

استفاده از دیالیز و هموپرفیوژن در درمان مسمومیت

دکتر سمیرا طبیبان^۱

دیالیز صفاقی، همودیالیز و هموپرفیوژن و بویژه دو شیوه آخر در درمان افزایش مصرف و مسمومیت‌های دارویی مفید هستند. به هر حال، این شیوه‌های درمانی باید بطور انتخابی و بعنوان جزئی از خط مشی درمان مقایسه‌ای که شامل حمایت قلبی تنفسی، لاواژ اولیه معده (زمانی که لازم و بی خطر است) و تجویز شارکول فعال یا آنتی دوت‌های اختصاصی می‌باشد، بکار گرفته شوند. همچنین در بیماران با عملکرد قابل قبول کلیه، ایجاد دیورز به همراه قلیایی با اسیدی کردن ادرار می‌تواند برداشت تعدادی از داروها را از بدن افزایش دهد. در سال ۱۹۹۸، بیشتر از ۲ میلیون مورد مسمومیت توسط مرکز کنترل مسمومیت آمریکا گزارش شده که حدود ۹۵٪ این موارد در ایالات متحده بوده است.

اگر چه عمده این موارد در خانه تحت درمان قرار گرفته‌اند، ۴۸۰۴۶۷ مورد نیاز به بستری در بیمارستان پیدا کرده و ۷۷۵ بیمار نیز فوت کرده‌اند. در طی سال ۱۹۹۸، ۶۶۸۰ بیمار با قلیایی کردن، ۹۷۸ بیمار با همودیالیز و ۴۸ بیمار با هموپرفیوژن درمان شده‌اند. مشخص شده است استفاده از دوزهای متعدد شارکول یا Multiple - dose activated charcoal (MDAC) در افزایش کلیرانس داروهای زیادی موثر است. MDAC حتی در صورت بکار گیری دیالیز یا هموپرفیوژن هم باید ادامه یابد.

I. دیالیز و هموپرفیوژن

A موارد مصرف : زمانی که شرایط مندرج در جدول ۱-۱ وجود داشته باشند، تکنیک‌های خارج بدنی (Extracorporeal) مورد توجه قرار می‌گیرند. در صورتیکه سطح

۱- فوق تخصص نفرولوژی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

خونی داروها یا مواد سمی به مقادیر بالا در حد آسیب شدید نسجی یا خطر مرگ برسد، بکارگیری زود هنگام این شیوه‌های درمانی باید مد نظر قرار گیرد. غلظت‌های سرمی بحرانی در مورد داروهای مختلف در جدول ۱-۲ ارائه شده است. اطلاعات ارائه شده در جداول ۱-۱ و ۱-۲ فقط بعنوان راهنما مطرح شده اند و تصمیم انجام دیالیز یا هموفریوژن بر اساس شرایط هر بیمار بطور انفرادی گرفته می‌شود. علاوه بر درمان مسمومیت سیستمیک، هموفریوژن خون یک اندام یا یک عضو در مطالعات بالینی بکار گرفته شده است که موجب افزایش برداشت منطقه‌ای (Regional) داروهای ضد سرطانی مانند آدریامایسین و محدود ساختن تماس این داروها با سایر قسمت‌های بدن می‌شود.

B. انتخاب درمان: دیالیز صفاقی، همودیالیز و هموفریوژن در درمان مسمومیت استفاده می‌شوند

۱. دیالیز صفاقی در برداشت داروها از خون خیلی موثر نمی باشد ۱/۸ تا ۱/۴ کارآیی همودیالیز را دارد. با این وجود، زمانی که انجام سریع همودیالیز مشکل باشد، مانند دیالیز در کودکان کوچک، یک جلسه طولانی مدت دیالیز صفاقی می‌تواند یک درمان ارزشمند الحاقی (adjunctive) در مسمومیت باشد.

جدول ۱-۱ معیارهای توجه به دیالیز یا هموفریوژن در مسمومیت

۱. بدتر شدن پیشرونده علیرغم درمان حمایتی شدید
۲. مسمومیت شدید با کاهش عملکرد مغز میانی که سبب هیپوونتیلیاسیون، هیپوترمی و کاهش فشار خون می‌شود.
۳. پیشرفت عوارض کوما، نظیر پنومونی یا سپتی سمی و شرایط زمینه‌ای مستعد کننده به چنین عوارضی (نظیر بیماری انسدادی راه هوایی)
۴. اختلال عملکرد نرمال دفع ادرار در حضور نارسایی کبدی، قلبی یا کلیوی
۵. مسمومیت با عوامل با اثرات متابولیک / یا اثرات تاخیری مثل متانول، اتیلن گلیکول و پاراکوات
۶. مسمومیت با دارو یا سم قابل استخراج که می‌تواند در سرعتی فراتر از حذف داخلی توسط کبد یا کلیه پاک شود

۲. همودیالیز. همودیالیز بهترین درمان داروهای محلول در آب، خصوصاً داروهای با وزن مولکولی که قابلیت توزیع سریع از غشاء صافی را دارند، میباشد. چند نمونه از این

گروه سالیسیلات‌ها، اتانول، متانول و لیتیوم می‌باشند. داروهای محلول در آب که وزن مولکولی بالایی دارند مانند آمفوتریسین B (وزن مولکولی ۹۲۴) و وانکومایسین (وزن مولکولی ۱۴۸۶)، توزیع از غشاء صافی در اینها بسیار آهسته صورت می‌گیرد اما این داروها نیز با غشاهای با جریان بالا (High - flux) قابل برداشت می‌باشند. همودیالیز در برداشت داروهای محلول در چربی با حجم توزیع زیاد (Volume of distribution) (مانند گلویتاماید) یا داروهایی که شدیداً به پروتئین متصل می‌شوند، خیلی مفید نیست.

۳. هموپرفیوژن: در هموپرفیوژن خون از یک کارتریج محتوی شارکول یا زغال فعال عبور می‌کند. هموپرفیوژن در مقایسه با همودیالیز در پاکسازی خون از اکثر داروهای متصل به پروتئین موثرتر است زیرا که شارکول موجود در کارتریج با پروتئین‌های پلاسما برای اتصال به دارو رقابت کرده، دارو را جذب می‌کند و آنرا از گردش خون برداشت می‌کند. بطور یکسان، هموپرفیوژن اکثر داروهای محلول در چربی را از خون برداشت می‌کند که اینکار توسط هموپرفیوژن با اثر بخشی بیشتری در مقایسه با همودیالیز صورت می‌گیرد

اگر یک دارو از خون با هموپرفیوژن و همودیالیز به میزان یکسان برداشت شود، همودیالیز ترجیح داده می‌شود زیرا مشکلات مربوط به اشباع کارتریج برطرف شده و هر گونه اختلال اسید و باز همراه بطور همزمان قابل درمان است.

۴. همودیافیلتراسیون و هموپرفیوژن پیوسته. این روشها در بیمارانی که از نظر همودینامیک ناپایدار بوده و قادر به تحمل درمان‌های مرسوم، میزان برداشت دارو کمتر است، بنابراین، سطوح پلاسمایی به آهستگی پایین آمده و نیاز به درمان طولانی مدت دار وجود دارد.

درمان پیوسته طولانی مدت بطور بالقوه در داروهایی با حجم توزیع متوسط و با زمان کوتاه انتقال بین کمپارتمان (Intercompartmental transfer time) برای پیشگیری از ریباند پس از درمان مفید است. مزایای شفاف درمان پیوسته در مقایسه با درمان‌های مرسوم تکرار شونده در زمینه ریباند دارو قابل بررسی بیشتر است. هموپرفیوژن پیوسته بطور موفق در درمان مسمومیت با مپروبامات، تئوفیلین و فنوباریتال استفاده شده است. همودیافیلتراسیون پیوسته در مسمومیت با اتیلن گلیکول و لیتیوم با موفقیت استفاده شده است و این شیوه در درمان مسمومیت با پاراکوات موفقیت آمیز نبوده است.

جدول ۱-۲ غلظت‌های سرمی سموم شایع که در این میزان همودیالیز یا هموپیروژن باید مورد توجه قرار گیرد.

Drug	Serum Concentration ^a		Method of Choice
	(mg/L)	(mmol/L)	
Phenobarbital	100	430	HP, HD
Glutethimide	40	180	HP
Methaqualone	40	160	HP
Salicylates	800	4.4 mmol/L	HD
Theophylline	40	220	HP, HD
Paraquat	0.1	0.4	HP > HD
Methanol	500	16 mmol/L	HD
Meprobamate	100	460	HP

^aSuggested concentrations only: Clinical condition may warrant intervention at lower concentrations (e.g., in mixed intoxications).

C. اهمیت حجم توزیع. حجم توزیع، حجم تئوریک است که دارو در آن پخش می‌شود. بطور مثال، هپارین که محدود به کمپارتمان خونی است، حجم توزیع حدود ۰.۶٪ لیتر در کیلوگرم دارد. داروها بطور اولیه در آب خارج سلولی توزیع می‌شوند (مانند سفالوتین) که حجم توزیع حدود ۰.۲٪ لیتر در کیلوگرم خواهد داشت. بعضی داروها، حجم

توزیع بیشتر از حجم آب کلی بدن خواهند داشت (۶٪ لیتر در کیلوگرم) زیرا شدیداً متصل شده یا در بافت‌ها ذخیره می‌شوند.

در داروهایی با حجم توزیع بالا (مانند دیگوکسین، گلویتاماید، سه حلقه‌ایها)، مقدار دارو موجود در خون، تنها نشانگر درصد کمی از مقدار کلی داروی موجود در بدن می‌باشند. بنابراین، حتی اگر درمان همودیالیز یا هموپرفیوژن اکثر داروهای موجود در خون از مسیر گردش خارج بدنی را هم خارج نمایند، مقدار داروی برداشت شده در طی یک جلسه درمان نمایانگر درصد کمی از کل دارو در بدن می‌باشد. همچنین، داروهای اضافی می‌تواند از ذخائر بافتی وارد خون شود که موجب عود تظاهرات سمی گردد. از طرف دیگر، حتی کاهش موقت غلظت پلاسما می‌تواند اثرات سمی مهم این داروها جلوگیری کند. بنابراین، همودیالیز یا هموپرفیوژن گاهی اوقات می‌توانند به نحو موثر مسمومیت دارویی حتی با حجم توزیع بالا را کم کنند.

D. نکات تکنیکی

۱- **دسترسی عروقی برای همودیالیز یا هموپرفیوژن در درمان مسمومیت.** در بیمارانی که دسترسی عروقی دائمی ندارند، کاتولایسیون جلدی وریدهای بزرگ مرکزی با کاتترهای دیالیز مورد نیاز است.

۲- **انتخاب صافی.** صافی با کارایی و کلیرانس اوره بالا استفاده می‌شود. غشاهای سازگار زیستی در مقام تئوری آزمایشی در بیماران ناپایدار برخوردار می‌باشند. زمانی که لازمست ماده‌ای با وزن مولکولی بیشتر از چند صد دالتون برداشت شود صافی با جریان بالا (High flux) باید مورد استفاده قرار گیرد.

۳- **انتخاب کارتریج هموپرفیوژن.** بعضی از انواع کارتریج‌ها در جدول ۳-۱ معرفی شده اند. جذب کننده‌های معمول کربن فعال (شارکول)، رزین‌های تبادل کننده یون یا رزین‌های تبادل کننده غیر یونی با منافذ بزرگ (Macroporous) هستند. برای ایجاد سازگاری نسبی، اجزاء (Particles) جذب کننده در سطح با یک غشاء پلیمر پوشانده می‌شوند. کارتریج‌ها مقادیر متفاوتی مواد جذب کننده دارند که انواع کوچکتر برای استفاده کودکان طراحی شده است تا کنون هیچ ارزیابی مقایسه‌ای کنترل شده در ارتباط با عملکرد *in vivo* انواع مختلف کارتریج‌ها انتشار نیافته است.

۴- مسیر گردش هموپرفیوژن. مسیر گردش هموپرفیوژن شبیه مسیر گردش طرف خونی در همودیالیز و شامل نشانگر هوا و Venous air trap است. اغلب از پمپ‌های خون و ماشین‌های استاندارد همودیالیز (بدون استفاده از محلول دیالیز) برای راندن خون از لوله‌ها و کارتریج استفاده می‌شود.

۵- آماده سازی مسیر هموپرفیوژن. بر اساس نوع کارتریج که استفاده می‌شود، تنظیم و آماده سازی تغییر می‌کند. در تمام موارد اطلاعات تولید کننده کارتریج هم باید مورد توجه قرار گیرد. کارتریج هموپرفیوژن باید در وضعیت عمودی با قرار گرفتن سمت شریانی رو به پائین آماده (Prime) شود. یکی از تولید کنندگان (Gambro) توصیه می‌کند که کارتریج‌های تولیدی این شرکت در درجه اول با ۵۰۰ میلی لیتر محلول دکستروز ۵٪ در آب برای پر شدن شارکول با گلوکز شسته شود. این مانور باعث می‌شود تا کاهش کمتری در میزان گلوکز سرم در طی هموپرفیوژن ایجاد شود. سایر تولید کنندگان شستشو با گلوکز را توصیه نمی‌کنند.

پس از شستن با گلوکز (اگر انجام شود)، کارتریج با ۲ لیتر محلول کلرید سدیم ۰.۹٪ /هپارینه (۲۵۰۰ واحد در لیتر) با جریان ۵۰-۱۵۰ میلی لیتر در دقیقه شسته می‌شود. در شستشوی کارتریج‌های Clark، تولید کننده آن توصیه می‌کند که آخرین لیتر مایع شستشو با سرعتی نسبتاً زیاد تزریق گردد (حدود ۱۵۰٪ از میزان جریان خون قابل انتظار از طریق دستگاه، یعنی ۳۰۰ میلی لیتر در دقیقه اگر جریان خون ۲۰۰ میلی لیتر در دقیقه باشد).

هپارینه کردن در طی هموپرفیوژن. زمانی که کارتریج آماده شد، یک دوز بولوس هپارین (معمولاً ۲۰۰۰ تا ۳۰۰۰ واحد) در راه شریانی تزریق می‌شود، ورودی (inlet) کارتریج به طرف پائین نگه داشته می‌شود و جریان خون از کارتریج آغاز می‌گردد. بعنوان یک قانون، به خاطر جذب هپارین روی جذب کننده، برای درمان هموپرفیوژن مقدار بیشتری از هپارین در مقایسه با همودیالیز مورد نیاز است (بطور مثال حدود ۶۰۰۰ واحد در هر جلسه برای کارتریج شارکول یا ۱۰/۰۰۰ واحد به ازاء هر جلسه برای کارتریج رزین). هپارین باید در مقادیر کافی برای حفظ زمان انعقاد white-Lee بیمار حدود ۳۰ دقیقه یا زمان انعقاد فعال یا PTT خون کامل در ۲ برابر مقدار طبیعی تجویز گردد.

جدول ۳-۱ تعدادی از وسایل هموفیوژن در دسترس

Manufacturer	Device	Sorbent Type	Amount of Sorbent	Polymer Coating
Asahi	Hemosorba	Bead charcoal	170 g	Poly-HEMA
Clark	Biocompatible system	Charcoal	50, 100, 250 mL	Heparinized polymer
Gambro	Adsorba	Norit	100 or 300 g	Cellulose acetate
Organon-Teknika	Hemopur 260	Norit extruded charcoal	260 g	Cellulose acetate
Smith and Nephew	Hemocol or Haemocol	Sucliffe Speakman charcoal	100 or 300 g	Acrylic hydrogel
Braun	Haemoresin	XAD-4	350 g	None

طول مدت هموفیوژن. به هموفیوژن طولانی (بیشتر از ۳ ساعت) نیاز نیست. یک درمان ۳ ساعته سطح خونی اکثر سمومی را که هموفیوژن در برداشت آنها موثر است به نحو بارزی می‌کاهد. استفاده طولانی تر از کارتریج هموفیوژن بی اثر است زیرا شارکول اشباع شده است (بخصوص زمانی که کارتریج با کمتر از ۱۵۰ گرم شارکول استفاده شده است) معمولا نیازی به جایگزینی وسایل اشباع شده با قطعات جدید نیست و هر ریباند در غلظت پلاسمایی دارو بدنال آزاد شدن از نسوج را می‌توان با جلسه دوم درمان اصلاح کرد. از طرف دیگر، درمان‌های پیوسته می‌تواند برای چندین روز ادامه یابد تا اینکه بهبود بالینی یا سطح پلاسمایی غیر سمی بدست آید. در طی درمان پیوسته، ممکن است وسایل هموفیوژن هر ۴ ساعت نیاز به تعویض داشته باشند.

E. عوارض**۱- همودیالیز**

a. هایپوفسفاتی. برعکس بیماران اورمیک، بیمارانی که بدلیل مسمومیت دیالیز می‌شوند، معمولاً فسفات سرم بالایی ندارند. چون فسفات در محلول‌های استاندارد دیالیز وجود ندارد، دیالیز شدید می‌تواند سطح فسفات سرم را شدیداً کاهش دهد و موجب نارسایی تنفسی و سایر عوارض گردد. بروز هایپوفسفاتی در طی دیالیز را می‌توان با غنی ساختن محلول دیالیز با فسفات پیشگیری کرد.

b. آکالمی. محلول‌های استاندارد همودیالیز دارای غلظت‌های غیر فیزیولوژیک بالای بیکربنات و یا بازهای تولید کننده بیکربنات هستند و برای اصلاح اسیدوز متابولیک طراحی شده اند. لذا استفاده از محلول استاندارد همودیالیز در انجام دیالیز برای درمان مسمومیت در بیماران با آکالوز متابولیک یا تنفسی می‌تواند آکالمی را تشدید نماید، مگر آنکه از محلول دیالیز با مقادیر کم بیکربنات استفاده شود.

C. سندرم عدم تعادل در بیماران اورمیک حاد. در بیماران با اورمی حاد و مسمومیت، انجام یک جلسه دیالیز طولانی مدت با کارآیی بالا در جلسه اول خطرناک است

۲- هموپرفیوژن. ترومبوسیتوپنی و لکوپنی خفیف و گذرا ممکن است اتفاق افتد، اما مقادیر پس از ۲۴ تا ۴۸ ساعت بدنال یک جلسه درمان هموپرفیوژن به حد طبیعی خود بر می‌گردند. جذب با فعال شدن فاکتورهای انعقادی بندرت مشاهده شده اند و این حالات در بیماران با نارسایی کبد می‌توانند از نظر بالینی مهم باشند.

۳- درمان پیوسته. عدم تعادل مایع و الکترولیت می‌تواند از مشکلات بالقوه بوده و نیاز به بررسی مکرر دارد. استفاده طولانی مدت از داروهای ضد انعقادی می‌تواند زمینه ساز خونریزی باشد

II. درمان مسمومیت با عوامل اختصاصی

A. استامینوفن. باید به بیمارانی که در عرض ۴ ساعت بعد از خوردن سم مراجعه می‌کنند، شارکول فعال شده تجویز گردد. سطح سرمی باید اندازه گیری و در نوموگرام (Rumack - Matthew) ثبت شوند تا خطر هپاتوتوکسیسیتی و نیاز به درمان N استیل

سیستئین (NAC) مشخص شود. زمانی که مصرف استامینوفن همراه سوء مصرف اتانول باشد، حتی در سطوح کم استامینوفن خطر نکرروز کبدی بسیار بالا است. اگر سطوح سرمی استامینوفن بالاتر از ۱۵۰ میکروگرم در میلی لیتر در عرض ۴ ساعت باشد، احتمال مسمومیت بالاست و باید NAC (خوراکی یا وریدی) تجویز شود. NAC از تجمع محصولات سمی از افزایش ذخائر کاهش یافته گلوکوتایون جلوگیری می‌کند. کارایی NAC در پیشگیری از نارسای کبد در صورتیکه پس از ۱۰ ساعت از خوردن استامینوفن تجویز شود، کاهش می‌یابد. اگرچه ممکن است حتی پس از ۲۴ ساعت هم تجویز آن ارزشمند باشد. علیرغم این واقعیت که استامینوفن بطور متوسط محلول در آب است، بمیزان کم به پروتئین متصل می‌شود و بنابراین با دیالیز یا هموپرفیوژن قابل برداشت است. NAC درمان انتخابی است.

B. آسپیرین. در بزرگسالان، مسمومیت شدید با آسپیرین همراه اسیدوز متابولیک با آلکالوز تنفسی است، چنانچه در کودکان اسیدوز متابولیک دیده می‌شود. ظهور نشانه‌های CNS علامت مسمومیت شدید است. نوموگرام Done که بیانگر ارتباط سطوح سرمی در زمان مصرف و نتیجه مسمومیت می‌باشد، ایده‌هایی در ارتباط با وخامت مسمومیت با سالیسیلات در هر بیمار ارائه می‌کند. در صورتی که برون ده اداری کافی باشد، تجویز MDAC و دیورز قلیایی باید انجام گیرد، بویژه زمانی که نشانه‌ها ظهور کرده و سطح سالیسیلات سرم بیشتر از ۵۰ میلیگرم در دسی لیتر باشد. آسپیرین حجم توزیع ۱۵٪ لیتر در کیلوگرم دارد. علیرغم این واقعیت که دارو حدود ۵۰٪ به پروتئین متصل می‌شود با همودیالیز بخوبی برداشت می‌شود. در صورتیکه سطح سرمی آسپیرین بیشتر از ۸۰ میلیگرم در دسی لیتر بوده یا شرایط طبی گویای نیاز بیمار به درمان‌های تهاجمی باشد، باید همودیالیز مورد توجه قرار گیرد.

C. باربیتورات‌ها. سطح سرمی سمی فنوباربیتال بیشتر از ۳ میلیگرم در دسی لیتر است و اغما در سطح ۶ میلیگرم در دسی لیتر بوجود می‌آید. بعنوان اولین درمان باید MDAC تجویز شود و در صورت مسمومیت با باربیتورات‌های طولانی اثر، قلیایی کردن ادرار سودمند است. فنوباربیتال ۵۰٪ اتصال به پروتئین داشته اما حجم توزیع آن فقط ۵٪ لیتر در کیلوگرم است و فنوباربیتال با همودیالیز یا هموپرفیوژن بخوبی برداشت می‌شود. همودیالیز زمانی که اغما طولانی شد و بویژه اگر عوارض اغما نظیر پنومونی رو به پیشرفت

باشد، باید به کار گرفته شود. به هر حال، مدرکی دال بر اینکه همودیالیز بقای کلی را بهبود بخشد، وجود ندارد.

D. دیگوکسین. احتمال آریتمی وابسته به دیگوکسین در سطوح سرمی $2/5$ و $3/5$ نانوگرم در میلی لیتر به ترتیب 50% و 90% می باشد. درمان شامل اصلاح هایپوکالمی، هایپومنیزیمی و آلكالوز و تجویز شارکول فعال خوراکی است. حجم توزیع دیگوکسین بالاست (۸ لیتر در کیلوگرم در بیماران سالم و $4/2$ لیتر در کیلوگرم در بیماران دیالیزی) و این دارو 25% اتصال به پروتئین دارد. به این دلایل فقط 5% کل دارو در بدن با همودیالیز ۴ ساعته برداشت می شود. اگر چه هموپرفیوژن بسیار موثر است و مشخص شده است که نشانه‌ها را بهبود می بخشد، بطور معمول در درمان مسمومیت با دیگوکسین توصیه نمی شود، چون حجم توزیع دارو بسیار بالا بوده و کلیرانس کل بدن محدود است. آنتی بادی اختصاصی دیگوکسین (Fab fragment) در مسمومیت‌های شدید، مصرف بسیار زیاد دارو یا هیپرکالمی در حضور آریتمی‌های تهدید کننده حیات لزوم مصرف دارد. اگر چه آنتی بادی‌های اختصاصی دیگوکسین در بیماران مسموم با نارسایی کلیه همراه با موفقیت استفاده شده است، دیگوکسین می تواند از ترکیب دیگوکسین - Fab آزاد شده و موجب مسمومیت مجدد (rebound) شود. پلاسما فرزیس که با فاصله کم پس از تجویز آنتی بادی اختصاصی دیگوکسین انجام گیرد، برداشت ترکیبات دیگوکسین - Fab را تحریک و تسریع می کند. در بیماران دیالیزی، قضاوت در خصوص بکار گیری هموپرفیوژن (که با وجود دسترسی عروقی شریانی وریدی آسان می شود) یا آنتی بادی اختصاصی دیگوکسین، ضرورت دارد.

E. الکل‌های سمی. در بیماران با اسیدوز متابولیک بدون علت شناخته شده به همراه افزایش آنیون گپ اسمولال گپ باید مسمومیت با الکل‌های در ذهن متبادر گردد. به هر حال، گپ اسمولال طبیعی اختلال مصرف الکل‌های سمی را رد نمی کند. متانول و اتیلن گلیکول با الکل دهیدروژناز متابولیزه می شوند و متابولیت‌های سمی تولید می کنند (به ترتیب اسید فرمیک و اسید گلیکولیک). اتانول و Fomepizole (۴- متیل پیرازول) تمایل چندین برابر بیشتر به الکل دهیدروژناز دارند و می توانند بعنوان آنتی دوت و به تاخیر اندازنده روند تبدیل به متابولیت‌های سمی بکار گرفته شوند. ممکن است نیاز به همودیالیز

باشد چنانچه این شیوه در برداشت الکل‌های سمی و متابولیت‌های آنها در اصلاح اختلالات متابولیک موثر است.

نشانه‌های اولیه مسمومیت با اتیلن گلیکول، که در ضد یخ‌ها بکار می‌رود شامل گیجی، تشنج و اغما و بدنبال آن علائم میوزیت و میوکارдит است. بطور شایع اسیدوز شدید وجود دارد. نارسایی کلیه اغلب در نتیجه رسوب اگزالات در کلیه ایجاد می‌شود که ترشح سموم از ادرار را به تاخیر می‌اندازد. در صورتیکه بیمار در عرض ساعت اول مراجعه کند، لاواژ معده باید انجام گیرد و درمان تهاجمی زود هنگام اسیدوز با بیکربنات سدیم ضروری است. لزوم تجویز آنتی دوت (اتانول یا fomepizole) در جدول ۴-۱ نشان داده شده است. اخیراً، اطلاعات ناکافی در خصوص نقش نسبی fomepizole و اتانول در درمان مسمومیت با اتیلن گلیکول وجود دارد. مزایای بیشتری از نظر کارایی، فارماکوکینتیک قابل پیشگویی، سهولت تجویز و فقدان عوارض جانبی در مقایسه با اتانول دارد چنانچه مزایای اتانول نیز تجارب بالینی بیشتر و قیمت کمتر می‌باشد. اندیکاسیون‌های همودیالیز در جدول ۵-۱ مشخص شده است. بطور مرسوم، سطح اتیلن گلیکول بیشتر از ۵۰ میلی گرم در دسی لیتر یکی از موارد لزوم انجام دیالیز است. در غیاب توام عملکرد کلیه و اسیدوز متابولیک، استفاده از fomepizole نیاز انجام دیالیز را حتی در بیماران با سطوح خونی بیشتر از ۵۰ میلی گرم در دسی لیتر با همودیالیز درمان نمی‌شوند، تعادل اسید و باز این بیماران باید بدقت کنترل شده و در صورت پیشرفت اسیدوز همودیالیز باید شروع شود.

جداول ۶-۱۲ و ۷-۱۲ دوز اتانول و fomepizole و دوزهای تطبیقی با همودیالیز را نشان داده‌اند.

جدول ۴-۱ اندیکاسیون‌های درمان مسمومیت با اتیلن گلیکول با یک آنتی دوت

۱. تایید شود غلظت اتیلن گلیکول بیشتر از ۲ میلی گرم در دسی لیتر است
یا
۲. مدارک اخیر (ساعات) مبنی بر بلع مقادیر سمی اتیلن گلیکول و گپ اسمولال بیشتر از ۱۰ میلی اسمولول در کیلو گرم
یا
۳. تاریخچه یا شک بالینی قوی مسمومیت با اتیلن گلیکول و حداقل دو مورد از معیارهای زیر :
PH. A شریانی کمتر از ۷/۳

B. بیکربنات سرم کمتر از ۲۰ میلی اکی والان در لیتر

C. گپ اسمولول بیشتر از ۱۰

D. وجود کریستالهای اگزالات در ادرار

همودیالیز تا زمانی که اسیدوز برطرف شده و سطح اتیلن گلیکول کمتر از ۲۰ میلی گرم در دسی لیتر شود، باید ادامه یابد. در صورتی که سطح خونی اتیلن گلیکول قابل ارزیابی نباشد، همودیالیز باید حداقل بمدت ۸ ساعت انجام گیرد. توزیع مجدد (Redistribution) اتیلن گلیکول موجب افزایش ریباند سطح گلیکول در عرض ۱۲ ساعت پس از قطع دیالیز می‌شود و تکرار دیالیز ضرورت می‌یابد. بنابراین، اسمولالیتیه سرم، الکترولیت‌ها، وضعیت اسید و باز باید در عرض ۲۴ ساعت بعد از دیالیز بدقت کنترل شوند. پیریدوکسین (۵۰۰ میلی گرم عضلانی، چهار بار در روز) برای افزایش متابولیسم (glyoxylate) تجویز می‌شوند. علاوه بر آن، تزریق منطقی مایعات وریدی برای پیشگیری از رسوب کریستال کلسیم اگزالات در کلیه‌ها و بروز نارسایی حاد کلیه انجام می‌گیرد.

جدول ۵-۱. اندیکاسیون‌های همودیالیز در بیماران با مسمومیت شدید اتیلن گلیکول

اسیدوز متابولیک شدید (PH کمتر از ۷/۲۵ - ۷/۳۵) که به درمان پاسخ ندهد.

نارسایی کلیه

سطح اتیلن گلیکول بالاتر از ۵۰۰ میلی گرم در دسی لیتر مگر آنکه Fomepizole تجویز شود و

بیمار با یک PH نرمال بدون علامت شود *

* چنین بیمارانی باید به دقت کنترل شوند و در صورت بروز اسیدوز همودیالیز شروع

می‌شود.

جدول ۶-۱۲. توصیه‌های استفاده از اتانول در مسمومیت با الکل سمی

دوز loading ۶٪ / گرم در کیلوگرم به طور وریدی (۱۰٪ اتانول در W&D) یا خوراکی (۲۰٪ اتانول در

آب) داده می‌شود.

دوز نگهدارنده

A. در بیماران الکلی 154 mg / kg/hr در ساعت

B. در بیماران غیر الکلی 66 mg/Kg/hr *

C. در طی همودیالیز، یا میزان انفوزیون اتانول از A یا B را دو برابر کنید یا محلول دیالیز را با ۱۰۰

میلی گرم در دسی لیتر اتانول غنی کنید.

D. وقتی که اتانول به طور خوراکی با شارکول داده می‌شود، دوز آن را دو برابر کنید.
 ۳. طوری تنظیم کنید تا سطح اتانول سرم به میزان ۱۰۰ - ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتر حفظ شود.
 * غنی سازی می‌تواند خبا انفوزیون اتانول ۱۰۰٪ به محلول دیالیز صورت گیرد. اتانول (۶۵٪) و فسفر را نیز می‌توان به کنسانتره اسیدی برابر تولید محلول دیالیز غنی از اتانول (۱۲۵ میلی‌گرم در دسی لیتر) غنی از فسفر (۳ میلی‌گرم در دسی لیتر) اضافه کرد.

هیپوکلسمی که ممکن است با درمان بیکربنات بدتر شود باید در صورت نشانه دار شدن یا تشدید اصلاح گردد. اینکه آیا اصلاح هیپوکلسمی موجب افزایش واضح در رسوب انکزالات کلسیم در بافت‌ها می‌شود، نامشخص است. هایپوفسفاتی ناشی از دیالیز شدید با استفاده از محلول دیالیز غنی شده با فسفات قابل اصلاح است. اسیدوز، تغییر وضعیت هوشیاری و درگیری رتین تظاهرات بالینی اصل مسمومیت با متانول هستند. درمان اولیه شبیه درمان مسمومیت با اتیلن گلیکول و شامل اصلاح اسیدوز با بیکربنات سدیم می‌باشد. پس از آن، از اتانول بعنوان پادزهر استفاده می‌شود. (جدول ۶-۱)

جدول ۷-۱. توصیه‌های استفاده از Fomepizole در درمان مسمومیت با اتیلن گلیکول

دوز Loading: ۱۵ میلی‌گرم در کیلوگرم داخل وریدی در ۱۰۰ میلی لیتر از سالین ۰/۹٪ در طی ۳۰ دقیقه تا یک ساعت
 دوز نگهدارنده: ۱۰ میلی‌گرم در کیلوگرم هر ۱۲ ساعت برای ۴ دوز، سپس
 ۱۵ میلی‌گرم در کیلوگرم هر ۱۲ ساعت تا غلظت اتیلن گلیکول کمتر از ۲۰ میلی گرم در دسی لیتر شود و بیمار بدون علامت با PH شریانی نرمال شود
 تنظیم دوز در طی همودیالیز ۱۵ میلی‌گرم در کیلوگرم هر ۴ ساعت یا انفوزیون ۱ - ۱/۵ میلی‌گرم در کیلو در ساعت در طی دیالیز

اگر چه Fomepizole در تعداد کمی از بیماران با مسمومیت متانول استفاده شده است، مطالعات بیشتر قبل از توصیه معمول این دارو لازم است. همودیالیز در صورت (a) سطح متانول بالاتر از ۵۰ میلی‌گرم در دسی لیتر (b) وجود اختلالات بینایی، فوندوسکوپیک یا تغییرات در وضعیت هوشیاری (c) وجود اسیدوز شدید و (d) افزایش سطح اسید فرمیک سرم یا (e) بیمار معادل ۳۰ میلی لیتر متانول خالص مصرف کرده باشد باید انجام گیرد. همودیالیز تا زمانی که اسیدوز اصلاح شده و سطح متانول سرم کمتر از ۲۰ میلی گرم در

دسی لیتر بوده یا حداقل بمدت ۸ ساعت سطح آن قابل اندازه گیری نباشد ادامه می‌یابد. اسید فولیک (۵۰-۷۰ میلی‌گرم وریدی هر ۴ ساعت بمدت ۲۴ ساعت) متابولیسیم Formate به دی اکسید کربن و آب را افزایش می‌دهد.

F. کربنات لیتیوم. اکثر مسمومیت‌ها ناشی از انباشتگی مزمن، نارسایی کلیه، دیورتیک‌ها و دهیدراسیون، تداخل بین مهار کننده‌های ACE و NSAID است. مسمومیت خفیف (لیتیوم سرم ۱/۵ تا ۲/۵ میلی‌اکی والان در لیتر) و مسمومیت متوسط (لیتیوم سرم ۲/۵ - ۳/۵ میلی‌اکی والان در لیتر) با تحریک پذیری عصبی عضلانی، تهوع و اسهال مشخص می‌گردد. مسمومیت شدید (لیتیوم بیشتر از ۳/۵ میلی‌اکی والان در لیتر) می‌تواند باعث تشنج، stupor و نقص نورولوژیک دائمی گردد. اول، دیورتیک‌ها باید قطع شوند و نرمال سالین ۱/۲ برای ریه‌دراسیون بیمار شروع می‌شود. چون اتصال لیتیوم به پروتئین صفر درصد می‌باشد و حجم توزیع ۰.۸ لیتر در کیلوگرم دارد، با دیالیز به خوبی برداشت می‌شود. همودیالیز باید در موارد زیر مورد توجه قرار گیرد: (a) سطح لیتیوم سرم بیشتر از ۳/۵ میلی‌اکی والان در لیتر باشد (b) سطح لیتیوم سرم بیشتر از ۲/۵ میلی‌اکی والان در لیتر در بیماران با نشانه‌های مشخص، در بیماران با نارسای کلیه، یا در بیماران بدون علامت موقعی که تصور می‌شود سطح سرمی افزایش می‌یابد (بدنبال مصرف زیاد اخیر)، یا زمانی که سطح سرمی به سرعت مورد انتظار پایین نیاید.

چون احتمال دارد که لیتیوم بدنبال دیالیز و بدلیل جابجایی از کمپارتمان داخل سلولی افزایش مجدد (rebound) یابد، دیالیز باید با استفاده از صافی با کلیرانس بالا و به مدت ۸ تا ۱۲ ساعت انجام گیرد. جلسات بعدی دیالیز تا زمانی که سطح سرمی لیتیوم زیر ۱ میلی‌اکی والان در لیتر ۶-۸ ساعت پس از دیالیز ثابت باقی بماند، ادامه خواهند داشت. همودیالیتراسیون پیوسته طولانی مدت سطح افزایش مجدد یافته (rebound) لیتیوم را پس از درمان می‌کاهد. در صورت احتمال بروز هایپوفسفاتی ناشی از دیالیز شدید، محلول دیالیز باید با فسفر غنی شود. به هر حال، مطالعات بیشتر برای تایید ضرورت استفاده از این شیوه ضروری است.

G. مسمومیت با قارچ: خوردن مقدار زیادی از قارچ‌های سمی در ابتدا با علائم گوارشی همراه است که بعد نارسایی کبد و کلاپس قلبی عروقی ظاهر می‌شود.

سموم این قارچ‌ها (α amanitin) و phalloidin با همودیالیز و هموپرفیوژن در vitro قابل برداشت هستند، اما توجیه کارآیی همودیالیز یا هموپرفیوژن در بیماران مسموم شده با این قارچ‌ها به دلیل فقدان موارد کنترل شده مشکل است.

H. araquat and diquat. مسمومیت تاخیری با فیروز ریوی، نارسایی کلیوی و نارسای چند عضوی می‌تواند بدنال خوردن مقادیر بیشتر از ۱۰ میلی لیتر از paraquat تغلیظ یافته رخ دهد بقا بستگی به میزان خورده شده و سطح پلاسمایی با توجه به زمان بلع دارد (Proudfoot و همکاران، ۱۹۹۷). سطح پلاسمایی بیشتر از ۳ میلی گرم در لیتر صرف نظر از زمان مصرف معمولا کشنده است. درمان اولیه شامل لاواژ معده و تجویز شارکول فعال شده یا Fullers Earth با مسهل است. هموپرفیوژن در برداشت دارو موثر است و باید زمانی که سطح سرمی پاراکوات ۰/۱ میلی گرم در لیتر یا بالاتر باشد در نظر گرفته شود. هموپرفیوژن پیوسته یا تکرار شونده ممکن است برای روزهای متوالی برای حفظ سطح سرمی زیر ۰/۱ میلیگرم در لیتر لازم باشد، چون پاراکوات حجم توزیع زیادی دارد و از میزان انتقال بین کمپارتمانی آهسته‌ای برخوردار است. در مورد بهبود بقا با هموپرفیوژن بحث و اختلاف نظر وجود دارد، با اینحال این شیوه درمانی باید مورد توجه قرار گیرد چنانچه بیمارانی علیرغم مصرف مقادیر زیاد و درگیری ریوی با این درمان بهبود یافته اند.

I. فنوتیازین‌ها و ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای. این داروها حجم توزیع و اتصال به پروتئین بسیار بالا دارند (در محدوده ۱۴ تا ۲۱ لیتر در هر کیلوگرم). بنابراین، مقدار کلی این داروها که با هموپرفیوژن یا همودیالیز برداشت می‌شوند، کم است. به هر حال، هموپرفیوژن در کاهش موقت سطح پلاسمایی این داروها و کاهش مسمومیت حاد می‌تواند مفید باشد. درمان مسمومیت با این داروها عمدتاً حمایتی است و شامل اصلاح اسیدوز با بیکربنات می‌باشد.

J. داروهای ضد صرع

۱- فنی توئین. در مقادیر سرمی بالاتر از ۲۰ و ۳۰ میلی گرم در لیتر، به ترتیب نیستاگموس و آتاکسی رخ می‌دهد. فنی توئین تا ۹۰٪ اتصال به پروتئین (در بیماران اورمیک ۷۰٪ است) و حجم توزیع ۰/۶۴ لیتر در هر کیلوگرم دارد. فنی توئین با همودیالیز بمقدار کمی برداشت می‌شود اما برداشت این دارو با هموپرفیوژن نسبتاً خوب است.

۲- والپروات سدیم. ایت دارو حجم توزیع کمی دارد، در کبد متابولیزه می‌شود و اتصال به پروتئین بالایی دارد. در افزایش مصرف، اتصال به پروتئین اشباع شده و والپروات آزاد از گردش خارج بدنی قابل برداشت است. همودیالیز High - flux با یا بدون هموپرفیوژن در صورت وجود اغماء اختلال عملکرد شدید کبد یا سایر نارسای اعضا باید مورد توجه قرار گیرد.

K. آرامبخش‌ها و هیپنوتیک‌ها

۱- کلردیازپوکساید، دیازپام، کلونازپام، فلورازپام. درمان عمدتاً حمایتی است، چنانچه اتصال زیاد به پروتئین و حجم توزیع بالای این داروها، برداشت این داروها را در درمان‌های خارج بدنی محدود می‌سازد. فلومازنیل، بعنوان یک آنتی دوت بنزودیازپین‌ها در مسمومیت‌های شدید با این گروه دارویی می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد اما ممکنه است موجب تشنج شود.

۲- میپروپامات و کلرال هیدرات. این داروها، محلول در چربی، بطور متوسط اتصال به پروتئین دارند به ترتیب از حجم توزیع ۰/۷ و ۱/۶ لیتر در هر کیلوگرم برخوردارند. در بیمارانی که بشدت با این داروها مسموم شده اند و کسانی که به درمان‌های تهاجمی استاندارد پاسخ نداده اند، هموپرفیوژن استفاده می‌شود.

۳- گلویتیماید، متاکوالون، متیل پريلون، اتنکروینول

(Ethchlorvynol, methlyprylone, methaqualone, Glutethimide)

این داروها شدیداً محلول در چربی بوده و حجم توزیع بالایی دارند. این داروها با همودیالیز خیلی کم برداشت می‌شوند اما برداشت این داروها با هموپرفیوژن نسبتاً خوب است. پس از یک جلسه هموپرفیوژن، در سطح دارویی پلاسما ریباند اتفاق می‌افتد و این اتفاق برای بازگرداندن بیمار به اغماء و نیاز به جلسات دوم و حتی سوم هموپرفیوژن کافی است. هموپرفیوژن پیوسته برای پیشگیری از ریباند مفید است. اگر چه مطالعات بیشتری مورد نیاز است.

L. تنوفیلین. زمانی که سطح تنوفیلین بیشتر از ۲۵ میلی‌گرم در لیتر می‌شود، واکنش‌های سمی بوجود می‌آید (دوز درمانی ۱۰-۲۰ میلی گرم در لیتر است). مسمومیت مزمن نشانه‌های واضحتری دارد. تشنج در سطوح بالاتر از ۴۰ میلی گرم در لیتر رخ می‌دهد اما در سطوح پایین تر حتی ۲۵ میلی گرم در لیتر نیز اتفاق می‌افتد. کلاپس قلبی عروقی تا

زمانی که سطح خونی بیشتر از ۵۰ میلی‌گرم در لیتر نرسد، بندرت اتفاق می‌افتد. حجم توزیع (VD) تئوفیلین ۰/۵ لیتر باء هر کیلوگرم می‌باشد، متابولیسم داخلی ضعیف با ۵۶٪ اتصال به پروتئین و جذب خوب با شارکول، موجب می‌شود که این دارو بطور موثر با MDAC و هموپرفیوژن قابل برداشت می‌باشد. MDAC در مسمومیت‌های شدید حتی اگر افزایش دوز از راه وریدی صورت گرفته باشد، باید استفاده شود.

پروپرانولول (۱-۳ میلی گرم وریدی) در درمان تاکی آریتمی و هایپوکالمی نیازمند درمان استفاده می‌شود. در صورتی که استفراغ مانع انجام MDAC شود، همودیالیز با کفایت بالا و هموپرفیوژن کاربرد پیدا می‌کنند. هر یک از این دو روش در بیماران با عدم ثبات بالینی (unstable) و تشنج و کاهش فشار خون یا آریتمی ناپایدار به همراه MDAC قابل استفاده هستند. هموپرفیوژن یا همودیالیز همچنین در بیماران با مسمومیت حاد با سطوح خونی بالاتر از ۱۰۰ میلی گرم در لیتر (۵۵۰ میکرومول در لیتر)، با مسمومیت مزمن سطوح خونی بالاتر از ۶۰ میلی گرم در لیتر (۳۳۰ میکرومول در لیتر) یا بالاتر از ۴۰ میلی گرم در لیتر (۲۲۰ میکرومول در لیتر) در افراد مسن یا شیرخواران باید مورد توجه قرار گیرد. ترکیب همودیالیز با هموپرفیوژن موجب افزایش بیشتر کلیرانس و جلوگیری از اشباع کارتریج هموپرفیوژن می‌گردد. در بیماران شدیداً مسموم با کاهش فشار خون، هموپرفیوژن پیوسته با موفقیت استفاده شده است، اما درمان طولانی مورد نیاز است. درمان تا زمانی که سطح پلاسما به ۲۵-۴۰ میلی گرم در لیتر برسد، باید ادامه یابد.

جدول ۸-۱ داروهایی که با همودیالیز برداشت می‌شوند

Antimicrobials/Anticancer
Cefacior
Cefadroxil
Cefamandole
Cefazolin
Cefixime
Cefmenoxime
Cefmetazole
(Cefnoid)
(Cefoperazone)
Ceforamide