

單胺氧化酶抑制劑過量

中毒作用機轉

1. 單胺氧化酶(MAO)是一種位於粒腺體外膜上的酵素，多數的細胞都有這個酶，唯一的例外是紅血球。
2. 單胺氧化酶的作用是移除各種內源性或外源性的胺類(amines)與減少胺類如酪胺(tyramine)吸收入體內。至少有兩種單胺氧化酶，單胺氧化酶-A存在於肝臟與胃腸道中，單胺氧化酶-B存在於大腦與血小板。正腎上腺素主要被單胺氧化酶-A分解。而代謝多巴胺與酪胺的能力在單胺氧化酶-A與B差不多。大腦含單胺氧化酶-B比-A多。
3. 多巴胺神經元缺乏單胺氧化酶-B，且-A活性有限。圍繞的星形細胞與神經膠細胞則有顯著的單胺氧化酶-B活性。因此多巴胺的代謝可能是靠星形細胞與神經膠細胞。
2. 抑制單胺氧化酶使得中樞與周邊神經系統中突觸前神經終端的神經傳導物累積並使從食物吸收入體內的胺類增加。單胺氧化酶對血液中的茶兒酚胺沒有顯著的影響。
3. 不可逆且非選擇性的單胺氧化酶抑制劑會讓單胺氧化酶永遠失效。停用單胺氧化酶抑制劑需要2週讓新的單胺氧化

酶合成回復到正常的單胺氧化酶活性的 50%。可逆性的單胺氧化酶抑制劑包括 moclobemide, toloxatone, brofaromine 與 cimoxatone, 這類藥物只要停用幾個小時, 單胺氧化酶活性就會回復正常。

其毒性作用則可大致以下列幾個項目加以考慮。

(1)酪胺反應 Tyramine reaction

酪胺是一種外來的食物中的胺類, 正常會被腸或肝的單胺氧化酪胺代謝, 結構類似安非他命, 是間接的交感神經刺激劑, 它經由胺類吸收幫浦進入突觸前神經元, 一旦進入神經元, 間接的交感神經刺激劑會讓儲存的 Norepinephrine 及較少量的 Serotonin, Dopamine 釋出。酪胺也可從腎上腺中代換出 Epinephrine。如果病人服用單胺氧化酶抑制劑, 大量的酪胺會進入循環中。以 Tranylcypromine 比 Phenelzine 或 Isocarboxizid 更常見有酪胺反應。Selegiline 如果在治療劑量是不會有酪胺反應的。久置的起士(Cheese)含有大量的酪胺, 蠶豆則含大量的 Dopamine。

根據研究, 只有小於 30% 的病人遵守 MAOI 限制飲食。而遵守飲食限制的病人有 4~8% 會有酪胺反應。新的治療指引呼籲限制高危險食物如不新鮮的肉或魚, 德國泡菜, 久置的起士, 酒(吉安地酒

Chianti，苦艾酒 vermouth)，醃魚，濃縮的酵母萃取物，蠶豆。

酪胺反應發病快速，在吃下胺類的 15~90 分鐘發生。反應的嚴重度不一定，與吃下酪胺的量部份有關。特徵的症狀是枕部或顳部嚴重頭痛。其他症狀包括高血壓，流汗，瞳孔放大，頸部僵硬，蒼白，神經肌肉興奮，心悸，胸痛。大多數的症狀不用特定治療在 6 個小時內慢慢恢復，但罕見死亡報告，通常死亡是因為腦出血或心肌梗塞。因此酪胺反應的病人有胸痛時要做心電圖。局部的神經症狀或嚴重頭痛的病人需要做腦部 CT。

如果有嚴重高血壓，首選藥物是 Phentolamine 2.5~5 mg iv q5~15 分鐘，直到血壓已控制，Phentolamine 的半衰期是 20 分鐘，作用持續時間小於 1 小時。另一個藥物是 Nitroprusside，1~4 μ g/kg/min IVF。中度高血壓有報告可用 Nifedipine 或 Prazosin。 β blocker 應視為禁忌症，因為會有強烈的 α 刺激作用。在發作後 6 個小時如果症狀沒有緩解應讓病人住院。

(2) 藥物交互作用

多數的 MAOI 藥物交互作用僅限於案例報告或案例系列。重點是使
用 MAOI 的病人除非必須否則不要合併其他藥物。

藥物交互作用的機轉分藥效上，藥物動力學，特應性。

藥效上的交互作用主要是間接交感神經刺激劑。產生類似酪胺反應的腎上腺過度活動。藥物動力學交互作用則是因為 MAOI 經由細胞色素氧化酵素系統代謝，因此可以妨礙其他藥物的代謝。鴉片類與鎮定劑藥效的增強可為代表。Tranylcypromine 及 Phenelzine 可以增加胰島素的釋出，有低血糖的危險，特別是與 Sulfraurea 合用時。胰島素應減量。Serotonin syndrome 是罕見的特應性副作用。特別注意不要和 Meperidine，Dextromethorphan，Tramadol 合用。使用禁忌藥物前至少要停用 MAOI 兩週。

與 MAOI 合用安全的藥物包括 Acetaminophan，Aspirin，Ibuprofen，Morphine，直接的交感神經興奮劑。

禁忌與 MAOI 合用藥物

間接交感神經刺激劑

Benzphetamine，Bretylium，Cocaine，Dexfenfluramine，
Diethylpropion，Dopamine，Ephedrine，Fenfluramine，
Guanethidine，Isometheptene，Mephentermine，Metaraminol，
Methamphetamine，MDMA，Methyldopa，Methylphenidate，
Pemoline，Phentermine，Phencyclidine，Phenylpropanolamine，
Propylhexedrine，Pseudoephedrine，Reserpine，Ritodrine，

Tyramine

其他藥物

Beta blocker , Bupropion , Buspirone , Caffeine , Carbamazepine ,
Cyclobenzaprine , Dextromethorphan , Disulfiram , Ergot
alkaloids , Fentanyl , Furazolidone , Ketamine , L-dopa , Lithium ,
Meperidine , Mertazapine , 口服降血糖劑 , Phenothiazine ,
Procarbazine , St. John's wort , Sumatriptan , Theophylline ,
Tramadol , TCA

(3)急性過量

Tranlycypromine 的平均治療劑量是 20~40 mg/day , 最大量是 60 mg/day 。 Phenzamine 的治療劑量是 45~75 mg/day , 最大量是 90mg/day 。 Isocarboxazid 治療劑量是 10~30mg/day , Selegiline 劑量是 10~30 mg/day 。

MAOI 急性中毒的一個重要特徵是服用後 6~12 小時才發作, 有人會延到 24 小時。原因是 NE 與 5-HT 須時間逐漸累積。MAOI 過量的症狀是因為 Alpha-及 Beta-接受器過度刺激的腎上腺功能亢進的症狀, 但是血清素 Serotonin 接受器過度活動的症狀也可以見到。嚴重中毒的病人在腎上腺亢進之後會有低血壓與中樞神經抑制的症

狀。毒性在吃下後持續 1~4 天。

MAOI 中毒的症狀不特定且多變，沒有典型的表現，也沒有典型症狀進行的病程。當 MAOI 中毒時，醫師應預期致命的症狀很快就會發生。

據報導，開始的症狀是頭痛，生氣，激動不安，噁心，心悸，顫抖。最早出現的徵象是竇性心博過速，反射增強，過動，肌肉顫動，瞳孔擴大，過度換氣，眼震，全身潮紅。中度中毒的表現是角弓反張，肌肉僵硬，流汗，胸痛，高血壓，腹瀉，幻覺，好鬥，意識混淆，體溫升高，牙關緊閉。一個特別的眼睛的發現是“乒乓”的凝視 (ping-pong gaze)，眼珠向兩側水平來回運動。嚴重中毒是心博過慢，心跳中止，低血氧，視乳頭水腫，低血壓，癲癇發作，昏迷，高燒。尤其低血壓是預後不好的特徵。流產，腦水腫，肺水腫，腦出血都有可能發生。心電圖常發現竇性心博過速，T 波異常。死亡原因多是多重器官衰竭。

致毒劑量

1. 口服劑量大於 2~3mg/kg ideal body weight 就有可能致命。
2. 不可逆的 MAOIs 的致死劑量是 4~6mg/kg。

3.有報導說口服 Tranylcypromine 170mg 或 Phenezine

375mg 造成死亡。

4.尚未報導有 Selegiline 過量，但據信毒性的產生應類似傳

統的 MAOIs。

依臨床狀況進行之支持性療法

急診的治療朝向支持性治療與早期發現併發症。由於發病

緩慢，甚至可能24小時後才發作，有可能突然發生

Seizure，昏迷，呼吸衰竭，腎上腺亢進風暴，心血管崩潰。

有潛在內科疾病，兒童，老人與混合其他藥物中毒等病人

應視為嚴重中毒的病人。

1..呼吸(breathing)：給氧。

2.循環(Circulation)：建立至少一條iv line。使用EKG

monitor。2.a 高血壓

因為可能之後會有低血壓，所以對高血壓的治療使用短

效型靜脈製劑。大部分病人需要 A-line 監視血壓。首選

是 Phentolamine 與 Nitroprusside。Phentolamine 2.5~5mg iv

q 10~15 分鐘，到高血壓獲得控制。可以用 0.2~0.5 mg/min

IVF 維持治療。Nitroprusside 以 1 μ g/min 開始，根據血壓

調整。長期使用 Nitroprusside 可能會 Cyanide 中毒，加上 Thiosulfate 可以防止這個副作用。心絞痛或心肌梗塞的胸痛可以用 Nitroglycerin 治療。

2.b 低血壓

給予等張液體 10~20ml/kg。如果需要升壓劑應避免間接性的交感神經刺激劑，而 Norepinephrine 是首選，Epinephrine 次之，都從低劑量開始給，因為 MAOI 中毒病人對這些藥可能很敏感。

2.c 心律不整

有心室性心律不整用 Lidocaine，Procainamide。嚴重中毒的心博過慢很容易變成心跳中止，要用節律器。因為 Bretylium 是間接交感神經刺激劑，應避免使用。

3.癲癇發作

Benzodiazepine 是治療首選。Barbiturate 雖同樣有效但會低血壓。Phenytoin 通常無效。如果有癲癇重積狀態可能要全身麻醉或肌肉痲痹以防代謝性酸中毒，高燒，橫紋肌溶解。肌肉痲痹用非去極化肌肉阻斷劑，Succinylcholine

的作用會被 MAOI 增強，Pancuronium 會高血壓，因此少用，Vecuronium 與 Succinylcholine 合用在 MAOI 中毒是相對禁忌。當用肌肉痲痹時應監視 EEG。

4.胃腸系統：NG irrigation。

4. 體溫過高(Hyperthermia)

退燒藥物通常無效，Benzodiazepine 是首選。溫水擦拭加風扇增加散熱。當有肌肉僵硬而 Benzodiazepine 無效時，可考慮肌肉痲痹。上述藥物治療都失敗的肌肉僵硬可用 Dantrolene，0.5~2.5mg iv q6h。以前建議用 Chlorpromazine 治療 MAOI 引致的高燒，現在不建議，因為會增加癲癇發作，低血壓，錐體外反應。

非特異性療法

1.除污(decontamination)：最佳的胃腸除污方法沒有研究。

2.吐根糖漿催吐：禁忌使用。



3.胃灌洗(lavage)：在過量的頭2個小時內做，可以移除最多的藥物。由於MAOI吸收快速，超過兩個小時候做胃灌洗，

或全腸灌洗沒有好處。



4. 活性碳(active charcoal)：盡快給予1g/kg一個劑量。給多

次劑量並不會有更多好處。

YES

5. 緩瀉劑(cathartics)：沒有研究。

診斷

1. 沒有特殊的實驗室檢查可以證實單胺氧化酶抑制劑中毒。
2. 診斷依吃下過多單胺氧化酶抑制劑的臨床病史。沒有問到這個病史，診斷將會十分困難。
3. 血漿中單胺氧化酶的濃度與藥物篩檢結果對診斷沒有幫助，因為大部分的醫院並無法做這種檢查。
3. Selegine 可能會產生安非它命代謝物，可以從尿中驗出；Tranlycypromine 也可能產生安非它命的代謝物，但很少可以驗出。
4. 使用實驗室檢查的最佳原則是幫助鑑別診斷(見下表)與發現合併症-低血氧症，橫紋肌溶解症，腎衰竭，高血鉀症，代謝性酸中毒，溶血，DIC。
5. 白血球增加與血小板減少在單胺氧化酶抑制劑中毒常見。

單胺氧化酶抑制劑中毒的鑑別診斷

中毒

Amphetamine , Antimuscaric , Cathinone , Clonidine(早期) ,
Cocaine , LSD , Methylphenidate , MDMA , Nicotine ,
Phencyclidine , Phenylpropanolamine , Strychine ,
Theophylline , TCA(早期)

內科疾病

Heat stroke , Hypoglycemia , Hyperthyroidism ,
Pheochromocytoma

藥物副作用

Dystonic reaction , Malignant hyperthermia , Serotonin
syndrome , Tyramine reaction , Spontaneous hypertensive
crisis , Neuroleptic malignant syndrome

戒斷狀態

Ethanol , Sedative-hypnotics , Clonidine , Beta blocker

感染症

Encephalitis , Meningitis , Rabies , Sepsis , Tetanus

精神病

Lethal catatonia

特異性療法

1. 解毒劑：沒有特殊的解毒劑。

加強除去法

1. 尿液酸化：不建議這樣做，因為不會增加MAOI排出，但會增加由於Myoglobin在腎小管沈澱而急性腎衰竭的危險。



2. 血液透析：治療上沒有角色。



3. 血液灌注：治療上沒有角色。



4. 腹膜透析法：治療上沒有角色。



5. 活性碳重覆投與：不建議。



臨床數據收集

1. 一般性數據：(指血液、基本生化值、ABG等) 要求早期發現高血鉀症，代謝性酸中毒，橫紋肌溶解症。
2. EKG：
5. 其他：懷疑腦出血做腦電腦斷層。

病人處置動向

所有MAOI過量病人都應住院。

1. 吞食小於1mg/kg住普通病房
2. 吃下大於1mg/kg住加護病房。

臨床病程(預後及慢性併發症)

有低血壓出現是預後不佳的徵兆。MAOI過量的特徵是延遲性的發作，最多可以延後到吃下24小時才發作。

Reference:

1. Kirk C. Millis: Chapter 154 Monoamine oxidase inhibitors in Judith E. Tintinalli(eds) Emergency Medicine, 5th E, McGraw Hill, 2000, pp 1079~1084
2. Litovitz TI, Klein-Schwartz W, Dyer KS, et al, 1997
Annual report of the American Association of Poison Control Center Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med 16:443,1998
3. Meredith TJ, Vale JA: Poisoning due to psychotropic

- agents. Adverse Drug React Ac Pois Rev 4: 83,1985
4. Thiede HM, Walper A: Inhibition of MAO and COMT by hypericum extracts and hypericin. J Geriatr Psychiatry Neuro 7 (Supp1): S54,1994
 5. Youdim MBH, Finberg JPM: Pharmacological actions of l-Deprenyl (Seleginine) and other selective Monoamine oxidase B inhibitors. Clin Pharmacol Ther 56:725,1994
 6. Boulton AA, Eisenhofer G: Catecholamine metabolism: From molecular understanding to clinical diagnosis and treatment. Adv Pharmacol 42:27L 1998 .
 7. Youdim MBH, Riederer P: Dopaminergic Metabolism and neurotransmission in primate brain in relationship to monoamine oxidase A and B inhibition. J Neural Transm Gen Sect 91:181,1993 .
 8. Mallinger AG, Smith ES: Pharmacokinetics of monoamine oxidase inhibitors Psychopharmacology Bull 27:493,1991
 9. Brown C, Taniguchi G, Yip K: The Monoamine Oxidase

inhibitor-tyramine interaction. J Clin Pharmacol
29:529,1989

10. Shulman KI, Walker SE, MacKenzie S, et al: Dietary
reaction, tyramine, and the use of monoamine oxidase
inhibitors. J Clin psychopharmacol 9:39T 1989

11. Blackwell B: Monoamine oxidase inhibitor interaction
with other drugs. J Clin Psychopharmacol 11: 55, 1991

12. Stack CG, Rogers P, Linter SPK, Monoamine oxidase
inhibitors and anesthesia, Br J Anaesth 60: 222,1998

13. Linden CH, Rumack BH, Strehlke C: Monoamine
oxidase inhibitors overdose. Ann Emerg Med
13:1137,1984

14. Lavin MR, Mendelowitz A, Kronig MH: Spontaneous
hypertensive reaction with monoamine oxidase
inhibitors. Biol psychiatry 34:146, 1993