

# پانکراتیت حاد شیمیایی متعاقب مسمومیت با ضدافسردگی ۳ حلقه‌ای (کلومیپرامین)

ترجمه: دکتر غلامعلی جعفری

دستیار پزشکی قانونی

زیر نظر: دکتر عبدالکریم پژومند

دانشیار داخلی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و رئیس بخش مسمومین بیمارستان لقمان حکیم

## خلاصه

همه ساله عده زیادی در سراسر جهان، بطور عمدی یا اتفاقی، دچار مسمومیت با داروهای مختلفی می‌شوند که از این تعداد، عده‌ای بهبودی می‌یابند و عده دیگری نیز دچار عوارض متعددی شده، یا فوت می‌کنند. داروهای ضدافسردگی (بخصوص گروه سه حلقه‌ای‌ها) در این بین جایگاه ویژه‌ای دارند. افرادی که دچار مسمومیت با داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای می‌شوند، طیف وسیعی از علائم را با شیوع مختلفی نشان می‌دهند. یکی از این عوارض (که نادر هم می‌باشد) پانکراتیت حاد شیمیایی می‌باشد.

در اینجا یک مورد پانکراتیت حاد شیمیایی و فلج طولانی مدت روده‌ها، متعاقب مسمومیت حاد با کلومیپرامین در یک فرد بالغ گزارش شده است. پانکراتیت عارضه نادر مسمومیت با ضدافسردگیها، ممکن است به فلج طولانی مدت روده‌ها و بستری شدن به مدت طولانی منجر شود.

با توجه به شیوع نسبتاً رایج مسمومیت با داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای که در مواردی منجر به فوت می‌گردد، احتمال یافتن عوارض نادر بخصوص پانکراتیت شیمیایی در این اجساد وجود دارد.

از آنجایی که پانکراس عضوی خلف صفاقی بوده و بعد از مرگ سریعاً دچار تغییر (اتولیز) می‌شود لذا تشخیص پانکراتیت حاد نیازمند داشتن یک زمینه فکری و گمان قبلی می‌باشد.

**کلیدواژه‌ها: پانکراتیت، عوامل ضدافسردگی سه حلقه‌ای، کلومیپرامین، مسمومیت**

گزارش

مرگ و میر مسمومیت با ضدافسردگی - های سه حلقه‌ای در بیماران درمان شده حدود ۲-۳ درصد می‌باشد که عمدتاً مربوط به عوارض قلبی - عروقی و عصبی است. عوارض ناشی از مصرف آنها قابل توجه بوده، غالباً یا مربوط به اثرات آنتی‌کولینرژیک (شامل افزایش درجه حرارت، اختلال دید، احتباس ادرار و فلج روده‌ها) و یا عوارض تنفسی (پنومونی اسپیراسیون و سندرم زجر تنفسی حاد<sup>(۱)</sup>) می‌باشد.

پانکراتیت بندرت متعاقب مصرف داروهای ضدافسردگی و یا ضدچنونها مشاهده شده است ولی تاکنون موردی از پانکراتیت همراه با مصرف بیش از حد ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای گزارش نشده است. ما در اینجا یک مورد پانکراتیت حاد شیمیایی و فلج طولانی مدت روده‌ها همراه با مصرف ناگهانی و بیش از حد کلومیپرامین را گزارش نموده، درباره مکانیسمهای پاتوفیزیولوژیک احتمالی آن بحث می‌کنیم.

زن ۴۸ ساله‌ای در تلاش به منظور خودکشی، ۱۵-۲۰ عدد قرص کلومیپرامین ۵۰ میلی‌گرمی را ۶ ساعت قبل از بستری شدن در بیمارستان، خورد. در شرح حال پزشکی قبلی وی سابقه انجام عمل جراحی برداشتن رحم (هیسترکتومی) و آپاندکتومی قدیمی و نیز تشخیص جدید افسردگی وجود داشت ولی سابقه مصرف الکل یا مصرف سوء دارو موجود نبود. در واحد اورژانس بیمار در حالت اغماء بود ولی در پاسخ به تحریکات بلند کلامی، چشمهای خود را باز می‌نمود، اگر چه حرکات چشمهای او غیرهماهنگ بود.

علائم حیاتی وی عبارت بودند از:

درجه حرارت ۳۶ درجه سانتیگراد، تعداد تنفس ۲۰ در دقیقه، تعداد ضربانات قلب ۹۴ در دقیقه (منظم)، فشار خون ۱۲۲/۷۶ میلیمتر جیوه. در الکتروکاردیوگرام به عمل آمده، ریتم قلب سینوسی، اندازه محور QRS برابر ۲۶- درجه، فاصله QRS مختصر طولانی (۰/۱۱ ثانیه) و فاصله PR برابر با ۰/۱۸ ثانیه بود. در معاینه سمع ریه‌ها پاک و عکس قفسه

۱- ARDS = Actue Respiratory Distress Syndrome

دزمتیل کلومیپرامین ۱۵۴۳ نانوگرم در میلی لیتر تعیین گردید.

تدریجاً سطح هوشیاری بیمار افزایش یافت و ۷ ساعت بعد از بستری شدن لوله تراشه وی خارج گردید. در این هنگام بیمار دچار درد شکمی شد و در معاینه بالینی، درد خفیف و منتشر شکمی و کاهش صداهای روده‌ای نمایان گردید که برای وی رانیتیدین (به مقدار ۵۰ میلی گرم وریدی هر ۱۲ ساعت) و لورازپام (۲ میلی گرم وریدی هر ۶ ساعت) تجویز گردید. ۱۵ ساعت پس از بستری شدن، دیگر صداهای روده‌ای وجود نداشت و شکم متسع شد. با رادیوگرافی بعمل آمده وجود فلج روده‌ها اثبات شد. علیرغم تخلیه ترشحات معده فلج روده‌ها و درد شکمی تداوم یافت. در روز سوم میزان لیپاز سرم حدود ۳۵۰ واحد بین‌المللی (استاندارد کمتر از ۲۰۰ واحد بین‌المللی) بود، مقدار لیپاز سرم در روز پنجم به ۲۵۴۶ واحد بین‌المللی افزایش یافت و همراه آن آمیلاز سرمی به ۱۱۲ واحد بین‌المللی (استاندارد کمتر از ۹۰ واحد بین‌المللی) رسید. در این هنگام نتایج آزمایشات دیگر بقرار زیر بود:

کلسترول = ۱۴۱ میلی گرم در دسی لیتر

تری گلیسرید = ۱۴۲ میلی گرم در دسی لیتر

سینه نیز طبیعی بود. شکم نرم و دارای صداهای روده‌ای و بدون توده واضح بود. بعد از تجویز داروی میدازولام (به مقدار ۲ میلی گرم وریدی) بیمار از راه دهان لوله‌گذاری (انتوبه) شد و تحت شستشوی معده قرار گرفت ولی قطعات قرص خارج نگردید. سپس برای او مقدار ۵۰ گرم مخلوط شاربکول - سوریبتول و نیز بی‌کربنات وریدی تجویز گردید.

نتایج آزمایشات اولیه عبارت بودند از:  
هموگلوبین =  $12/3$  گرم در دسی لیتر  
هماتوکریت = ۳۷ درصد

شمارش گلبول‌های سفید = ۱۱۴۰۰ در میلی متر مکعب

سدیم = ۱۳۴ میلی‌اکی‌والان در لیتر

پتاسیم =  $2/7$  میلی‌اکی‌والان در لیتر

کلر = ۱۰۰ میلی‌اکی‌والان در لیتر

بیکربنات = ۱۷ میلی‌اکی‌والان در لیتر

قند = ۱۵۸ میلی‌گرم در دسی لیتر

کراتینین =  $1/2$  میلی‌گرم در دسی لیتر و

BUN<sup>(۱)</sup> = ۱۳ میلی‌گرم در دسی لیتر.

آزمایش ادرار در حد طبیعی بود و کتون ادراری یافت نشد. در بررسی داروهای شایع مورد سوء مصرف (شامل سالیسیلاتها، استامینوفن، فنوتیازینها و سه حلقه‌ای‌ها) سطح کلومیپرامین پلاسما ۷۵۲ نانوگرم در میلی لیتر و

گاماگلوتامیل ترانس پپتیداز = ۲۷ واحد  
 بین‌المللی در لیتر  
 آلکالین فسفاتاز = ۸۸ واحد بین‌المللی در لیتر  
 آلانین آمینوترانسفراز = ۲۴ واحد بین‌المللی  
 در لیتر  
 اسپاراتات آمینوترانسفراز = ۱۵ واحد  
 بین‌المللی در لیتر  
 بیلی‌روبین توتال =  $0/6$  میلی‌گرم در  
 دسی‌لیتر  
 در سونوگرافی و سی تی اسکن بعمل آمده،  
 علائمی از بیماری مجاری صفراوی، کلیوی  
 و یا پانکراس وجود نداشت. همچنان که به  
 تدریج در عرض ۲ هفته فلج روده‌ها و  
 پانکراتیت بهبودی می‌یافت برای بیمار،  
 هایپرالمانتاسیون بعنوان تغذیه کمکی شروع  
 شد و بعد از آن او به یک واحد روانپزشکی  
 منتقل گردید.

## □ بحث

کلومپیرامین آنالوگ داروهای  
 ضداسفردگی سه حلقه‌ای با خاصیت  
 سروتونینرژیک عمده می‌باشد و در آمریکا  
 بعنوان درمان بیماری وسواسی - جبری  
 مورد مصرف است. پهن شدن QRS که در  
 این بیمار مشاهده شد، علامت شاخص اثرات  
 کاردیوتوکسیک در مصرف بیش از حد

داروهای ضداسفردگی سه حلقه‌ای می‌باشد  
 که ناشی از اثر ثابت‌کنندگی شبه کینیدینی  
 غشاء است. فلج روده‌ای متعاقب مصرف  
 بیش از حد این دارو، عارضه شناخته شده  
 آنتی‌کولینرژیک داروهای ضداسفردگی  
 سه حلقه‌ای می‌باشد، گرچه دارای مدت  
 کوتاهتری است. وجود درد منتشر شکمی  
 ۱۴ ساعت بعد از مصرف بیش از حد دارو،  
 این نکته را مطرح می‌کند که فلج روده‌ای این  
 بیمار بطور کاملاً زودرس و در ابتدای  
 بستری شدن او رخ داده است. تداوم فلج  
 روده‌ای ممکن است مربوط به اثرات  
 موضعی پانکراس ملتهب بر دیواره روده  
 باریک اطراف آن باشد. وجود بی‌کربنات  
 پائین سرمی (۱۷ میلی‌اکی‌والان در لیتر) با  
 یک PH طبیعی شریانی و آنیون گپ  
 ۱۷ میلی‌اکی‌والان در ابتدای بیماری کاملاً  
 گیج‌کننده است زیرا در بقیه مدت بستری  
 شدن، مقدار بی‌کربنات و PH شریانی طبیعی  
 بود و هیچ اختلال متابولیک، کلیوی و یا  
 توکسیکی مشخص نگردید. لذا این مقداری  
 که بطور غیرطبیعی پائین بود ممکن است  
 ناشی از اشتباه بوده باشد.

پانکراتیت یک عارضه کاملاً غیرشایع  
 داروهای ضداسفردگی سه حلقه‌ای می‌باشد  
 و موارد گزارش شده آن در منابع پزشکی  
 اندک است. لیپاز بالارونده سرمی در روز

آغازین متعاقب مصرف بیش از حد دارو دریافت کرده بود، هیچ مورد گزارش شده‌ای از پانکراتیت یافت نشد.

در رابطه با بروز پانکراتیت متعاقب مصرف بیش از حد کلومیپرامین چندین مکانیسم پاتولوژیک وابسته به دارو باید در نظر گرفته شود. آسیب ایسکمیک پانکراس غیرمحمول است، زیرا فشار خون بیمار نه در قبل و نه در طی مدت بستری شدن پائین نبود. ممکن است اثر آنتی‌کولینرژیک که سبب سفت شدن (غلیظ شدن) ترشحات پانکراس و التهاب متعاقب آن گردیده است، مسؤوول باشد، زیرا چنین مکانیسمی قبلاً برای پانکراتیت همراه با مصرف ناگهانی و بیش از حد ضدافسردگی‌ها فرض شده است. مشاهده این که کلومیپرامین در ریه، کبد و طحال حیوانات آزمایشگاهی سبب ایجاد فسفولیپیدوزیس می‌شود، شک به احتمال پانکراتیت هایپرلیپیدمیک را برمی‌انگیزد ولی این تشخیص بوسیله آزمایشات سرمی اثبات نگردید. اثرات سمی مستقیم کلومیپرامین بر روی پانکراس محتمل می‌باشد زیرا عوامل ضدافسردگی و ضدجنون‌گشایی اوقات متعاقب تجویز دوزهای درمانی سبب آغاز پانکراتیت شده‌اند. مصرف بیش از حد کاربامازپین (داروی ضد تشنج که از نظر ساختمانی و

سوم، بیانگر بروز زودرس پانکراتیت می‌باشد. افزایش سطح لیپاز ممکن است همراه با کوله‌سیستیت، سنگ مجاری صفراوی، ترومبوز عروق مزانتریک و پارگی احشاء شکمی باشد که تمامی این موارد در بیمار ما رد شده است. انجام سونوگرافی و سی‌تی‌اسکن شکمی در حالیکه در بررسی پانکراتیت و عوارض همراه آن نظیر آبسه یا کیست کاذب مفید است ولی برای تشخیص پانکراتیت خیلی حساس نمی‌باشند. یک سی‌تی‌اسکن و یا سونوگرافی طبیعی پانکراس نمی‌تواند تشخیص پانکراتیت حاد را رد کند.

وجود پانکراتیت حاد شیمیایی همراه با تعداد روزافزونی از داروهای عامل آن، مسأله قابل توجهی است ولی ارتباط متقاعدکننده بین عوامل احتمالی صدمه‌زننده و بروز پانکراتیت حاد تنها در موارد اندکی گزارش شده است. از آنجایی که مراحل آسیب پاتولوژیک در پانکراتیت حاد وابسته به عوامل صدمه‌زننده نمی‌باشد، تمایز براساس پاتولوژی مشکل می‌باشد. چون تشخیص پانکراتیت حاد در روز سوم حاصل شده است، بایستی تمام داروهای قبلی را مشکوک فرض نمود. در بررسی رایانه‌ای منابع پزشکی در رابطه با رانیتیدین، میدان‌ولام و لورازپام که بیمار در طی ۳ روز

اگر چه نمی‌توانیم مکانیسم‌های دقیق پاتولوژیک پانکراتیت در بیمار مورد نظر را توضیح دهیم، ولی سرعت بروز و عدم حضور ایسکمی یا درگیری دیگر داروهای شناخته شده جهت ایجاد پانکراتیت، این نکته را مطرح می‌نماید که اثرات مستقیم سمی کلومیپرامین یا اثرات آنتی‌کولینرژیک همراه آن، می‌توانند بعنوان یک عامل محرک جهت بروز پانکراتیت عمل نمایند.

□ منبع

- 1 - Raymond J. Roberge, et al. "Acute Chemical Pancreatitis Associated with A Tricyclic Antidepressant (Clomipramine) Overdose". *Clinical Toxicology*, 32 (4), 425-429. 1994.

شیمیایی وابسته به ایمپیرامین و کلومیپرامین می‌باشد) با بروز پانکراتیت حاد شیمیایی همراه بوده است. مشاهده نقش گیرنده سروتونین در پاتوفیزیولوژی پانکراتیت ایجاد شده بوسیله سروتونین در موش‌های آزمایشگاهی، بیانگر این موضوع می‌باشد که داروهای سروتونینرژیک شبیه کلومیپرامین می‌توانند بصورت سینرژیک با دیگر فاکتورها سبب ایجاد پانکراتیت شوند. صرف نظر از مصرف گسترده داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای، در بررسی رایانه‌ای منابع ۳۰ سال گذشته هیچ گزارشی از پانکراتیت همراه با مصرف بیش از حد داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای بدست نیامد، بدین جهت، این عارضه ممکن است یک واقعه نادر باشد.