المؤشرات الدالة على المرض والوفاة فى المرضى المعرضين للتسمم الحاد بمضادات الأكتئاب ثلاثية الحلقات

رسالة

توطئة للحصول على درجة الدكتوراة

فى الطب الشرعى و السموم الإكلينيكية

مقدمة من

الطبيب/**عمرو عبد الغنى عبد الجيد صالح**

مدرس مساعد الطب الشرعى والسموم الإكلينيكية

كلية الطب - جامعة الفيوم

تحت إشراف

أ.د / مرفت حمدى عبد السلام

أستاذ الطب الشرعى والسموم الإكلينيكية

كلية الطب - جامعة القاهرة

أ.د / محي قدرى المصرى

أستاذ السموم الإكلينيكية

كلية الطب - جامعة عين شمس

أ.د.م / غادة مصطفى الجلاد

أستاذ مساعد الطب الشرعى والسموم الإكلينيكية

كلية الطب - جامعة الفيوم

كلية الطب

جامعة الفيوم

2012

الملخص العربى

يعتبر الاكتئاب من الأمراض المزمنة التي تؤثر على الملايين من المرضى لأسباب شتى. الاكتئاب هو مرض نفسي يؤثر على حوالي 16 ٪ من الناس في مرحلة ما من حياتهم والاضطراب الاكتئابي هو السبب الرئيسي للعجز في العالم.

ويوجد الكثير من الأدوية المستخدمة لعلاج الاكتئاب و التي تشمل العديد من المجموعات منها مثبطات مؤكسد أحادى الأمين و مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات و مضادات الاكتئاب رباعية الحلقات و مثبطات اعادة امتصاص السيروتونين الأنتقائية.

ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات تم اكتشافها لأول مرة في أوائل الخمسينات من القرن العشرين و قد سميت هذه المجموعة حسب التركيب الكيميائي لها و الذي يحتوي على ثلاثة حلقات كيميائية . ومن أهم أنواع مضات الأكتئاب ثلاثية الحلقات أميتربتيلين, دوثيبين و كلوميبرامين, وتستخدم فى مصر تحت مسميات, تربتيزول, بروثيادين وأنفرانيل على التوالى.

وبالاضافة لعلاج الاكتئاب تستخدم هذه المركبات أيضا في النشاط العصبي الزائد في الأطفال و كمسكن للآلام في بعض الحالات و في حالات التبول اللاارادى .

ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (**TCAS**)تعتبر من أهم أسباب الوفيات الناجمة من التسمم وقد يرجع ذلك إلي تأثيرها على القلب والأوعية الدموية والجهاز العصبى المركزى والجهاز العصبى الاارادى.

وتعمل هذه المركبات عن طريق وقف المستقبلات الكولينيرجية المركزية و الطرفية ، تثبيط قنوات الصوديوم في الجهاز التوصيلي للقلب و منع إعادة اخذ بعض النوافل الكيميائية كالسيروتونين و الأدرينالين مما يؤدي إلي زيادة مستواها.

الهدف من البحث:

يهدف البحث الى تقييم حالات التسمم الحاد بمضادات الأكتئاب ثلاثية الحلقات واستخراج عوامل التنبؤ بشدة المرض والوفاة وذلك من خلال الدراسة الإكلينيكية والمعملية للمرضى مع عمل تحليل لنسبة التروبونين **I** فى المصل وبيان ما اذا كان يمكن استخدامه مبكرا للتنبؤ بالاصابة السمية لعضلة القلب, كذلك استخدام عقار الانترالييد 20% لعلاج بعض المرضى ومقارنتهم بالمرضى الذين تم علاجهم عن طريق بيكربونات الصوديوم فقط.

المرضى والطرق المستخدمة فى البحث:-

قد أجريت هذه الدراسة على 100 مريضا في مركز علاج السموم (**PCC**) ، مستشفيات جامعة عين شمس خلال الفترة من أكتوبر 2009 الى مارس 2011. وتم اختيار المرضى من كلا الجنسين في مختلف الأعمار. وأعتمد تشخيص هذه الحالات على التاريخ الدقيق لأخذ هذه الادوية سواء من المرضى أو من ذويهم وكذلك على أعراض التسمم بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات. وشملت الدراسة المرضى الذين اخذوا أدوية أخرى بجانب مضادات الأكتئاب ثلاثية الحلقات, بينما استثنى المرضى الذين يعانون من أمراض القلب والكلى والجهاز التنفسى.

و تم تقسيم المرضى موضع الدراسة الى ثلاثة مجموعات:.

المجموعة الأولى: : أربعون مريضا يعانون من التسمم الحاد الخفيف بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات وكانوا يعانون من الغثيان والدوار ، والتقيؤ ، وتخطيط القلب العادي ، و الفحوص المعملية الطبيعية.

المجموعة الثانية : ثلاثون مريضا يعانون من التسمم الحاد متوسط الخطورة بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات وكانوا يعانون من خفقان القلب ، وغيبوبة من الدرجة الاولى مع تسارع فى معدل دقات القلب على رسام القلب الكهربائى(**ECG**).

المجموعة الثالثة : ثلاثون مريضا يعانون من التسمم الحاد الشديد بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات وكانوا يعانون من غيبوبة من الدرجة الثانية أو أكثر، عدم استقرار فى العلامات الحيوية وعدم انتظام ضربات القلب أو هبوط فى الجهاز التنفسى. وتنقسم هذه المجموعة الى مجموعتين فرعيتين:

مجموعة **IIIA** وتشمل عشرون مريضا تلقوا العلاج وفقا لبروتوكولات العلاج بمركز علاج السموم مستشفيات جامعة عين شمس .

مجموعة IIIB: وتشمل عشرة مرضى تلقوا عقار انترالييد 20% بجانب بروتوكول العلاج بمركز علاج السموم، وتم عمل مقارنة بين المجموعتين.

و قد شملت هذه الدراسة:

1. البيانات الديمغرافية الاجتماعية : وتشمل البيانات المتعلقة بالعمر والجنس ومحل السكن.
2. البيانات الطبية: طريقة التسمم ، وتسجيل الفاصل الزمني بين التعرض للعقار والوصول الى مركز علاج التسمم، نوع المركب، الجرعة المستخدمة، تناول أدوية أخرى، عدد محاولات الانتحار السابقة.
3. الفحص السريرى: نتائج الفحص العام والفحص التفصيلى الذى تضمن الجهاز التنفسي، الجهاز القلبي الوعائي، الجهاز العصبي و الجهاز المعدي المعوي.
4. الفحوص المعملية: قياس غازات الدم الشرياني ونسبة السكر العشوائى في الدم وقياس الصوديوم والبوتاسيوم فى المصل وكذلك عمل تحليل لمستوى التروبونين **I** فى المصل (فى المجموعة الثالثة فقط) بالإضافة الى عمل رسم قلب كهربائى.

تم تدوين البيانات الشخصية والطبية و كذلك نتائج الفحوص المعملية والعلاج. وتم عمل تحليل إحصائي للمعطيات.

وشمل تحليل البيانات دراسة العلاقة بين عوامل الخطر في المرضى الذين يعانون من التسمم الحاد بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (العمر، الجنس، نوع المركب، الجرعة المستخدمة إذا كانت متاحة ، تناول أدوية أخرى والوقت اللازم للوصول الى مركز علاج التسمم) مع ثلاثة مخرجات وهى معدل ريد للغيبوبة، النتائج غيرالطبيعية لرسم القلب الكهربائى ومدة الاستشفاء في مركز علاج السموم .

<u>النتائج:</u>

تراوحت أعمار المرضى ما بين 2-73 سنة ، وكان غالبية المرضى (49 ٪) في الفئة العمرية من **20**-40 سنة. وكان متوسط العمر **23.78** ± **13،789** سنة في المجموعة الاولى، **25.57** ± **10،919** سنة فى المجموعة الثانية، و**34.03** ± **15،016** سنة في المجموعة الثالثة. كانت هناك علاقة ذات دلالة احصائية بين المجموعات الثلاث من حيث السن بينما لم توجد من حيث الجنس.

أظهرت النتائج أن أغلب حالات التسمم الحاد بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ناتجة من محاولات انتحار و كانت نسبة الذكور إلى الإناث**1** : **2.7**.

أظهرت النتائج أن هناك اختلاف كبير بين المرضى فى نوع المركب المستخدم ،حيث تم استخدام أميتريبتيلين فى **56** مريضا ، بينما كلوميبرامين / النورتريبتيلين هو المستخدم فى **26** مريضا ، وكان دوثيبين هو المستخدم فى **18** مريضا اكثرهم فى المجموعة الثالثة ذات التسمم الشديد.

أظهرت النتائج أن هناك علاقة ذات دلالة احصائية بين المجموعات الثلاث من حيث نوع المركب المستخدم والجرعة وطريقة التسمم، حيث تبين ان دوثيبين هو الاعلى استخداما فى المجموعة الثالثة ذات التسمم الشديد وان هذه المجموعة تسممت بالجرعة الاعلى من مضات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (**592.39** ± **199.635** ملغ) مقارنة بباقى المجموعات، وكل المرضي تسمموا عن طريق الانتحار.

أظهرت النتائج أنه لم يكن هناك علاقة ذات دلالة احصائية بين المجموعات الثلاث من حيث الجنس، والفترة الزمنية بين التعرض للسم والوصول الى مركزعلاج السموم، وكذلك تعاطى أدوية مصاحبة لمضات الاكتئاب ثلاثية الحلقات.

وكشفت هذه الدراسة ان النتائج السريرية الأكثر شيوعا كان تسرع فى ضربات القلب (**49** ٪) ، تليها النعاس (**41** ٪) والهياج (**34** ٪).كما كانت الاسباب الاكثر شيوعاً للعلاج بالرعاية المركزة هى المضاعفات المتصلة بالجهاز الدورى خاصة الهبوط الشديد بضغط الدم، الارتجافات القلبية و حصر التوصيل العصبى بالقلب.

أظهرت النتائج أن الحماض الأيضي هوالأكثر شيوعا بين اضطرابات غازات الدم، وكانت هناك علاقة ذات دلالة احصائية مع معدل ريد للغيبوبة، والنتائج غيرالطبيعية برسام القلب الكهربائى.

عند دراسة العلاقة بين عوامل الخطر في المرضى الذين يعانون من التسمم الحاد بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات و معدل ريد للغيبوبة، أظهرت النتائج أنه لم يكن هناك علاقة ذات دلالة احصائية بينهما من حيث العمر، الجنس، والفترة الزمنية بين التعرض للعقار والوصول الى مركزعلاج السموم، وطريقة التسمم، وكذلك تعاطى أدوية مصاحبة لمضات الاكتئاب ثلاثية الحلقات.

بينما أظهرت النتائج أن هناك علاقة ذات دلالة احصائية بين معدل ريد للغيبوبة و نوع المركب المستخدم وكذلك الجرعة المستخدمة، حيث وجد أن**72.3**% من المرضى الذين يعانون من درجات عميقة من الغيبوبة **(Coma grade II,III,IV)** قد تسمموا بالدوثيبين، يليه الأميتريبتيلين **19.6**% ، فى حين **19.2**% تسمموا بكلوميبرامين / النورتريبتيلين. كذلك وجد أن هناك علاقة طردية بين درجة الغيبوبة **(Coma grade II,III,IV)** وبين الجرعة لمضات الاكتئاب ثلاثية الحلقات(**609.78** ± **177.856** ملغ) مقارنة بالمرضى الذين يعانون من درجات أخف من الغيبوبة (**Coma grade 0, I**) (**172.56** ± **174.661** ملغ).

عند دراسة العلاقة بين عوامل الخطر لدى المرضى الذين يعانون من التسمم الحاد بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات والنتائج غيرالطبيعية برسام القلب الكهربائى ، أظهرت النتائج أنه لم يكن هناك علاقة ذات دلالة احصائية بينهما من حيث الجنس، والفترة الزمنية بين التعرض للعقار والوصول الى مركز السموم، وطريقة التسمم، وكذلك تعاطى أدوية مصاحبة لمضات الاكتئاب ثلاثية الحلقات.

بينما أظهرت النتائج أن هناك علاقة ذات دلالة احصائية بين النتائج غيرالطبيعية برسام القلب الكهربائى والعمر، وطريقة التسمم، والجرعة المستخدمة، حيث وجد أن المرضى الذين يعانون من النتائج غيرالطبيعية برسام القلب الكهربائى قد تسمموا عن طريق الانتحار(**96.1**%) وكان متوسط أعمارهم أكبر مقارنة بالمرضى أصحاب النتائج الطبيعية برسام القلب الكهربائى. كذلك أظهرت النتائج أن هناك علاقة ذات دلالة احصائية بين النتائج غيرالطبيعية برسام القلب الكهربائى والجرعة

المستخدمة، حيث أخذ هؤلاء المرضى جرعات أعلى(**538.97** ± **188.815** ملغ) مقارنة بالمرضى أصحاب النتائج الطبيعية برسام القلب الكهربائى(**101.91** ± **126.017** ملغ).

أظهرت النتائج أن نسبة المرضى الذين احتاجوا تركيب أنبوبة حنجرية هو **8**% مع وجود علاقة ذات دلالة احصائية بين هؤلاء المرضى و معدل ريد للغيبوبة، و نتائج رسام القلب الكهربائى، وأن هؤلاء المرضى يعانون من درجات عميقة من الغيبوبة**(Coma grade II,III,IV)**، و يعانون من النتائج غيرالطبيعية برسام القلب الكهربائى. وتبين أيضا وجود علاقة ذات دلالة احصائية بين هؤلاء المرضى والعمر، حيث كان متوسط العمر أكبر (**38.50** ± **11.439**سنة) مقارنة بالمرضى الذين لم يحتاجوا تركيب أنبوبة حنجرية (**26.42** ± **13.815** سنة).

أظهرت النتائج عدم وجود علاقة ذات دلالة احصائية بين مدة الاستشفاء في مركز علاج السموم وكلا من العمر والجنس، بينما كان هناك علاقة ذات دلالة احصائية بينها وبين معدل ريد للغيبوبة. حيث تبين أن المرضى الذين يعانون من درجة أعمق من الغيبوبة **(Coma grade II,III,IV)** قد مكثوا مدة أطول تتراوح بين **24** ساعة إلى **120** ساعة مقارنة بالمرضى الذين يعانون من درجة أقل من الغيبوبة **(Coma grade 0, I)** من **6** ساعات إلى **24** ساعة.

عند دراسة المقارنة بين المرضى فى **مجموعة IIIA** (الذين تلقوا العلاج وفقا لبروتوكول العلاج بمركز علاج السموم) والمرضى فى **مجموعة IIIB** (الذين تلقوا عقار انتراليبيد **20**% بجانب بروتوكول العلاج بمركز علاج السموم) ، أظهرت النتائج أن هناك اختلاف ذو دلالة احصائية بين المجموعتين من حيث المدة الازمة لاستعادة الوعى، حيث كانت هذه المدة أقصر (12.10 ± 6.674 ساعة) في المجموعة IIIB عنها(21.42 ± 12.163 ساعة) في المجموعة IIIA.

أظهرت نتائج الدراسة عدم وجود أى حالة وفاة بين المرضى فى أي من المجموعات الثلاثة وبين مختلف الاعمار.

<u>وفى ضوء النتائج السابقة توصى الدراسة بما يلى:</u>

1. يجب أن يتم صرف مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات من الصيدليات بناء على وصفة طبية من الأطباء المتخصصين و لا يتم صرفه بناء على طلب المريض نفسه.
2. يجب توعية أطباء السموم بأهمية معدل ريد للغيبوبة وكيف يمكن استخدامه فى التنبؤ بشدة سمية مضادات الأكتئاب ثلاثية الحلقات.
3. يجب أن يكون وصف عقارات مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات خاصة الامتربتلين و الدوثاييبن بحذر شديد وذلك لان بعض مرضى الاكتئاب معرضين لمحاولة الانتحار.
4. يجب على الأطباء المتخصصين الذين يصفون مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ان يكونوا على علم باحدث المستجدات فيما يخص التسمم بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات. على ضوء هذه المعرفة يمكن للطبيب أن يصف الدواء الأكثر أمانا.
5. يجب استخدام وسائل الإعلام لتوعية العامة بخطورة التسمم بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات و يجب أيضا توعية القائمين على رعاية مرضى الاكتئاب بإعطاء الأدوية يوميًا حسب الجرعة الدوائية.

6. التعاون المثمر بين مركز السموم والمستشفيات غير المتخصصة لتوعيتهم بطرق علاج مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات والوقت المناسب لتحويل هذه الحالات للمركز.
7. أدراك أهمية العلاج بالأنتراليبيد فى التسمم بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات وباقى الادوية التى تذوب فى الدهون.
8. أدراج الأنتراليبيد ضمن بروتوكول العلاج الخاص بالتسمم بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات بمركز علاج التسمم.
9. يجب أن يكون هناك دورات منتظمة للتعليم الطبي المستمر من خلال مراكز السموم يتم فيها توعية أطباء السموم بأحدث طرق تشخيص وعلاج المواد السامة المختلفة مما يمكنهم من اتخاد الاجراء الأمثل لانقاذ حياة المرضى.
10. يمكن لوزارة الصحة تقديم ورش عمل منتظمة بالتنسيق مع مركز علاج التسمم لتعليم أطباء الطوارئ في المستشفيات العامة التابعة لوزارة الصحة حول كيفية التعامل مع المريض المسمم، حتى يتمكنوا من تقديم المساعدات وعلاج الحالات الممكنة و يكون من شأنه خفض عدد المرضى المحولين إلى مركز علاج التسمم.