



مسمومیت با آفتامین ها

ارائه توسط:

دکتر حسین صناعی زاده

استاد (تمام) دانشگاه علوم پزشکی شیراز

سیندروم‌های توکسیک (توکسیدروم‌ها)

Toxidrome	Symptoms
Opioid	Triad of opioid overdose (Miosis, respiratory depression, depressed level of consciousness), hyporeflexia, hypotonia, tachycardia ($\pm$) and hypotension ($\pm$)
Sedative-hypnotics	Depressed level of consciousness, respiratory depression ($\pm$), miosis ($\pm$), hypotension ($\pm$), and hyporeflexia
Sympathomimetic	Hypertension, tachycardia, hyperthermia, seizures, agitation, mydriasis, and diaphoresis
Anticholinergic	Dry skin, flushing, hyperthermia, mydriasis, tachycardia, hypertension ($\pm$), seizures, delirium, and urinary retention Central anticholinergic syndrome: delirium, agitation, disorientation, and hallucination
Cholinergic (SLUDGE syndrome)	Salivation, bronchorrhea, lacrimation, urination, defecation, GI upset, and emesis; also bradycardia, fasciculations, confusion, and miosis
Myorelaxation syndrome	Deep coma, hypotonia, mute plantar reflex, or hyporeflexic drowsiness, hypotension ($\pm$), and respiratory depression ($\pm$)
Serotonin syndrome (SS)	Altered mental status (confusion, agitation, anxiety, hallucinations, lethargy, coma), autonomic instability [flushing, shivering, hypertension, hyperthermia ($\pm$), tachycardia, tachypnea ($\pm$)], and neuromuscular abnormalities (tremor, hyperreflexia, myoclonus, muscular rigidity)
Neuroleptic malignant syndrome (NMS)	Altered mental status (ranging from lethargy, agitation, stupor, to coma), hyperthermia, muscle rigidity (classically described as "lead pipe" rigidity), and autonomic dysfunction (including tachycardia, tachypnea, hypertension or hypotension, diaphoresis, and possibly cardiac dysrhythmias)

مقدمه

- ▶ آمفتامین یا آلفا-متیل فنیل اتیل آمین (بتا-فنیل ایزوپروپیل آمین) ماده ای است که دارای ساختمان فنیل اتیل آمین است.
- ▶ تغییرات در ساختمان فنیل اتیل آمین باعث ایجاد موادی می شود که به آنها **مواد شبه آمفتامینی** یا **آمفتامین ها** می گویند.
- ▶ از جمله ی این مواد می توان به دکستروآمفتامین، فن ترمین، فن دیمترازین، مت آمفتامین هیدروکلراید (**شیشه**)، **اکستاسی** (متیلن دی اکسی مت آمفتامین: MDMA) و **متیل فنیدیت** (ریتالین) اشاره کرد.

مقدمه

آمفتامین های رایج موجود در ایران شامل این موارد است:

- ▶ برخی از ترکیبات ضد چاقی وارداتی (فن ترمین، دی اتیل پروپیون، فن فلورامین، ...)
- ▶ شیشه (مت آمفتامین هیدروکلراید)
- ▶ قرص های اکستاسی (متیلن دی اکسی مت آمفتامین: MDMA)
- ▶ داروهایی که به آمفتامین ها متابولیزه می شوند:
 - متیل فنیدیت (ریتالین)
 - Pemoline (که برای درمان ADHD و نارکولپسی استفاده می شده)
 - سلژیلین (که مهارکننده ی مونوآمین اکسیداز است)

مقدمه

- ▶ تمام آمفتامین ها محرک مغزی اند و باعث افزایش فعالیت سیمپاتیک می شوند (سیمپاتومیمتیک هستند).
- ▶ آمفتامین ها باعث افزایش ترشح کاتکول آمین ها به خصوص دوپامین و نوراپی نفرین می شوند.
- ▶ افزایش ترشح کاتکول آمین ها باعث افزایش تحریک رسپتورهای مختلفی مانند رسپتورهای آلفا ادرنرژیک، بتا ادرنرژیک، دوپامین و سروتونین می شوند.
- ▶ آمفتامین ها سروتونرژیک هم هستند.
- ▶ متابولیسم آمفتامین ها از طریق کبد و دفع آنها، کلیوی است.

اوردوز متیل فنیدیت (ریتالین)

- ▶ امروزه از متیل فنیدیت (ریتالین) بیشتر برای درمان ADHD استفاده می‌شود.
- ▶ این دارو به خوبی از GI جذب می‌شود.
- ▶ رسیدن غلظت آن به پیک سرمی، بستگی به نوع آن (آهسته رهش یا معمولی) دارد.
- ▶ غلظت آن در نوع معمولی، حدود ۳-۱ ساعت و در نوع آهسته رهش، حدود ۵ تا ۱۰ ساعت به پیک سرمی می‌رسد.
- ▶ متابولیسم آن کبدی است و کمتر از ۱٪ آن بدون تغییر در ادرار دفع می‌شود.
- ▶ متیل فنیدیت با مکانیسم‌های متفاوتی باعث افزایش غلظت دوپامین و نوراپی نفرین در سیناپس‌ها و ایجاد علائم سیمپاتومیمتیک می‌شود.

ادامه ی تظاهرات بالینی مسمومیت با متیل فنیدیت

- ▶ در **اوردوز** باعث ایجاد تأثیرات مشخص نورولوژیک و کاردیو-وسکولار می شود.
- ▶ **تظاهرات بالینی اوردوز** آن شامل میدریاز، بی قراری، اضطراب، ترمور، هیپررفلکسی، کانفیوژن، هالوسینیشن، دلیریوم، پارانوئا، اختلالات حرکتی، تشنج، درد قفسه ی سینه، احساس تپش قلب، هیپرتنشن و تکی کاردی است.
- ▶ مواردی از همی پلژی، خونریزی های مغزی، MI، رابدومیولیز، آسیب حاد کلیوی (AKI)، صدمات کبدی و ریوی هم گزارش شده است.



اوردوز اکستاسی

اکستاسی به شکل قرص های رنگی و به شکل های مختلف (مثلثی، قلبی، مکعبی، گرد و ...) موجود است که روی آنها علامت ها و حروف مختلفی حک شده است.

مصرف اکستاسی باعث ایجاد یوفوری، آرامش درونی، ... می شود. عوارض منفی **مصرف** آن شامل اتکسی، بی قراری، کونفیوژن، عدم تمرکز و فراموشی است. اکستاسی بیشتر از آمفتامین ها و مت آمفتامین باعث آزادسازی سروتونین می شود. **مصرف** اکستاسی به طور بسیار نادر می تواند باعث ایجاد توکسیک لوکوانسفالوپتی شود.

اوردوز اکستاسی باعث تظاهرات بالینی اوردوز آمفتامین ها می شود. تشنج در اوردوز اکستاسی ممکن است به دلیل هیپوناترمی باشد. در اوردوز اکستاسی، ممکن است هیپرکالمی شدید ایجاد شود.

Methamphetamine



**EU Drug
Markets**



اوردوز شیشه (مت آمفتامین هیدروکلراید)

- ▶ مت آمفتامین هیدروکلراید با خلوص بالا به فرم کریستال است و در کشورهای غربی به نام های مختلفی از جمله آیس مشهور است.
- ▶ مت آمفتامین هیدروکلراید را به سادگی و ارزانی به طور غیرقانونی در ایران به اصطلاح در آشپزخانه های تهیه ی شیشه از سودوافدرین و در کشورهای دیگر از افدرین، سودوافدرین و فنیل-۲-پروپانول درست می کنند.
- ▶ در ایران، مت آمفتامین هیدروکلراید به شیشه، یخ، آیس، کریستال، در و پنجره، گچ، لچکی و ... مشهور است.

ادامه ی اوردوز شیشه (مت آمفتامین هیدروکلراید)

- ▶ شیشه به روش‌های کشیدنی، تزریقی و خوراکی مصرف می‌شود ولی معمولاً در ایران، آن را با استفاده از پایپ شیشه ای می کشند.
- ▶ درصد خلوص مت آمفتامین هیدروکلراید در نمونه‌های شیشه ی موجود در ایران متفاوت است (۳۳٪-۹۵٪) و با مواد دیگری هم مخلوط است.
- ▶ تظاهرات بالینی مصرف شیشه و مسمومیت حاد و مزمن آن، مشابه با سایر آمفتامین هاست.

تظاهرات بالینی مسمومیت حاد و مزمن آمفتامین‌ها شامل شیشه و اکستازی

Acute	Cardiovascular system	Aortic dissection, Cardiomyopathy, Dysrhythmias (PVC, VT, VF), Hypertension, Myocardial ischemia, Myocardial infarction, Tachycardia, Vasospasm
	Central nervous system	Agitation, Anorexia, Bruxism, Cerebral infarction, Choreoathetoid movements, Euphoria, Hallucinations, Headache, Hyperreflexia, Hyperthermia, Intracerebral hemorrhage, Loss of consciousness, Paranoid psychosis, Seizures
	Other sympathomimetic symptoms	Diaphoresis, Mydriasis, Nausea, Tachypnea, Tremor
	Other organ system manifestations	Acute respiratory distress syndrome (ARDS), Ischemic colitis, Muscle rigidity, Rhabdomyolysis
	Laboratory abnormalities	Creatine phosphokinase (CPK) elevated, Hyperglycemia, Hyponatremia, Leukocytosis, Liver enzymes elevated, Myoglobinuria
	Other complications	Metabolic acidosis, rhabdomyolysis, acute kidney injury (acute tubular necrosis), and coagulopathy, often from uncontrolled agitation and hyperthermia
Chronic		Acute psychosis resembling paranoid schizophrenia, Aortic and mitral regurgitation, Cardiomyopathy, Choreoathetoid movements, Pulmonary hypertension, Necrotizing vasculitis [coronary artery disease, cerebral hemorrhage, cerebral infarction, pancreatitis and acute kidney injury (AKI)]

ادامه ی تظاهرات بالینی مسمومیت حاد و مزمن آمفتامین ها شامل شیشه و اکستازی

مرگ به علت مسمومیت با آمفتامین ها معمولاً به علت هیپرترمی، دیس ریتمی و CNS hemorrhage اتفاق می افتد.

ادامه ی تظاهرات بالینی مسمومیت حاد و مزمن آمفتامین ها شامل شیشه و اکستازی

آقای دکتر صالحی و همکاران در مطالعه ای نشان دادند که شایعترین تظاهرات بالینی به علت آوردن شیشه، متیل فنیدیت و اکستازی در بچه های زیر ۱۲ سال به ترتیب شیوع شامل مواردی است که در جدول آمده است. البته در همین مطالعه، تکی کاردی، تکی پنه، هیپرتنشن، هیپرترمی، هیپوتنشن، کاهش سطح هوشیاری، فتوفوبی، خنده های بی مورد، افزایش CPK، LDH، BUN، Cr، هیپوگلیسمی، هیپرناترمی، هیپوناترمی، افزایش ALT و AST، انواع اختلالات گازهای خونی، افزایش WBC و پرولانگیشن QT هم، در درصدهای متفاوتی از بچه ها گزارش شده است.

ادامه ی تظاهرات بالینی مسمومیت حاد و مزمن آمفتامین ها شامل شیشه و اکستازی

همین طور، آقای دکتر ظریف هوشیار و همکاران در مطالعه ای دیگر نشان دادند که مسمومیت با شیشه و اکستازی در بچه های زیر ۱۲ سال ممکن است باعث ایجاد تکی کاردی، هیپرتنشن، هیپوتنشن، تکی پنه، هیپرترمی، میدریاز، افزایش رفلکس - های وتری عمقی، بی قراری، حرکات تکراری و بی هدف، بی خوابی، پرحرفی، استفراغ، افزایش حرکات روده ای، هیپرناترمی، افزایش CPK و LDH و میوگلوبین یوری شود.

تظاهرات بالینی مسمومیت با برخی از مواد محرک در کودکان

	Methamphetamine hydrochloride	Restlessness, Mydriatic pupils, Stereotypic movements, Talkativeness, Nausea & vomiting, Disorientation, Hallucination, Flushing, Itching, Insomnia, Red eyes, Sweating, Abdominal pain, Seizure, Ataxia, Tremor, Head ache, Dizziness, Palpitation
	Methylphenidate	Restlessness, Talkativeness, Mydriatic pupils, Stereotypic movements, Nausea & vomiting, Disorientation, Palpitation, Hallucination, Insomnia, Ataxia, Flushing, Sweating, Abdominal pain, Seizure, Head ache, Dizziness
	Ecstasy	Restlessness, Mydriatic pupils, Disorientation, Tremor, Sweating, Bruxism, Talkativeness, Stereotypic movements, Hallucination, Flushing

تأثيرات بالینی مصرف آمفتامین‌ها

▶ به علت افزایش تحریک رسپتورهای آدرینرژیک (α و β)، دوپامین و سروتونین است.

▶ تأثیرات بالینی مصرف آمفتامین‌ها با آوردن (مسمومیت) آنها همپوشانی دارند و شامل سایکوز حاد، تکی کاردی، هیپرتنشن، پرخاشگری، رفتارهای تهاجمی، توهم‌های بینایی و پوستی، میدریاز، تشنج، هیپرترمی و تعریق است. به ندرت ممکن است باعث CNS hemorrhage، ایسکمی میوکارد، MI، نارسایی حاد کبدی، نوموتوراکس، نومومدیاستینیت، ایسکمی و پارگی روده شوند. بی‌قراری، فعالیت عضلانی بیش از حد و هیپرترمی می‌تواند باعث اسیدوز متابولیک و رابدومیولیز شود.

درمان مسمومیت با آفتامین‌ها

▶ درمان اصلی مسمومیت با آفتامین‌ها، **سَدِیشن** است.

▶ دیازپام از 10 میلی گرم IV شروع می‌کنیم و هر 3-5 دقیقه تکرار می‌کنیم و آنقدر ادامه می‌دهیم تا بیمار سدیت شود. ممکن است حتی تا 100 میلی گرم دیازپام هم بدهیم. توصیه شده است که سَدِیشن بیمار باید در عرض 30 دقیقه کامل شود.

ادامه ی درمان مسمومیت با آمفتامین ها

- ▶ در مورد تجویز آنتی سایکوتیک ها مانند هالوپریدول و کلپرورمازین در درمان بی قراری و دلیریوم در اوردوز آمفتامین ها کنترالرسی وجود دارد.
- ▶ برخی معتقدند که آنتی سایکوتیک ها ممکن است آستانه ی تشنج را پایین بیاورند، در تنظیم دمای بدن تداخل ایجاد کنند، باعث دیس تونی حاد شوند و باعث ایجاد دیس ریتمی های قلبی شوند. بنابراین، خیلی ها خط اول درمان را همان بنزودیازپین ها می دانند و می گویند که اگر بیمار هالوسینیشن و دلیریوم داشت ولی علائم حیاتی اش طبیعی بود، می توانیم هالوپریدول بدهیم.
- ▶ رفرانس توکسیکولوژی گلدفرانک توصیه می کند که اگر بیمار هیپرترمیک نباشد، تشنج نداشته باشد و تظاهر بالینی غالب بیمار، بی قراری باشد و به بنزودیازپین ها جواب ندهد (به خصوص در بچه ها) می توان از آنتی سایکوتیک ها استفاده کرد.

ادامه ی درمان مسمومیت با آمفتامین ها

- ▶ بیمار باید کاردیاک مونیتورینگ، پالس کسیمتری و ECG داشته باشد.
- ▶ آزمایش های روتین را از بیمار می فرستیم.
- ▶ باید به تک تک تظاهرات بالینی مسمومیت با آمفتامین ها که در جدول قبل آمده است توجه داشته باشیم و برای بیمار بر حسب مورد، اقدامات تشخیصی و درمانی را انجام دهیم.
- ▶ به عنوان مثال برای **درمان هیپرتنشن**، در ابتدا از بنزودیازپین های IV (دiazepam یا میدازولام) استفاده می کنیم و در صورت عدم پاسخ، می توان از سدیم نیتروپروساید یا نیتروگلیسیرین استفاده کرد.
- ▶ استفاده از بتابلاکرها مانند پروپرانولول و لابتالول در اوردوز حاد آمفتامین ها می تواند باعث وازو-اسپاسم یا هیپرتنشن شود. لابتالول بسته به راه تجویز آن، رسپتورهای β را بین پنج تا ده برابر بیشتر از رسپتورهای α بلاک می کند.

ادامه ی درمان مسمومیت با آفتامین ها

▶ برای درمان هیپرترمی مایعات سرد با NGT و wet sponge می دهیم.

▶ برای درمان تشنج، دلیریوم و تکی کاردی، از بنزودیازپین های IV (دiazepam یا میدازولام) استفاده می کنیم. تشنج در مسمومیت با اکستازی ممکن است به دلیل هیپوناترمی باشد که درمان آن، با دادن سالین هیپرتونیک (3%) به میزان 1-2 mEq/kg است.

▶ اگر احتمال CNS hemorrhage بود CT Scan می کنیم.

ادامه ی درمان مسمومیت با آمفتامین ها

▶ در موارد بی قراری شدید حتماً از بیمار CPK چک می کنیم.

▶ **رابدومیولیز** را مطابق روتین درمان می کنیم. رابدومیولیز در مسمومیت با آمفتامین ها معمولاً به دلیل بی قراری و هیپرترمی ایجاد می شود. پس، سدیشن با بنزودیازپین های IV (دiazepam یا میدازولام) می تواند از انقباضات عضلانی بیشتر و تولید گرما جلوگیری کند.

ادامه ی درمان مسمومیت با آمفتامین ها

▶ در بیماری که به شدت بی قرار است، حتماً به فکر عوارض نادر مسمومیت با آمفتامین ها مانند ایسکمی و پارگی روده باشید و به طور متناوب، شکم را معاینه کنید و در موارد مورد لزوم abdominal CT و کانسالت جراحی را فراموش نکنید.

▶ اگر بیماری که شیشه مصرف می کند، با اوردوز شیشه یا اوردوز با سایر مواد آمفتامینی پرزنت کند و تکی کاردی وی، علی رغم هیدریشن و درمان با بنزودیازپین های IV (دiazepam یا midazolam)، باقی بماند، باید اکوکاردیوگرافی شود، شاید کاردیومیوپاتی و کاهش EF داشته باشد.

اوردوز سلژیلین (Selegiline)

- ▶ سلژیلین یک selective monoamine oxidase type B inhibitor (MAOI) است که از آن برای درمان بیماری پارکینسون استفاده می شود.
- ▶ امروزه، کمتر از آن به عنوان آنتی دپرست استفاده می شود.
- ▶ چون سلژیلین به آمفتامین و مت آمفتامین متابولیزه می شود، حتی در دوزهای درمانی، ممکن است باعث ایجاد هیپرتنشن و تکی کاردی شود.
- ▶ همچنین، هیپوگلیسمی (حتی تا یک هفته بعد از قطع سلژیلین) از عوارض جانبی آن است.

ادامه ی آوردوز سلژیلین (Selegiline)

- ▶ اگرچه آوردوز حاد MAOI ها باعث طیف وسیعی از تظاهرات بالینی می شوند اما تنها چند گزارش موردی از آوردوز سلژیلین در دست است که هالوسینیشن های بینایی و تشنج های مکرر تأخیری (حدود دو هفته) بعد از آوردوز آن را گزارش کرده اند.
- ▶ از آنجایی که تظاهرات بالینی در آوردوز حاد MAOI ها ممکن است با تأخیر شروع شود، لازم است که بیمار برای مدت حداقل ۲۴ ساعت بعد از آوردوز سلژیلین بستری شود.

ادامه ی آوردوز سلژیلین (Selegiline)

- ▶ **مقادیر توکسیک** سلژیلین نامعلوم است ولی منطقی به نظر می رسد که بیشتر از دوز درمانی روزانه ی آن را توکسیک در نظر بگیریم. دوز درمانی سلژیلین 5 mg BID است. در ایران به فرم قرص های 5 میلی گرمی موجود است.
- ▶ **تظاهرات بالینی** در آوردوز حاد MAOI ها در موارد خفیف شامل بی قراری، اضطراب، فلشینگ، تعریق، تکی کاردی و سردرد است. در موارد شدیدتر، هیپرترمی، هیپرتونی، تشنج و هیپرتنشن وجود دارد. سایر علائم ممکن است شامل تکی پنه، نیستاگموس، opsoclonus، میدریاز، هالوسینیشن، تریسموس و دلیریوم باشد. مسمومیت شدید در نهایت منجر به کولاپس کاردیو-وسکولار، دیس ریتمی، هیپرترمی شدید، کوما، DIC و نارسایی چند ارگانی می شود. **درمان** آوردوز حاد سلژیلین، سیمپتوماتیک است.

با تشکر از توجه شما همکاران عزیز