر استفاده قرار گیرد.

در مصرف کنندگان بسته های هروئین، دادن ماده حاجب محلول در آب (گاستروگرافین ۱ سی سی به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن) و انجام عکسبرداری شکم (اولین عکس حداقل ۵ ساعت بعد) توصیه می شود. در صورت مثبت بودن عکسبرداری، تجویز روغن معدنی ۱۰۰ سی سی دو بار در روز انجام شده و عکسهای بعدی روزانه و پس از اجابت مزاج گرفته می شوند و بیمار پس از دو بار دفع که حاوی بسته دیگری نباشد و عکس شکم نیز منفی شده باشد ترخیص خواهد شد.

افرادی که داروهای طولانی اثر مثل متادون، پروپوکسی فن، دیفنوکیلات و بوپروئورفین مصرف کرده اند یا دپرسیون تنفسی یا قلبی عروقی داشته اند مدت طولانی تری باید تحت نظر باشند.ⁱⁱⁱ

کتابخانه



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت سلامت

خلاصه راهنمای بالینی درمان مسمومیت با متانول

این راهنما خلاصه کاربردی راهنمای بالینی درمان مسمومیت با متانول است که جهت مراجعه سریع تهیه شده است. برای مطالعه کامل تر به راهنمای مربوطه مراجعه گردد. برای مشاوره اورژانس با شماره تلفنهای مرکز اطلاع رسانی داروها و سموم ۰۲۱-۵۵۴۲۲۰۲۰ و یا ۰۹۶۴۶ (۲۴ ساعته) و یا پست الکترونیک Hassanian@sbmu.ac.ir تماس بگیرید.

اداره پیشگیری و درمان سوء مصرف مواد

دفتر سلامت روانی، اجتماعی

معاونت سلامت وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

مقدمه :

- با توجه به موارد گزارش شده از اپیدمی های توده ای مسمومیت با متانول در برخی شهرهای کشور آشنایی با اصول تشخیص و درمان آن اهمیت اساسی دارد. مسمومیت با متانول یا الکل چوب از جمله اورژانسیهای است که تشخیص، درمان و بیماریابی به موقع نقش مهمی را در کاهش مرگ، کوری و سایر ناتوانی های جسمی و ذهنی ایفا می کند.

- شایع ترین علت مسمومیت با متانول در کشور مصرف مشروبات الکلی آلوده به متانول است.

- متانول به عنوان حلال در محلولهای چاپ و تکثیر، چسب ها، رنگ، جلادهنده ها و ثابت کننده ها مورد استفاده قرار می گیرد. بسیاری از این محصولات در منازل یافت می شود. متانول همچنین وسیعاً بعنوان یک عامل ضد یخ در محلول های شیشه شوی اتومبیل، بعنوان افزودنی گازولین و بعنوان سوخت چراغ الکلی به کار می رود. همچنین آن چه در کشورمان به عنوان الکل صنعتی استفاده می شود که در نتیجه استحصال بقایای الکل های موجود در ستون تقطیر رد کارخانه های الکل سازی بدست می آید ممکن است دارای مقادیر قابل توجهی متانول باشد. در مواردی مشاهده گردیده که شیشه های فروخته شده تحت عنوان الکل طبی حاوی مقادیر قابل توجهی متانول بوده اند. این مسئله در مورد مشروبات الکلی به ظاهر استاندارد که تحت عنوان ویسکی، ودکا، آبجو، شراب و ... در بازارهای غیر قانونی به فروش می رسند نیز گزارش شده است. همچنین در برخی عرقبات گیاهی کشور موارد آلودگی با متانول ناشی از تخمیر سلولز موجود در ساقه و یا هسته گیاهان وجود داشته است.

جذب، توزیع و متابولیسم

کلیه الکل ها، از جمله متانول پس از مصرف سریعاً از طریق دستگاه گوارش جذب می شود، به طوری که متوسط نیمه عمر جذب آن ۵ دقیقه بوده و در عرض ۶۰-۳۰ دقیقه سطح سرمی آن به حداکثر رسیده و در آب بدن به خوبی حل می شود. عملاً متانول سمی نبوده و متابولیت های آن سمی داند. متانول به صورت چند مرحله ای متابولیزه می شود که قسمت اصلی آن در کبد است. آنزیم اولیه در متابولیسم متانول الکل دهیدروژناز است.

تظاهرات بالینی

- علائم مسمومیت خالص با متانول معمولاً در عرض نیم تا ۴ ساعت ایجاد می شود که بصورت گیجی و خواب آلودگی، تهوع، استفراغ، درد شکمی، سردرد و تضعیف دستگاه اعصاب مرکزی است. معمولاً بیماران در این مرحله به پزشک مراجعه نمی کنند.

- پس از آن یک دوره نهفته (latent phase) وجود دارد که تقریباً ۲۴-۶ ساعت، بسته به دوز متانول بلعیده شده، بطول می انجامد و متعاقب آن اسیدوز متابولیک جبران نشده ایجاد می شود که باعث اختلال بیشتر کارکرد بینایی می شود که می تواند در دامنه ای از تاری دید و تغییرات میدان بینایی، فتوفوبی، اشکال در تطابق نور، دوربینی تا کوری کامل و به طور ناشایع نیستگموس متغیر باشد.

وجود تاری بینایی با وضعیت هوشیاری دست نخورده قویاً مطرح کننده تشخیص مسمومیت با متانول است. مصرف همزمان اتانول به طور معمول شروع علائم را بیش از ۲۴ ساعت و گاه تا ۷۲ ساعت به تاخیر می اندازد، تأییدی که به کرات در کشور ما به علت آلودگی همزمان الکل دیده می شود.

وجود اسیدوز شدید متابولیک با شکاف آنیونی و اسمولار افزایش یافته قویاً پیشنهاد کننده حضور مسمومیت با متانول با اتیلن گلیکول است. علائم بالینی و مرگ و میر بیماران به صورت قابل توجهی با میزان اسیدوز متابولیک و تضعیف اعصاب مرکزی مرتبط است تا غلظت سرمی متانول.

تشخیص افتراقی مهم و درمان :

یک اصل مهم در مدیریت و درمان مسمومیت با الکل های سمی و در راس آنها متانول تشخیص سریع و صحیح است . از آنجایی که انجام آزمایش اورژانس تعیین سطوح سرمی الکل در اکثر نقاط کشور امکان پذیر نیست وجود وجوه افتراق بالینی مسمومیت متانول از اتانول از اهمیت خاصی برخوردار است :

۱- زمان مراجعه و حال عمومی بیمار : جذب اتانول (الکل موجود در مشروبات الکلی) بسیار سریع صورت گرفته و اوج علائم آن در ۱-۲ ساعت اول به شکل مستی ، برافروختگی ، پرحرری ، علائم گوارشی و ... است. در صورت بلع مقادیر زیاد ممکن است با کاهش سطح هوشیاری و ایست تنفسی همراه باشد. آن چه اهمیت دارد این است که با گذشت زمان وضعیت بیمار رو به بهبود می رود. این وضعیت در الکل های سمی و خصوصاً متانول دیده نمی شود. بیمار معمولاً دیر (و به طور شایع بعد از ۲۴ ساعت) مراجعه کرده و وضعیت بالینی بیمار هر ساعت بدتر می شود.

۲- علائم مستی و وازودیلاتاسیون : فرد دچار مسمومیت با الکل اتیل یک دچار علائم مستی ، برافروختگی ، پرحرری ، گر گرفتگی و احساس گرما و نیز پرخاشگری و بی ادبی است. در صورتی که افراد دچار مسمومیت با الکل های سمی علائم مستی بارزی را از خود نشان نداده و بعلا شوک همراه انتهای سرد و گاه لرز دارند.

۳- تظاهرات چشمی : بیماران دچار مسمومیت با الکل اتیلیک معمولاً مردمکهای میوئیک دارند و شکایتی از مشکلات بینایی نمی کنند، در صورتی که در مسمومیت با الکل متیلیک مردمک ها میدریاتیک و با پاسخ کند به نور یا بدون پاسخ است.

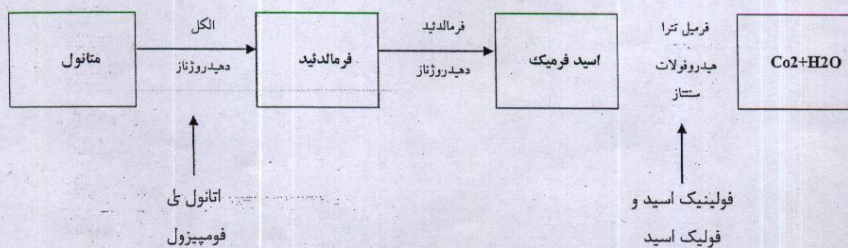
۴- بوی الکل : معمولاً در زمان مراجعه از دهان بیماران دچار مسمومیت با الکل اتیلیک بوی الکل استشام می گردد. این وضعیت در مواجهه با بیماران دچار مسمومیت با الکل های سمی کمتر وجود دارد.

۵- تشنج و علائم CNS یافته های عصبی خصوصاً تشنج از علائم شدت مسمومیت در الکل های سمی است.

۶- وجود تاکی پنه و اسیدمی : اسیدمی از یافته های آزمایشگاهی خوب در افتراق الکل های سمی و غیر سمی است. پاسخ بدن به اسیدمی به شکل تاکی پنه و هیپرنتیلیاسیون است که در بالین تظاهر می کند . گرچه مسمومیت با الکل اتیلیک نیز می تواند اسیدوز خفیفی ایجاد کند ولی معمولاً این اسیدوز خفیف خود به خود و با اقدامات حمایتی معمول و با دفع و تجزیه اتانول رفع می گردد.

۷- اندازه گیری سطوح سرمی الکل ها : شاید اهمیت آن در ساعتهای اولیه مسمومیت بیشتر باشد اما عملاً با گذشت زمان سیری شده از مسمومیت اهمیت خود را از دست داده و حتی می تواند همراه کننده باشد. از آنجایی که متابولیت الکل های سمی عمدتاً مسئول عوارض آن هستند ممکن است در زمانی که بیمار به پزشک مراجعه کرده عملاً سطوح الکل در خون به میزان زیادی افت کرده و تمامی آن به متابولیت های سمی تبدیل شده باشد لذا در عین حالی که بیمار دچار عوارض مسمومیت با الکل سمی است بررسی های آزمایشگاهی نمی تواند وجود متانول در سرم را نشان دهد . از طرفی نمونه گیری غیر صحیح که در آن از الکل اتیلیک به عنوان ضد عفونی کننده پوست استفاده گردد می تواند منجر به بروز پاسخ های مثبت کاذب شود.

۸- قند خون و الکترولیت ها : معمولاً در مسمومیت با اتانول هیپوگلیسمی و در مسمومیت با متانول هیپرگلیسمی وجود دارد. همچنین بعلت اسیدوز هیپرکالمی در مسمومیت با متانول دیده می شود در صورتی که ممکن است بعلت استفراغ زیاد هیپوکالمی از تظاهرات مسمومیت با اتانول باشد. یافته های اشاره شده ثابت و بایستی در کنار سایر علائم بدن ها توجه نمود. ارزیابی اولیه بابت معطوف به ارزیابی و اصلاح عوارض تهدید کننده حیات برای راه هوایی ، تنفس و گردش خون باشد . بنابراین مدیریت اولیه درمان باید متمرکز بر پیشگیری از ایجاد عوارض یا اصلاح اسیدوز متابولیک ، عوارض چشمی و کوما باشد که این مهم با کمک مهار متابولیسم متانول صورت می گیرد. چنانچه بیمار با اسیدوز متابولیک مراجعه کرده باشد درمان با بیکربنات کافی بایستی مد نظر قرار گیرد. سه آنتی دوت پایه که در مراحل مختلف متابولیسم متانول ممکن است مفید واقع شوند در شکل زیر دیده می شود:



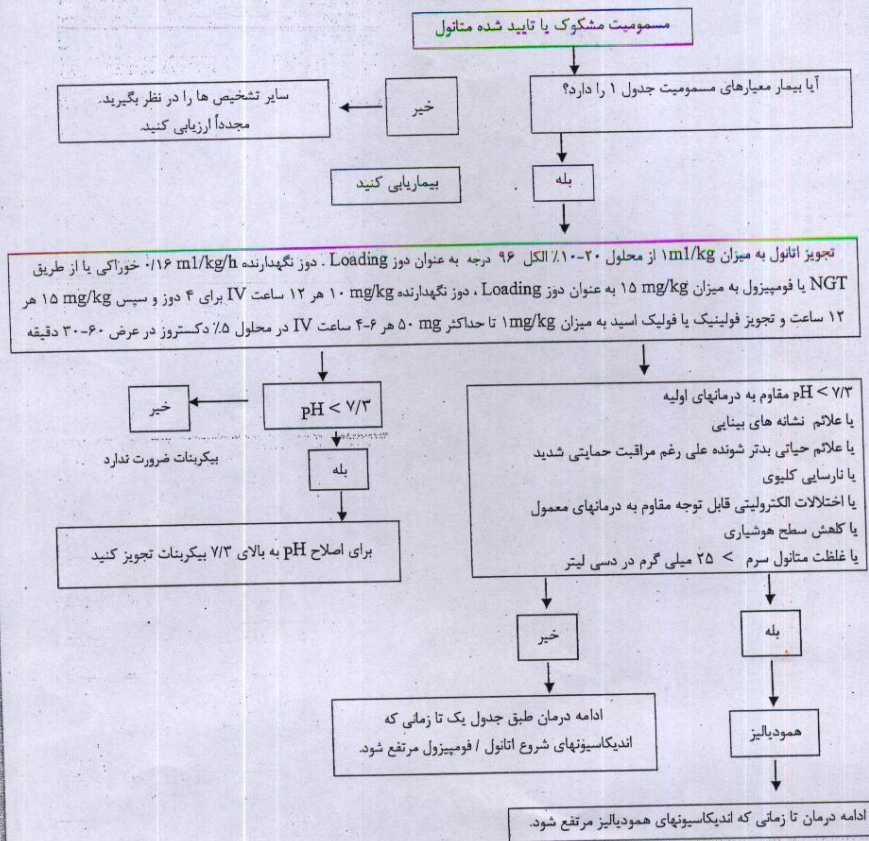
جدول ۱. اندیکاسیون های درمان با اتانول و فومپیزول را در مسمومیت با متانول و هم چنین الگوریتم درمان این مسمومیت را نشان می دهد. در صورتی که بیمار علاوه بر دارا بودن شرایط دیالیز مستلزم دریافت اتانول نیز بود بایستی با توجه به برداشت اتانول از طریق دیالیز دوز اتانول را در طی همودیالیز حداقل دو برابر نمود. بیمار یابی برای یافتن سریع قربانیان از طریق خودشان و شناسایی منبع آلودگی بسیار مهم بوده که نیازمند همکاری بین بخشی است.

جدول ۱- اندکاسیون های درمان مسمومیت متانول با اتانول یا فومپیزول

معیار
غلظت مستند شده متانول سرم $< 20 \text{ mg/dl}$
یا
تاریخچه مستند بلع مقادیر سمی متانول و شکاف اسمولی بیش از $10 \text{ mosm/kgH}_2\text{O}$
یا
تاریخچه یا شک قوی بالینی • به مسمومیت متانول در صورتی که بیمار حداکثر ۷۲ ساعت بعد از بلع با دو جزء از موارد زیر مراجعه کرده باشد:
الف- $\text{PH} < 7.3$ شریانی
ب- $< 20 \text{ meq/L}$ بیکربنات سرم
ج- شکاف اسمولی بیش از $10 \text{ mosm/kgH}_2\text{O}$

• در موارد اپیدمی توصیه ما این است که با هر میزان ظن بالینی به مسمومیت درمان آغاز شود.

الگوریتم مدیریت درمان مسمومیت با متانول



شارکول فعال شده

شارکول فعال شده یک جاذب غیر اختصاصی عالی است که هم در مسمومیت و هم در اضافه دوز دارو مورد مطالعه قرار گرفته است. مصرف این ماده با در نظر گرفتن سود به زیان دارو انجام می شود و عوارضی مثل استفراغ و پنومونی آسپیراسیونی را ممکن است بدنیاال داشته باشد.

سرعت جذب شارکول بستگی به مساحت سطح خارجی آن و ظرفیت جذب آن به سطح داخلی آن وابسته است. علاوه بر آن ظرفیت جذب شارکول به سایز سوراخهای سطح آن که ۱۰۰-۱۰۰۰ آنگستروم هستند نیز بستگی دارد.

بازهای ضعیف در PH بازی بهتر به شارکول جذب می شوند و اسیدهای ضعیف در PH اسیدی، مثلاً کوکائین بعنوان یک باز ضعیف در PH بالا بیشتر جذب شارکول می شود.

مواد ارگانیکی نامحلول در آب و غیر قطبی بهتر جذب شده و مولکولهای دارای زنجیره شاخه دار نسبت به مواد با زنجیره مستقیم بهتر به شارکول می چسبند.

الکل، اسیدهای وقلیایا، آهن، لیتیوم، منیزیم و نمکهای سدیم و پتاسیم تمایل به اتصال به شارکول ندارند برخلاف آسپرین، استامینوفن، باریتوراتها، TCA، فنی توئین و تنوفیلین که اتصال خوبی با شارکول برقرار می کنند.

جدا شدن ماده جذب شده از شارکول پس از کاهش سطح سرمی ماده توکسیک که با مصرف آنتی دوت تشدید می شود ممکن است ظاهر شده و باعث علائم دیررس مسمومیت شود. مصرف دوزهای بالاتر شارکول از جمله دوزهای متعدد آن در کاهش این عارضه مفید است.

شارکول در جذب موادی هم که جذب سیستمیک داشته یا حتی وریدی مصرف شده اند موثر است و می تواند حذف دارو را از طریق مکانیسمی که دیالیز گوارشی نامیده می شود افزایش دهد. این کار با دوزهای متعدد شارکول میسر است.

عوارض شارکول: مصرف شارکول عمقاً بی خطر است اگرچه تهوع بخصوص با تجویز سریع آن بروز می کند. یبوست، اسهال، مدفوع سیاه، سیاه شدن زبان و مخاطات شایع است.

عوارض جدی آن شامل پنومونی آسپیراسیونی ناشی از شارکول با یا بدون محتویات معده، پریتونیت ناشی از نشست محتویات روده حاوی شارکول به پریتون پس از سوراخ شدن دستگاه گوارش بدنیاال لاواژ با لوله دهانی معدی، انسداد روده و انسداد کاذب (بخصوص با مصرف دوزهای مکرر شارکول و وجود دهیدراتاسیون یا چسبندگی قبلی روده) است.

آسپیراسیون حتی در ۲۵-۴۰٪ بیماران اینتوبه نیز گزارش شده است. در یک مطالعه، تغییر سطح هوشیاری، استفراغ خودبخودی و مسمومیت TCA فاکتورهای خطر همراه با آسپیراسیون بوده اند و شارکول به تنهایی فاکتور خطر آسپیراسیون نبوده است.

طریقه تجویز و دوز: شارکول فعال نباید بطور روتین در تمام بیماران مسموم یا overdose مورد استفاده قرار گیرد. تک دوز شارکول وقتی تجویز می شود که گمان می رود ماده مصرف شده هنوز برای جذب بیشتر در دستگاه گوارش موجود است و فوائد پیشگیری از جذب آن از مضرات شارکول بیشتر است. دوز مناسب شارکول مشخص نیست گرچه اغلب نویسندگان حداقل دوز ۱g/kg یا نسبت ۱۰:۱ شارکول به ماده مصرف شده را تا حداکثر دوزی که بیمار تحمل می کند و بدون عارضه قابل تجویز است توصیه می کنند. این دوز معمولاً در بزرگسالان بین ۵۰ تا ۱۰۰ گرم است و در شارکولهای خالص مخلوط نشده با محلول یک مایع با نسبت ۱:۸ مثل آب یا کولا مخلوط می شود.

محلولهای از پیش آماده شده شارکول سوربیتول باید قبل از مصرف خوب تکان داده شوند.

در توصیه های قدیمی پیشنهاد شده که شارکول با دوز ۱g/kg به همراه 4.3 cc/kg سوربیتول ۷۰٪ هر ۴ ساعت تا زمان بروز اولین مدفوع شل تجویز شود.^۱

منع مصرف شارکول در ظن قوی به سوراخ شدن روده و نیز نیاز به انجام اندوسکوپی تشخیصی مثلاً در صورت مصرف مواد سوزاننده است. برای پیشگیری از آسیب‌رسانی باید اول راههای هوایی ارزیابی شده و در صورت ظن بالا به نارسایی راههای هوایی تا زمان حمایت مجاری و اینتوباسیون تجویز شارکول به تعویق افتد. در این شرایط سود به زیان مصرف اولیه شارکول باید سنجیده شود.

سایر مواردی که هنگام تجویز شارکول باید در نظر گرفته شود حرکات طبیعی دستگاه گوارش و صداهای روده ای و معاینه نرمال شکم است. وجود اتساع شکم یا شواهد شکم حاد کمتر اندیکاسیونهای مصرف شارکول هستند و در صورت اتساع شکم تا زمان دکمپرس شدن معده و کاهش خطر استقراغ و آسیب‌رسانی از دادن شارکول باید اجتناب کرد.

مصرف شارکول با ملین یا شستشوی کامل روده با محلولهای پلی اتیلن گلیکول:

ملینها اغلب با شارکول مصرف می شوند هرچند که شواهدی دال بر تأثیر مشابه شارکول به تنهایی در مقایسه با مصرف همزمان با تک دوز سوربیتول یا سیتراک منیزیم وجود دارد.

در صورت مصرف ملین این مواد تنها باید در یک دوز مصرف شوند چراکه مصرف ملینهای حاوی منیزیم با افزایش سطح منیزیم و مصرف سایر ملینها نیز میتواند با اختلالات شدید و حتی کشنده الکترولیتی همراه باشد.

شستشوی کامل روده با پلی اتیلن گلیکول نیز ممکن است بشدت قدرت جذب شارکول را کاهش دهد.

دوزهای متعدد شارکول فعال شده :

Multiple dose activated charcoal (MDAC)

این دوزها برای پیشگیری از جذب موادی که جذب آنها به کندی انجام شده و برای تشدید پاکسازی موادی که قبلاً جذب شده اند استفاده می شوند. در مواردی که دوزهای بالایی از ماده توکسیک استفاده شده و محلول شدن آن تأخیر دارد (مثلاً توده یا بزوار ایجاد می کند) و یا فرمول ماده باعث تأخیر در آزاد سازی آن می شود (مثل داروهای انتریک کوئد و extended release) و نیز وقتی بازجذب دارو باعث گردش انتروهپاتیک و یا هیدرولیز شدن توکسینهای متصل شده به متابولیت فعال توسط باکتریهای روده وجود دارد می توان با دوزهای متعدد شارکول از آن ممانعت کرد.

این موضوع اولین بار در سال ۱۹۸۲ در داوطلبانی که فنوباربیتال وریدی دریافت کردند مطالعه شد و MDAC نقش دیالیز گوارشی را ایفا کرد.

در سگ و موشهایی که آمینوفیلین وریدی دریافت کرده بودند نیز نتایج مشابهی بدست آمد. اگرچه MDAC پاکسازی دیجیتوکسین، فنوباربیتال، کاربامازپین، فنیل بوتازون، داپسون، نادلول، تنوفیلین، سالیسیلات، کینین، سیکلوسپورین، پروپوکسی فن، نورتریپتیلین و آمی تریپتیلین را افزایش می دهد استفاده کلینیکی آن نیاز به بررسی دارد.

در مطالعات تجربی موادی که نیمه عمر پلاسمایی بالاتری دارند بیشتر با مصرف دوزهای متعدد شارکول نیمه عمرشان کاهش می یابد. در این مطالعات بیشترین و سریعترین اثر MDAC بر روی تنوفیلین بوده است. تجویز MDAC در مسمومیت دیگوکسین علیرغم حجم توزیع بالا در خون تا زمانی که دارو در خون وجود دارد موثر است.

در یک مطالعه کلینیکی تصادفی شده در بیماران مسموم با فنوباربیتال اگرچه نیمه عمر دارو در گروه MDAC کاهش یافته ولی مدت اینتوباسیون تفاوتی بین دو گروه نشان نداد هرچند که حجم نمونه مورد مطالعه بسیار کم بود و سایر پیامدها در این بیماران بررسی نشده بود.

مواردی که تجویز دوزهای متعدد شارکول فعال اندیکاسیون دارند شامل: فنوباربیتال- تنوفیلین- کاربامازپین- سالیسیلات- دیجیتوکسین- داپسون

در این موارد تجویز دوزهای متعدد شارکول ممکن است مفید باشد: مواد آنتی کولینرژیک و آنتی هیستامینها- داروهای آهسته رهش- هورمونهای تیروئید- والپروات^{۱۱}

نحوه تجویز MDAC: دوز اولیه آن تفاوتی با موارد تک دوز ندارد. دوز اصلاح شده و فواصل بعدی آن به مقدار توکسین یا دارو، شدت مسمومیت و احتمال مرگ و میر و نیز تحمل گوارشی بیمار بستگی دارد. در گذشته دوزهای متعدد شارکول تنوع زیادی داشته و از 0.25-0.5 g/kg هر ۱-۶ ساعت تا ۲۰-۶۰ گرم هر ۴، ۶ و ۱۲ ساعت در بزرگسالان متغیر بوده است. شواهد جدید نشان می دهند که دوز کلی شارکول مهمتر از دفعات مصرف آن است. برخی مراجع دوز شارکول 0.5 g/kg (معادل ۲۵-۵۰ گرم) را هر ۴-۶ ساعت به مدت ۱۲-۲۴ ساعت در افراد بزرگسال توصیه می کنند.

عوارض MDAC شامل اسهال در صورت مصرف سوربیتول همزمان، یبوست، استفراغ و احتمال آسپیراسیون، انسداد روده و نیز کاهش سطح سرمی داروهای درمانی بیمار است. سایر عوارض تک دوز شارکول هم مشاهده می شوند.ⁱⁱⁱ

ⁱ Minocha A et al. Dosage recommendation for activated charcoal-sorbitol treatment. J Clin Toxicol. 1985-1986;23(7-8):579-87

ⁱⁱ Haddad and Winchester's Clinical management of poisoning and drug over dose. M W Shannon, S W Borron, M J Burns. 4th edition 2007

ⁱⁱⁱ LS. Nelson, NA. Lewin, MA. Howland et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies Textbook. Ninth edition, 2011, Vol 1, page 108-113

ترجمه: دکتر بنیامین انوری تشخیص بی‌ارایی دانی ۹۳

کاربرد شارکول فعال شده در مسمومیت

شارکول فعال شده یک جاذب غیر اختصاصی عالی است که هم در مسمومیت و هم در اضافه دوز دارو مورد مطالعه قرار گرفته است. مصرف این ماده با در نظر گرفتن سود به زیان دارو انجام می شود و عوارضی مثل استفراغ و پنومونی آسپیراسیونی را ممکن است بدنبال داشته باشد.

سرعت جذب شارکول بستگی به مساحت سطح خارجی آن و ظرفیت جذب آن به سطح داخلی آن وابسته است. علاوه بر آن ظرفیت جذب شارکول به سایز سوراخهای سطح آن که ۱۰۰-۱۰۰۰ آنگستروم هستند نیز بستگی دارد.

بازهای ضعیف در PH بازی بهتر به شارکول جذب می شوند و اسیدهای ضعیف در PH اسیدی، مثلاً کوکائین بعنوان **یک باز ضعیف در PH بالا بیشتر جذب شارکول می شود.**

مواد ارگانیکی نامحلول در آب و غیر قطبی بهتر جذب شده و مولکولهای دارای زنجیره شاخه دار نسبت به مواد با زنجیره مستقیم بهتر به شارکول می چسبند.

الکل، اسیدهای وقلیایا، آهن، لیتیوم، منیزیم و نمکهای سدیم و پتاسیم تمایل به اتصال به شارکول ندارند برخلاف آسپرین، استامینوفن، باربیتوراتها، TCA، فنی توئین و تتوفیلین که اتصال خوبی با شارکول برقرار می کنند.

جدا شدن ماده جذب شده از شارکول پس از کاهش سطح سرمی ماده توکسیک که با مصرف آنتی دوت تشدید می شود ممکن است ظاهر شده و باعث علائم دیررس مسمومیت شود. مصرف دوزهای بالاتر شارکول از جمله دوزهای متعدد آن در کاهش این عارضه مفید است.

شارکول در جذب موادی هم که جذب سیستمیک داشته یا حتی وریدی مصرف شده اند موثر است و می تواند حذف دارو را از طریق مکانیسمی که دیالیز گوارشی نامیده می شود افزایش دهد. این کار با دوزهای متعدد شارکول میسر است.

عوارض شارکول: مصرف شارکول عمدتاً بی خطر است اگرچه تهوع بخصوص با تجویز سریع آن بروز می کند. بیوسبت، اسهال، مدفوع سیاه، سیاه شدن زبان و مخاطات شایع است.

عوارض جدی آن شامل پنومونی آسپیراسیونی ناشی از شارکول با یا بدون محتویات معده، پریتونیت ناشی از نشست محتویات روده حاوی شارکول به پریتون پس از سوراخ شدن دستگاه گوارش بدنبال لاواژ با لوله دهانی معدی، انسداد روده و انسداد کاذب (بخصوص با مصرف دوزهای مکرر شارکول و وجود دهیدراتاسیون یا چسبندگی قبلی روده) است.

آسپیراسیون حتی در ۲۵-۴۰٪ بیماران اینتوبه نیز گزارش شده است. در یک مطالعه، تغییر سطح هوشیاری، استفراغ خودبخودی و مسمومیت TCA فاکتورهای خطر همراه با آسپیراسیون بوده اند و شارکول به تنهایی فاکتور خطر آسپیراسیون نبوده است.

طریقه تجویز و دوز: شارکول فعال نباید بطور روتین در تمام بیماران مسموم یا overdose مورد استفاده قرار گیرد. تک دوز شارکول وقتی تجویز می شود که گمان می رود ماده مصرف شده هنوز برای جذب بیشتر در دستگاه گوارش موجود است و فوائد پیشگیری از جذب آن از مضرات شارکول بیشتر است. دوز مناسب شارکول مشخص نیست گرچه اغلب نویسندگان حداقل دوز 1g/kg یا نسبت ۱۰:۱ شارکول به ماده مصرف شده را تا حداکثر دوزی که بیمار تحمل می کند و بدون عارضه قابل تجویز است توصیه می کنند. این دوز معمولاً در بزرگسالان بین ۵۰ تا ۱۰۰ گرم است و در شارکولهای خالص مخلوط نشده با محلول یک مایع با نسبت ۱:۸ مثل آب یا کولا مخلوط می شود.

محلولهای از پیش آماده شده شارکول سوربیتول باید قبل از مصرف خوب تکان داده شوند.

در توصیه های قدیمی پیشنهاد شده که شارکول با دوز 1g/kg به همراه 4.3 cc/kg سوربیتول ۷۰٪ هر ۴ ساعت تا زمان بروز اولین مدفوع شل تجویز شود.^۱

منع مصرف شارکول در ظن قوی به سوراخ شدن روده و نیز نیاز به انجام اندوسکوپی تشخیصی مثلاً در صورت مصرف مواد سوزاننده است. برای پیشگیری از آسیب‌رسانیون باید اول راههای هوایی ارزیابی شده و در صورت ظن بالا به نارسیلی راههای هوایی تا زمان حمایت مجاری و اینتوباسیون تجویز شارکول به تعویق افتد. در این شرایط سود به زیان مصرف اولیه شارکول باید سنجیده شود.

سایر مواردی که هنگام تجویز شارکول باید در نظر گرفته شود حرکات طبیعی دستگاه گوارش و صداهای روده ای و معاینه نرمال شکم است. وجود اتساع شکم یا شواهد شکم حاد کمتر اندیکاسیونهای مصرف شارکول هستند و در صورت اتساع شکم تا زمان دکمپرس شدن معده و کاهش خطر استفراغ و آسیب‌رسانیون از دادن شارکول باید اجتناب کرد.

مصرف شارکول با ملین یا شستشوی کامل روده با محلولهای پلی اتیلن گلیکول:

ملینها اغلب با شارکول مصرف می شوند هرچند که شواهدی دال بر تأثیر مشابه شارکول به تنهایی در مقایسه با مصرف همزمان با تک دوز سوربیتول یا سترات منیزیم وجود دارد.

در صورت مصرف ملین این مواد تنها باید در یک دوز مصرف شوند چراکه مصرف ملینهای حاوی منیزیم با افزایش سطح منیزیم و مصرف سایر ملینها نیز میتواند با اختلالات شدید و حتی کشنده الکترولیتی همراه باشد.

شستشوی کامل روده با پلی اتیلن گلیکول نیز ممکن است بشدت قدرت جذب شارکول را کاهش دهد.

دوزهای متعدد شارکول فعال شده :

Multiple dose activated charcoal (MDAC)

این دوزها برای پیشگیری از جذب موادی که جذب آنها به کندی انجام شده و برای تشدید پاکسازی موادی که قبلاً جذب شده اند استفاده می شوند. در مواردی که دوزهای بالایی از ماده توکسیک استفاده شده و محلول شدن آن تأخیر دارد (مثلاً توده یا بزوار ایجاد می کند) و یا فرمول ماده باعث تأخیر در آزاد سازی آن می شود (مثل داروهای انتریک کوتد و extended release) و نیز وقتی بازجذب دارو باعث گردش انتروپاتییک و یا هیدرولیز شدن توکسینهای متصل شده به متابولیت فعال توسط باکتریهای روده وجود دارد می توان با دوزهای متعدد شارکول از آن ممانعت کرد.

این موضوع اولین بار در سال ۱۹۸۲ در داوطلبانی که فنوباربیتال وریدی دریافت کردند مطالعه شد و MDAC نقش دیالیز گوارشی را ایفا کرد.

در سگ و موشهایی که آمینوفیلین وریدی دریافت کرده بودند نیز نتایج مشابهی بدست آمد. اگرچه MDAC پاکسازی دیجیتوکسین، فنوباربیتال، کاربامازپین، فنیل بوتازون، داپسون، نادولول، تنوفیلین، سالیلات، کینین، سیکلوسپورین، پروپوکسی فن، نورتریپتیلین و آمی تریپتیلین را افزایش می دهد استفاده کلینیکی آن نیاز به بررسی دارد.

در مطالعات تجربی موادی که نیمه عمر پلاسمایی بالاتری دارند بیشتر با مصرف دوزهای متعدد شارکول نیمه عمرشان کاهش می یابد. در این مطالعات بیشترین و سریعترین اثر MDAC بر روی تنوفیلین بوده است. تجویز MDAC در مسمومیت دیگوکسین علیرغم حجم توزیع بالا در خون تا زمانی که دارو در خون وجود دارد موثر است.

در یک مطالعه کلینیکی تصادفی شده در بیماران مسموم با فنوباربیتال اگرچه نیمه عمر دارو در گروه MDAC کاهش یافته ولی مدت اینتوباسیون تفاوتی بین دو گروه نشان نداد هرچند که حجم نمونه مورد مطالعه بسیار کم بود و سایر پیامدها در این بیماران بررسی نشده بود.

مواردی که تجویز دوزهای متعدد شارکول فعال اندیکاسیون دارند شامل: فنوباربیتال- تنوفیلین- کاربامازپین- سالیسیلات- دیجیتوکسین- داپسون

در این موارد تجویز دوزهای متعدد شارکول ممکن است مفید باشد: مواد آنتی کولینرژیک و آنتی هیستامینها- داروهای آهسته رهش- هورمونهای تیروئید- والپروات^{۱۱}

نحوه تجویز MDAC: دوز اولیه آن تفاوتی با موارد تک دوز ندارد. دوز اصلاح شده و فواصل بعدی آن به مقدار توکسین یا دارو، شدت مسمومیت و احتمال مرگ و میر و نیز تحمل گوارشی بیمار بستگی دارد. در گذشته دوزهای متعدد شاکول تنوع زیادی داشته و از 0.25-0.5 g/kg هر ۱-۶ ساعت تا ۲۰-۶۰ گرم هر ۴، ۶ و ۱۲ ساعت در بزرگسالان متغیر بوده است. شواهد جدید نشان می دهند که دوز کلی شاکول مهمتر از دفعات مصرف آن است. برخی مراجع دوز شاکول 0.5 g/kg (معادل ۲۵-۵۰ گرم) را هر ۴-۶ ساعت به مدت ۱۲-۲۴ ساعت در افراد بزرگسال توصیه می کنند.

عوارض MDAC شامل اسهال در صورت مصرف سوربیتول همزمان، یبوست، استفراغ و احتمال آسیب راسیون، انسداد روده و نیز کاهش سطح سرمی داروهای درمانی بیمار است. سایر عوارض تک دوز شاکول هم مشاهده می شوند.ⁱⁱⁱ

ⁱ Minocha A et al. Dosage recommendation for activated charcoal-sorbitol treatment. J Clin Toxicol. 1985-1986;23(7-8):579-87

ⁱⁱ Haddad and Winchester's Clinical management of poisoning and drug over dose. M W Shannon, S W Borron, M J Burns. 4th edition 2007

ⁱⁱⁱ LS. Nelson, NA. Lewin, MA. Howland et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies Textbook. Ninth edition, 2011, Vol 1, page 108-113

ترجمه: دکتر بیتا انوری تشخیص بیماری‌های داخلی ۹۳

حشره کشهای ارگانوکلره، پیرترینها و پیرتیر وئیدیا:

۱. حشره کشهای ارگانوکلره ها:

هیدروکربنهای پلی کلرینه به صورت جامد و غیر فرار در دمای اتاق هستند که بیشتر محرک سیستم عصبی مرکزی اند. در مقابل حلالهای هیدروکربنی کلرینه و مواد ضد عفونی کننده تدریجی که به عنوان ضد عفونی برای دفع آفات استفاده می شوند ترکیبات آلیلی فرامایع یا گازی هستند و بیشتر اثرات سرکوب سیستم عصبی ایجاد می کنند.

پاول مولر خواص حشره کشی دی کلرو دی فیل تری کلرواتان را در سال ۱۹۴۰ بیان کرد که کلاس جدیدی در آفت کشها به حساب می آمد. تولید ارگانوکلره ها کم هزینه بود، غیر فرار و در محیط پایدارند و سمیت حاد کمتری نسبت به سموم قدیمی تر داشتند. بیشتر آنها عامل دمایی مشترک منفی دارند و در نتیجه بیشتر اثرات حشره کشی دارند تا اثر بر جانداران خونگرم. تجویز درمانی و همگانی DDT در کنترل تیفوس و ریشه کنی مالاریا با از بین بردن ناقل بیماری موثر بوده است و در انفجار جمعیت سالهای ۷۰-۱۹۵۰ مهمترین فاکتور منفرد به حساب می آید. از سوی دیگر همین موضوع باعث خطرات زیست محیطی این سموم بوده چرا که به کندی متابولیزه شده، از نظر شیمیایی پایدارند و در محیط باقی می مانند. اثرات آن بر پرندگان و سایر جانداران و کاهش باروری آنها و افزایش بروز کانسرنیز به این مواد نسبت داده شده است. ارگانوکلره ها به ۴ گروه تقسیم می شوند: (۱) DDT و آنالوگهای وابسته آن، (۲) سایکلو دی-ان ها (آلدرین، اندرین، دی اندرین، هپتاکلور و اندوسولفان) و ترکیبات وابسته آن (توگرافن و دی انوکلور)، (۳) هگزاکلوروسایکلو هگزان اولین ارگانوکلره که در مصارف پزشکی هنوز استفاده می شود (لیندان) که ایزومر گامای آن بنام گامابنزن هگزاکلرید نامیده می شود. (۴) میرکس و کلردکون. این گروهها به میزان زیادی با یکدیگر و نیز در داخل گروه از نظردوز سمی، جذب پوستی، ذخیره در چربی، متابولیسم و پاکسازی متفاوتند ولی علائم مسمومیت در انسان در یک گروه اغلب شباهت زیادی به هم دارد.

جذب، توزیع و متابولیسم و پاکسازی:

این سموم به خوبی از راه خوراکی و استنشاقی جذب می شوند و جذب پوستی آنها در ترکیبات خاص متغیر است. جذب آنها به وسیله و شرایط فیزیکی (مثل مایع یا جامد بودن) بستگی دارد و هیچیک محلول در آب نیستند و معمولاً با حلالهای آلی یا بصورت پودر ساخته می شوند. DDT و آنالوگهایش از راه پوست خیلی کم جذب می شوند مگر آنکه در حلال هیدروکربنی مناسب حل شوند. فرار بودن ناچیزی دارد و مسمومیت تنفسی با آن غیر معمول است.

گروه دوم جذب پوستی و نیز خوراکی قابل توجهی دارند و فقط توگرافن جذب پوستی کمی دارد. در بزرگسالان لیندان به خوبی از راه پوست جذب می شود و محل جذب نیز متفاوت است به طوری که اسکروتوم بیش از آگزایلا و آگزایلا هم بیش از ساعد توانایی جذب لیندان را افزایش می دهد. مسمومیت در جوانترها، افراد دچار سوء تغذیه و مصرف مکرر افزایش می یابد. حمام داغ، لباس تنگ یا بانداژ و بهم خوردن تمامیت پوست مثل آگزام یا ترک نفوذ پوستی را افزایش می دهند و مرطوب بودن پوست قبل از استعمال جذب آنرا می افزاید. لیندان در حرارت دادن به راحتی به ماده فرار تبدیل می شود.

گروه چهارم نیز به خوبی از راه پوستی، استنشاقی یا خوراکی قابل جذب هستند. سموم ارگانوکلره به علت لیپوفیل بودن به راحتی به مناطق مختلف نفوذ کرده و وارد سیستم عصبی مرکزی می شوند و توزیع مجدد آنها به خون و به بافت چربی نشانگر علت بهبود سریع علائم سیستم عصبی و ماندگاری طولانی سم در بدن است. به همین دلیل هم سرعت متابولیسم پائینی داشته و در چرب ذخیره می شوند. برخی از آنها نسبت به بقیه ماندگاری کمتری داشته و زودتر متابولیسم می شوند. (اندوسولفان، لیندان، اندرین و توگرافن)

اغلب توسط سیتوکروم P450 کبد متابولیزه می شوند ولی برخی از آنها متابولیت سمی تری نسبت به ماده اولیه دارند. نیمه عمر لیندان در بزرگسالان ۲۱ روز و محل اصلی دفع آنها در صفراست ولی مقداری نیز از راه ادرار دفع می شوند. اغلب آنها نیز دارای بازگردش انتروپاتیک و انتروانتریک هستند و در شیر نیز ترشح می شوند.

مکانیسم مسمومیت:

بیشترین اثر آنها در سیستم عصبی مرکزی است و تداخل در ریبلازیماسیون، طولانی کردن دیپلاریزاسیون یا اختلال در حفظ وضعیت پلاریزه نورون روش عملکرد آنهاست. نتیجه نهایی افزایش تحریک پذیری سیستم عصبی و تحریکات مکرر نورونی است.

کانالهای سدیم ورود ولتاژ محل شایع اثر آنهاست. این سموم ۱۰ محل اثر جداگانه بر روی این کانالها دارند که برخی محل اثر داروهای بیجسی موضعی و ضد تشنجهاست. DDT بر روی همان محل اثر سموم پیرتروئیدی اثر می کند. آنها عمدتاً در زمان باز بودن کانال به آن متصل می شوند و منجر به ورود طولانی سدیم به داخل سلول و ایجاد پتانسیلهای عمل مکرر و منتشر می شوند. این حاثه در نهایت منجر به فلج عصبی و مرگحشرات می شود. در پستانداران پاسخهای شدید باعث بروز لرزش قابل توجه و رفلكسهای تکانه ای می شود.

درمان قبلی با فنی تونین به علت بلاک کانالهای سدیمی اثرات ترمور ناشی از DDT را کاهش می دهد. سایکلودی ان ها و لیندان از طریق مهار گیرنده GABA و مهار ورود کلر در سیستم عصبی مرکزی عمل می کنند. این موضوع تأثیر آگونیستهای گابا مثل بنزودیازپین و فلوپربیتال در درمان تشنج و نوروتوکسیسته سایکلودی ان ها و لیندان را توجیه می کند. گروه چهارم مکانیسم دقیقاً شناخته شده ای نداشته ولی بنظر می رسد که $Ca\ ATPase$ و $Na\ K\ ATPase$ را مهار می کنند ولی مهار چندان در گیرنده گابا ندارند که توجیه کننده عدم بروز تشنج در مسمومیت با آنهاست.

علائم بالینی:

این سموم آستانه تشنج و یا اثرات مهاری بر آنرا کاهش داده و باعث تحریک سیستم عصبی مرکزی و نهایتاً تشنج، نارسایی تنفسی و مرگ می شوند. در تماس با DDT لرزش (ترمور) ممکن است اولین علامت باشد. تهوع، استفراغ، هیپراستزی دهان و صورت، پارسازی صورت و زبان و اندامها، سردرد و گیجی و میوکلونوس، ضعف ساق پا، بیقراری و کنفوزیون در نهایت ایجاد می شوند. تشنج فقط در مسمومیت شدید ایجاد می شود و فرد مسموم علائم پیش در آمدی قبل از بروز آن ندارد. اغلب تشنج طی ۲-۱ ساعت از خوردن سم با معده خالی و ۶-۵ ساعت پس از خوردن با غذای سنگین حادث می شود. حتی با مصرف پوستی نیز تشنج ممکن است هر چند که بیشتر در مصرف مکرر یا نامتناسب روی می دهد و ممکن است ساعتها تا روزها بعد بروز کند.

تشنج اغلب خود محدود شونده است هر چند که فرم استاتوس آن نیز دیده شده است. در مسمومیت با سیکلودی ان ها تشنج مکرر و عود آن تا چندین روز بعد علامت مشخصی است.

هیپرترمی به علل مرکزی، افزایش فعالیت عضلانی و پنومونیت آسپیراسیونی شایع است.

درمان قبلی با کلر پرومازین، بیماری سیستم عصبی مرکزی و سن بالا در افزایش شانس مسمومیت و تشنج ناشی از لیندان موثرند.

در برخی مطالعات شانس کاتسر پستان در تماس مزمن با DDT افزایش داشته و همراهی با سرطانهای خون و انمی آپلاستیک و لوسمی و TTP دارویی هم دیده شده ولی شواهد انسانی محکمی در این خصوص در دسترس نیست.

تشخیص: شرح حال مهمترین کلید تشخیصی است هر چند که احساس بوی خاص در دهان، محتویات استفراغ یا پوست بیمار کمک کننده است. توگزافن بوی شبیه سقر و اندوسولفان بوی تخم مرغ فاسد (بوی گوگردی) ایجاد می کند. به علت افزایش اپاسیته توسط کلر، عکس شکم بیمار ممکن است کمک کننده باشد. بروز تشنج نیز مسمومیت با این سموم را در تشخیص افتراقی علل نامشخص تشنج قرار می دهد. تستهای آزمایشگاهی: کروماتوگرافی گازی وجود سم در سرم، ادرار و بافت چربی را نشان می دهد و در صورت لزوم اثبات تشخیص، اندازه گیری غلظت کلر آلی کمک کننده خواهد بود. غلظت سرمی لیندان هم در ارزیابی مسمومیت کمک کننده است که سطوح بالاتر از 0.12 mg/l موجب خواب آلودگی و بالاتر از 0.2 mg/l منجر به تشنج می شود.

درمان:

پاکسازی پوست با آب و صابون در صورت آلودگی و جدا کردن البسه و دور ریختن داخل کیسه در بسته پلاستیکی به عنوان زیاله های خطرناک انجام می شود. نصب لوله نازوگاستریک و ساکشن و لاواژ محتویات

معه در اوایل مسمومیت توصیه می شود. شاکول فعال به جای یا پس از لاواژ معده استفاده می شود. به علت خطر بالای بروز تشنج و سمیت سیستم عصبی در مسمومیت ارگانوکلره، پاکسازی دستگاه گوارش در اغلب بیماران انجام نمی شود. استفاده از کلستیرامین در افزایش دوز کشنده و تشنج زای سم اثر قابل توجهی نشان نداده است. کلستیرامین باید در تمام بیماران مسموم علامتدار با کلردکون و احتمالاً سایر ارگانوکلره ها استفاده شود. کلردکون باز گردش انتروپاتیک و انتروانتریک دارد که با تجویز ۱۶ گرم کلستیرامین روزانه از آن ممانعت شده و دفع آن افزایش می یابد. ملینهای روغنی به علت تسهیل جذب سم منع مصرف دارند. پلی استر سوکروز (ماده جانشین صناعی روغن غیر قابل جذب) می تواند دفع سم را افزایش دهد. تشنج با بنزودیازپین، پنتوباریتال یا پرپوفول و در صورت لزوم با بلاک کننده های نوروماسکولار کنترل می شود تا از اسیدوز متابولیک و رابدومیولیز پیشگیری شود. فنی تونین در درمان این بیماران به خصوص در مسمومیت لپیدان، توگرافن و سایکلودی ان اثر کمتری دارد. هیپرترمی با خنک کردن بدن درمان می شود.

۲. پیرترینها: این سموم عصاره فعال گل *chrysanthemum cinerariaefolium* هستند. به صورت تماسی شدیداً موثرند و در صورت سمپاشی مناسب تقریباً مسمومیتی در پستانداران ایجاد نمی کنند، به سرعت توسط نور و نیز در آب هیدرولیز و شکسته شده و بقایا یا تجمعی در محیط ایجاد نمی کنند. پیرتروم اولین پیرترین بود که ۶ استر مختلف داشت. این ترکیبات لیپوفیلیک بوده و از کیتین حشره عبور و از طریق فلج سیستم عصبی با بلاک کانالهای سدیم اثر خود را اعمال می کنند.

۳. پیرتروئیدها: مشتقات صناعی پیرترین طبیعی هستند که در سیر تلاش برای تولید ترکیبات پایدارتر به منظور استفاده در کشاورزی تهیه شدند. بر اساس سندرومهای مسمومیتی که در حیوانات ایجاد می کنند به دو گروه تقسیم شدند:

سندروم T که منجر به ایجاد ترموردرموشها می شد و توسط پیرترین وریدی و اغلب پیرتروئیدهایی که گروه سیانو در اتصالات استر مرکزی خود نداشتند ایجاد می شد.
سندروم CS (Choreoathetosis and salivation) که توسط پیرتروئیدی هایی ایجاد می شود که یک گروه سیانو در اتصال استر خود دارند.

تقسیم بندی غالب تری که امروزه استفاده می شود بر اساس ساختمان پیرتروئیدها، علائم بالینی در مسمومیت پستانداران و اثرات آن بر سیستم عصبی حشرات است: گروه اولی که به صورت شایع مورد استفاده قرار می گیرند استرساده ای دارند که گروه سیانو ندارد و شامل پرمتترین، آلتترین، تترامتترین و فنوتترین هستند. این سموم با ایجاد سندروم ترمور (شامل افزایش تحریک پذیری، آتاکسی، تشنج و در نهایت فلج شل) همراهند. گروه دومی که به وفور استفاده شده و اثرات بیشتری در پستانداران دارند دارای گروه سیانو بوده و شامل سایپرمتترین، دلتامتترین، فن پروپاترین، فلووالینات و فن والریت می باشند. گروه سیانو موجب تشدید سمیت عصبی آنها شده و لذا این گروه سموم قویتر و سمی تری به حساب می آیند. سندروم پیچ و تاب خوردن (writhing) شامل حساسیت پذیری، ترمور، ترشح بیش از حد بزاق و فلج مشخصه این گروه است. تاکنون ۴ نسل از این سموم تولید شده که هر نسل مدت پایداری بیشتری در محیط نسبت به نسلهای قبلی خود داشته اند به طوری که نسل چهارم شامل عمده سموم گروه دوم مقاومت بیشتری در محیط و در برابر نور داشته و ۷-۴ روز در محیط پایدار می مانند.

پیرترین (از گروه یک) در درمان پارازیت های خارج بدن در انسان مورد استفاده دارد و کمتر از ۲٪ آن از سطح پوست قابل جذب است. (در درمان گال)

جذب و متابولیسم:

پیرترینها از راه خوراکی و استنشاقی به خوب جذب می شوند. مسمومیت خوراکی در پستانداران به شدت پائین است زیرا این سموم به سرعت توسط استرازها در کبد به ترکیبات غیر فعال هیدرولیز می شوند و در ادرار دفع می شوند. سمیت پوستی حتی از این میزان هم کمتر است.

پیرتروئیدی ها پایدارترند و جذب پوستی مستقیم آنها در اعصاب حسی محیطی می تواند باعث پارستزی صورت شود. سطح تماس قابل قبول با دلتامتترین در انسان 10 mg/kg/day است.

این سموم لیپوفیلند و به سرعت به سیستم عصبی مرکزی منتشر می شوند و توسط القاء آنزیمهای میکروزومی به متابولیت های با سمیت کمتر تبدیل می شوند. شواهد سیکل انتروپاتیک در مسمومیت با آنها دیده نشده است.

مکانیسم اثر:

این سموم با طولانی کردن فعال شدن کانالهای سدیمی وابسته به ولتاژ نورونها منجر به طولانی شدن دیپلاریزاسیون می شوند. اتصال به کانالهای سدیمی حساس به سدیم مسبب اثر حشره کشی و مسمومیت در بافتهای غیر هدف سم است. پیرترینها با نگهداشتن کانالهای سدیم در موقعیت باز منجر به بروز جریان انفجاری می شوند. غلظت پیرترینها بیش از نوع آن در ایجاد جریان الکتریکی موثر است. گروه دوم پیرترینیدها مدت طولانی تری کانالهای سدیم را باز نگاه داشته و باعث دیپلاریزاسیون سلول در پتانسیل استراحت و بروز جریان طولانی تر می شود. در نهایت این سموم منجر به بلاک هدایت عصبی خواهد شد. **از سوی دیگر پیرترینیدها بر کانالهای کلسیم حساس به ولتاژ نورونها اثر کرده و باعث آزاد شدن نوروترانسمیترها در موارد مسمومیت می شوند.** به علاوه مهار کانالهای کلر حساس به ولتاژ باعث ترشح بزاق می شود. برخی مطالعات نشان داده اند که در مسمومیت شدید با سموم گروه دوم تداخل در کانالهای مهاری کلر با واسطه GABA ایجاد می شود که عامل ایجاد تشنج ناشی از آنتاگونیسم کانالهای کلر GABA است.

علائم بالینی:

دوز میانه کشنده در ۵۰٪ افراد مسموم 1 g/kg است. بیشتر مسمومیتها به علت واکنشهای آلرژیک است و موارد کشنده واکنشهای تنفسی عمدتاً در بیماران آسمی بوده است. تشدید پنومونیت افزایش حساسیتی و آسم عمده ترین علت مرگ و میر بوده است. این سموم منجر به آزاد شدن هیستامین می شوند ولی واکنش حساسیتی وابسته به IgE ایجاد نمی کنند. درماتیت تماسی آلرژیک و درماتیت تحریکی تماسی نیز دیده شده است. در یک مطالعه ۷۰٪ کارگران سمپاش در تماس با این سموم تست پوستی (patch test) مثبت داشتند.

در حیوانات علائم مسمومیت با گروه یک پیرترینیدها بیشتر شبیه DDT (ارگانوکلره) بوده و شامل ترمور، پیچ خوردن اندامها (Twitching)، افزایش سرعت متابولیسم و هیپرترمی است. بجز تحریک پوستی یا آلرژی در موارد نادر گروه یک بندرت باعث عوارض سیستمیک در انسان می شوند. این سموم ۱۰۰۰ برابر تمایل بیشتری به کانالهای سدیم حشرات در مقایسه با پستانداران دارند. گروه دو قویتر بوده و در حیوانات ترشح قابل توجه بزاق، عدم تعادل، لرزش خشن، choreoathetosis و تشنج ایجاد می کنند. در انسان پارستزی یا هیپرستزی در تماس موضعی پوستی، ترشح بزاق، تهوع، استفراغ، سرگیجه (dizziness)، فاسیکولاسیون، تغییر سطح هوشیاری، کما، تشنج و صدمه حاد ریوی ایجاد می کند. مطالعه ای در چین بر روی ۵۰۰ بیمار مسموم نشان داد که برخی تشابهات در علائم این بیماران با مسمومیت ارگانوفسفره ها وجود دارد هرچند که مسمومیت آتروپینی جدی در مواردی که علائم مشابه دیده شده و اشتباهاً در مان علائم به ظاهر کولینرژیک انجام شده بیشتر بوده است. صدمه ریوی در بیماران ممکن است بعلت ماده حلال سم یا محور فاکتانت باشد که در سموم کشاورزی استفاده می شود. وجود ترکیب سیانید موجب مسمومیت نشده و درمان آنتی دوت لازم ندارد.

استنشاق سم به صورت تصادفی در کشاورزان منجر به شکایات بوی یک ماده شیمیایی، سردرد، تهوع، تحریک چشم، ضعف، اضطراب و تنگی نفس می شود. خوردن عمدی سم جدی ترین نوع تماس است. در ۴۸ بیمار مسموم ۷۳٪ گلودرد، زخمهای دهانی، دیسفاژی، درد اپیگاستر و استفراغ پیدا کرده اند. علائم ریوی در ۲۹٪ (۸ بیمار) شامل یک مورد مرگ دیده شده که پنومونیت اسپیراسیونی بوده است. ۳۳٪ بیماران دچار علائم CNS شامل کنفوزیون، کما و تشنج بودند. درگیری CNS و ریه کمتر شایع بوده ولی از نظر بالینی قابل توجه تر بوده است.

تستهای آزمایشگاهی:

مدت کوتاهی پس از تماس خوراکی یا پوستی، متابولیتهای پرمترین، سایپرمترین، دلتامترین، سایفلوترین و فن والریت در ادرار قابل اندازه گیری هستند. برای آنالیز پلاسمایی، کروماتوگرافی گازی الکتروشیمیایی (GC-ECD) و یا کروماتوگرافی مایع با بازده بالا (HPLC) قابل استفاده اند ولی در مسمومیت حاد به علت در دسترس نبودن این روشها در اغلب مراکز عملاً امکانپذیر نبوده و پایش آنها نیز در سیر درمان اثر چندانی ایجاد نمی کند.

درمان:

درمان اولیه شامل پاکسازی پوست و در موارد خوردن سم شامل یک دوز شارکول است. حساسیتها با آنتی هیستامین، کورتیکواستروئیدها و بتا آگونیستها درمان می شود. مسمومیت سیستمیک نیاز به درمان حمایتی و علامتی دارد و آنتی دوت وجود ندارد. بنزودیازپینها از جمله دیازپام در درمان ترمور و تشنج استفاده می شوند و تجویز ویتامین E موضعی در پیشگیری و درمان پارستزی ناشی از تماس پوستی موثر است.

TABLE 114-3. Synthetic Pyrethroids in Common Use

Class	Generic Name, CAS #	Trademark Brand Names	Generation of Pyrethroid, Dates Introduced (if Available)
Type I	Allethrin 584-79-2	Pynamin	1st generation; first synthetic pyrethroid, 1949
	Bioallethrin 584-79-2	D-trans	2nd generation, 1969; trans isomer of allethrin
	Dimethrin 70-38-2	Dimetrin	2nd generation
	Phenothrin 26002-80-2	Fenothrin, Forte, Sumithrin	2nd generation, 1973
	Resmethrin 10453-86-8	Benzofluoriline, Chrysron, Crossfire, pyrethrum Premgard, Pynosect, Pyretherm, Synthrin	2nd generation, 1967; 20x strength of pyrethrum
	Bioresmethrin 28434-01-7		2nd generation, 1967; 50x strength of pyrethrum, isomer of resmethrin
	Tetramethrin 7696-12-0	Neo-Pynamin	2nd generation, 1965
	Permethrin 52645-53-1	Ambush, Biomist, Dragnet, Ectiban, Elimite, Iptox, Ketokill, Nix, Outflank, Perigen, Permasect, Persect, Pertox, Pounce, Pramex, etc.	3rd generation, 1972; effective topical scabicide and miticide, low toxicity
	Bifenthrin 82657-04-3	Capture, Talstar	4th generation
	Prallethrin 23031-36-9	SF, Etoc	4th generation
Type II	Imiprothrin 72963-72-5	Multicide, Pralle, Raid Ant and Roach	3rd generation, 1998
	Fenvalerate 51630-58-1	Belmark, Evercide, Extrin, Fenkill, Sanmarton, Sumicidin, Sumifly, Sumipower, Sumitox, Tribute	3rd generation, 1973
	Acrinathrin 103833-18-7	Rufast	4th generation
	Cyfluthrin 68359-37-5	Baythroid, Countdown, Cylense, Laser, Tempo, Bulldock, Cytoxylate, Eulan SP, Solfac	4th generation
	Cyhalothrin 91465-08-6	Demand, Karate, Ninja 10WP, Scimitar, Warrior	4th generation
	Cypermethrin 52315-07-8	Ammo, Barricade, CCN52, Cymbush, Cymperator, Cynoff, Cypercopal, Cyperkill, Cyrux, Demon, Electron, KafilSuper, Ripcord, Siperin, Mustang, and Fury	4th generation
	Deltamethrin 52918-63-5	Butoffin, Butox, Crackdown, Decis, DeltaDust, DeltaGard, Deltex, K-Othrine, Striker, Suspend	4th generation
	Esfenvalerate 66230-04-4	Asana, Asana-XL, Hallmark, Sumi-alpha	4th generation
	Fenpropathrin 39515-41-8	Danitol, Herald, Meothrin, Rody	4th generation, 1989
	Flucythrinate 70124-77-5	AASTAR, Cybolt, Fluent, Payoff, Guardian, Cythrin, StockGuard	4th generation
	Fluvalinate 102851-06-9	Apistan, Klartan, Mavrik, Mavrik Aqua Flow, Spur, Taufluvalinate, and Yardex	4th generation
	Imiprothrin 72963-72-5	Pralle; Multicide (mixture with d-phenothrin)	4th generation, 1998
	Tefluthrin 79538-32-2	Demand, Force, Karate, Scimitar, Evict, Fireban, Force, and Raze	4th generation
	Tralomethrin 66841-25-6	Dethmor, SAGA, Scout, Scout X-TRA, Tralex	4th generation

1. Haddad and Winchester's Clinical management of poisoning and drug over dose. M W Shannon, S W Borron, M J Burns. 4th edition 2007 - Page 1186-1188

2. LS. Nelson, NA. Lewin, MA. Howland et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies Textbook. Ninth edition, 2011, Vol 1, Page 1477-86

TABLE 114-3. Synthetic Pyrethroids in Common Use

Class	Generic Name, CAS #	Trademark Brand Names	Generation of Pyrethroid, Dates Introduced (if Available)
Type I	Allethrin 584-79-2	Pynamin	1st generation; first synthetic pyrethroid, 1949
	Bioallethrin 584-79-2	D-trans	2nd generation, 1969: trans isomer of allethrin
	Dimethrin 70-38-2	Dimetrin	2nd generation
	Phenothrin 26002-80-2	Fenothrin, Forte, Sumithrin	2nd generation, 1973
	Resmethrin 10453-86-8	Benzofluoriline, Chysron, Crossfire, pyrethrum Premgard, Pynosect, Pyretherm, Synthrin	2nd generation, 1967; 20x strength of pyrethrum
	Bioresmethrin 28434-01-7		2nd generation, 1967; 50x strength of pyrethrum, isomer of resmethrin
	Tetramethrin 7696-12-0	Neo-Pynamin	2nd generation, 1965
	Permethrin 52645-53-1	Ambush, Biomist, Dragnet, Ectiban, Elimate, Ipitox, Ketokill, Nix, Outflank, Perigen, Permasect, Persect, Pertox, Pounce, Pramex, etc.	3rd generation, 1972; effective topical scabicide and miticide, low toxicity
	Bifenthrin 82657-04-3	Capture, Talstar	4th generation
	Prallethrin 23031-36-9	SF, Etoc	4th generation
Type II	Imiprothrin 72963-72-5	Multicide, Pralle, Raid Ant and Roach	3rd generation, 1998
	Fenvalerate 51630-58-1	Belmark, Evercide, Extrin, Fenkill, Sanmarton, Somicidin, Sumifly, Sumipower, Sumitox, Tribute	3rd generation, 1973
	Acrinathrin 103833-18-7	Rufast	4th generation
	Cyfluthrin 68359-37-5	Baythroid, Countdown, Cylense, Laser, Tempo, Bulldock, Cyfoxylate, Eulan SP, Solfac	4th generation
	Cyhalothrin 91465-08-6	Demand, Karate, Ninja 10WP, Scimitar, Warrior	4th generation
	Cypermethrin 52315-07-8	Ammo, Barricade, CCN52, Cymbush, Cympertator, Cynoff, Cypercopal; Cyperkill, Cyrux, Demon, Electron, KafilSuper, Ripcord, Siperin, Mustang, and Fury	4th generation
	Deltamethrin 52918-63-5	Butoflin, Butox, Crackdown, Decis, DeltaDust, DeltaGard, Deltex, K-Othrine, Striker, Suspend	4th generation
	Esfenvalerate 66230-04-4	Asana, Asana-XL, Hallmark, Sumi-alpha	4th generation
	Fenpropathrin 39515-41-8	Danitol, Herald, Meothrin, Rody	4th generation, 1989
	Flucythrinate 70124-77-5	AASTAR, Cybolt, Fluent, Payoff, Guardian, Cythrin, StockGuard	4th generation
	Fluvalinate 102851-06-9	Apistan, Klartan, Mavrik, Mavrik Aqua Flow, Spur, Taufluvalinate, and Yardex	4th generation
	Imiprothrin 72963-72-5	Pralle; Multicide (mixture with d-phenothrin)	4th generation, 1998
	Tefluthrin 79538-32-2	Demand, Force, Karate, Scimitar, Evict, Fireban, Force, and Raze	4th generation
	Tralomethrin 66841-25-6	Dethmor, SAGA, Scout, Scout X-TRA, Tralex	4th generation



مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره)

گاید لاین مسمومیت با علف کش پاراکوات

استخراج از ژورنال کلاب مبتنی بر شواهد مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره)
(پائیز ۱۳۹۲)

گردآورندگان:

دکتر ماری عطایی عضو هیئت علمی گروه داخلی

دکتر بیتا انوری عضو هیئت علمی گروه داخلی

فروردین ۱۳۹۳

گاید لاین مسمومیت با علف کش پاراکوات

پاراکوات از علف کش های گروه Bipyridilium و نام تجاری آن گراماکسون (Geramaxone) است. پاراکوات یکی از خطرناک ترین و کشنده ترین سموم افست کش و قویترین علف کش نامیده میشود. این سم از طریق خوراکی، تنفسی، پوستی به سرعت قابل جذب است. حداکثر غلظت پلاسمایی آن ۲-۴ ساعت بعد از مصرف خوراکی است. مرگ و میر در مصرف خوراکی ۱۰۰-۳۵ درصد گزارش میشود، در تمام ارگانها از جمله ریه جذب و ذخیره میشود.

مکانیسم اثر:

پاراکوات در حضور اکسیژن $NADPH^*$ سلولی را اکسید کرده و مصرف می کند و رادیکالهای آزاد یونهای سوپر اکسید و لیپیدهای پر اکسید در غشاء سلولها ایجاد می کند. هیالورونیک اسید را دپلی مریزه می کند، پروتئین هاو DNA سلولها را غیر فعال می کند. و در نهایت موجب افزایش نفوذ پذیری غشاء سلولها به H_2O_2 میشود. بافت ریه بعلت تماس با اکسیژن زیاد حساسترین هدف برای آسیب سلولی با مکانیسم فوق است.

ارگانهای مورد هدف سم:

ریه، کلیه، کبد، آدرنال، عضلات قلب و اسکلتی
تجمع سم در ریه ۱۰ برابر پلاسما است.

علائم بالینی:

مسمومیت خفیف تا متوسط: با حداکثر 10cc پاراکوات خوراکی ایجاد میشود، در این شرایط بیمار با بدون علامت است یا علائم زخم دهانی، تهوع، استفراغ، نارسایی موقتی کلیه، کبد یا علائم ریوی گذرا پیدا می کند و بهبود بیمار اغلب کامل است.

مسمومیت متوسط تا شدید: با مصرف 10-20cc پاراکوات ایجاد میشود. علائم اولیه شامل زخم و سوختگی دستگاه گوارش فوقانی، ATN، هپاتیت حاد است.

علائم CNS مثل سرگیجه، سردرد، کاهش هوشیاری تا کوما ایجاد میشوند. بیمارانی که از فاز حاد این علائم زنده میمانند دچار درگیری ریوی پیشرونده شامل ایجاد ARDS و فیبروز ریوی می شوند که علت مرگ این بیماران است. مرگ و میر از روز ۵ تا چند هفته بعد از مصرف خوراکی سم ایجاد میشود.

تابلو فولمینانت مسمومیت در بیمارانی است که بیش از 20CC سم مصرف کرده اند عمر این بیماران برای ایجاد فیبروز ریوی کفایت نمی کند.

علائم استفراغ، اولسراسیون گوارشی، نارسایی حاد کلیه و کبد و ALS و آلئولیت ایجاد میشود. بیمار به سرعت دچار دیس ریتمی، شوک و کوما شده و در عرض ۴-۱ روز می میرند که علت مرگ می تواند پارگی مری و مدیاستینیت باشد. افزایش لاکتات و کاهش BE یک فاکتور پیش آگهی منفی محسوب میشود.

پارکینسون تاخیری در بیماران زنده مانده گزارش شده است. در مسمومیت غیر خوراکی ها تماس چشمی سبب تحریک ملتحمه و قرنیه در عرض ۲۴-۱۲ ساعت میشود. در تماس پوستی درمانیت و دیستروفی ناخن ایجاد میشود.

- Nicotin Amid – Adenine Dinucleotide Phosphate

تشخیص آزمایشگاهی :

تست ادراری با اضافه کردن ۲ سی سی محلول دی تئونات سدیم در هیدروکسید سدیم نرمال است که ایجاد رنگ آبی دال بر وجود پاراکوات است.
با استفاده از روش گاز کروماتوگرافی و HPLC نیز می توان سم را ارزیابی کرد.

درمان :

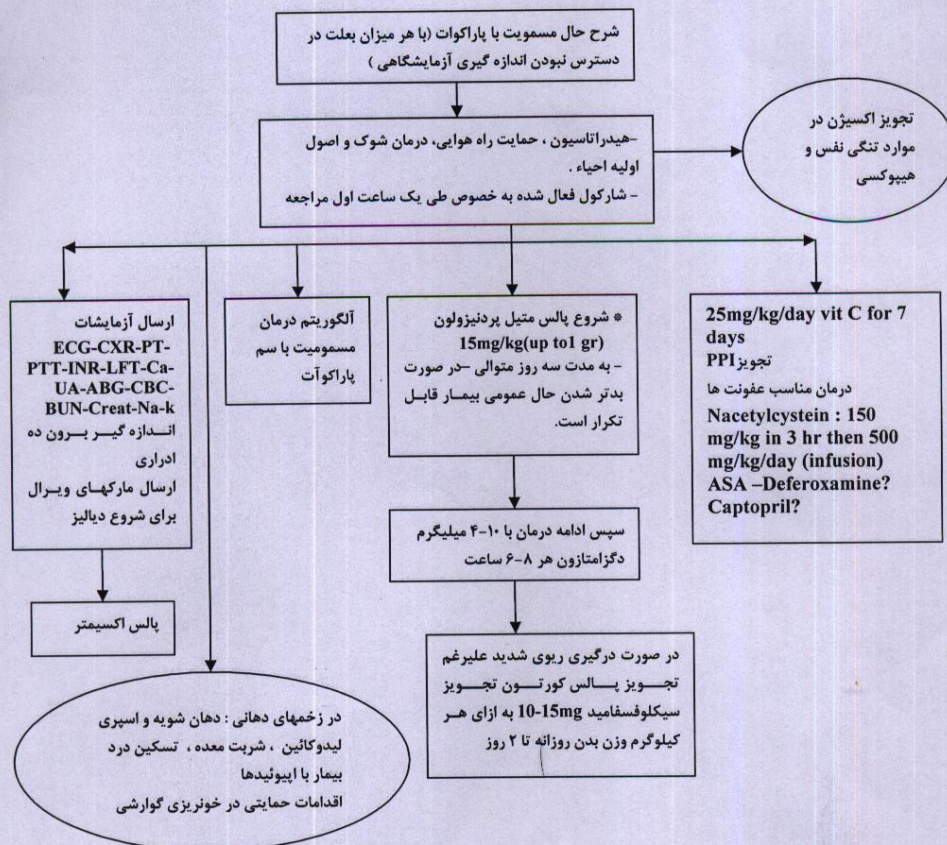
هیچ درمان اختصاصی ندارد.

اساس درمان بر جلوگیری از جذب سم (در آوردن لباسهای آلوده ، شستشوی معده و استفاده از شارکول است.
* همودیالیز ، هموفیوژن ، پریئوتئال دیالیز سبب افزایش دفع سم از خون میشود .
* استفاده از داروی ایمونو ساپرسیو مثل سیکلوفسفامید و کورتیکواستروئید در بیمارانی که سم ارگانهای مختلف را متاثر کرده است و همودیالیز نتوانسته مانع از تاثیر علف کش شود توصیه میشود.
در بررسی سیستماتیک مطالعات قبلی بر روی اثر داروهای سرکوبگر ایمنی شامل استفاده از پالس متیل پردنیزولون ۱ گرمی تا سه روز و سیکلوفسفامید وریدی 10-15 mg/kg روزانه تا دو روز وتوالی با یا بدون mesna و آنتی اکسیدانها ، اثرات واضحی در کاهش مورتالیتیه بیماران مشخص شده است . هر چند که به کیفیت برخی از این مطالعات ایراداتی وارد است .

* درمان با آنتی اکسیدان استیل ستین مفید گزارش شده است.
بعضی مطالعات تجویز ویتامین C با دوز بالا بمدت ۵-۳ روز را توصیه کرده اند. البته در مطالعات مختلف آمار مرگ و میر با افزودن ویتامین C کاهش نیافته است.
* کاپتوپریل بدلیل داشتن تیول اثرات آنتی اکسیدانی دارد و سلول را از رادیکالهای ازاد محافظت می کند . مطالعات Invitro بر روی سلولهای مجاور پاراکوات اثرات محافظت کننده کاپتوپریل را نشان می دهد.

درمان تماس چشمی: شستشوی چشم با حجم فراوان آب بصورت ۱۵ دقیقه است.
درمان تماس پوستی : شستشوی فراوان پوست با آب و صابون بدون ایجاد خراش در پوست است.

آلگوریتم درمان مسمومیت با سم پاراکوات



- موارد منع مصرف پالس کورتون مثل عفونت فعال را باید در نظر داشت
- اندیکاسیون ها : در بیمارانی که مسمومیت متوسط تا شدید دارند و با کلیه بیمارانی که علائم درگیری ارگانها از جمله زخمهای گوارشی ، تنگی نفس ، تاکی کاردی ، تاکی پنه با درگیری کلیوی پیدا کرده اند.

منابع:

1- Evaluation of the Effects of Captopril on Cytotoxicity of Paraquat in G292 cell line. Jurnal of Isfahan Medical School. Vol 30 ,No.196,2 Week ,September 2012.

2-Treatment of acute paraquat intoxication using recommended megadose of vitamin C:A reappraisal. Chang JB,Lin CC, Chiou JF, Mau SY, liu TZ , chen CH.

2013 sep 24.(Epub ahead of print).

۳- تاثیر افزودن ویتامین E و C وریدی بر اپی ایند ، طول مدت بستری و عوارض ارگانهای مختلف در بیماران مسموم با علف کش پاراکوات و مقایسه پی ایندبان با روش قدیمی .نسترن ایزدی مود- دکتر کامران منتظری- دکتر احمد یراقی.مجله دانشگاه علوم پزشکی اصفهان .

4-Prognostic significance of serum lactic acid in evaluation of acute paraquat poisoning patients. article in Chinese.jang Z , Xu SY ,Cao Y, Hu H ,Lai SC, Zhang Z , chen JG.

Zhoghua Wei zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2013 sep; 25(9):519-22 doi :.3760/cma.j.issn .2095.4352.2013.09.003

5-Paraquat involves differentiation of human neural stem cell via notch signaling article in Chinese. Chng XL,LU W ,Dou TT , Sun X , Zhou ZJ

Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.2013 JUL :31(7)492-5.

6- paraquat –A deadly poison : Report of ... (Indian J Crit Care Med .2013) Pub Med-N... Page 1OF1

7- Paraquat inhibits cell Viability via enha...(Chem Biol InTERNET.2013) – pubMed-NCBI Page 1OF1

8- http://pajhoheshyar.umsu.ac.ir/pajoheshyar/chekide_tarh_detail.phtml?c... 2013 /12/10.

9- Michael Eddleston, Martin Wilks , Nick Buckley . Prospects for treatment of paraquat – induced lung fibrosis with immunosuppressive drugs and the need for better perediction of out com : a systematic review.QJM.2003 Nov;96(11) :809-824.

10- Lin JI, Lin Ton DT , Chen KH, Hung WH. Repeated pulse therapy for patients with severe paraquat poisoning. Crit care Med. 2006; 34(2):368-73

11- Afzali S, Gholyof M. The effectiveness of combined treatment with methyl prednisolon and cyclophosphamide in oral paraquat poisoning. Arch Iran Med 2008 Jul; 11(4)387-91

د - عاش کشفه:

ردیف	نام عمومی	نام تجاری	نوع ترکیب شیمیایی
۱	آترازین	گزاریم	تریازین
۲	آلاکار	لاسو	کلر استانیلیدی
۳	آمترین	گزاریاکس	تریازینی
۴	اتال فلورالین	سونالان	دی نیترو آنیلینی
۵	اردایکان	اردایکان	تیوکارامات
۶	اکزادیازون	رونستار	دی آزولها
۷	پروماسیل	هایواریکس	اوراسیل
۸	پروموسیل نیل	پرومنیل	نیتریل
۹	پنتازون	بازاگران	پنزوتیادیاژین
۱۰	پوتا کلر	ماچتی	کلره
۱۱	پارا کوکاتژ	گراماکس	بی پیریدینومی
۱۲	پروپانیل	استام اف	آمیدی
۱۳	بندی متالین	استامپ	دی نیترو آنیلینی
۱۴	بیکلورام	تور دن کا	پیریدین کاربوکسیلیک
۱۵	ترالکوکسیدیم	گراسپ	اکسیمی (سیکلو هگزان دیون
۱۶	تری بنورون متیل	گرانستار	سولفونیل اورهای
۱۷	تری فلورالین	تر فلان	دی نیترو آنیلینی
۱۸	توفور دی	یو ۴۶ دی لوئید	هورمونی (فتوکسی)
۱۹	توفور دی ام تپ آ	یو ۴۶ کم: فلوئید	هورمونی (فتوکسی)
۲۰	تیوین کارب	سازرن	تیوکارامات
۲۱	دالا بن	یاسفاین	دی کارو پروپونات
۲۲	فن مد بنام	پنتال آ - ام	کارامات
۲۳	دی نیترا مین	کوبکس	دی نیترو آنیلینی
۲۴	دیکلو فوب متیل	ایلوکسان	آریل ا کسیمی
۲۵	ستوکسیدیم	تابواس	اکسیمی
۲۶	سیکلو ات	رونیت	تیوکارامات

۲۷	سیکلو تسیدیم	فوکوس	اکسیمی
۲۸	فلم پرو: ام پیزیروسل	سافیکس بی: دیلیو	آریل آلانینی
۲۹	فلو آژ: فپ بی بوتیل	فوزیلید	آریل ا کسیمی
۳۰	فن مد: نام	پنتال	کارامات
۳۱	کلر تا: دی متیل	داکتال	بنزوتیک
۳۲	کلرید: ازون	پیرامین	پیریدازینونی
۳۳	کوتیزا: افیاتیل	تارگا	آریل ا کسیمی
۳۴	کلای: وزیت	رانداپ	اسید فسفونیک
۳۵	متامت: رون	کلی تیکس	تری آژین
۳۶	متری: وزین	سنتور	تری آژین
۳۷	مولین: ت	اردرام	تیوکارامات
۳۸	هالوکس: فپ اتوکسی نیل	گالانت	آریل ا کسیمی
۳۹	فوکسا: روپ: اتیل	پوماسوپر	آریل ا کسیمی
۴۰	کلودینا: وپ پروپارنیل	تاپیک	آریل ا کسیمی