

# 環類抗憂鬱劑中毒

## cyclic antidepressants overdose

### 中毒作用機轉

環類抗憂鬱劑中毒作用機轉主要與其所作用的接受體(receptor)有關。依其作用機轉可將環類抗憂鬱劑分為下列數種。

1. 選擇性血清緊素回收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitors ; SSRI) :  
如Fluoxetine(Prozac) , Fluvoxamine(Luvox) , Paroxetine(Paxil) , Sertraline(Zoloft)等。
2. 選擇性多巴胺回收抑制劑(selective dopamine reuptake inhibitors ; SDRI) : 如Bupropion(Wellbutrin)。
3. 選擇性血清緊素-新腎上腺素回收抑制劑(selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors ; SNRI) : 如Venlafaxine(Effexor)。
4. 不具選擇性環類抗憂鬱劑(mixed reuptake inhibitors / receptor blockers) , 此類又可細分如下 :
  - (1) Norepinephrine-reuptake inhibitors , 如 maprotiline 、 despramine 。
  - (2) Mixed 5HT/NE reuptake inhibitors , 如 amitriptyline 。
  - (3) Serotonin reuptake inhibitors , 如 clomipramine 。
  - (4) Serotonin reuptake inhibitors/receptor blockers , 如 trazodone , nefazodone 。
5. 新腎上腺素/血清緊素性抗憂鬱劑(NaSSA) : 如Mirtazapine

(Remeron)。

不同藥物對各接受體之活性乃相當的多樣化。就本類藥物之發展歷史可將之分為三環類抗憂鬱劑(tricyclic antidepressants ; TCA)及非三環類抗憂鬱劑，上述分類之第四項則屬三環類抗憂鬱劑。

## 臨床狀況之毒性作用

1.呼吸抑制：係因抗膽鹼素性作用而成。

2.心血管毒性：

如心律過快，PSVT，輕微之高血壓，係因抗膽鹼素性作用。而在突觸處阻斷新腎上腺素之再吸收則會造成心房及心室之障礙及高血壓。然而末梢之 alpha 腎上腺素阻斷時則會產生血管擴張。而 quidinine 相似作用(細胞膜抑作用)，則直接抑制心肌細胞膜上的快速鈉通道而具有直接之心肌抑制作用並影響心臟電氣傳導。

3.中樞神經性毒性：

係因抗膽鹼素性作用(anticholinergic effect)如鎮靜、精神混亂、失眠、焦躁不安、幻覺等。

4.癲癇：

其原因可因抗膽鹼素性作用，或是因新腎上腺素或血清緊素的再吸收被阻斷而成。

5 其它：如口乾、視力模糊、便秘、排尿困難等。

在上述的藥品分類中，以 SSRI 及 SDRI 較不會產生抗膽鹼素性作用。其在副作用或毒性上的表現主要為血清緊素症候群(serotonin syndrom)。而在心血管作用上則有較 TCA 更安

全的治療範圍。而癲癇的產生則在本兩類藥品中侷限於 bupropion。

## 致毒劑量

- 1.本類藥品之治療安全範圍較小，一般而言其治療藥品濃度均小於 0.3ug/mL(300ng/mL)，TCA 之血中濃度若大於 450ng/mL 則易於產生中樞神經毒性。
- 2.藥物及其血中濃度若高於 1ug/mL(1000ng/mL)則易產生嚴重的中毒，若攝入 10-20mg/kg 則可能致命。但 SSRI 類之治療安全範圍則較寬。
- 3.在臨床上並不以其血中濃度做為治療之依據，因心電圖之 QRS 間隔(QRS interval)及病人之臨床狀況為更有效之指標。

## 依臨床狀況進行之支持性療法

### 1.呼吸道(airway)：

環類抗憂鬱劑很少有呼吸道的問題，在臨床上常見的反而是乾的口腔黏膜，此在診斷上可提供抗膽鹼性症候群之重要線索。然而，在深度昏迷及癲癇的病人宜防止因舌頭後倒而引起之上呼吸道阻塞，再者，亦應防止肺部吸入之可能性。

### 2.呼吸(breathing)：

有報告指出，嚴重三環類抗憂鬱劑中毒(TCA)的病人有1/3會有肺部併發症，有1/6的病人產生吸入性肺炎，而有1/7的病人則會產生肺水腫。肺水腫之產生常見於中毒後的5到48小時，因TCA中毒而引起的成人呼吸窘迫症候群(ARDS)與methadone中毒引起的肺部傷害及海洛因肺症

候群(Heroine lung syndrome)有相類似之處，這些變化包括有在CXR上看見有廣泛之雙側肺浸潤(pulmonary infiltration)，非心因性肺水腫，低血氧等。除此以外，亦需注意呼吸抑制之現象，在治療上應給予氧氣，抽測氣體動脈血(ABG)有必要時則應插氣管內管並使用呼吸器給予正壓呼吸治療(positive pressure ventilation)。請注意，病人有可能在沒有任何症候下突發呼吸停止。若病人已呼吸停止，應先儘速實施過度換氣。

### 3.循環(Circulation)：

休克，低血壓者宜進行輸液治療，治療無效時，亦應同時給予含有sodium bicarbonate之輸液。低血壓若只是因為末梢血管擴張則大多較輕微，然而在動物實驗上証實因心肌抑制而引起的低血壓則是相當重要。若輸液治療無效則應使用中央靜脈壓(CVP)及Swan-Ganz動脈導管來區別低血壓的原因為何。至於昇壓藥物的使用則與引起中毒的TCA種類有關，由於某些TCA會使阻斷突觸處之新腎上腺素回收而造成兒茶酚胺(catecholamine)之缺乏，因而dopamine的使用將有可能無法有效昇壓，再者dopamine具有alpha及beta效果，而TCA中毒的alpha阻斷作用使得dopamine只剩下beta作用，如此將可能會進一步惡化低血壓。就此觀點而言，如果使用主要為alpha作用的昇壓劑如norepinephrine(levophed)，methoxamine hydrochloride(vasoxyl)及angiotensin就有實際的幫助。若藥物的治療均無效果時則可考慮使用主動脈內氣球幫浦術(intraaortic ballon pump)。

### 4.心律不整：

心律不整是造成死亡的首要原因，其造成的心律不整如下

表所示，儘管在治療劑量時即可發生 torsades des pointes，但在中毒劑量時卻是較少見。對於心室性心律不整的治療首要之事乃使血液鹼化到 pH7.45-7.5 之間。除了過度換氣之外，sodium bicarbonate 仍為首選藥物。血液的鹼化可以改善心臟之電氣傳導，減緩心律，而減少心室性心律不整。此外鈉離子本身亦可降低心律不整的危險性。但若使用 I a 及 I c 抗心律不整藥物如 procainamide，quinidine，disopyramide 等反而會惡化心室性心律不整。至於 phenytoin 的使用目前的研究仍具有爭議性，因此並不建議使用]。而 bretylium 及鈣離子阻斷劑目前則無具體之建議]。因此對拉心室性心律不整之藥物以 xylocaine 為首選，再者可考慮使用 magnesium sulfate。

#### 5.神經系統(Disability Neurological Status)：

- (1)意識不清者尚需排除其它原因。一般而言但應避免使用 flumazenil 作為鑑別診斷的工具。
- (2)在中樞神經系統毒性上最重要的為癲癇。若未能好好加以治療則其引起代謝性酸中毒則會更一步惡化 TCA 引起之心臟毒性。此外因癲癇而引起的併發症如橫紋肌溶解，高體溫等亦會產生。在治療上以 benzodiazepam 為第一線用藥，無效時則可考慮使用 barbiturates，更甚者可考慮使用全身麻醉。
- (3)TCA 中毒患約 50%會有肢體抖動(twitching)或是肢體的跳躍性動作(jerking movements)，這些肢體的動作常被誤認為癲癇而被施予 benzodiazepam 之治療，如此反而造成呼吸及意識狀態的進一步被抑制。

#### 6.其餘系統之支持性療法(Other complications)：

- (1)若有癲癇而引起之橫紋肌溶解時，宜小心急性腎衰竭之

產生。

(2)肝膽系統：

曾有因TCA中毒造成肝衰竭而死亡的案例，然而TCA中毒所引起之膽汁鬱置性肝功能異常大多輕微且為可回復性。

(3)腸道：有因重覆投與活性碳而引起活性碳胃石(bezoar)造成小腸腸阻塞之案例。其餘之併發症則有急性腸麻痺，自發性腸破裂等。

(4)此外病人亦會產生高體溫，應予以治療。

7.毒性症候群(Toxic syndrome)：

(1)TCA中毒患者所符合之毒性症候群為anticholinergic syndrom，其主要表現為鎮靜、瞻妄、昏迷、瞳孔放大、皮膚及黏膜乾燥、少或無汗、心跳加快、腸動聲減少及尿滯留等。而肢體抖動或跳躍性動作則十分常見需與癲癇加以分辨。

(2)至於SSRI及SDRI所引起之血清緊素症候群(serotonin syndrom)則常因同時併服有MAOI(monoamine oxidase inhibitor)或是富含含有tryptophan之食物而引起。

## 非特異性療法

1.除污(decontamination)



2.吐根糖漿催吐



除了意識不清之病人不予催吐外，TCA中毒患者亦可能

會突發癲癇故不應予以催吐。

3.胃灌洗(lavage)

YES

4.活性碳(active charcoal)

YES

5.緩瀉劑(cathartics)

YES

## 診斷

- 1.病史確定。
- 2.符合 TCA 中毒之毒性症候群。
- 3.平面電極的 terminal 40 msec QRS 軸及 QRS interval 可幫忙診斷。
- 4.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

- 1.解毒劑：sodium bicarbonate及physostigmine。
- 2.解毒劑之適應症：

(1)因TCA中毒引起之低血壓，心律不整，癲癇均應使用 sodium bicarbonate以減少因酸中毒而使得TCA之游離量增加，且鈉離子本身可有效減少產生VT、VF之危險性並有效治療多種心律不整。

(2)physostigmine之使用則保留到最後一線，僅用於對其它療法均無效之癲癇，嚴重之精神激燥狀態，意志昏迷並

呼吸衰竭，併心律不整之低血壓。對於深度昏迷及嚴重之肌躍性和舞蹈症動作亦有療效。

3.解毒劑之禁忌症：欲使用physostigmine需觀察到病人要有十分明顯的抗膽鹼素性作用(anticholinergic effect)才可。若非使用於此類病人則會過成惡性高血壓，心跳停止，心律不整，支氣管緊縮，分泌增加，癲癇重積狀態等。其餘之禁忌症包括有氣喘，慢性阻塞性肺疾患，腸阻塞，前列腺腫大等。

4.解毒劑之劑量及使用方法：

(1)physostigmine，2 mg，IV slowly over 5 min，(兒科劑量為0.5 mg IV)，若有需要可再給予2 mg。要投與前應確定病人之呼吸道，血壓，心律等均接受治療，並且血中pH值維持在7.5左右。

(2)sodium bicarbonate，1-2mEq/kg，IV bolus，之後，50-100 mEq 加於生理食鹽水500 cc中以每小時150-200cc輸注到病患穩定，測定並保持pH值在7.45-7.55之間。

5.治療準則：依病人之臨床狀況而定。



## 加強除去法

TCA 具有大的分佈體積及高蛋白質結合率故除了活性碳重覆投與外均無法有效去除。

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 TCA 有明顯的腸肝循環且其本身會造成胃排空及腸蠕動之減緩，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：

CBC/DC、sugar、BUN、Cr、Na、K、ALT等。在矯正血中pH值後應考慮鉀離子之補充。

2. 特殊性物質血中濃度：

Amitai等人建議TCA之紅血球代謝物濃度為心臟傳導異常之最佳指標，然而在臨床上並不實用。

### 3.放射線檢查：

CXR之檢查十分重要，在嚴重中毒之病人即使入院時之CXR為正常亦應再照一張CXR以防遺漏了重大的肺部併發症。

### 4.EKG：

TCA 中毒患者的心電圖具有實際的診斷及預測預後的作用。Wolfe et al 等人指出 TCA 中毒患者的平面電極之 terminal 40 msec QRS 軸較非中毒患者有 8.6 倍大於 120 度的機會，因此 Goldfrank et al 等人建議此 terminal 40 msec QRS 軸為 TCA 中毒患者亦不能完全肯定此病人即為 TCA 中毒。除了上述的心電圖變化外 TCA 中毒患者尚有下列的心電圖變化。QRS 間隔大於 100 msec 時具有 2.5 倍的危險性病人會有嚴重之毒性(如癲癇、氣管插管、心律不整、低血壓、死亡)。此外 Liebelt 等人亦建議 aVR 電極之 R 波高度(RaVR)大於 3mm 及其 R 波 S 波的比值(R/S)大於 1.4 者其 TCA 血中濃度會高於 300ng/mL，亦較有機會產生癲癇或心律不整。

## 病人處置動向

### 1.觀察：

病人住院與否應視病人是否有產生重大之毒性，一般而言主要之併發症均發生於到達醫院後的6小時內。因此對於輕微中毒的病人至少宜觀察6小時並再給予一次活性炭治療後再予以出院。

### 2.普通病房。

### 3.加護病房：

任何嚴重之中毒患者均應予以加護病房之照護，若是心律

不整者在心律不整緩解後，且無任何之心律不整治療時亦應於加護病房中觀察至少12到24小時，此乃因為曾有患者因延遲性的心律不整而造成突然之死亡(曾有案例報告遲至中毒後第五天才產生心律不整)。

## **臨床病程(預後及慢性併發症)**

- 1.大多數病人若有中樞神經或心血管毒性大都發生在入院後1小時，只有少數病人在回復意識後還產生心律不整。
- 2.一般而言環類抗憂鬱劑並不產生慢性之後遺症。

## Reference

1. POISINDEX toxicologic Managements of TCA intoxication of toxicology of MICROMEDEX Healthcare Series.
2. Goldfrank, Emergency toxicology