جزوه josveh
josveh.ir

تنظیم کننده: حسین صحتی

درس: کنترل مسمومیت

استاد: دکتر خدایار

جلسه: مسمومیت با الکل (جلسه هجدهم)

مصرف حاد الکل :

- مسمومیت با الکل های اتانول، متانول و اتیلین گلایکول
-

مصرف مزمن الکل :

- سوء مصرف الکل و وابستگی به الکل
- سندرم ترک مصرف الکل (اتانول)
- دیگر اثرات مصرف مزمن اتانول

عوارض مصرف اتانول :

۱ . مسمومیت حاد الکلی (وضعیت اورژانسی)

۲. سندرم ترک مصرف مزمن الکل

۳. ایجاد تحمل و وابستگی به الکل

۴. دیگر عوارض ناشی از مصرف مزمن الکل

مسمومیت حاد الکلی:

اقدامات اولیه فرد مسموم شده :

- در ابتدا اخام A,B,C که شامل باز کردن راه های هوایی و بررسی وضعیت تنفسی فرد و چک کردن نبض و مطمئن شدن از برقراری جریان خون می باشد.
- سپس به بحث D می رسیم که استفاده از دارو می باشد. شامل داروهای Dextrose، Oxygen، Naloxone، Thiamin که به اصطلاح (Don’t Forget) می نامند می باشد به این معنا که نباید فراموش شوند و در هر مسمومیتی که تجویز شوند وضعیت بیمار را بدتر نخواهند کرد .

- Airway
- Breathing
- Circulation
- Drug: Dextrose, Oxygen, Naloxone, Thiamine

سم زدایی در مصرف حاد الکل :

- جلوگیری از دیپراسیون تنفسی و جلوگیری از آسپیراسیون محتویات معده .حتی اگر میزان اتانول خون فرد بسیار بالا باشد با حمایت سیستم قلبی و تنفسی احتمال زنده ماندن فرد بسیار بالا می باشد.
- تغییرات متابولیکی ممکن است نیاز به درمان کاهش قند خون و کتوز را با تجویز گلوکز ایجاب کند.تیامین (B_1) تجویز می شود تا از سندرم Wernicke - Kirsakoff جلوگیری شود.گلوکاگون برای درمان هایپوگلایسمیا ناشی از مصرف الکل مؤثر نمی باشد.
- افراد الکلی که دهیدراته می باشند و استفراغ می کنند باید الکترولیت دریافت نمایند.اگر استفراغ کردن شدید باشد حجم زیادی از پتاسیم احتمالا مورد نیاز می باشد.

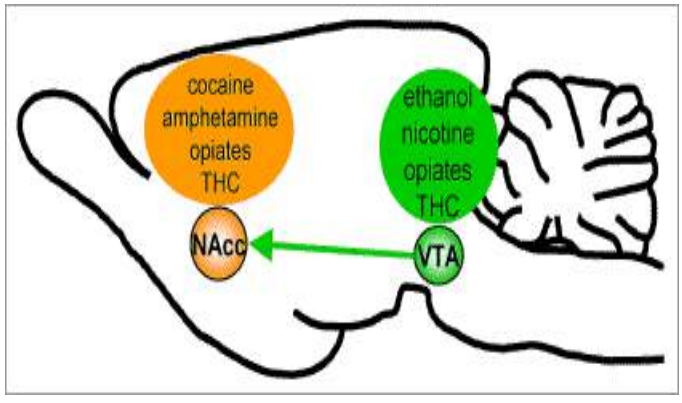
الکلیسم

(تحمل و وابستگی به الکل)

سیستم پاداش مزولیمبیک ـ دوپامینرژیک

(Mesolimbic-Dopaminergic reward system) :

- سیستم دوپامینرژیک ـ مزولیمبیک که از ناحیه تگمنتوم شکمی (VTA) به هسته اکومبنس (NA_c) انشعابات می‌دهد، دارای نقش اساسی در تقویت اثرات پاداشی مواد مورد سوء مصرف مثل اتانول، نیکوتین، Opiates می‌باشد که این مسیر توسط این مواد فعال می شود.

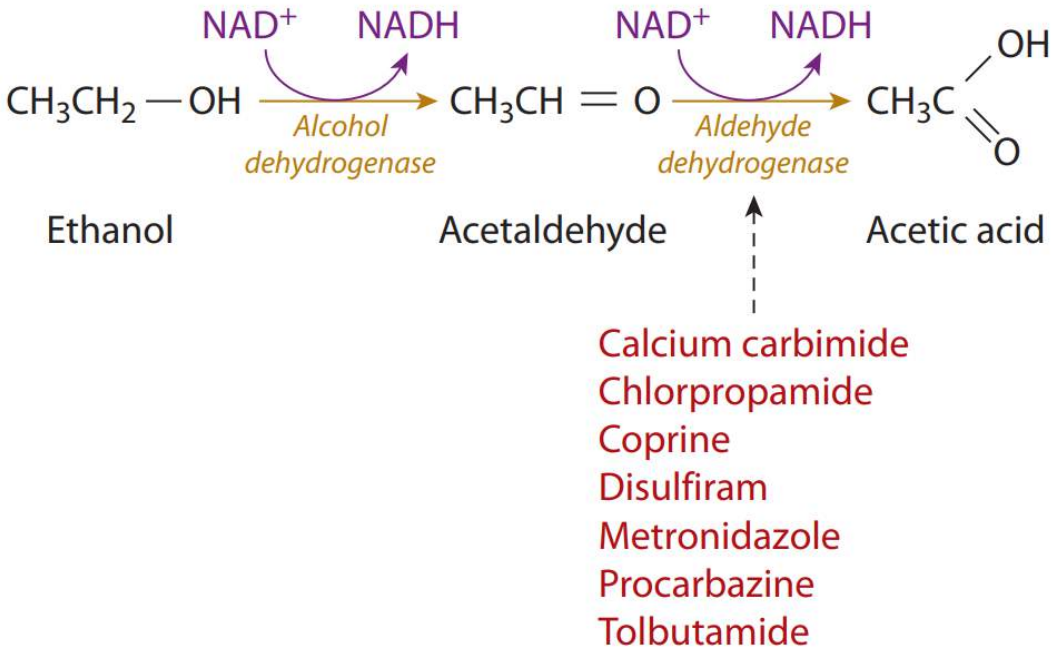




- فعال شدن این مسیر ایجاد حس لذت میدهد لذا بدن تلاش میکند همیشه این مسیر فعال بماند و بخاطر ایجاد پدیده تحمل به الکل در بدن میزان مصرف الکل فرد روز به روز افزایش می یابد که این موضوع باعث ایجاد وابستگی در فرد می شود.

ترک مصرف مزمن الکل:

- اتانول در سیتوپلاسم توسط آنزیم الکل دهیدروژناز به استالدهید تبدیل می شود و سپس استالدهید توسط آلدهاید دهیدروژناز به استیک اسید تبدیل می شود.
- داروهایی مانند کلسیم کاربیماید (Calcium Carbimide)، کلرپروپماید (Chlorpropamide)، کاپراین (Coprine)، دایسولفیرام (Disulfiram) و غیره بطور غیر برگشت پذیر آنزیم آلدهید دهیدروژناز را غیر فعال می کنند و باعث می شوند غلظت استالدهاید افزایش یابد.



داروهای درمان سوء مصرف الکل :

Subclass	Mechanism of Action	Clinical Applications	Pharmacokinetics	Toxicities, Interactions
Drugs used in chronic alcoholism				
Naltrexone	Nonselective competitive antagonist of opioid receptors	Reduced risk of relapse in individuals with alcohol-use disorders	Available as an oral or long-acting parenteral formulation (see Chapters 31 and 32)	Gastrointestinal effects and liver toxicity • rapid antagonism of all opioid actions
Acamprosate	Poorly understood NMDA receptor antagonist and $GABA_A$ agonist effects	Reduced risk of relapse in individuals with alcohol-use disorders	Oral administration	Gastrointestinal effects and rash
Disulfiram	Inhibits aldehyde dehydrogenase • causes aldehyde accumulation during ethanol ingestion	Deterrent to relapse in individuals with alcohol-use disorders	Oral administration	Little effect on its own but severe flushing, headache, nausea, vomiting, and hypotension when combined with ethanol

داروهای بدون تاییدیه FDA برای درمان سوء مصرف الکل ولی دارای اثرات بالینی کارآمد:

- **باکلوفن** (بیشتر در فرانسه) نتایج مثبتی در درمان سوءمصرف الکل (Alcohol Use Disorder (AUD))نشان داده است.
- **نالمیفن** (Nalmefene) آنتاگونیست گیرنده های اوپیوید از نظر ساختاری مشابه نالترکسون است که برای درمان مصرف بیش از حد مواد افیونی استفاده می شود و همچنین ممکن است برای مدیریت رفتارهای اعتیاد آور نیز استفاده شود. این دارو در اروپا برای استفاده بصورت as needed (18 میلی گرم) برای کاهش مصرف زیاد الکل مجاز است. این دارو مزایای متعددی نسبت به نالترکسون دارد، از جمله مدت اثر طولانی تر، عدم سمیت کبدی وابسته به دوز ، و میل بیشتر اتصال به گیرنده های اوپیویدی μ - و κ .
- **گاباپنتین** ، که با زیر واحد $\alpha 2\,\delta$ کانال های کلسیمی ولتاژ دار عصبی ارتباط برقرار می کند ، در ابتدا برای درمان حملات صرع و درد نوروپاتیک استفاده می شد.یک آزمایش بالینی نشان داد که گاباپنتین (به ویژه دوز ۱۸۰۰ میلی گرم در روز) میزان پرهیز از مصرف مشروبات الکلی را بهبود می بخشد.
- **وارنیکلین** ، که برای ترک سیگار تأیید شده است ، همچنین مصرف الکل را در مدلهای بالینی کاهش داده است.

عوارض مصرف طولانی الکل :

- Fatty Liver – Cirrhosis of liver
- Brain atrophy
- Cancer of Stomach, Mouth, Tongue, Esophagus
- Accidental Injuries and Death

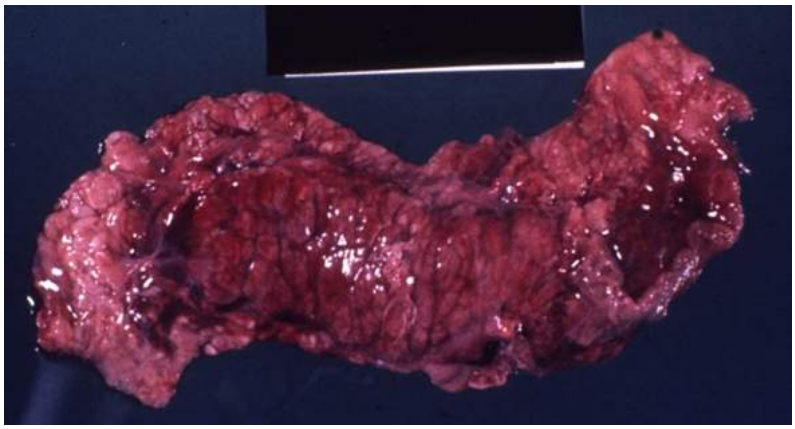
فرد دچار نارسایی کبد ناشی از مصرف مزمن الکل



فرد ۳۶ ساله دیابتی دچار راش های پوستی ناشی از مصرف الکل



خونریزی پانکراس فرد الکلی که باعث فوت فرد شده



سندروم Korsakoff :

- به واسطه کمبود ویتامین B_1 (Thiamine) ناشی از سوء تغذیه ایجاد می شود.
- با اضافه کردن تیامین به مشروبات الکی می توان از بروز این سندروم جلوگیری کرد.

Wernicke-Korsakoff Syndrom :

- از دو اختلال عصب روانپزشکی تشکیل شده است: انسفالوپاتی ورنیکه که تا حد زیادی قابل برگشت است و روان پریشی کورساکوف که به طور کلی برگشت پذیر نیست.
- این سندرم ها در حال حاضر یک اختلال واحد به نام سندرم Wernicke-Korsakoff در نظر گرفته شده اند که پس از مصرف ناکافی تیامین رخ می دهد.
- کمبود تیامین ، به تنهایی می تواند منجر به سندرم ورنیکه -کورساکوف شود.
- در انسفالوپاتی ورنیکه درمان نشده تا ۲۰٪ موارد منجر به مرگ می شود و ۸۵٪ از کسانی که از آنسفالوپاتی جان سالم به در می برند به روان پریشی کورساکوف مبتلا می شوند که به فراموشی آنتروگراد شدید و رتروگراد (anterograde and retrograde amnesia)مبتلا می شوند که تا حد زیادی قابل برگشت نیست.

انسفالوپتی ورنیکه (Wernicke encephalopathy) :

- با حالت گیجی ، آتاکسی ، حرکات غیرطبیعی چشم ، تاری دید ، دوبینی ، نیستاگموس و لرزش مشخص می شود. با سابقه طولانی مدت نوشیدن زیاد و وضعیت تغذیه ای ناکافی همراه است.
- سندرم عصبی (آتاکسی ، اپتالموپلژی و نیستاگموس) در مراحل اولیه با دوز بالای تیامین قابل برگشت است ، اما اختلالات یادگیری و حافظه با سرعت کمتر و ناقص پاسخ می دهند.
- این یک فوریت پزشکی است و درمان زود هنگام با تیامین وریدی (به دنبال آن درمان نگهدارنده خوراکی) برای معکوس کردن علائم ورنیکه و جلوگیری از پیشرفت یا کاهش شدت حالت کورساکوف ضروری است.



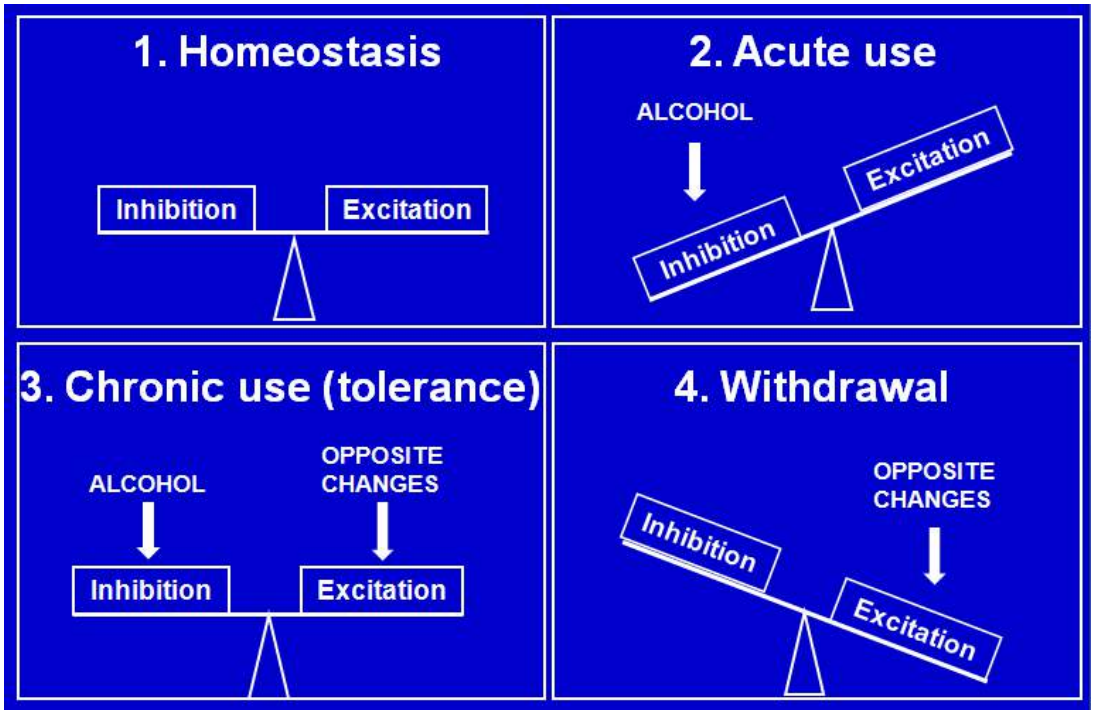




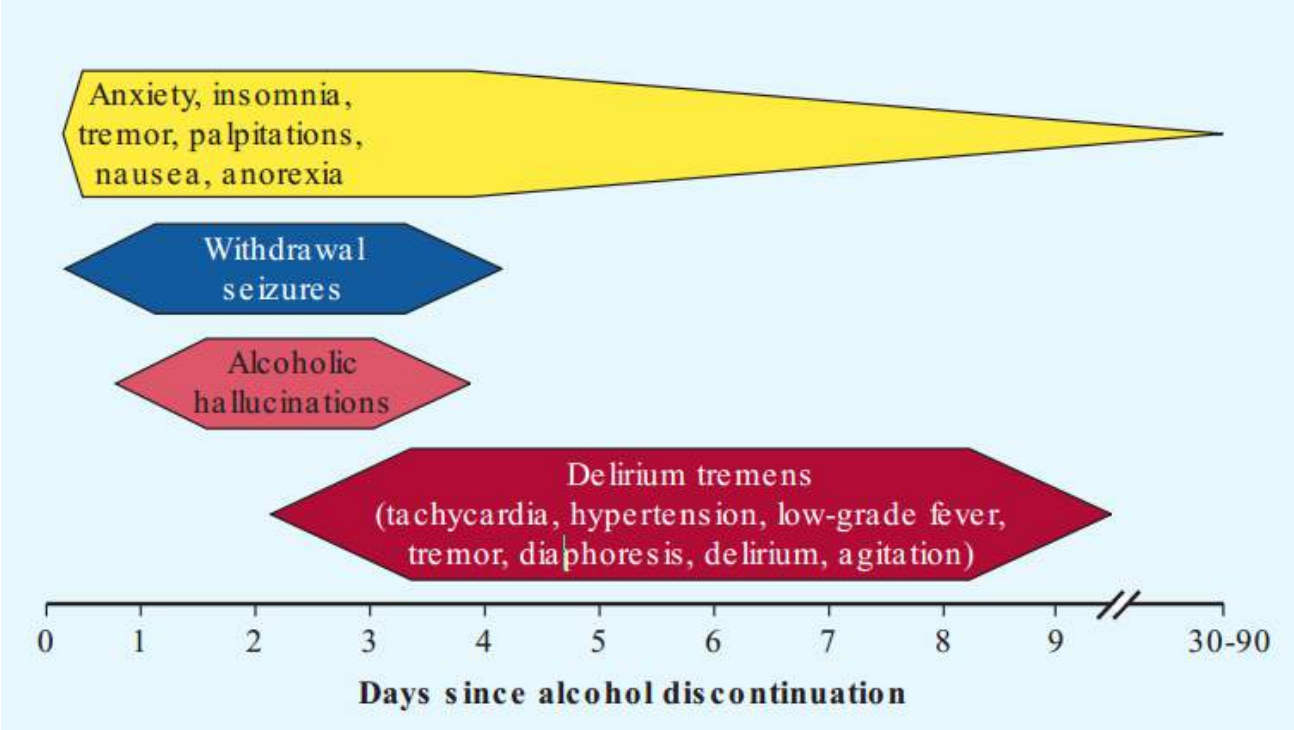


ترک الکل (Alcohol Withdrawal) :

اثر الکل روی مغز :



سیر وقایع در طی سندرم ترک الکل :



علائم ترک اتانول و بنزودیازپین :

Following moderate dose usage

Anxiety, agitation
Increased sensitivity to light and sound
Paresthesias, strange sensations
Muscle cramps
Myoclonic jerks
Sleep disturbance
Dizziness

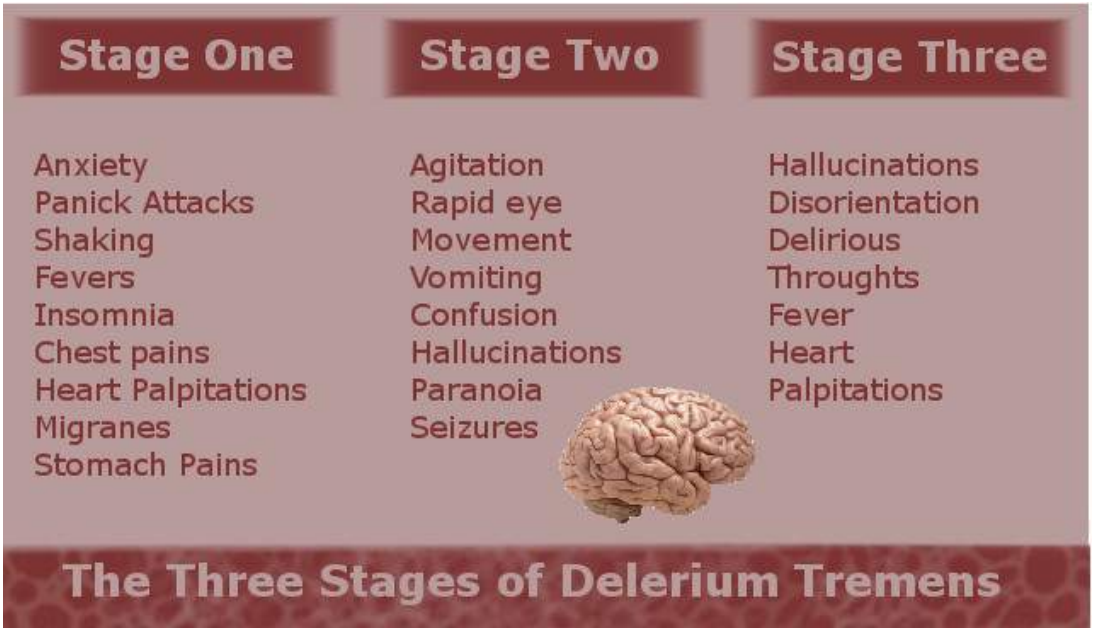
Following high-dose usage

Seizures
Delirium

: Delirium Tremens

- این شدیدترین عارضه ترک اتانول است که با تغییر وضعیت ذهنی (سردرگمی سراسری) و بیش فعالی غیر ارادی نمایان می شود که می تواند تا از کار افتادن سیستم قلب و عروق پیشرفت کند.
- علائم اصلی عبارتند از تعریق ، لرزش ، گیجی و توهم

مراحل Delirium Tremens :



درمان علائم سندرم ترک الکل :

• Benzodiazepines (eg, chlordiazepoxide, diazepam, lorazepam)	BDZ receptor agonists that facilitate GABA-mediated activation of $GABA_A$ receptors	Prevention and treatment of acute ethanol withdrawal syndrome
• Thiamine (vitamin B_1)	Essential vitamin required for synthesis of the coenzyme thiamine pyrophosphate	Administered to patients suspected of having alcoholism (those exhibiting acute alcohol intoxication or alcohol withdrawal syndrome) to prevent Wernicke-Korsakoff syndrome

بنزودیازپین ها :

این داروها روش درمانی انتخابی برای مدیریت ترک حاد الکل و جلوگیری از پیشرفت علائم ترک حاد به سمت علائم شدید مانند تشنج و هذیان است.

متانول (الکل چوب) :

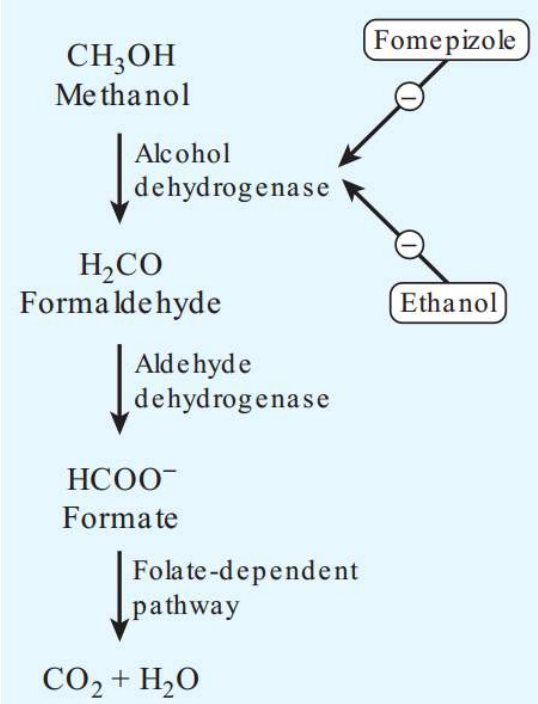
- متانول (الکل چوب) یک ماده رایج در بسیاری از حلال ها ، محلول های شستشوی شیشه و مواد پاک کننده رنگ است.
- گاهی اوقات به جای اتانول توسط الکلی ها استفاده می شود.
- محصولات متابولیکی آن ممکن است باعث اسیدوز متابولیک ، کوری و مرگ بعد از یک دوره نهفته مشخص از 6 تا 30 ساعت شود.
- اختلالات بینایی ناشی از آسیب سلولهای گانگلیونی شبکیه و عصب بینایی توسط اسید فرمیک ایجاد می شود که التهاب ، آتروفی و کوری بالقوه دو طرفه ایجاد می کند.
- اسیدوز متابولیک شدید ممکن است به دلیل تجمع اسید فرمیک ایجاد شود و دپرسیون تنفسی ممکن است شدید باشد و منجر به کما یا مرگ شود.

آمار مربوط به مسمومیت با متانول در جهان:

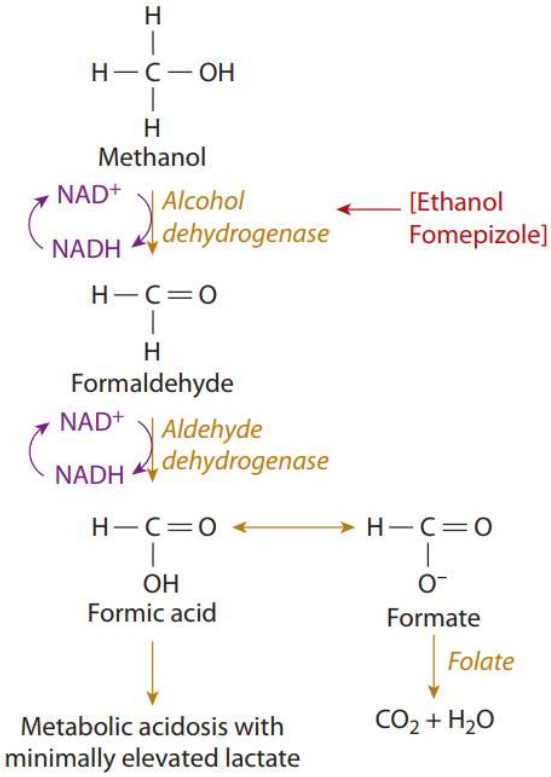
BLE 106–1	International Methanol Poisoning Epidemics Since 1998[102]		
ar	*Location*	*Affected people*	*Reported deaths*
)8	Phnom Penh, Cambodia	>400	60
)8	Nis, Serbia	>90	43
)8	Shanxi Province, China	>200	27
)0	Nairobi, Kenya	661	140
)0	San Salvador, El Salvador	>200	117
)0	Feni, Bangladesh	>100	56
)1	Pärnu, Estonia	154	68
)1	Bombay, India	>120	27
)2	Antananarivo, Madagascar	40	11
)2-2004	Norway	59	17
)3	Botswana	>45	9
)4	Shiraz, Iran	62	17
)5	Kenya	174	49
)6	Nicaragua	801	48
)6	Urals, Russia	60	3
)8	Karnataka/Tamil Nadu, India	285	150
)9	Central Uganda	77	27
)9	Ahmedabad, Gujarat, India	>275	136
2009	Bali/Lombok, Indonesia	45	25
2009	Kampala, Uganda	189	89
2011	Khartoum, Sudan	>137	71
2011	Los Rios, Ecuador	>770	51
2011	West Bengal, India	>370	170
2011	Haiti	40	18
2011	Kolkata, India	>167	143
2012	Orissa, India	100	31
2012	Cambodia	367	49
2012	Tegucigalpa, Honduras	48	24
2012	Czech Republic and Slovakia	>105	33
2013	Rafsanjan, Iran	694	8
2013	Tripoli, Libya	1066	101
2014	Kenya	467	126
2016	Irkutsk, Russia	107	74

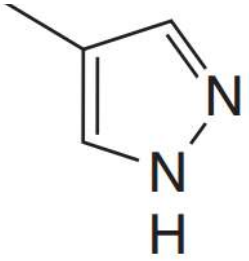
Adapted with permission from Hassanian-Moghaddam H, Nikfarjam A, Mirafzal A, et al. Methan mass poisoning in Iran: role of case finding in outbreak management. *J Public Health (Oxf)*. 2015 Jun;37(2):354-359.

متانول توسط الکل دهیدروژناز و آلدهید دهیدروژناز به متابولیت های سمی ، فرمالدهید و فرمات (Formate) **تبدیل می شود. فومپیزول و اتانول با مهار الکل دهیدروژناز ، باعث کاهش تشکیل متابولیت های سمی می شوند.**



مسیر اصلی متابولیسم متانول :





FOMEPIZOLE

- **فومپیزول** (4-متیل پیرازول) ، یک مهار کننده ADH ، برای درمان مسمومیت با متانول یا اتیلن گلیکول استفاده می شود ، که به تنهایی یا در ترکیب با همودیالیز اعمال می شود.
- سطح پلاسما 0.8 میلی گرم در لیتر در مهار ADH موثر است.
- فومپیزول نباید با اتانول استفاده شود زیرا باعث افزایش نیمه عمر اتانول می شود.
- درمان مسمومیت با متانول همچنین شامل معالجه بیماران با بی کربنات سدیم برای مقابله با اسیدوز می باشد.

فارماکوکینتیک :

- متانول به راحتی جذب شده و به سرعت در آب بدن توزیع می شود ($Vd = 0.6^{-}$ 0.77 L / kg). به پروتئین متصل نیست.
- به آرامی توسط الکل دهیدروژناز از طریق کینتیک درجه صفر با سرعت حدود یک دهم اتانول متابولیزه می شود. نیمه عمر گزارش شده بسته به غلظت سرم متانول از 2.5 تا 87 ساعت است (هرچه سطح سرم بیشتر باشد ، نیمه عمر بیشتر نیز خواهد بود).
- فقط حدود 3٪ بدون تغییر از طریق کلیه ها و کمتر از 10-20٪ از طریق تنفس دفع می شود. نیمه عمر فرمات از 1.9 تا 9.3 ساعت است. در طی دیالیز ، نیمه عمر به 1.5 تا 3.1 ساعت کاهش می یابد.

دوز سمی متانول : (طبق گفته استاد اعداد پرسیده نمی شوند)

- دوز خوراکی کشنده متانول 30-240 میلی لیتر (20 تا 150 گرم) تخمین زده شده است. حداقل دوز سمی تقریباً 100 میلی گرم در کیلوگرم است.
- پس از مواجهه گسترده با پوست و استنشاق غلیظ ، افزایش سطح متانول سرم گزارش شده است.
- حداکثر میزان قرار گرفتن در معرض متانول (TLV-TWA) در محل کار توصیه شده توسط ACGIH برای استنشاق 200 ppm بمدت میانگین 8 ساعت است و سطح در نظر گرفته شده که بلافاصله تهدید کننده حیات می باشد (IDLH) 6000 ppm است.

تظاهرات بالینی در چند ساعت اول پس از مصرف:

- **اسیدوز** معمولاً وجود ندارد زیرا متابولیسم که منجر به تولید مواد سمی می شود هنوز اتفاق نیفتاده است.
- ممکن است باعث ایجاد شکاف اسمولار (Osmolar Gap) شود و تغییر شدیدی در اسمولاریته خون ایجاد کند. شکاف اسمولار به اندازه 10 mOsm/L با غلظت های سمی متانول سازگار است.

تظاهرات بالینی بعد از یک دوره نهفته تا 30 ساعت :

- شکاف شدید آنیونیک اسیدوز متابولیک ، اختلالات بینایی ، کوری ، تشنج ، کما ، نارسایی حاد کلیه با میوگلوبینوریا و مرگ ممکن است رخ دهد.
- بیماران اختلال بینایی را بصورت تاری دید ، کدر یا "مانند ایستادن در زمین برفی" توصیف می کنند.

تشخیص :

- معمولاً براساس سابقه ، علائم و یافته های آزمایشگاهی است.
- از محاسبه شکاف های اسمولاریته و آنیون می توان برای تخمین سطح متانول و پیش بینی شدت مصرف استفاده کرد.

سطوح خاص :

- سطح متانول سرم بالاتر از 20 میلی گرم در دسی لیتر سمی و سطوح بالاتر از 40 میلی گرم در دسی لیتر بسیار جدی تلقی شود.
- بعد از دوره نهفته ، میزان متانول پایین یا غیرقابل تشخیص ، مسمومیت جدی را در یک بیمار علامت دار رد نمی کند ، زیرا ممکن است تمام متانول ها از قبل به فرمات متابولیزه شده باشند.
- غلظت های بالای فرمات سرم ممکن است تشخیص را تأیید کند و اندازه گیری بهتری برای سمیت است ، اما سطح فرمات به طور گسترده ای در دسترس نیست.

درمان :

(اقدامات اضطراری و حمایتی)

- راه هوایی را باز نگه داشته و در صورت لزوم به تهویه کمک کنید(A،B،C).
- در صورت بروز کما و تشنج آنرا درمان کنید.
- اسیدوز متابولیک را با بی کربنات سدیم IV درمان کنید. اصلاح اسیدوز باید توسط گازهای خون شریانی صورت گیرد.

داروهای خاص و آنتی دوت ها :

- برای اشباع آنزیم الکل دهیدروژناز و جلوگیری از تشکیل متابولیت های سمی متانول ، **فومپیزول** یا **اتانول** تجویز می شود. درمان در مورد بیماران با علایم زیر صورت می گیرد :
  - سابقه مصرف قابل توجه متانول هنگامی که سطح سرمی متانول بلافاصله در دسترس نباشد و شکاف اسمولار بیشتر از 10 mOsm/L می باشد.
  - اسیدوز متابولیک (pH شریانی < 7.3 ، بی کربنات سرم < 20 mEq / L) و یک شکاف اسمولار بیشتر از 10 mOsm / L .
  - غلظت خون متانول بیشتر از 20 میلی گرم در دسی لیتر.
- **اتانول** با میل بیشتر به ADH نسبت به اتیلن گلیکول یا متانول می تواند ایجاد متابولیت های سمی را کند و جایگزینی برای **فومپیزول** است.
- فولیک یا اسید فولینیک ممکن است تبدیل فرمات به دی اکسید کربن و آب را افزایش دهد. دوز پیشنهادی اسید فولیک یا اسید فولینیک 1 میلی گرم در کیلوگرم (حداکثر 50 میلی گرم) IV هر 4 ساعت است.

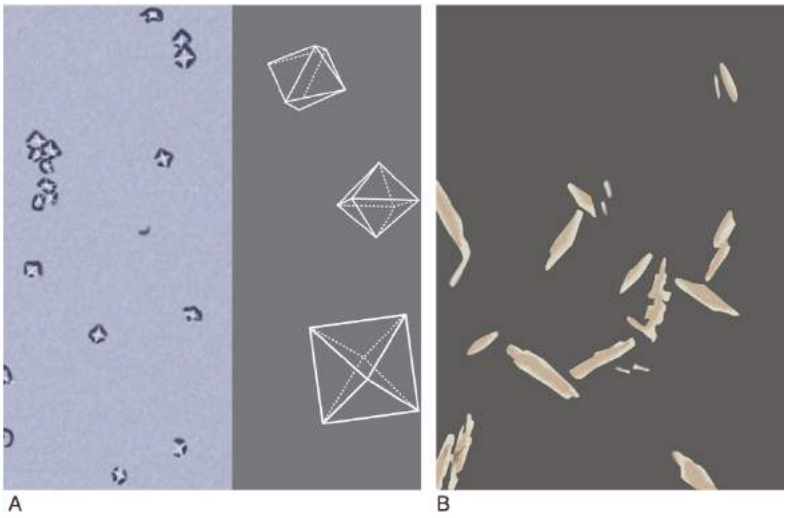
اتیلین گلایکول :

- ماده اصلی (تا 95٪) در ضد یخ است.
- این ماده بعضاً به طور عمدی به عنوان جایگزین الکل توسط الکلی ها مصرف می شود و به دلیل طعم شیرین آن برای کودکان و حیوانات خانگی وسوسه انگیز است.
- مسمومیت توسط اتیلن گلیکول خود باعث سوزش و گاستریت خفیف می شود. از همه مهمتر ، محصولات متابولیکی آن باعث اسیدوز متابولیک ، نارسایی کلیه و مرگ می شود.

مکانیسم سمیت اتیلین گلایکول :

- با الکل دهیدروژناز به گلیکوآلدهید متابولیزه می شود و سپس به اسیدهای گلیکولیک ، گلیوکسیلیک و اگزالیک اسید متابولیزه می شود.
- این اسیدها ، همراه با اسید لاکتیک اضافی ، مسئول اسیدوز متابولیک شکاف آنیون هستند.
- اگزالات به راحتی با کلسیم رسوب می کند و بلورهای نامحلول اگزالات کلسیم را تشکیل می دهد. آسیب بافتی، ناشی از رسوب گسترده بلورهای اگزالات و اثرات سمی اسیدهای گلیکولیک و گلیوکسیلیک است.

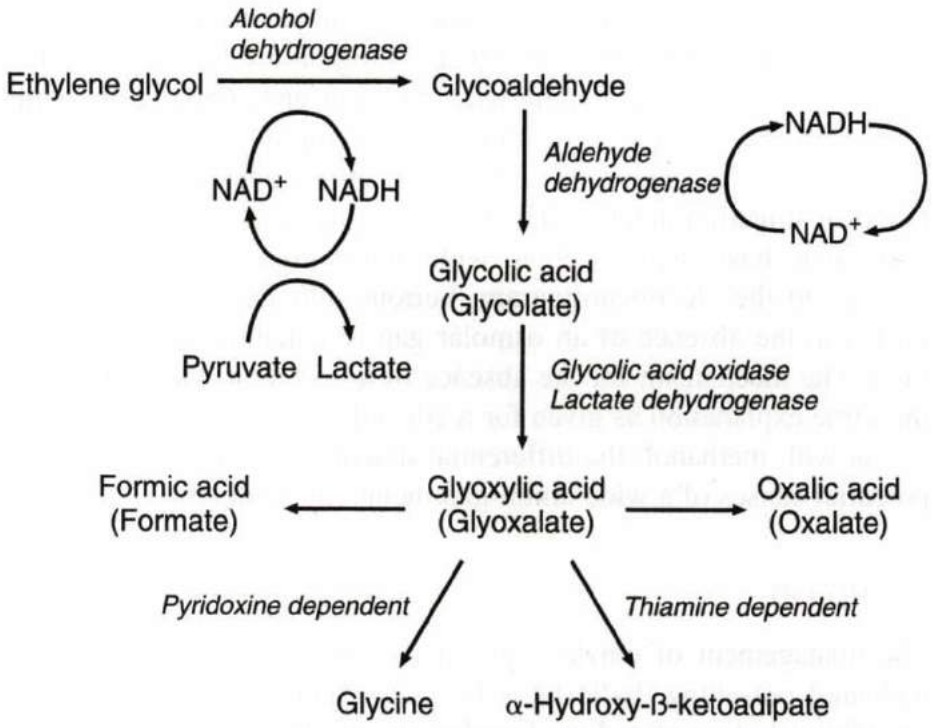
کریستالوریای اگزلاته کلسیم در ادرار یک بیمار مسموم با اتیلن گلیکول:



A : کلسیم اگزالات دی هیدرات .

B :بلورهای مونوهیدرات اگزالات کلسیم.

متابولیسم اتیلین گلایکول :

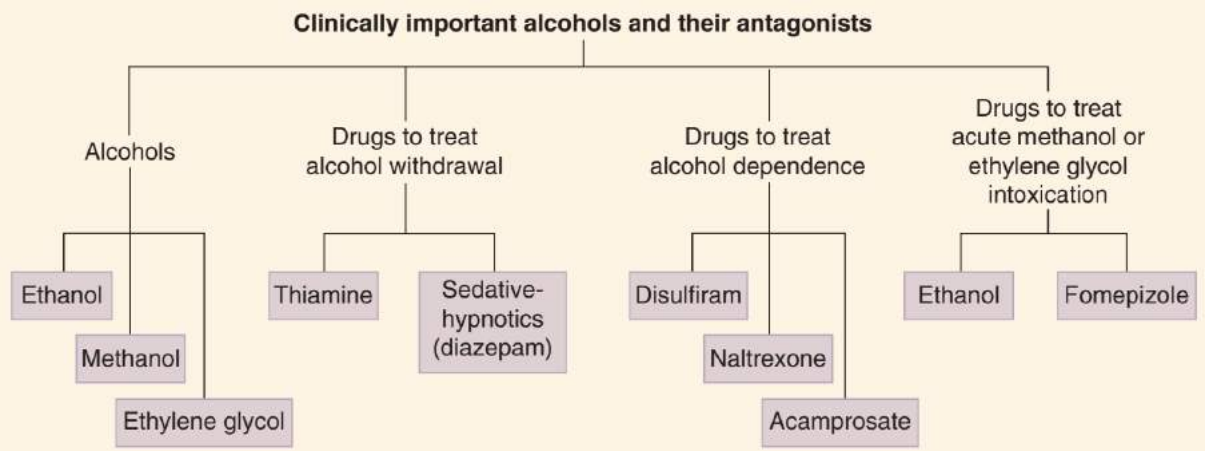


(تجویز B_6 و B_1 می تواند به دفع بیشتر متابولیتهای سمی کمک کند)

داروهای خاص و آنتی دوت ها :

- برای اشباع آنزیم الکل دهیدروژناز و جلوگیری از متابولیسم اتیلن گلیکول به متابولیت های سمی آن ، **فومپیزول** یا **اتانول** تجویز می شود. درمان در موارد زیر صورت می گیرد:
  - سطح اتیلن گلیکول از 20 میلی گرم در دسی لیتر بیشتر است.
  - سابقه مصرف اتیلن گلیکول با شکاف اسمولار بیشتر از 10 mOsm / L باشد.
- پیریدوکسین ، فولات و تیامین ، کوفاکتورهای مورد نیاز برای متابولیسم اتیلن گلیکول که ممکن است با افزایش متابولیسم اسید گلیوکسیلیک به متابولیت های غیر سمی ، سمیت را کاهش دهد.

الکلهای مهم از نظر بالینی و آنتاگونیست آنها



متابولیسم اتانول و متانول

