

抗組織胺中毒

Antihistamine Overdose

簡介

抗組織胺藥物可分為六大類：

1. Alkylamines 類：Dexchlorpheniramine (Polaramine)
Triprolidine (Actifed syrup)
2. Ethylenediamine 類：
3. Ethanolamine 類：Clemastine (Maikohis)
Diphenhydramine (Vena)
Carbinoxamine
4. Piperazine 類：Cetirizine (Zyretic)
5. Phenothiazine 類：Promethazine (Pyrethia)
6. Miscellaneous peripherally selective H1 antagonists：
Piperidine 類：Loratidine (Clarityne、Clarinase)，
Cyproheptadine (Periactin)
Terfenadine
Astemizole (Hismanal)

中毒作用機轉

其中毒作用機轉與 anticholinergic/antimuscarinic activity 關(除 loratidine, terfenadine 及 astemizole 外)。抗組織胺藥物在 H1 receptor 與組織胺相互競爭。而其在 muscarinic

receptor 則為阻斷 Acetylcholine 的作用。

臨床狀況之毒性作用

1.Vital Signs：體溫過高。

2.Heent：

瞳孔放大，嘴巴、喉嚨、鼻子乾燥及鼻塞，耳鳴，內耳迷路炎。

3.Cardiovascular：

高血壓，心因性休克，心室心律不整， cardiac arrest。心搏過速通常於治療劑量發生，而低血壓，心肌梗塞則較少發生。

4.Respiratory：肺炎、胸悶、氣喘可在治療劑量時發生。

5.Neurologic：

中毒劑量時與 anticholinergic overdose 類似，可造成中樞神經抑制(成人較多)，如 drowsiness、coma 或中樞神經興奮(小朋友較多)，如 toxic psychosis，seizure。治療劑量時可造成 acute dystonic reactions、dyskinesia。Toxic encephalopathy 可於 Ethylenediamine 類藥物(pyrilamine maleate)與 pentobarbital 併用時發生。

6.Gastrointestinal：

中毒劑量時會造成 ileus。Nausea、vomiting and loss of appetite 可於治療劑量時發生。

7.Hepatic：Cholestasis and hepatitis 可於治療劑量時發生。

8.Genitourinary：

中毒劑量時會造成 rhabdomyolysis，acute renal failure。治療劑量時可造成 urinary retention。

9.Hematologic :

Hemolytic anemia , thrombocytopenia , agranulocytosis
雖然少見，但可於治療劑量時發生。

10.Dermatologic :

Contact dermatitis , fixed drug eruption , and
exacerbation of psoriasis 少見，但可於治療劑量時發生。

11.Musculoskeletal :

Rhabdomyolysis 可於 Ethanolamine 類(Doxylamine) 中
毒時發生。

12.Metabolism :

Cyproheptadine (Periactin)可造成體重增加。

13.Reproductive :

母親若於妊娠時使用會造成 infant pyloric stenosis 。

致毒劑量

1.無法預測，但可以臨床症狀評估。

2.Astemizole (Hismanal) :

若劑量大於 200 mg (Child: 6 ~ 8 mg/kg) ，易造成
ventricular tachycardia/fibrillation 、 QT interval prolong
及 torsade de pointes 。並可能有 seizure attack 。

3.Diphenhydramine :

在成人，若劑量到達 25 mg/kg 可能致死。小朋友則更低(產
生中毒症狀之劑量約 17.3 mg/kg) 。

4.Terfenadine :

單一治療劑量在成人可達 600 mg 、在小朋友可達 300 mg
而無中毒症狀產生。但大劑量(3360mg)則可導致
ventricular tachycardia/fibrillation 、 QT interval prolong

及 torsade de pointes。

依臨床症狀進行之支持性療法

1. Neurologic：

- (1)對於意識不清之病人，若懷疑是 anticholinergic delirium，可以 Physostigmine (duration of action 20 ~ 60 minutes) 來幫助做鑑別診斷。
- (2)Seizure：給予 Benzodiazepam，Phenytoin。
- (3)Dystonia，agitation：給予 Benzodiazepam。

2. Cardiovascular：

(1)Tachycardia：

對於竇性心搏過速的病患，通常不須治療。若病患呈現 hemodynamic unstable，ischemia，則可以 cardioselective β -blocker (Esmolol)做暫時治療。

(2)心室心律不整：可考慮給予 Lidocaine 治療。

(3)Torsade de pointes：

對於 hemodynamic unstable 的病患，可考慮 electrical cardioversion。其他緊急處置包括給予 MgSO₄、Isoproterenol、Atrial overdrive pacing(130 ~ 150 beats per minute, and decrease as tolerated)。

(4)Hypertension：

可給予 Nitroprusside、Labetalol、NTG、phentolamine。

(5)Hypotension：

給予 hydration，加上 Dopamine 或 Norepinephrine 做治療。

3. Hyperthermia：給予 Benzodiazepam，external cooling。

4.Rhabdomyolysis :

給予 0.9% saline hydration，保持 urine output 約 2 ~ 3 ml/kg/hr，並監測 serum electrolytes、CK、renal function。
Urinary alkalization is NOT routinely recommended。

非特異性療法

1.除污 (Decontamination)

YES

2.吐根糖漿催吐

NO

除了意識不清之病人不予催吐外，中毒患者亦可能會突發癲癇故不應予以催吐。

3.胃灌洗 (Gastric lavage)

YES

4.活性炭 (Active charcoal)

YES

5.緩瀉劑 (Cathartics)

?

診斷

- 1.病史確定。
- 2.符合 Antihistamine 中毒之毒性症候群。
- 3.抽測血中濃度可做確定診斷，但對治療和預後無幫助。

特異性療法

無特異性療法。

加強除去法

1. 尿液酸化/鹼化



2. 血液透析



3. 血液灌注



4. 強迫透析法



5. 活性碳重覆投與



因 Antihistamine 本身會造成胃排空及腸蠕動之減緩 (anticholinergic effect)，故可在施行活性碳重覆投與，但需在有腸蠕動的情況下才可每 2-4 小時施行活性碳重覆投與，否則會造成活性碳腸道阻塞。

臨床數據收集

1. 一般性數據：

Diphenhydramine (Vena) 中毒病患需監測 renal and hepatic function，WBC 及 serum electrolytes, sugar。

2. EKG & EKG monitor：

對 Astemizole (Hismanal) 及 Terfenadine 中毒病患需監測，因易造成 ventricular arrhythmia。而 Diphenhydramine

(Vena)中毒亦有 wandering pacemaker，prolonged QRS & QT intervals，non-specific ST-T changes 及 LBBB 的個案報告。

病人處置動向

- 1.應視病人是否有產生毒性症狀。一般而言，若劑量小於每日治療最大劑量的3倍，且病人無不適症狀(除輕度嗜睡外)，則可在家觀察。若有症狀則一律住院治療。
- 2.對於Terfenadine中毒病患，應給予cardiac monitor，並觀察24小時。此乃因為曾有患者中毒後15小時才產生心律不整。

臨床病程(預後及慢性併發症)

Antihistamine 中毒症狀可在 30 分鐘至 2 小時內發生，並在幾天內死亡。

Reference：

1. Cirillo VJ & Tempero KF: Pharmacology and therapeutic use of antihistamines. Am J Hosp Pharm 1976; 33:1200-1207.
2. Donovan JW, Burkhart KK & O'Donnell S: Incidence of electrocardiographic abnormalities and their relationship to seizures in antihistamine overdose (abstract). Vet Hum Toxicol 1992; 34:332.
3. Meltzer EO: Antihistamine- and decongestant-induced performance decrements. J Occup Med 1990; 32:327-334.
4. Paton D & Webster DR: Clinical pharmacokinetics of H1-receptor antagonists (the antihistamines). Clin Pharmacokinet 1985; 10:477-497.

5. Wyngaarden JB & Seevers MH: The toxic effects of antihistaminic drugs. *JAMA* 1951; 145:277-282.
6. Routledge PA, Lindquist M, Edwards IR: Spontaneous reporting of suspected adverse reactions to antihistamines: a national and international perspective. *Clinical & Experimental Allergy*. 29 Suppl 3:240-6: discussion 247-50, 1999.
7. Anonymous: Important new safety information about hismanal. FDA Talk Paper, US Dept Health Human Services, Feb. 9, 1998.
8. Burke TG & Mutnick AH: Ventricular fibrillation and anoxic encephalopathy secondary to astemizole overdose (letter). *Ann Pharmacother* 1993; 9:23-25.
9. Craft TM, Vanden Bussche G, De Cree J et al: EKG studies with astemizole. *Human Toxicol* 1987; 6:527-528.
10. Product Information: RONDEC(R), carbinoxamine maleate. Ross Laboratories, Division of Abbott Laboratories, Columbus, OH, 1996.
11. Clark RF & Vance MV: Massive diphenhydramine poisoning resulting in a wide-complex tachycardia: successful treatment with sodium bicarbonate. *Ann Emerg Med* 1992; 21:318-321.
12. Craig DF & Mellor CS: Dimenhydrinate dependence and withdrawal. *Can Med Assoc J* 1990; 142:970-973.
13. Ellenhorn MJ & Barceloux DG: *Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. Elsevier, New York, NY, 1988.
14. Paton D & Webster DR: Clinical pharmacokinetics of H1-receptor antagonists (the antihistamines). *Clin Pharmacokinet* 1985; 10:477-497.
15. Anon: Terfenadine: adverse reaction reports. *WHO Drug Information* 1988; 2:151.

16. Barlow JLR, Beitman RE & Tsai TH: Terfenadine, safety and tolerance in controlled clinical trials. *Arzneim Forsch* 1982; 32:1215-1217.
17. Myrenfors PG & Feychting KC: Serious cardiac effects after terfenadine overdose (abstract). European Association of Poisons Centres & Clinical Toxicologists Scientific Meeting, Birmingham, UK, May 26-28, 1993.
18. Product Information: Seldane(R), terfenadine. Merrell Dow Pharmaceuticals Inc, Cincinnati, OH, 1996.
19. Cardiovascular toxicity of antihistamines. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111:348-354.
20. Woodward JK: Pharmacology and toxicology of nonclassical antihistamines. *Cutis* 1988; 42:5-9.

